

SANDRA BEATRIZ MARION VALARINI

**ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE OITO ESQUEMAS TERAPÊUTICOS NA
ERRADICAÇÃO DO *Helicobacter pylori* DA MUCOSA GÁSTRICA.**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre. Curso de Pós-Graduação em Medicina, Área de Concentração em Clínica e Cirurgia do Trauma, pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Lorete Maria da Silva Kotze.

Curitiba

1999

SANDRA BEATRIZ MARION VALARINI

**ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE OITO ESQUEMAS TERAPÊUTICOS NA
ERRADICAÇÃO DO *Helicobacter pylori* DA MUCOSA GÁSTRICA.**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre. Curso de Pós-Graduação em Medicina, Área de Concentração em Clínica e Cirurgia do Trauma, pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Lorete Maria da Silva Kotze.

Curitiba

1999

A Deus, pela grandeza da vida.

Aos meus pais, *Aparecida* e *Idair*, por terem me ensinado o valor do trabalho, da honestidade e da igualdade entre os seres humanos.

Ao meu querido marido *Rubens*, porto sempre seguro.

Às minhas filhas, *Mariana* e *Ana Beatriz*, presentes divinos.

AGRADECIMENTOS

À Prof.^a Dr.^a Lorete Maria da Silva Kotze, pela criteriosa orientação e, principalmente, pelo incentivo.

À Dr.^a Rosemeri Baldin, pela análise dos exames histológicos.

Ao Dr. Sérgio Ossamu Ioshii pelo desprendimento em colaborar com as imagens microscópicas.

À Dr.^a Maria Angélica Gatti Pereira, Residente da Clínica Médica do Hospital Universitário Cajuru da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, pela dedicação e auxílio no preenchimento dos protocolos.

Ao Prof. Dr. Giocondo Villanova Artigas, Coordenador do Mestrado de Medicina, Concentração em Clínica e Cirurgia do Trauma, da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, exemplo de dedicação ao trabalho, à formação acadêmica e à pesquisa.

Ao Dr. Marcos Kleiner, pelos ensinamentos, pela amizade e confiança.

Ao Dr. Luiz Renato Teixeira de Freitas, pelo incentivo e apoio no início do aprendizado da endoscopia.

Ao Dr. Júlio César Pisani, pelos ensinamentos e desprendida amizade.

Ao Dr. Luiz Salim Emed, Diretor do Hospital Universitário Cajuru da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, pela confiança depositada no meu trabalho.

Ao Professor Ari Sabbag, meu agradecimento pela realização das análises estatísticas.

Aos Funcionários da Biblioteca do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná e da Biblioteca Central da Pontifícia Universidade Católica, pelo auxílio na compilação das referências bibliográficas.

Ao Professor Ângelo Edval Roman, pela valiosa colaboração na editoração e revisão ortográfica.

À Prof.^a Dr.^a Maria de Lourdes Biondo Simões, pela colaboração na revisão final.

Aos Laboratórios farmacêuticos que gentilmente doaram os medicamentos utilizados pelos pacientes.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	vii
LISTA DE FIGURAS.....	ix
RESUMO.....	x
ABSTRACT.....	xi
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	4
2.1 HISTÓRICO.....	5
2.2 CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS.....	8
2.3 EPIDEMIOLOGIA.....	9
2.4 PATOGÊNESE.....	11
2.5 DOENÇAS ASSOCIADAS À INFECÇÃO POR <i>Helicobacter pylori</i>	17
2.6 DIAGNÓSTICO.....	23
2.7 TRATAMENTO.....	30
3 OBJETIVOS.....	47
4 MÉTODO.....	49
5 RESULTADOS.....	57
6 DISCUSSÃO.....	66
7 CONCLUSÃO.....	90
ANEXOS.....	93
REFERÊNCIAS	97

LISTA DE ABREVIATURAS

AMO	- Amoxicilina
AZI	- Azitromicina
<i>cagA</i>	- <i>cytotoxin- associated gene A</i>
CIM	- Cimetidina
CIP	- Ciprofloxacina
Cp	- comprimido
CLA	- Claritromicina
DNA	- Ácido desoxirribonucléico
DNU	- Dispepsia não ulcerosa
dp	- Desvio padrão
dtd	- Duas tomadas ao dia
DUP	- Doença ulcerosa péptica
ELISA	- <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
FUR	- Furazolidona
G	- grama/s
GCA	- Gastrite crônica ativa
HE	- Hematoxilina-Eosina
<i>Hp</i>	- <i>Helicobacter pylori</i>
IBP	- Inibidor de bomba de prótons
IgA	- Imunoglobulina A
IgG	- Imunoglobulina G
KDa	- KiloDaltons

LAN	- Lanzoprazol
MALT	- <i>Mucosa-associated lymphoid tissue</i>
MET	- Metronidazol
Mg	- miligrama/s
NIH	- <i>National Institutes of Health</i>
OME	- Omeprazol
PCR	- <i>Polymerase chain reaction</i>
<i>Pic</i>	- <i>promote the induction of cytokines</i>
Qtd	- quatro tomadas ao dia
RAN	- Ranitidina
SCB	- Subcitrato de bismuto coloidal
SNB	- Subnitrato de bismuto coloidal
SSB	- Subsalicilato de bismuto coloidal
TET	- Tetraciclina
TIN	- Tinidazol
Tox	- toxina
Ttd	- três tomadas ao dia
VacA	- <i>vacuolating cytotoxin A</i>
Vs	- <i>versus</i>

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 : Fotomicrografia de mucosa gástrica corada pelo HE.

FIGURA 2 : Fotomicrografia de fovéola gástrica corada pela carbolfuccina.

FIGURA 3 : Fotomicrografia de fovéola gástrica corada pelo Giemsa.

FIGURA 4 : Teste rápido da urease.

RESUMO

Aceita-se hoje que a maioria das gastrites, úlceras pépticas e provavelmente o câncer gástrico e o linfoma MALT, estejam associados à infecção pelo *Helicobacter pylori* (*Hp*). Estudos demonstram que a erradicação da bactéria leva à cura da úlcera péptica, diminuindo drasticamente sua recidiva. Inúmeros são os esquemas utilizados para erradicação desse microorganismo, variando desde o uso de drogas em monoterapia até a associação de dois, três ou quatro medicamentos. O objetivo do presente trabalho foi avaliar qual o esquema terapêutico mais eficaz na erradicação do *Hp*, e com menor incidência de efeitos colaterais. Foram selecionados pacientes dispépticos, com alterações endoscópicas, *Hp* positivos à histologia, submetidos, aleatoriamente, a oito esquemas terapêuticos com sais de bismuto e/ou antimicrobianos e/ou inibidor de bomba de prótons. Os pacientes eram avaliados quanto à ocorrência de efeitos colaterais e, decorridos 30 a 90 dias do término do tratamento, submetidos a nova endoscopia digestiva alta com colheita de 6 fragmentos de biópsia, 3 do corpo e 3 do antro, para estudo histológico e teste da urease. Um dos testes positivos para a bactéria significava falência terapêutica. Cento e cinquenta e cinco pacientes voltaram para reavaliação. Destes, 10 (6,45%) interromperam o tratamento devido a graves efeitos colaterais e 35 (22,58%) apresentaram efeitos adversos menores. Outros 31 realizaram controle endoscópico fora do prazo estipulado, ou não tomaram a medicação corretamente e foram excluídos. Dos 116 pacientes avaliados quanto à erradicação, um total de 56 (48,28%) curaram a infecção pelo *Hp*. O esquema com maior taxa de erradicação foi o 7 (omeprazol + claritromicina + metronidazol : 83,33%), seguido do 8 (omeprazol + amoxicilina + metronidazol : 82,35%) e do 6 (omeprazol + claritromicina : 77,78%), não havendo diferença estatística entre os três. Nestes grupos, as taxas de efeitos colaterais foram, respectivamente, 63,64%, 19,05% e 33,33%, havendo diferença estatística entre o grupo 7 e 8 ($p = 0,0198$). Concluiu-se que o melhor esquema terapêutico e com menores índices de efeitos colaterais foi o grupo 8 (omeprazol + amoxicilina + metronidazol).

ABSTRACT

It is currently accepted that most gastritis, peptic ulcers, and probably gastric cancers and MALT lymphoma are related to *Helicobacter pylori* (*Hp*) infection. Studies have evidenced that the eradication of the bacterium leads to the cure of peptic ulcer and decreases dramatically its recurrence rate. Countless schemes are used to eradicate that microorganism, ranging from the use of a single drug to the association of two, three or four medications. The objective of this work was to identify the most efficient therapeutical scheme to eradicate *Hp* with the least incidence of side effects. Dyspeptic patients presenting endoscopic alterations and histologically positive to *Hp* were selected and submitted randomly to eight therapeutic schemes with bismuth salts and/or antimicrobial drugs and/or proton pump inhibitors. Patients were evaluated for side effects and 30 to 90 days after finishing the treatment submitted to a new high digestive tract endoscopy and removal of 6 biopsy specimens, 3 from the body and 3 from the antrum for histological examination and urease test. If one of those tests was positive for the bacterium, this meant therapeutic failure. One hundred and fifty-five patients returned for evaluation. Of those, 10 (6,45%) discontinued the treatment due to severe side effects and 35 (22.58%) presented minor undesirable side effects. Further 31 underwent endoscopic control out of the determined period or did not take the medication correctly, and were excluded. Of the 116 patients evaluated for eradication, a total of 56 (48.28%) were cured of the *Hp* infection. The scheme with the highest eradication rate was group 7 (omeprazole + clarithromycin + metronidazole : 83,33%), followed by group 8 (omeprazole + amoxicillin + metronidazole : 82.35%) and group 6 (omeprazole + clarithromycin : 77.78%), there being no statistically significant difference among the three. In those three groups the rate of side effects was, respectively, 63.64%, 19.05% and 33.33%, there being a statistically significant difference between groups 7 and 8 ($p = 0.0198$). The conclusion was that the best therapeutical scheme with the lowest rate of side effects was group 8 (omeprazole + amoxicillin + metronidazole).

1 INTRODUÇÃO

Desde que WARREN e MARSHALL (1983) confirmaram a colonização do estômago por uma bactéria, inicialmente denominada *Campylobacter pyloridis* e posteriormente *Helicobacter pylori* (*Hp*), ocorreu uma revolução na gastroenterologia. A partir de então, exaustivas pesquisas, em todas as áreas referentes a esse microorganismo, têm sido realizadas pela comunidade científica. Aceita-se hoje que o *Hp* seja a infecção crônica mais comum em humanos, com aproximadamente 50% da população mundial infectada (CHING et al., 1996; POUNDER, 1996; RUNE, 1996; WEEL et al., 1996). Estudos mostram que essa bactéria está implicada na gênese da maioria das gastrites, da doença ulcerosa péptica (DUP), em particular da úlcera duodenal, e do câncer gástrico, tanto o adenocarcinoma quanto o linfoma MALT (*Mucosa Associated Lymphoid Tissue*) (LAINE, 1993; CHEHTER et al., 1995; LAMBERT et al., 1995; BECHI et al., 1996; FAIGEL, et al., 1996; FORMAN, 1996; HATTORI e SUGIHARA, 1996; HULTEN et al., 1996; WATANABE, 1996; WEEL, 1996; PEURA, 1997a). Todos os pacientes infectados pelo *Hp* apresentam inflamação gástrica, porém a DUP e o câncer gástrico só ocorrem num subgrupo de indivíduos infectados (CHING et al., 1996). Provavelmente essa resposta

variável seja decorrente de características próprias da bactéria e do hospedeiro (DUNN, 1993; NIH, 1994; AXON, 1996).

Experiências clínicas demonstram que a erradicação do *Hp* leva à remissão e cura da DUP (GRAHAM et al., 1992; TYTGAT et al., 1993; CHEHTER et al., 1995; COELHO e CASTRO, 1995; WALSH e PETERSON, 1995; BLUM, 1996; HOPKINS et al., 1996). Grandes progressos têm sido feitos para otimizar a erradicação do microorganismo, usando-se combinações de inibidores da secreção ácida e agentes antimicrobianos, mas nenhum esquema terapêutico usado atualmente erradica o *Hp* em 100%, e alguns dos regimes utilizados apresentam índice de efeitos colaterais relativamente altos (NIH, 1994). A literatura é farta em estudos sobre o tratamento do *Hp*, demonstrando índices de erradicação, taxas de efeitos colaterais e níveis de resistência variáveis. Em nosso País, encontram-se, com frequência, dificuldades em se estabelecer qual a melhor combinação de antimicrobianos para erradicar o *Hp*, já que, na maioria das vezes, os medicamentos empregados são de alto custo, a compreensão dos pacientes quanto à posologia deixa a desejar, e as taxas de erradicação dos esquemas utilizados nem sempre é conhecida.

Este trabalho tem o propósito de discutir e fazer uma análise comparativa entre os principais esquemas terapêuticos citados na literatura mundial, avaliando os efeitos colaterais das drogas recomendadas.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 HISTÓRICO

A presença de bactérias espiraladas no estômago foi demonstrada, pela primeira vez, por BIZZOZERO (1893), que descreveu a presença de espiroquetas no epitélio gástrico de cães. SOLOMON (1896) fez a mesma observação analisando estômagos de ratos e gatos (*apud* DOOLEY, 1993). KRIENITZ (1906), num estudo em humanos, descreveu bactérias similares localizadas em material necrótico de carcinomas gástricos ulcerados, sugerindo serem comensais (*apud* DOOLEY, 1993). DOENGES (1938), num estudo de 242 estômagos humanos necropsiados, mostrou uma taxa de prevalência de 43% de organismos espiralados, porém não relacionou esses microrganismos a doenças gástricas. FREEDBERG e BARRON (1940), estudando 35 peças cirúrgicas, encontraram espiroquetas em 37%, sendo mais freqüentes nos casos de ulceração gástrica (benigna ou maligna) do que nos casos sem ulceração.

Não se sabia qual a importância ou participação desses microrganismos na doença gástrica humana. Acreditava-se que as espiroquetas fossem contaminantes introduzidos no estômago após ingestão do conteúdo oral. Essa

hipótese foi reforçada pelo trabalho de PALMER (1954) que estudou 1140 fragmentos de mucosa gástrica, corados pela hematoxilina-eosina (HE).

O interesse do estudo das bactérias gástricas na patogenia da doença ulcerosa renasceu com STEER e COLLIN-JONES (1975), que relataram a presença de bactérias Gram-negativas associadas a células gástricas secretoras de muco. No entanto, a tentativa de cultivar essas bactérias resultou no crescimento de *Pseudomonas aeruginosa*. Provavelmente os autores observaram realmente o *Hp* na mucosa gástrica, porém houve contaminação com *Pseudomonas aeruginosa*, a partir do endoscópio, nas amostras enviadas para cultura (*apud* DOOLEY, 1993).

Estudos mostrando a presença de bactérias no estômago tiveram pouca atenção, já que o ácido era tido como o principal fator responsável DUP.

WARREN e MARSHALL (1983) publicaram que metade dos pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta com biópsias gástricas apresentavam colonização bacteriana. Essa colonização era marcada pela presença de bacilos curvos em "S" e pela constância das alterações histológicas. Notaram também que as bactérias estavam intimamente associadas à superfície epitelial, dentro e entre as criptas gástricas, sendo de difícil observação pelo método da HE, porém facilmente observadas pelo método da prata de Warthin-Starry. Descreveram o achado histológico predominante de gastrite crônica ativa (GCA), ou seja, a presença de exsudato polimorfonuclear associado a aspectos

clássicos de gastrite crônica. Os achados histológicos estavam presentes em qualquer porção do estômago, porém foram vistos mais freqüentemente no antro. Na ausência de bactéria, as alterações histológicas eram raras. Os autores contestaram que essas bactérias fossem contaminação, já que a constante morfologia contrastava com bactérias heterogêneas, contaminantes, vistas em *debris* da superfície mucosa.

No mesmo artigo também são descritas as técnicas de cultura, aspecto morfológico e questiona-se a que gênero a bactéria pertence. O gênero mais próximo, *Campylobacter*, não se enquadrava exatamente nas características do microorganismo encontrado, pois este apresentava aproximadamente 5 flagelos e aquele um único flagelo polar em uma ou ambas as extremidades. Pela primeira vez foi sugerido que essas bactérias, causando gastrite, poderiam estar associadas a outras doenças, como a DUP e o câncer gástrico.

A bactéria foi rotulada inicialmente como "organismo semelhante ao *Campylobacter*" (*Campylobacter-like organisms*). A seguir, foi denominada *Campylobacter pyloridis*, *Campylobacter pylori* e, finalmente, foi reclassificada em novo gênero - *Helicobacter* - devido à forma helicoidal, da espécie *pylori* (GOODWIN et al., 1989).

Dava-se início a uma nova etapa na gastroenterologia.

2.2 CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS

O *Hp* é uma bactéria Gram-negativa e microaerófila (WARREN e MARSHALL, 1983; LEE, 1996; RUNE, 1996; WEEL, 1996). *In vitro*, cresce numa atmosfera contendo 5% de oxigênio, em ágar-sangue ou ágar-chocolate, a uma temperatura de 37° C, aparecendo como uma camada levemente transparente após 3 a 4 dias da semeadura (GOODWIN e WORSLEY, 1993; LEE, 1996). As colônias apresentam de 1 a 2 mm de diâmetro e os microorganismos cerca de 0-5µm de diâmetro por 2-5µm no comprimento, formato espiralado com aproximadamente 5 flagelos numa ou em ambas as extremidades (GOODWIN e WORSLEY, 1993). Em situações desfavoráveis, como culturas longas, privação de nitrogênio e carbono, na presença de antibióticos ou IBP, a bactéria pode assumir formato de cocos, não sendo definido se essas formas são viáveis, infectantes ou degenerativas (BENAÏSSA et al., 1996; CAVE, 1997).

O *Hp* produz grande quantidade de urease, que converte uréia em amônia e dióxido de carbono (CO₂). Além disso, produz uma série de outras enzimas, como catalases, oxidases, superóxido-desmutase, fosfolipase A₂ e C (GOODWIN e WORSLEY, 1993; QUEIROZ, 1995). Todas essas enzimas parecem desempenhar papéis essenciais na colonização do estômago e serão detalhadas na patogênese.

2.3 EPIDEMIOLOGIA

O *Hp* é uma bactéria de distribuição cosmopolita que naturalmente só infecta o homem, apesar de porcos, gatos e cães terem sido infectados experimentalmente (LEE, 1996). Pode ser encontrada colonizando o estômago ou em áreas de metaplasia gástrica no duodeno ou esôfago, além de poder estar presente na saliva, placa dentária e nas fezes (LAMBERT et al., 1995; LEE, 1994; LOGAN e HIRSCHL, 1996).

Provavelmente seja transmitida por contato pessoa a pessoa, seja por via oral-oral ou fecal-oral (LAMBERT et al., 1995; CAVE, 1997; XIA e TALLEY, 1997). A infecção, após ingestão voluntária de culturas de bactérias, como realizada por MARSHALL et al. (1985) e por MORRIS e NICHOLSON (1987), com desenvolvimento subsequente de gastrite crônica ativa, salienta a possibilidade desse modo de transmissão.

A soropositividade para o *Hp* aumenta com a idade. Nos países em desenvolvimento, a infecção ocorre numa fase precoce da vida, onde se observa que a maioria das crianças já se encontra infectada por volta dos 10 anos de idade (CAVE, 1997; XIA e TALLEY, 1997). A contaminação é facilitada pelo contato íntimo de membros da mesma família (MÉGRAUD, 1993; GRAHAM et al., 1994; LEE, 1996; LOGAN e HIRSCHL, 1996; MITCHELL et al., 1996). Condições sócio-econômicas desfavoráveis aumentam a chance de contaminação pelo *Hp* (MITCHELL et al., 1989; MÉGRAUD, 1993; NOGUEIRA

et al., 1993; GRAHAM et al., 1994; HULTEN et al., 1996; LEE, 1996; LOGAN e HIRSCHL, 1996, CAVE, 1997; PEURA, 1997a). A exposição precoce à bactéria pode aumentar as chances de desenvolvimento de câncer gástrico (LOGAN e HIRSCHL, 1996). No Brasil, em Minas Gerais, observou-se uma prevalência de infecção pelo *Hp* em 62,9% da população adulta, e em 30,5% das crianças (ROCHA et al., 1991).

Tem sido relatada a transmissão iatrogênica através de endoscopia digestiva alta (LANGENBERG et al., 1990), portanto, a desinfecção dos endoscópios deve ser cuidadosa.

Há um aumento da prevalência de infecção pelo *Hp* em gastroenterologistas (LOGAN e HIRSCHL, 1996; CAVE, 1997). MITCHELL et al.(1989) estudaram um grupo de endoscopistas, enfermeiras, clínicos e doadores de sangue, pareados quanto à idade. Verificaram que a incidência de infecção no grupo de gastroenterologistas foi significativamente maior que nos doadores de sangue (52% vs 21%), mostrando que aquela população está mais exposta à contaminação. Achados semelhantes foram obtidos no estudo de GOH et al. (1996), em que 32,9% dos endoscopistas e enfermeiras auxiliares estavam infectados, enquanto somente 11,3% do grupo controle apresentavam a bactéria.

Observa-se, no entanto, uma redução da prevalência de infecção de *Hp* nos países desenvolvidos. No Japão, a taxa de prevalência situa-se em torno de

80-90% para a população nascida antes de 1950, e de 20% para os nascidos entre 1970 e 1980 (MÉGRAUD, 1993). Um estudo conduzido na Alemanha por ROOSENDAAL et al. (1997) mostra um declínio da prevalência de *Hp* de 21% para 10% entre 1978 e 1993. Nesse estudo, foram determinados, pelo método ELISA, anticorpos IgG para *Hp* em 314 crianças e adolescentes, utilizando-se sangue estocado de 1978 e de 1993. Provavelmente, esta redução relaciona-se ao desenvolvimento econômico, que determina melhores condições de vida e de higiene.

Em metanálise realizada por XIA e TALLEY (1997), foi observada redução global da prevalência da infecção pelo *Hp*, tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento.

2.4 PATOGÊNESE

O sucesso do *Hp* como patógeno depende de **fatores de virulência** e de **mecanismos patogênicos**. Os fatores de virulência, como formato espiralado, motilidade, enzimas, proteínas de adaptação e adesinas permitem à bactéria sobreviver ao ambiente hostil. Os mecanismos patogênicos são aqueles que desintegram a barreira mucosa, tais como toxinas, mediadores da inflamação e mediadores que contribuem para a atividade ácido-péptica (DUNN, 1993; LAMBERT et al., 1995; QUEIROZ, 1995; LEE, 1996; MIEDERER e GRÜBEL, 1996).

O *Hp* é hábil em mover-se através do muco gástrico. Cepas-não-móveis são incapazes de colonizar o estômago (MOBLEY, 1997). A morfologia em forma de espiral e a presença dos flagelos conferem ao *Hp* tal capacidade, indo localizar-se na superfície da mucosa, em íntimo contato com as células de revestimento (QUEIROZ, 1995; CLYNE e DRUMM, 1996; LEE, 1996). Produz também proteases e outras enzimas mucolíticas, que facilitam a penetração no muco (LEE, 1996; SMOOT, 1997).

Inicialmente o *Hp* causa acloridria que dura em média 26 dias. Foi identificado uma proteína com peso molecular superior a 12-14 kd que inibe a secreção ácida das células parietais e pode explicar a acloridria transitória que colabora com a instalação da infecção (GOODWIN et al., 1986, DUNN, 1993).

A resistência do microorganismo à acidez gástrica tem sido atribuída a uma potente urease, com peso molecular de aproximadamente 550 kiloDaltons (kDa) (DUNN, 1993; QUEIROZ, 1995; MOBLEY, 1997; SMOOT, 1997). A urease secretada pelo *Hp* quebra a uréia fisiologicamente presente no muco gástrico, para formar amônia e dióxido de carbono. A amônia, então, reage com a água e forma íons de amônio, que neutralizam o ácido gástrico. Dessa forma, a bactéria fica protegida do ácido local, formando um microambiente ao seu redor (DUNN, 1993; QUEIROZ, 1995; LEE, 1996; MIEDERER e GRÜBEL, 1996). Tem sido demonstrado que a urease, além de ser responsável pela proteção da bactéria, pode produzir alterações morfológicas e funcionais no epitélio gástrico, incluindo aumento da difusão retrógrada dos íons H^+ e inativação do complemento

(QUEIROZ, 1995; MOBLEY, 1997; SMOOT, 1997). Além disso, a amônia produzida pela hidrólise da uréia pode induzir efeitos citotóxicos nas células epiteliais gástricas, e influenciar na progressão para o câncer gástrico. Segundo FIGURA e TABAQCHALI (1996), *Hp* isolado de pacientes com câncer gástrico apresenta maior atividade de urease que cepas de pacientes sem neoplasia.

In vivo, o *Hp* adere-se à célula epitelial gástrica secretora de muco, fechando as junções intercelulares. A adesão é mediada por adesinas da superfície da bactéria, que se ligam a receptores específicos da superfície epitelial, como os receptores fosfatidil-etanolamina e N-acetil-neuraminil-lactose (DUNN, 1993; QUEIROZ, 1995; LEE, 1996; SMOOT, 1997). A adesão do *Hp* à mucosa gástrica representa o passo final do processo de colonização gástrica.

O *Hp* produz outras enzimas, como a catalase, que hidrolisa o H_2O_2 em H_2O e O_2 , inibindo assim a formação de metabólitos reacionais de oxigênio, que destroem as bactérias através da peroxidação dos lipídeos e dessaturação das proteínas (DUNN, 1993; MOBLEY, 1997). Tanto a catalase quanto a superóxido-desmutase protegem a bactéria da atividade lítica dos macrófagos e neutrófilos polimorfonucleares, impedindo uma resposta eficaz do hospedeiro (QUEIROZ, 1995).

Uma vez adquirida a infecção pelo *Hp*, esta persiste através da vida, independente do poder da resposta imune do hospedeiro, demonstrado pelos altos títulos de anticorpos anti-*Hp*. Isso indica que o microorganismo é capaz de

fugir da resposta imune, possivelmente por diminuir a regulação do sistema imune e por prejudicar a habilidade dos fagócitos para matar a bactéria. O *Hp* apresenta um lipopolissacáride (LPS) diferente do habitual. Os LPS são substâncias que estimulam a ativação do complemento e produção de citocinas. O *Hp* produz um LPS com baixa atividade biológica, que se traduz em menor resposta imune (QUEIROZ, 1995). Além deste mecanismo, a bactéria permanece na superfície mucosa e não penetra no tecido, protegendo-se do ataque das células inflamatórias (DUNN, 1993).

A lesão tecidual causada pelo *Hp* resulta de vários mecanismos: adesão de neutrófilos à mucosa, produção de substâncias quimiotáticas e liberação de interleucina 8, além de mudanças da superfície mucosa devido à ação de fosfolipases, citotoxina vacuolizante e urease, produzidas pela bactéria (DUNN, 1993; LAMBERT et al., 1995). A indução da inflamação é a responsável pela lesão tecidual e parece ser o mecanismo mais importante como causador de doença gastroduodenal associada ao *Hp*.

Mudanças na superfície do epitélio gástrico podem também ser importantes. O microorganismo produz enzimas como a fosfolipase C, que reduz a hidrofobicidade da membrana celular (LEE, 1996). A fosfolipase A2 parece diminuir a hidrofobicidade da camada de muco gástrico, através da alteração do índice de lecitina lisolecitina (QUEIROZ, 1995).

O *Hp* produz toxinas vacuolizantes que promovem, *in vitro*, vacuolização citoplasmática de várias linhagens de células (DUNN, 1993; QUEIROZ, 1995; FIGURA e TABAQCHALI, 1996; LEE, 1996), além de inibir especificamente a proliferação celular da mucosa gástrica (RICCI et al., 1996). Vacúolos podem ser identificados na mucosa antral de pacientes dos quais são isoladas amostras toxigênicas da bactéria.

Essencialmente, todas as cepas de *Hp* possuem o gene *vacA*, mas somente metade secreta citotoxina (MOBLEY, 1997). Cepas que têm o fenotipo para a citotoxina são referidas como Tox+ (RICCI et al., 1996). No gene *vacA* há duas seqüências moduladoras (m1 e m2) e três sinalizadoras (s1a e s1b e s2). As cepas de *Hp* s1 e m1 são as que mais produzem citotoxina e, portanto, levam mais freqüentemente à úlcera duodenal. As cepas s2 e m2 produzem menos toxina e geralmente causam gastrite. Na presença de s1a, observa-se acentuado grau de inflamação na mucosa gástrica (SMOOT, 1997).

No início, pensou-se que o gene *cagA* era o codificador da citotoxina, mas ele codifica uma proteína, *CagA*, sem atividade citotóxica. Essa proteína está associada à inflamação da mucosa gástrica pela liberação de interleucina 8 (SMOOT, 1997). O gene *cagA* é formado por uma combinação de dois genes, designados *picA* e *picB* (*promote the induction of cytokines*). Cepas de *Hp* que possuem o gene *cagA*, ou expressam o produto genômico (*CagA*), aumentam o risco de desenvolvimento de úlcera duodenal ou gástrica (MOBLEY, 1997). Em contraste, o linfoma MALT não parece estar associado à presença do *CagA*.

(BLASER, 1994; FIGURA e TABAQCHALI, 1996). Anticorpos contra *CagA* têm sido detectados no soro de pacientes com DUP (ARNOLD e QUINA, 1996; CHING, 1996; LEE, 1996; WEEL et al., 1996). Isso talvez possa explicar porque nem todas as pessoas infectadas pelo *Hp* irão desenvolver DUP ou processos neoplásicos. Outra explicação é a capacidade da mucosa gástrica em reparar-se, aumentando a divisão celular nas zonas proliferativas, migrando para áreas injuriadas e recobrindo o local lesado (RICCI et al., 1996).

Os pacientes *Hp* positivos apresentam alterações na regulação da secreção de gastrina, o que tem sido considerado fator importante na gênese da úlcera duodenal (OLBE et al., 1996; OLBE e MALFERTHEINER, 1996). O aumento da gastrina pode ser de até três vezes nos pacientes portadores de *Hp* sem úlcera, e de até seis vezes nos com úlcera (ARNOLD e QUINA, 1996). Foi demonstrado que o número de células "D" e a concentração de somatostatina da mucosa antral encontram-se diminuídos em pacientes portadores da bactéria. Como a somatostatina regula negativamente a secreção de gastrina, este pode ser o motivo pelo qual se observa hipergastrinemia (OLBE et al., 1996; ARNOLD e QUINA, 1996; PEURA, 1997b). Também a amônia produzida pela bactéria aumenta o pH da camada mucosa que recobre o epitélio gástrico, interferindo, assim, na inibição normal da retroalimentação que o ácido intraluminal faz na liberação de gastrina (DUNN, 1993; OLBE e MALFERTHEINER, 1996; CALAM et al., 1997).

Após a adesão do *Hp* à mucosa gástrica, há uma quebra das junções intercelulares e ocorre uma resposta inflamatória aguda, com exsudato inflamatório neutrofílico e exsudação local. Existe liberação de toxinas bacterianas, que acabam por ativar o complemento, e uma vigorosa resposta inflamatória local e sistêmica. Nessa fase, usualmente há acloridria (POUNDER, 1996; MOBLEY, 1997). Numa fase mais avançada, ocorre processo inflamatório agudo mas, também, infiltrado de células inflamatórias crônicas (monomorfonucleares). Gradualmente, a resposta inflamatória diminui, mas nunca se resolve (FROMMER et al., 1988; TYTGAT, 1992; MÉGRAUD, 1993; FAIGEL et al., 1996).

2.5 DOENÇAS ASSOCIADAS À INFECÇÃO POR *Helicobacter pylori*

O resultado clínico da infecção pelo *Hp* varia amplamente, incluindo gastrite assintomática, DUP, adenocarcinoma gástrico e linfoma gástrico de células B (MALT). Fatores genéticos do hospedeiro, a cepa de *Hp*, co-fatores ambientais e a duração da infecção podem influenciar nesse resultado (GRAHAM et al. 1994; PEURA, 1997b).

A **gastrite associada ao *Hp*** afeta principalmente o antro. A característica histológica predominante é a presença de inflamação crônica, somada ao grau variado de exsudato neutrofílico. A presença de atrofia glandular, agregados linfóides e metaplasia intestinal são variáveis (TYTGAT, 1992; MÉGRAUD, 1993; BLUM, 1996; FAIGEL et al., 1996; STOLTE e EIDT, 1996). A bactéria não

coloniza áreas de metaplasia intestinal presentes no estômago, portanto está ausente nas gastrites atróficas severas (MÉGRAUD, 1993). A expressão da gastrite pelo *Hp* difere entre o corpo e o antro, sendo neste mais acentuada que naquele. TYTGAT (1994) refere que há forte associação entre a presença e a densidade de bactérias e o grau de inflamação da mucosa gástrica. Há inequívocas evidências de que a gastrite causada pelo *Hp* seja reversível após erradicação do microorganismo. A recuperação da mucosa, no entanto, pode levar até 12 meses (TYTGAT, 1994). A gastrite induzida pelo *Hp* é um importante fator de risco para o desenvolvimento de DUP. SIPPONEN et al. (apud BLUM, 1996) demonstraram que, num acompanhamento por 10 anos de pacientes com mucosa gástrica normal, nenhum caso de úlcera péptica foi verificado, enquanto que em indivíduos infectados com *Hp* e portadores de gastrite crônica, 23% dos homens e 13% das mulheres desenvolveram úlcera péptica.

A **DUP** é uma doença multifatorial, porém a infecção pelo *Hp* tem papel predominante na sua patogênese. A erradicação da bactéria leva à remissão da doença por longo prazo, ou à cura, mudando a história natural da afecção (PATCHETT et al., 1992; BLUM, 1996).

O *Hp* está presente em 70-90% dos casos de **úlcera gástrica** (LAINE, 1993; LEE, 1994; HUNT, 1997). Caracteristicamente, a ulceração gástrica está associada à pangastrite crônica. Frequentemente, observa-se atrofia da mucosa, que se inicia no antro e posteriormente atinge o corpo gástrico, e de áreas de

metaplasia intestinal. Devido à atrofia e perda glandular, segue-se a diminuição da produção de ácido e pepsina. Para o aparecimento da úlcera gástrica, observa-se lesão da camada de muco, mudança da hidrofobicidade da mucosa, e alteração dos mecanismos de defesa. Portanto, mesmo havendo menor quantidade de ácido, este pode quebrar os mecanismos de defesa da mucosa em áreas já instáveis (geralmente áreas de junções entre dois epitélios, p.ex. epitélio gástrico e metaplásico), desenvolvendo, assim, a ulceração (TYTGAT, 1992; TYTGAT, 1994; GRAHAM, 1995a).

A **úlcera duodenal** está associada ao *Hp* em 95-100% dos casos (GOODWIN et al., 1986; TYTGAT, 1993; LEE, 1994; HUNT, 1997). Essa afecção associa-se à gastrite, predominantemente antral, sendo, na maioria das vezes, crônica ativa (DOOLEY et al. 1988). Raramente verifica-se atrofia glandular. Como a mucosa oxíntica encontra-se preservada, a produção de ácido é normal ou aumentada (TYTGAT, 1994). Na presença de hipersecreção ácida, observa-se metaplasia gástrica no duodeno, provavelmente uma resposta à injúria (TYTGAT, 1994; ARNOLD e QUINA, 1996; OLBE e Malferttheiner, 1996). JOHNSTON et al.(1986) e ALMADA DE SOUZA (1997) observaram a presença de *Hp* colonizando áreas de metaplasia gástrica no duodeno. Obviamente, a invasão da metaplasia gástrica pela bactéria transforma essa área, que deveria ser de proteção, em região suscetível ao ácido. Segundo PEURA (1997b), a presença de *Hp* colonizando áreas de metaplasia gástrica duodenal aumenta o risco de ulceração em 50 vezes. A infecção pelo *Hp* também leva à alteração na homeostasia da secreção de gastrina-ácido clorídrico, além de diminuir

marcadamente o bicarbonato duodenal e a prostaglandina E2 (OLBE e Malferttheiner, 1996). Assim, a hipersecreção ácida, atuando em mucosa alterada e desprotegida, leva à duodenite e, por fim, à ulceração (TYTGAT, 1993; Arnold e Quina, 1996; Olbe e Malferttheiner, 1996). Estudos mostram que a erradicação do *Hp* previne a recidiva ulcerosa (Malferttheiner e Deltenre, 1994; TYTGAT, 1994), além de provavelmente reduzir as taxas de complicações (Vaira et al., 1997). Segundo Graham (1995a) e Peura (1997b), sem ácido, sem *Hp*, sem úlcera duodenal.

A Organização Mundial da Saúde estabeleceu que o *Hp* é um carcinógeno do grupo I (Hattori e Sugihara, 1996). Apesar disso, não é possível confirmar a relação causal que demonstre a redução da incidência do câncer quando se erradica a bactéria.

A evolução do câncer gástrico tipo intestinal foi descrita por Correa et al., (1976), que observaram a mucosa sofrendo alterações histopatológicas sucessivas antes da ocorrência do câncer. Pela clara associação do *Hp* com gastrite, não foi difícil implicá-lo na gênese da doença (Parsonnet, 1993; Hattori e Sugihara, 1996; Watanabe, 1996; Asaka et al., 1997). O papel do *Hp* na gênese do **câncer gástrico** vem de estudos epidemiológicos. Áreas com alta prevalência de infecção por *Hp* também têm alta prevalência de câncer gástrico (Nogueira et al., 1993; Parsonnet, 1993; NIH, 1994; Forman, 1996). Dados obtidos num estudo em Minas Gerais mostram uma prevalência da infecção pelo *Hp* em 82,5% dos pacientes com câncer gástrico (Nogueira et

al., 1993). Estudos recentes mostram que a infecção persistente pelo *Hp* causa gastrite, com sucessivas degenerações e regenerações do epitélio e acúmulo da proteína p53, aumentando, assim, a instabilidade genética e favorecendo o desenvolvimento do carcinoma (HIBI et al., 1997). Tem sido demonstrado que, quanto mais precoce for a aquisição do *Hp*, maiores as chances de desenvolvimento de câncer gástrico (GRAHAM et al., 1994).

Alguns possíveis mecanismos têm sido sugeridos para o envolvimento do *Hp* na carcinogênese gástrica: alteração na camada de muco, inibição da secreção de ácido ascórbico, geração de radicais livres, aumento da proliferação celular e mutação na mitogênese (LEE, 1994; BECHI et al., 1996; ASAKA et al., 1997).

Apesar das evidências de que a bactéria causa câncer gástrico, deve ser lembrado que outros fatores como dietas ricas em alimentos conservados em sal (devido à presença de nitratos), diminuição da ingestão de vitaminas C e E e fator racial também estão implicados na gênese do câncer (HUI e LAM, 1992; PARSONNET, 1993; GRAHAM et al., 1994; WALKER, et al., 1996; ASAKA et al., 1997).

O linfoma gástrico de baixo grau, denominado **linfoma MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*)**, é um tumor incomum com história natural indolente e restrito ao sítio de origem. Sua aparência morfológica é caracterizada por proeminente lesão linfoepitelial multifocal, mostrando denso

infiltrado de células centrocíticas na lâmina própria. Linfócitos B monoclonais são demonstrados por imunohistoquímica.

Forte associação tem sido sugerida entre linfoma MALT e *Hp*, encontrado em mais de 90% dos pacientes com essa doença (WALKER et al., 1996; THIEDE et al., 1997). Regressão do linfoma MALT após a erradicação do *Hp* foi relatada em pacientes que receberam terapia antimicrobiana (WOTHERSPOON et al., 1994; ROGGERO et al., 1995; SAVIO et al., 1996, THIEDE, et al., 1997).

Ponto controverso é se a infecção pelo *Hp* causa ou não **dispepsia-não-ulcerosa** (DNU). Os resultados dos estudos dessa associação são conflitantes (GOODWIN e WORSLEY, 1993; LAMBERT, 1993; TALLEY, 1993; TALLEY, 1994; KOZOL, 1996; TALLEY e HUNT, 1997). A dificuldade em avaliar essa associação está no fato de que a dispepsia é uma doença de apresentação heterogênea e os pacientes respondem facilmente ao uso de placebo.

Alguns estudos a favor da associação *Hp*-DNU referem que a presença da bactéria leva à alteração do esvaziamento gástrico, aumenta a produção de ácido, altera o epitélio e o muco gástrico e que, quando o microorganismo é erradicado, a DNU melhora, principalmente no acompanhamento a longo prazo (LAMBERT, 1993). Outros estudos mostram que a prevalência da bactéria é igual no grupo com e sem DNU, que o esvaziamento gástrico não é influenciado pela presença da infecção pelo *Hp* (CHANG et al., 1996) e que a infecção não

está associada a sintomas dispépticos específicos (GOODWIN et al., 1986; TALLEY, 1993; TALLEY e HUNT, 1997).

Nos últimos anos tem havido relatos da associação da infecção gástrica pelo *Hp* com várias doenças sistêmicas, como doença isquêmica cardíaca (MENDAL et al., 1994; MURRAY, et al., 1995; PATEL, et al., 1995; DELANEY et al., 1996; LIP et al., 1996; SCRAGG et al., 1996), acne rosácea (REBORA, et al., 1994; REBORA et al., 1995; PARISH e WITKOWSKI, 1995; KOLIBÁSOVÁ et al., 1996; BONAMIGO e BAKOS, 1997), fenômeno de Raynaud (PONZETTO, 1997), púrpura de Schönlein-Henoch (MACHET et al., 1997), urticária (BONAMIGO e BAKOS, 1997), retardo de crescimento (WEAVER, 1995; PERRI, et al., 1997), e doenças do tecido conjuntivo (SHOWJI et al., 1996). Há controvérsias se o *Hp* realmente determina doenças sistêmicas. GASBARRINI et al. (1997) e PONZETTO (1997) ressaltam que, pela resposta inflamatória crônica e imunológica, essas manifestações seriam possíveis.

2.6 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da infecção pelo *Hp* pode ser feito por técnicas invasivas ou não. Nas técnicas **invasivas**, a biópsia gástrica (geralmente do antro) é necessária. Os testes realizáveis são a cultura, o exame histológico, o teste

rápido da urease e a PCR (*Polymerase Chain Reaction*). Os exames **não invasivos** utilizam soro, saliva, fezes ou ar expirado. Os testes empregados são a sorologia, o teste respiratório com carbono marcado e a PCR. Esses testes podem ser usados para confirmar o diagnóstico inicial e a erradicação da bactéria após terapia ou para estudos epidemiológicos (BROWN e PEURA, 1993; MÉGRAUD, 1996).

A **cultura** é a técnica mais específica (*gold standard*) para diagnosticar a bactéria, porém a mais difícil de ser realizada devido às exigências próprias do cultivo do *Hp*. A sensibilidade do método pode ser prejudicada por problemas técnicos, como meio de transporte, condições de incubação e requer pessoas treinadas (BROWN e PEURA, 1993; MÉGRAUD, 1996). Permite testar a sensibilidade aos antimicrobianos, e é útil nas falências de tratamento, quando é possível avaliar a resistência do *Hp*. Assim, podem ser usados somente medicamentos onde a resistência não foi observada (RAUWS e Van der HULST, 1995; MÉGRAUD, 1997).

O **exame histológico**, método pelo qual o *Hp* foi inicialmente observado por WARREN (1983), apresenta sensibilidade de 93-99% e especificidade de 95-99% (BROWN e PEURA, 1993). A bactéria pode ser detectada usando-se várias colorações, como a hematoxilina-eosina (inicialmente não aprovada por WARREN), Gram, Warthin-Starry, Giemsa (Figura 3), corante fluorescente laranja-acridina, carbolfuccina (Figura 2) e outros (ROCHA et al., 1989). A

vantagem da histologia é que, além de identificar a bactéria, pode-se analisar o grau de inflamação da mucosa gástrica (MÉGRAUD, 1997).

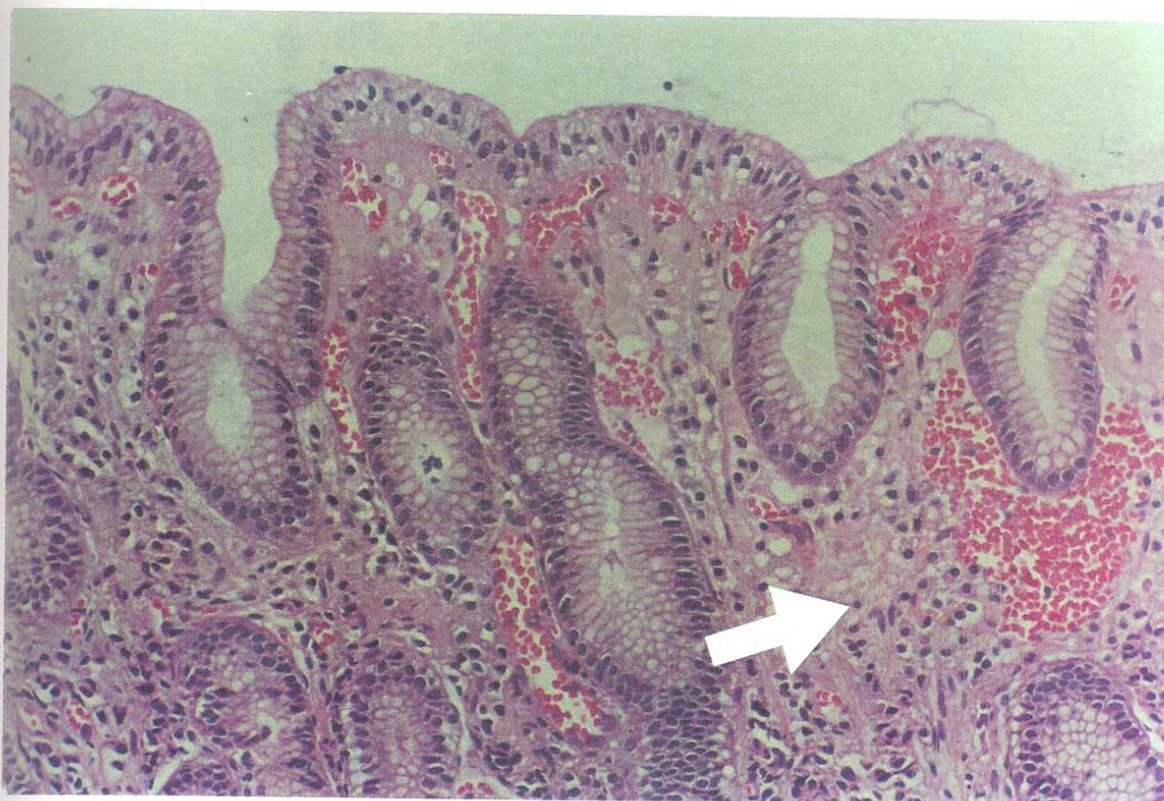


FIGURA 1 : Fotomicrografia de mucosa gástrica com infiltrado linfoplasmocitário na lâmina própria, associado a edema e extravasamento de hemácias. Epitélio foveolar discretamente regenerativo (HE, 200 x).

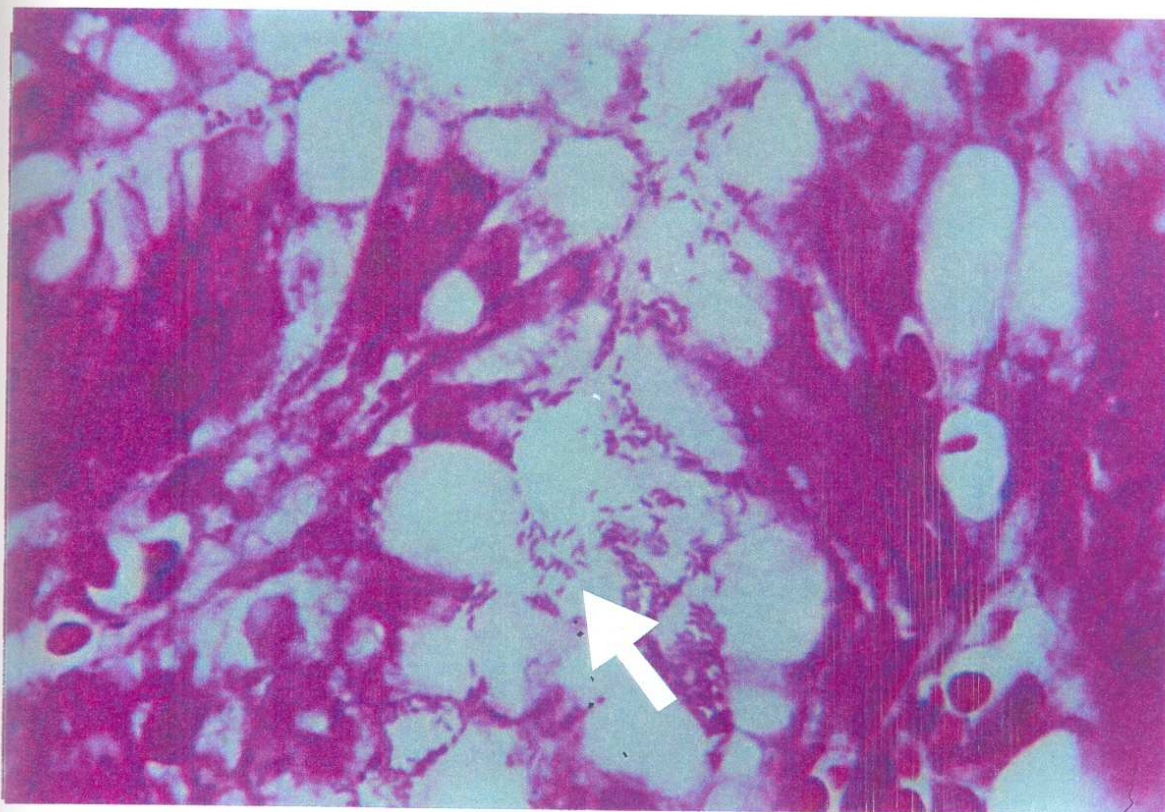


FIGURA 2 : Fotomicrografia de fovéola gástrica contendo grande quantidade de *Hp* no interior do muco, corado em púrpura (carbolfuccina, 1000 x)



FIGURA 3 : Fotomicrografia de fovéola gástrica contendo moderada quantidade de *Hp* no ápice das células epiteliais e no interior do muco gástrico (Giemsa, 1000 x)

O **teste rápido da urease** é de fácil execução e proporciona resultado praticamente imediato, com sensibilidade de aproximadamente 70-90% e especificidade de 93-98% (MÉGRAUD, 1997). O fragmento de biópsia é

colocado numa solução contendo uréia e um indicador de pH colorido. Se o *Hp* estiver presente, há conversão da uréia pela urease em amônia e dióxido de carbono, que resulta num aumento do pH e mudança da cor da solução do amarelo para o púrpura (LEHN e MÉGRAUD, 1996; MÉGRAUD, 1996) (Figura 4).



FIGURA 4 : Teste rápido da urease. Na presença de *Hp*, ocorre alcalinização do ágar e mudança da coloração amarela para púrpura.

A **sorologia** pode ser aplicada utilizando-se soro, saliva ou suco gástrico (GOODWIN et al., 1986) . Pode ser realizada através do método ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*), hemaglutinação e *Western blotting*. Mensuram-se as frações IgG e IgA . Os títulos de IgM são similares em pacientes positivos ou negativos para a bactéria (GOODWIN et al., 1986). Esse teste é útil para estudos epidemiológicos, porém para controle de erradicação

não é adequado, já que mudanças sorológicas levam pelo menos 6 meses para ocorrer (BROWN e PEURA, 1993; MÉGRAUD, 1996). Os testes sorológicos podem ser utilizados na detecção de anticorpos contra marcadores de virulência como o *CagA*, que está ligado à úlcera péptica e ao câncer gástrico (LEHN e MÉGRAUD, 1996). Pouco é sabido a respeito da formação de anticorpos na infecção recente pelo *Hp*.

O **teste respiratório com carbono marcado** consiste em dar ao paciente uma dose oral de uréia marcada com carbono 13 ou 14 (o carbono 13 tem a vantagem de não ser radioativo). Se a bactéria estiver presente, a uréia é quebrada pela urease em amônia e dióxido de carbono, detectado no ar expirado do paciente, utilizando-se um espectrômetro de massa (no caso do C^{13}) ou um cintilógrafo (para o C^{14}). É um teste fácil de ser realizado, não-invasivo, altamente sensível e específico. Tem sido referido como de escolha para controle de erradicação (BROWN e PEURA, 1993; LEHN e MÉGRAUD, 1996; MÉGRAUD, 1996; MÉGRAUD, 1997; PEURA, 1997a). O uso desse teste é limitado pelo alto custo dos espectrômetros de massa ou cintilógrafos (LEHN e MÉGRAUD, 1996).

Na técnica **PCR**, uma área específica do DNA do *Hp* é ampliado. Fornece diagnóstico rápido (cerca de 1 dia) com alta sensibilidade e especificidade (MÉGRAUD, 1996; MÉGRAUD, 1997). Pode ser feita a partir das fezes, placenta, saliva, úlceras da cavidade oral, bile ou fragmentos de biópsias gástricas (LEHN e MÉGRAUD, 1996; LOGAN e HIRSCHL, 1996). A PCR pode

O número de indicações definidas ou potenciais para erradicação do *Hp* tem aumentado com o tempo. Na Conferência de Consenso do NIH (*National Institutes of Health*), indicou-se tratar pacientes infectados com *Hp*, quando com DUP, independentemente se na apresentação inicial da doença ou se na recorrência, naqueles que receberam tratamento de manutenção com agente anti-secretor e que tenham história de doença refratária ou complicada (NIH, 1994). No Consenso de Maastricht foi definido que a terapia para *Hp* é “fortemente recomendada”, com evidências “inequívocas”, para a DUP e o linfoma MALT e com evidências “suportivas” para a gastrite com anormalidades severas e após ressecção do câncer. Não está formalmente indicado tratamento para *Hp* na DNU, na prevenção do câncer gástrico, na doença péptica relacionada a anti-inflamatórios não esteróides e na doença do refluxo gastroesofágico (LEE e O’MORAIN, 1997).

A terapia para **erradicação** do *Hp* passa por alguns desafios. A bactéria reside sob a camada de muco, num meio altamente ácido. É sensível a uma série de antibióticos *in vitro*, incluindo macrolídeos, β lactâmicos, tetraciclina, nitroimidazóis, rifampicina, gentamicina, nitrofurantoína e algumas quinolonas (HUNT, 1997). Já, a monoterapia, *in vivo*, raramente consegue erradicar o microorganismo. A bactéria é capaz de desenvolver resistência a nitroimidazóis e a macrolídeos. Certos antibióticos têm ação menos efetiva em pH baixo. Por esse motivo, associações de antimicrobianos com inibidores da secreção ácida, especialmente inibidores da bomba de prótons (IBP), são os medicamentos mais efetivos para tratamento da bactéria (GLUPCZYNSKI e BURETTE, 1990;

MARSHALL, 1993; WALSH e PETERSON, 1995; AXON, 1996). É possível também ocorrer redução da eficácia dos antimicrobianos quando o paciente é tabagista, idoso ou com mucosa gástrica gravemente inflamada (RAUWS e Van der HULST, 1995; WALSH e PETERSON, 1995).

Para RAUWS e *Van der HULST* (1995), o antimicrobiano ideal deveria ter um espectro microbiano limitado, ser estável e ativo em pH ácido e pH neutro (abaixo da camada de muco), alcançar a mucosa gástrica na forma ativa e penetrar na camada de muco, seja do lúmen ou da lâmina própria. De modo prático, a combinação ideal deveria ter poucos medicamentos, posologia fácil, altos índices de cura, poucos efeitos colaterais e custo acessível.

Pode-se dividir os antimicrobianos utilizados na erradicação do *Hp* em dois grupos:

a) agentes que inibem o *Hp*, sem promover resistência bacteriana após tratamento (Quadro 1).

b) agentes que inibem o *Hp*, com ocorrência de resistência bacteriana após tratamento (Quadro 2).

QUADRO 1 : AGENTES QUE INIBEM O *Hp* E NÃO PROMOVEM RESISTÊNCIA APÓS TRATAMENTO*

Drogas	Índice de cura como agente único	Posologia
Subcitrato de bismuto	10-40 %	480mg/dia
Subsalicilato de bismuto	5-10 %	2 cp 4 vezes/dia
Amoxicilina	15 %	1,5-2,0g/dia
Tetraciclina	5 %	2,0g/dia
Doxiciclina	5 %	200mg/dia
Furazolidona	20-40 %	300-400mg/dia
Nitrofurantoína	10-15 %	300-400mg/dia

* Adaptado de MARSHALL (1993).

QUADRO 2 : AGENTES QUE INIBEM O *Hp* COM OCORRÊNCIA DE RESISTÊNCIA APÓS TRATAMENTO*

Drogas	Índice de cura como agente único	Posologia
Metronidazol	5%	750mg -1,5g/dia
Tinidazol	5%	1,0g/dia
Eritromicina	15%	2,0g/dia
Claritromicina	40-60%	500mg-1,5g/dia
Ciprofloxacina	10%	500mg/dia
Azitromicina	?	500mg/dia

* Adaptado de MARSHALL (1993).

Historicamente, o primeiro medicamento utilizado isoladamente foi o subcitrato de bismuto coloidal. MARTIN et al., em 1981, demonstraram que pacientes com úlcera péptica tratados com bismuto apresentavam recidiva

significativamente menor que os pacientes tratados com bloqueador H₂. Sabe-se, hoje, que esse achado deve-se, em parte, ao efeito bactericida dessa droga (*apud* COELHO e CASTRO, 1995).

Os **sais de bismuto** são drogas de ação tópica que se precipitam na camada de muco em torno do *Hp*. Causam lise da parede da bactéria próximo à superfície gástrica e podem prevenir a adesão da bactéria ao epitélio gástrico, ou inibir a ação de suas enzimas. A concentração de bismuto é máxima 2 horas após a ingestão de cada dose. Devido sua meia vida curta no muco gástrico, devem ser administrados com frequência. O principal efeito colateral é a neurotoxicidade. Erradicam o *Hp*, quando utilizados isoladamente, em menos de 40% dos casos. Por esse motivo, são geralmente utilizados em combinação com outros antimicrobianos (GORBACH, 1990; MARSHALL, 1993; CHEHTER et al., 1995; WALSH e PETERSON, 1995).

A **amoxicilina** age inibindo a síntese da parede da bactéria. Apresenta efeito tópico ou intraluminal. É ativamente secretada do sangue para dentro do suco gástrico e é estável em meio ácido, porém mais ativa em pH neutro. O *Hp* é sensível à amoxicilina *in vitro*, porém a droga usada *in vivo*, isoladamente, tem resultados desapontadores, não ultrapassando 20% de erradicação. Os efeitos colaterais mais comuns são diarreia, reação alérgica, e o mais temível, a colite pseudomembranosa. A associação com metronidazol parece evitar essa grave complicação (MARSHALL, 1993; CHEHTER et al., 1995; WALSH e PETERSON, 1995).

A **tetraciclina** inibe a síntese protéica do *Hp*. Tem ação tópica e intraluminal como a amoxicilina. É estável e ativa em pH ácido, e atinge altas concentrações na mucosa, ultrapassando a concentração inibitória mínima do *Hp* por várias horas. É de baixo custo, porém, isoladamente, é desapontadora na erradicação do *Hp*. Não deve ser utilizada em gestantes ou crianças, por causar lesão nos dentes. A **doxiciclina** é uma tetraciclina excretada na bile e, portanto, útil em pacientes com gastrectomia a Billroth II, se portadores de *Hp* (MARSHALL, 1993).

A **furazolidona** e as **nitrofurantoínas** apresentam boa atividade *in vivo* e *in vitro* contra o *Hp* e exercem ação tópica na mucosa gástrica. Têm boa capacidade supressora, permitindo sua utilização como antimicrobiano luminal, e suplementam a ação do bismuto, tetraciclina e amoxicilina (MARSHALL, 1993; CHEHTER et al., 1995).

O **metronidazol**, considerado suporte da terapia tríplice, é ativamente secretado dentro do suco gástrico e na saliva. Apresenta meia vida de 8-12 horas e sua atividade é relativamente independente do pH. É ativo *in vitro* e pouco efetivo isoladamente. Organismos mutantes, com atividade nitrorredutase defectiva, são resistentes ao metronidazol. Nos países em desenvolvimento, onde esta droga é usada com freqüência para tratamento de amebíase, giardíase ou tricomoníase, observam-se altos índices de resistência (10-80%). É o caso do Brasil, onde QUEIROZ et al. (1993) constataram que 65% das cepas de *Hp* eram resistentes ao metronidazol. Os efeitos colaterais mais importantes

são rubor, sintomas gastrointestinais e neurológicos. O **tinidazol** apresenta as mesmas propriedades e efeitos colaterais do metronidazol (MARSHALL, 1993; CHEHTER et al., 1995).

A **eritromicina** encontra-se disponível sob a forma de estearato, etinilsuccinato e estolato. A ação da eritromicina é marcadamente reduzida em pH ácido. Estudos mostram que, isoladamente, é inefetiva para erradicar o *Hp* (GLUPCZYNSKI e BURETTE, 1990). Como a doxiciclina, também é excretada na bile. A eritromicina aumenta a motilidade intestinal, por estimular os receptores da motilina no estômago. É comum haver efeitos colaterais como cólica abdominal, dor epigástrica, náuseas e diarreia (MARSHALL, 1993; CHEHTER et al., 1995).

A **claritromicina** é um macrolídeo que inibe a síntese protéica da bactéria. Sua ação é semelhante à eritromicina, porém é mais estável em pH ácido, melhor absorvida e mais efetiva contra o *Hp*. Quando a droga é metabolizada, transforma-se em um metabólito também ativo. Resistência à claritromicina ocorre em até 10% dos casos, provavelmente devido às alterações cromossômicas plasmídeo-mediadas (GLUPCZYNSKI e BURETTE, 1990). É a droga que, quando usada isoladamente, apresenta os mais altos índices de erradicação (40-60%). Os principais efeitos colaterais são alteração do paladar e gosto desagradável na boca. É medicamento de alto custo (MARSHALL, 1993; CHEHTER et al., 1995; WALSH e PETERSON, 1995).

A **azitromicina** apresenta boa estabilidade em ácido e alta concentração no tecido gástrico e no muco, persistindo sua ação por até 5 dias após ingestão de dose única da droga. A tomada do medicamento junto com as refeições diminui a absorção em 50%. A ocorrência de resistência é freqüente. O efeito colateral mais observado é diarreia (GLUPCZYNSKI e BURRETE, 1990; MARSHALL, 1993; CHEHTER et al., 1995; BERTONI et al., 1996).

As **quinolonas** inibem o *Hp in vitro*, mas têm pouco êxito quando usadas *in vivo*. A ocorrência de resistência é comum (GLUPCZYNSKI e BURRETE, 1990). Pode haver modificação na DNA-girase, a enzima alvo das quinolonas, ou modificações nas proteínas da membrana externa do *Hp*, tornando impossível a penetração da droga. As terapias combinadas com quinolonas são caras e não aumentam a eficácia (GLUPCZYNSKI e BURETTE, 1990; MARSHALL, 1993). Outro argumento contra o uso das quinolonas no tratamento do *Hp* é o fato desses antibióticos ligarem-se a cátions, formando complexos inativos no lúmen intestinal. Nesse caso, há redução da absorção na presença de antiácidos contendo magnésio e alumínio.

Os **inibidores de bomba de prótons (IBP)**, por sua vez, têm alguma ação direta contra o *Hp in vitro*, porém *in vivo* somente suprimem a bactéria, sem erradicá-la. Seu melhor efeito é aumentar o pH intragástrico, otimizando o efeito dos antimicrobianos administrados concomitantemente (WALSH e PETERSON, 1995; FUKUDA, 1996; HUNT, 1997).

As drogas para erradicação do *Hp* podem ser utilizadas em monoterapia, terapia dupla, tríplice ou quádrupla, de acordo com o número de medicamentos usados. No entanto, GRAHAM (1995b) afirma que drogas como bloqueadores H2 não devem ser contabilizadas quando fizerem parte do esquema terapêutico. Para esse autor, a co-administração desses medicamentos não altera os resultados, pois não apresentam efeitos sobre a bactéria. YANG et al. (1996) e SACCÀ et al. (1996) não concordam com essa afirmativa. Relatam que esquemas tríplices com IBP ou bloqueador H2 (ranitidina) apresentam as mesmas taxas de erradicação.

Devido à complexidade dos tratamentos usados, optou-se por esquematizá-los (Quadros 3 a 10).

QUADRO 3 : MONOTERAPIA

Autor	Ano	Número de Pacientes	Esquema Terapêutico	Erradicação
MARSHALL et al.	1988	22	SCB 480mg/dia – 60d	27%
LANZA et al.	1989	10	SSB 525mg/qtd - 21d	70%
EBERHARDT e KASPER	1990	22	SSB 600mg/ttd - 30d	75%

QUADRO 4 : TERAPIA DUPLA ASSOCIANDO BISMUTO A ANTIMICROBIANO

Autor	Ano	Número de Pacientes	Esquema Terapêutico	Erradicação
MARSHALL et al.	1988	27	SCB 480mg/d (60d) + TIN 1,0g/d(10d)	74%
LAZZARONI et al.	1996	21	SCB 480mg/d (30d) + MET 750mg/d (7d)	81%

QUADRO 5 : TERAPIA DUPLA ASSOCIANDO OMEPRAZOL E AMOXICILINA

Autor	Ano	Número de Pacientes	Esquema terapêutico	Erradicação
LABENZ et al.	1993	19	OME 40mg/d+ AMO 2g/d –14d	78,9%
LABENZ et al.	1994	30	OME 40mg/d+ AMO 2g/d –14d	83,0%
BAYERDÖRFFER et al.	1994	134	OME 120mg/d+ AMO 2,25g/d-14d	96,0%
GRAHAM et al.	1995	29	OME 40mg/d+ AMO 3g/d –14d	36,6%
GRAHAM et al.	1995	30	OME 40mg/d+ AMO 1,5g/d -14d	24,0%
BERTONI et al.	1996	44	OME 40mg/d+ AMO 3g/d – 14d	59,1%
SUNG et al.	1996	52	OME 40mg/d+ AMO 2g/d -14d	76.9%
PIERAMICO et al.	1997	58	OME 40mg/d + AMO 2g/d – 14 d	53%

QUADRO 6: TERAPIA DUPLA. OUTRAS COMBINAÇÕES

Autor	Ano	Número de Pacientes	Esquema Terapêutico	Erradicação
CASELLI et al.	1996	50	OME 40mg/d - 7d + AZI 500mg/d - 3d	58%
CASELLI et al.	1996	50	OME 80mg/d - 7d + AZI 500mg/d - 3d	88%
VEENENDAAL et al.	1996	25	OME 40mg/d + CLA 1,5g/d - 14d	64%
LAZZARONI et al.	1997	80	CLA 500mg/d + MET 1g/d-14d+RAN 300mg/noite-30d	85%
LIND et al.	1997	449(*)	CLA 1g/d + AMO 2g/d - 7d.	25%
LIND et al.	1997	449(*)	CLA 500mg/d + MET 800mg/d	72%

(*) total de pacientes testados nos diversos esquemas terapêuticos

QUADRO 7 : TERAPIA TRÍPLICE ASSOCIANDO BISMUTO A DOIS ANTIMICROBIANOS

Autor	Ano	Número De Pacientes	Esquema terapêutico	Erradicação
GRAHAM et al.	1992	62	SSB 151mg (5-8cp/d) + TET 2g/d + MET 750mg/d -14d	89,0%
LABENZ et al.	1993	19	SSB 1,8g/d + MET 1,2g/d + TET 2,0g/d + RAN 300mg/d - 14d	84,2%
BORODY et al.	1994b	110	SCB 540mg/d + TET 1,25g/d + MET 1,0g/d - 12 d	89,0%
Di MARIO et al.	1996a	63	SCB 480mg/d (14d) + MET 1g/d (7d) + AZI 500mg/d (3d)	58,9%
LIU et al.	1996	30	SCB 400mg/d + CLA 500mg/d + FUR 200mg/d - 7d	90,0%
SUNG et al.	1996	43	SCB 480mg/d + TET 2g/d + MET 1,2g/d -7d	83,7%
TEFERA et al.	1996	45	SNB 600mg/d + TET 2g/d + MET 1,2g/d -10d + RAN 600mg/d -30d	96,0%
LERANG et al.	1997a	78	SCB 480mg/d + CLA 500mg/d + MET 800mg/d -10d	95,0%
LERANG et al.	1997b	54	SNB 300mg/d + TET 2g/d + MET 800mg/d -14d	91,0%

QUADRO 8 : ESQUEMA TRÍPLICE ASSOCIANDO INIBIDOR DE BOMBA DE PRÓTONS A DOIS ANTIMICROBIANOS

Autor	Ano	Número de Pacientes	Esquema Terapêutico	Erradicação
BAZZOLI et al.	1994a	65	OME 20mg/d + CLA 500mg/d + TIN 1g/d - 7d	95,4%
BAZZOLI et al.	1994b	60	OME 20mg/d + CLA 500mg/d+ TIN 1g/d - 7d	93,2%
BERTONI et al.	1996	48	OME 40mg/d + AMO 2g/d (14d) + AZI 500mg/d -3d	91,6%
BIANCHI PORRO et al.	1996	86	OME 20mg/d (30d) + AMO 3g/d MET 1gr/d -14d	90,0%
Di MARIO et al.	1996a	69	OME 40mg/d (14d) + MET 1g/d (7d) + AZI 500mg/d (3d)	72,3%
DRESNER et al.	1996	17	OME 40mg/d + SSB qtd -30d + CIP 1 g/d -14d	76,0%
LIU et al.	1996	27	LAN 30mg/d + CLA 500mg/d + FUR 200mg/d - 7d	92,6%
VEENENDAAL et al.	1996	25	OME 20mg/dtd + CLA 500mg/ttd+ MET 500mg/ttd - 14d	96,0%
CHEY et al.	1997	47	LAN 60mg/d + CLA 1g/d + MET 1g/d - 7d	87,0%
LAZZARONI et al.	1997	40	LAN 30mg/d - 30d + CLA 500mg/d+ MET 1g/d -14d	90,0%
LERANG et al.	1997b	77	OME 40mg/d + AMO 1,5g/d + MET 800mg/d -10d	91,0%
LERANG et al.	1997a	76	OME 40mg/d + CLA 500mg/d + MET 800mg/d-10d	95,0%
LERANG et al.	1997a	46	OME 40mg/d+ AMO 1,5g/d + MET 800mg/d -14d	96,0%
LIND et al.	1997	449(*)	OME 40mg/d + CLA 1g/d+ AMO 2/d - 7d	95,0%
LIND et al.	1997	449(*)	OME 40 mg/d + CLA 500mg/d + MET 800mg/d - 7d	91,0%
PIERAMICO et al.	1997	93	OME 40mg/d + AMO 2g/d + MET 1g/d - 7d	85,0%
PIERAMICO e al.	1997	96	OME 40mg/d + AMO 2g/d + CLA 1g/d - 7d	90,5%

infecção fúngica, *rash* cutâneo, mal estar e boca amarga (CHEHTER et al., 1995).

Vários fatores podem contribuir para o fracasso da erradicação da bactéria. Acredita-se que resistência bacteriana, a não obediência do paciente ao tratamento, a cepa e características do hospedeiro sejam os principais fatores.

A resistência da bactéria a certas drogas como é o caso dos nitroimidazóis e macrolídeos varia de país a país (GLUPCZYNSKI e BURETTE, 1990). Na França, cepas testadas em laboratório revelaram resistência de 60% ao metronidazol e tinidazol, e de 9,8% à claritromicina (MÉGRAUD et al., 1994; RAUWS e Van der HULST, 1995). KIST et al. (1997), na Alemanha, observaram 31,9% das cepas resistentes ao metronidazol e 2,1% à claritromicina. Na Holanda, BECX (*apud* GLUPCZYNSKI e BURETTE, 1990) detectou que 14,4% das mulheres e 2,2% dos homens eram resistentes ao metronidazol. Isso deveu-se ao fato de as mulheres terem usado esse composto anteriormente em infecções ginecológicas. Igualmente, CHING et al. (1996), em Hong Kong, relataram resistência em 53,5% das cepas de *Hp*, havendo um predomínio nas mulheres (73% vs 38%). No Zaire, 80% da população infectada pelo *Hp* apresenta cepas resistentes ao metronidazol, pelo largo uso desse composto no tratamento das parasitoses intestinais (amebíase e giardíase) (GLUPCZYNSKI e BURETTE, 1990). No Brasil, QUEIROZ et al. (1993), relataram resistência ao metronidazol em 64,7% das cepas analisadas, não havendo diferença quanto ao

sexo dos pacientes. A resistência ao metronidazol depende, portanto, da exposição prévia ao composto (BORODY et al., 1994a).

Em geral, o sucesso do tratamento, quando o metronidazol é usado, é maior nas cepas sensíveis (89-100%) que nas resistentes (0-87%) (GRAHAM et al., 1996; SOLL, 1996). Apesar desse achado, GRAHAM et al. (1996) ressaltaram que, mesmo em locais onde a resistência é comum, pode-se obter bons resultados com o metronidazol associado a outros medicamentos. Foi o que ocorreu em experimento na cidade de Houston, onde aproximadamente 20-40% dos pacientes são resistentes, e mesmo assim a taxa de cura foi de 96%, quando se usou metronidazol associado a outros medicamentos. TEFERA (*apud* HUNT, 1997) concorda que regimes incluindo metronidazol são significativamente mais efetivos que os sem esse medicamento. Já LIND et al. (1997), encontraram que a resistência ao metronidazol e à claritromicina, associa-se a aumento na falência do tratamento.

Um problema é a resistência secundária quando nitroimidazóis e claritromicina são utilizados. GOODWIN et al. (1988) encontraram 17% de cepas de *Hp* resistentes ao tinidazol obtidas na coleta da primeira endoscopia. A taxa de resistência aumentou para 70% após terapia com esse medicamento associado à cimetidina. LERANG et al. (1997a) referiram uma resistência secundária ao metronidazol em 83%, e à claritromicina em 50%. O desenvolvimento de resistência dupla, consistindo de resistência ao metronidazol e claritromicina, pode resultar em grandes dificuldades de se

encontrar um segundo esquema de tratamento, caso a primeira combinação falhe. Especula-se se a resistência *in vitro* é um fenômeno instável, isto é, se cepas resistentes *in vitro* tornar-se-iam sensíveis *in vivo*, e se haveria sinergismo quando o metronidazol fosse associado a outras drogas, sobrepujando, assim, a resistência *in vitro* (LERANG et al., 1997a).

Outro fator para falência do tratamento se deve à compreensão e obediência ao esquema prescrito. Segundo RUNE (1994) e GRAHAM (1995b), se a aderência ao tratamento for pobre, os resultados também serão. Para MALFERTHEINER (1993), a taxa de erradicação reduz de 96% para 69% quando somente 60% da medicação é tomada. É obvio que, quanto maior for o número de tomadas diárias, o tempo de uso da medicação e o número de comprimidos a serem tomados, maior será a dificuldade de aderência ao tratamento. Os esquemas tríplexes com bismuto são os de posologia mais difícil de ser obedecida, pois há necessidade de quatro tomadas ao dia, durante 14 dias.

Alguns estudos têm demonstrado que, quando a colonização do estômago pela bactéria é maciça, também haverá dificuldades na erradicação (MOSHKOWITZ et al., 1995). HUI et al. (1991) demonstraram que a densidade do *Hp* na mucosa gástrica está mais ligada a um aumento da recidiva ulcerosa que ao hábito de fumar.

Pesquisas futuras provavelmente vão determinar se a cepa da bactéria e as condições do hospedeiro também são fatores de importância para a erradicação e não somente para a apresentação clínica da doença vinculada ao *Hp*, como é observado atualmente.

Fatores como tabagismo e idade são controversos. Há relatos de que o tabagismo reduz as chances de erradicação da bactéria, aumentando a recidiva ulcerosa (RAUWS e Van der HULST, 1995; ARNOLD e QUINA, 1996), porém outros trabalhos advogam o contrário (De BOER et al., 1995; PIERAMICO et al., 1997). LAZZARONI et al. (1997) relataram que não se observa influência da idade, sexo, tabagismo, consumo de álcool, duração da história ulcerosa ou complicações prévias. CHEHTER e CONCEIÇÃO (1997) publicaram que também não observaram interferência dos hábitos tabágico e alcóolico nos resultados do tratamento para *Hp* estudando-se pacientes brasileiros. Para RAUWS e Van der HULST (1995), a ingestão de álcool durante o tratamento aumenta as chances de efeitos colaterais, não interferindo na erradicação.

Devido importância dessa bactéria no desenvolvimento de gastrite e DUP, da necessidade de erradicação e das dificuldades, é que decidimos estudá-la e pesquisar qual a melhor opção terapêutica para erradicá-la.

3 OBJETIVOS

O presente trabalho tem por objetivo estudar, comparativamente, de modo prospectivo e randomizado:

- 1 - qual o esquema terapêutico mais eficaz na erradicação do *Hp* da mucosa gástrica;
- 2 - qual o esquema terapêutico que, além de eficaz, acarreta menos efeitos colaterais.

4 MÉTODO

Estudaram-se, prospectivamente e de modo randomizado, pacientes de centro médico, encaminhados de vários convênios, portadores de sintomas dispépticos, no período de janeiro de 1994 a dezembro de 1996.

Iniciou-se o estudo com 214 pacientes portadores de úlcera gástrica ou duodenal, duodenite ou gastrite endoscópica crônica. Não participaram desse estudo pacientes portadores de gastrite erosiva, pois esta afecção correlaciona-se mais com uso de anti-inflamatórios não esteróides, consumo de álcool e estresse do que com infecção por *Hp*. Do mesmo modo, não foram tratados pacientes com sintomas dispépticos, endoscopia digestiva alta normal e bactéria positiva à urease, devido a controvérsia quanto aos benefícios obtidos (LAMBERT, 1993; TALLEY, 1993; O'MORAIN E BUCKLEY, 1996; TALLEY e HUNT, 1997). Destes, 59 não concordaram em participar dessa pesquisa. Os demais, 155 iniciaram terapia para erradicação do *Hp*, voltaram para avaliação clínica quanto à presença de efeitos colaterais e obediência ao uso dos medicamentos.

O grupo foi composto por 71 pacientes do sexo masculino (45,81%) e 84 do feminino (54,19%). A média de idade foi de 41,16 anos (11-80 anos), com desvio padrão (dp) de $\pm 13,3678$. Para o sexo masculino, foi 39,76 (dp $\pm 13,6491$) e para o feminino, de 42,34 anos (dp $\pm 13,0822$) (Tabela 1).

TABELA 1 : DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES QUANTO AO SEXO E IDADE

Sexo	Número de Pacientes	Média de Idade	Idade Mínima	Idade Máxima
Masculino	71	39,76 $\pm$ 13,6491	16	80
Feminino	84	42,34 $\pm$ 13,0822	11	74
Total	155	41,16 $\pm$ 13,3678	11	80

Utilizou-se protocolo constando de duas partes. Na primeira, obtiveram-se dados do paciente, resultado do exame endoscópico, dados de histologia e presença de *Hp* e esquema terapêutico empregado. Durante o uso dos medicamentos o paciente deveria informar da presença ou não de efeitos colaterais. Após 30-90 dias do término do tratamento, os pacientes eram submetidos a nova endoscopia digestiva alta e biópsias, com os achados anotados na segunda parte do protocolo, para comparação (vide anexos).

A endoscopia digestiva alta, tanto no primeiro quanto no segundo exame, foi realizada após jejum de 12 horas. O preparo foi feito com dimeticona, 20 gotas via oral; anestesia tópica de orofaringe com xilocaína *spray* a 10%, num total de aproximadamente 2ml; diazepam 5-10mg com 1 ml de hioscina, diluídos

em 8 ml de água destilada, por via endovenosa; e/ou midazolam 15 mg por via sublingual.

Utilizou-se Videoendoscópio Pentax (fonte processadora EPM 3000 e endoscópio modelo EG 2901), com canal de biópsia de 2,8 mm. Obtiveram-se biópsias utilizando-se fórceps Pentax modelo KW 2415S. Durante o procedimento, todos os pacientes foram monitorados com oxímetro de pulso Scout modelo 4500.

Quanto à desinfecção do aparelho, inicialmente foi realizada limpeza mecânica com água e detergente enzimático (Endozime-The Ruhof-Corporation Bio-Med Division, New York, USA). A seguir, o aparelho foi imergido em glutaraldeído (Glutalabor II-Glicolabo, Ribeirão Preto, SP) por 10 minutos. Após esse período, lavado novamente em água corrente e seco. Por último, foi aplicado álcool hidratado a 70% (Rialcool-Indústria Farmacêutica Rioquímica Ltda.-São José do Rio Preto-SP) externamente e no canal de aspiração.

Na presença de alterações endoscópicas, procedia-se à seguinte rotina para colheita de material:

a) Gastrite endoscópica crônica:

3 fragmentos do antro, sendo 2 a 1,0 cm do piloro, na parede posterior e grande curvatura, e o terceiro na pequena curvatura entre o piloro e a incisura angular; 3 fragmentos do corpo, 2 na

pequena curvatura e 1 na grande curvatura, próximo ao fundo gástrico.

b) Úlcera gástrica:

4-6 fragmentos da borda da úlcera, mais dois fragmentos do antro, ambos a 1,0 cm do piloro, na parede posterior e na grande curvatura.

c) Úlcera duodenal/duodenite:

dois fragmentos do antro, na parede posterior e grande curvatura, a 1,0 cm do piloro.

Os espécimes colhidos eram fixados em formalina a 10% e encaminhados ao laboratório de anatomia-patológica onde, após coloração pela HE e carbolfuccina, eram examinados à microscopia óptica pela mesma patologista.

Quando o exame histológico mostrava-se positivo para *Hp*, o paciente era esclarecido quanto ao estudo que se pretendia realizar, e se concordava ou não em participar (vide anexo).

Os seguintes critérios de inclusão e exclusão foram utilizados:

1- Critérios de inclusão:

-não ter realizado qualquer tratamento anterior para erradicação de *Hp*;

- não ter recebido inibidor de bomba de prótons (IBP) ou bloqueador dos receptores da histamina (H2) na última semana antes do exame;
- concordância, por escrito, em participar do estudo, sabendo da nova endoscopia para controle de erradicação.

2- Critérios de exclusão:

- sensibilidade conhecida aos medicamentos que se desejava estudar;
- gestação;
- doenças crônicas graves, como insuficiência hepática ou renal.

Após preenchimento da primeira parte do protocolo, um esquema terapêutico era preconizado aleatoriamente (Tabela 2).

TABELA 2 : ESQUEMAS TERAPÊUTICOS UTILIZADOS PARA ERRADICAÇÃO DO *Hp*

-
- 1- Subcitrato de bismuto coloidal 120mg/qtd por 30 dias.
 - 2- Subcitrato de bismuto coloidal 120mg/qtd + Tinidazol 500mg/dtd por 14 dias.
 - 3- Subcitrato de bismuto coloidal 120mg/qtd + Amoxicilina 500mg/qtd + Metronidazol 250mg/qtd por 14 dias.
 - 4- Furazolidona 200mg/ttd + Amoxicilina 500mg/ttd + Metronidazol 250mg/ttd por 5 dias.
 - 5- Omeprazol 20mg/dtd + Amoxicilina 500mg/qtd por 14 dias
 - 6- Omeprazol 20mg/dtd + Claritromicina 500mg/dtd por 14 dias.
 - 7- Omeprazol 20mg/dtd + Claritromicina 500mg/dtd + Metronidazol 400mg/dtd por 14 dias.
 - 8- Omeprazol 20mg/dtd + Amoxicilina 500mg/ttd + Metronidazol 400mg/ttd por 14 dias.
-

Os pacientes foram orientados a tomar subcitrato de bismuto e omeprazol antes das refeições, e os demais antimicrobianos de preferência após as refeições.

Durante o uso da medicação, deveriam informar se notassem qualquer efeito colateral e, dependendo da gravidade do caso, a medicação instituída poderia ser descontinuada. Considerou-se efeitos colaterais graves aqueles que impediam as atividades normais ou com risco para o paciente e que necessitavam de medicação para se obter melhora. Quando os efeitos colaterais eram temporários, facilmente tolerados pelo paciente, dispensavam medicação acessória, eram considerados leves a moderados. Os efeitos colaterais pesquisados foram: *rash* cutâneo, náuseas, vômitos, diarreia, tontura, mal estar, boca amarga, estomatite, candidíase vaginal e outros sinais ou sintomas observados pelo paciente.

Caso não houvesse efeitos colaterais graves, após o término do esquema terapêutico o paciente retornaria à consulta, e, dependendo do caso, seria mantido bloqueador H2 (Ranitidina 300mg/dia/30 dias). Nos pacientes com úlcera gástrica o bloqueador era utilizado por mais 4-6 semanas e naqueles com úlcera duodenal por mais 2-4 semanas. Decorridos 30 a 90 dias do término dos antimicrobianos, o paciente seria submetido a novo procedimento endoscópico e pesquisa de *Hp*.

Nessa segunda endoscopia, procedeu-se à pesquisa do *Hp* por dois métodos: teste da urease (TUPF, Laborclin, Pinhais-PR) com leitura em até 24 horas, e exame histológico. Para o teste da urease foi colhido um fragmento do antro, na parede posterior a 1,0 cm do piloro e outro do corpo gástrico, na grande curvatura, porção proximal. A leitura foi realizada após 24 horas. Para o exame histológico, foram colhidos 2 fragmentos do antro, um na parede posterior, a 1,0 cm do piloro, e um na grande curvatura, próximo à transição com o corpo. Outros 2 fragmentos foram obtidos do corpo, na grande e na pequena curvatura, próximos ao fundo gástrico.

Sendo um dos testes positivos, concluía-se que a infecção pelo *Hp* permanecia, havendo, portanto, falha do tratamento.

Os resultados foram analisados estatisticamente usando-se o teste *Exato de Fisher*, considerando-se o nível de significância em 5%.

5 RESULTADOS

Com relação aos achados endoscópicos, dos 155 pacientes onde o *Hp* foi positivo, 76 apresentavam somente uma alteração endoscópica e outros 79 mais que uma. Úlcera duodenal foi o achado mais freqüente, ocorrendo em 81 pacientes, como única alteração ou combinada a outra afecção.

Quanto ao esquema terapêutico, os pacientes foram assim distribuídos: 22 (14,19%) entraram no esquema 1; 25 (16,13%) no 2; 19 (12,26%) no 3; 11 (7,10%) no 4; 31 (20,0%) no 5; 15 (9,67%) no 6; 11 (7,10%) no 7 e, finalmente 21 (13,55%) no esquema 8 (Tabela 3).

TABELA 3 : DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES QUANTO AO ESQUEMA TERAPÊUTICO EMPREGADO

Esquema de tratamento	Número de pacientes	Porcentagem(%)
1. SCB	22	14,19
2. SCB + TIN	25	16,13
3. SCB + AMO + MET	19	12,26
4. FUR + AMO + MET	11	7,10
5. OME + AMO	31	20,0
6. OME + CLA	15	9,67
7. OME + CLA + MET	11	7,10
8. OME + AMO + MET	21	13,55
Total	155	100

Dos 155 pacientes, 45 (29,3%) apresentaram efeitos colaterais. Desses, 10 (6,45%) abandonaram o tratamento devido à gravidade dos efeitos adversos (Tabela 4), e 35 (22,58%), apresentaram-nos leves ou moderados, não impedindo a continuação dos medicamentos (Tabela 5). Diarréia, *rash* cutâneo, vômitos, taquicardia e suspeita de gestação foram as causas de abandono do tratamento.

TABELA 4: PACIENTES QUE APRESENTARAM EFEITOS COLATERAIS GRAVES, NECESSITANDO INTERROMPER A MEDICAÇÃO

Esquema de tratamento	Número de pacientes	Efeito colateral
1. SCB	2	<i>rash</i> cutâneo/ gestação
2. SCB + TIN	-	-
3. SCB + AMO + MET	1	Diarréia
4. FUR + AMO + MET	1	Diarréia
5. OME + AMO	2	<i>Rash</i> cutâneo
6. OME + CLA	2	Diarréia
7. OME + CLA + MET	2	Taquicardia+ vômitos / vômitos
8. OME + AMO + MET	-	-
Total	10 (6,45%)	

Na Tabela 5 pode-se observar que o esquema 7 (omeprazol, claritromicina e metronidazol) foi o que apresentou mais efeitos colaterais (63,64%), seguido do 6 (33,33%), do 3 (26,32%) e do 5 (25,81%). O esquema 1 foi o que apresentou menor índice de efeitos colaterais (4,55%), seguido do 2 (12,0%), do 4 (18,18%) e do 8 (19,05%).

TABELA 5 : PRESENÇA DE EFEITOS COLATERAIS LEVES OU MODERADOS, NÃO IMPEDINDO A CONTINUIDADE DA PESQUISA

Esquema de tratamento	Presença de efeitos colaterais	Total	Porcentagem(%)
1. SCB	1	22	4,55
2. SCB + TIN	3	25	12,0
3. SCB + AMO + MET	5	19	26,32
4. FUR + AMO + MET	2	11	18,18
5. OME + AMO	8	31	25,81
6. OME + CLA	5	15	33,33
7. OME + CLA + MET	7	11	63,64
8. OME + AMO + MET	4	21	19,05
Total	35	155	22,58

Os efeitos colaterais dos pacientes, que os apresentaram leves ou moderados, podem ser discriminados em: diarreia em 11 (31,43%), náuseas/vômitos em 11 (31,43%), *rash* cutâneo em 6 (17,14%), mal estar em 6 (17,14%), boca amarga/seca em 5 (14,29%), estomatite em 2 (5,71%) e candidíase vaginal em 1 (2,86%). Epigastralgia, prurido, obstipação, cólicas, taquicardia e anorexia foram citados somente uma vez. Na Tabela 6, estão discriminados os diversos efeitos colaterais em relação aos esquemas terapêuticos, demonstrando a incidência de mais de um efeito sobre o mesmo paciente.

TABELA 6: DISCRIMINAÇÃO DOS EFEITOS COLATERAIS LEVES OU MODERADOS EM RELAÇÃO AO ESQUEMA DE TRATAMENTO EMPREGADO

Efeito colateral	Esquemas								Total	Percentual
	1	2	3	4	5	6	7	8		
Diarréia	0	0	2	2	0	1	4	2	11	31,43
Náuseas/Vômitos	0	0	2	1	1	4	3	0	11	31,43
<i>Rash</i> cutâneo	1	1	1	0	2	1	0	0	6	17,14
Mal estar	0	0	1	0	2	1	2	0	6	17,14
Boca amarga/seca	1	0	0	0	0	1	2	1	5	14,29
Estomatite	0	0	0	0	0	0	1	1	2	5,71
Candidíase vaginal	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2,86
Outros	0	2	2	0	3	2	2	0	11	31,43

A diferença estatística quanto aos efeitos colaterais, segundo os grupos estudados, pode ser analisada na Tabela 7, que apresenta os valores de p resultantes do teste estatístico aplicado. Estão em negrito os valores para os quais se rejeitou a hipótese nula ao nível de significância de 5%.

TABELA 7 : DIFERENÇAS ESTATÍSTICAS ENTRE OS EFEITOS COLATERAIS OBSERVADOS EM RELAÇÃO AOS ESQUEMAS TERAPÊUTICOS UTILIZADOS

	2	3	4	5	6	7	8
1	0,6115	0,0795	0,2520	0,0640	0,0306	0,0005	0,1853
2		0,2620	0,6297	0,3118	0,1256	0,0032	0,6857
3			1,0000	0,9999	0,7176	0,0626	0,7161
4				0,7051	0,6576	0,0805	1,0000
5					0,7296	0,0343	0,7407
6						0,2329	0,4427
7							0,0198
8							

Observa-se que não houve diferença estatística com relação aos efeitos colaterais, quando comparados os esquemas 1, 2, 3, 4 e 5. O esquema 6 apresentou mais efeitos adversos que o 1 ($p=0,0306$) e foi estatisticamente igual aos demais. O esquema 7 foi o que apresentou mais efeitos colaterais, sendo superior ao esquema 1 ($p=0,0005$), ao 2 ($p=0,0032$), ao 5 ($p=0,0343$) e ao 8 ($p=0,0198$) e igual aos demais (3, 4 e 6). O esquema 8 não apresentou diferença estatística quando comparado aos esquemas 1, 2, 3, 4, 5 e 6. Somente comparado com o esquema 7, o 8 mostra menos efeitos colaterais com nível de significância ($p=0,0198$).

Quanto à erradicação, foram analisados 116 pacientes dos 155 iniciais. Excluíram-se 31 do controle do tratamento, ou por não fazerem a endoscopia

dentro do prazo máximo estabelecido de 90 dias após o término dos medicamentos, ou por não terem tomado pelos menos 90% da medicação prescrita. A erradicação do *Hp* foi maior nos grupos 7 (83,33%), 8 (82,35%) e 6 (77,78%). Nos esquemas baseados em sais de bismuto, as taxas de erradicação não ultrapassaram 50% (Tabela 8).

TABELA 8 : ÍNDICES DE ERRADICAÇÃO DO *Hp* DA MUCOSA GÁSTRICA, SEGUNDO OS ESQUEMAS TERAPÊUTICOS EMPREGADOS

Esquema de tratamento	Erradicação da bactéria	Total de pacientes	Porcentagem
1. SCB	5	18	27,78
2. SCB + TIN	9	22	40,91
3. SCB + AMO + MET	8	16	50,00
4. FUR + AMO + MET	3	8	37,50
5. OME + AMO	5	20	25,00
6. OME + CLA	7	9	77,78
7. OME + CLA + MET	5	6	83,33
8. OME + AMO + MET	14	17	82,35
Total	56	116	48,28

A seguir, a Tabela 9 registra os valores de *p* resultantes da análise estatística. Aqueles para os quais rejeitou-se a hipótese nula ao nível de significância de 5% constam em negrito.

TABELA 9 : DIFERENÇA ESTATÍSTICA ENTRE OS ÍNDICES DE ERRADICAÇÃO DO *Hp* EM RELAÇÃO AOS ESQUEMAS TERAPÊUTICOS EMPREGADOS

	2	3	4	5	6	7	8
1	0,5103	0,2906	0,6672	1,0000	0,0369	0,0501	0,0020
2		0,7430	1,0000	0,3376	0,1134	0,0903	0,0201
3			0,6792	0,1691	0,2290	0,3330	0,0707
4				0,6508	0,1534	0,1375	0,0613
5					0,0140	0,0184	0,0008
6						1,0000	0,9981
7							1,0000
8							

Os esquemas que apresentaram melhores taxas de erradicação, esquema 7 (omeprazol, claritromicina e metronidazol), 8 (omeprazol, amoxicilina e metronidazol) e 6 (omeprazol e claritromicina) não mostraram diferenças estatísticas entre si. Os esquemas 1, 2, 3, 4 e 5 apresentaram baixos índices de erradicação e são comparativamente iguais, não havendo diferença quanto aos índices de cura.

O esquema 6 mostrou um nível de erradicação estatisticamente maior que o 1 ($p=0,0369$) e o 5 ($p=0,0014$). O 7 foi superior ao 5 ($p=0,0184$). O 8 foi melhor que o 1 ($p=0,0020$), que o 2 ($p=0,0201$) e que o 5 ($p=0,0008$).

O esquema 7 foi o que apresentou os melhores índices de erradicação, porém com mais efeitos colaterais (63,64%). O esquema 6 foi tão eficaz quanto

o 7 ($p=1,0000$) e o 8 ($p=0,9981$) na erradicação e somente apresentou mais efeitos colaterais que o esquema 1 ($p=0,0306$).

O esquema 8 apresentou índices de erradicação iguais ao 7 e ao 6 ($p=1,0000$), mas com taxas de efeitos adversos significativamente menores que o 7 ($p=0,0198$) e iguais ao 6 ($p=0,4427$).

Dos esquemas com melhores taxas de erradicação, o 6 é o que apresenta maior comodidade posológica.

6 DISCUSSÃO

Até o momento não existe consenso quanto à escolha do regime terapêutico apropriado para erradicação do *Hp*. As recomendações sobre as indicações clínicas e o esquema de tratamento adequado diferem de um país para outro. Atualmente, não se aceita o emprego de esquemas com taxas de erradicação inferiores a 80-90%. (GRAHAM, 1995b; De BOER e TYTGAT, 1995; ANNIBALE et al., 1997; FENNERTY, 1997). Procura-se um regime que seja bem tolerado, de uso simples, associado a altas taxas de compreensão quanto à posologia e com resultados eficazes.

UNGE (1997), em levantamento bibliográfico, reuniu e avaliou 1409 esquemas terapêuticos para cura da infecção pelo *Hp*. Por esse dado, observa-se a dificuldade de análise dos trabalhos da literatura, seja pela heterogeneidade dos antimicrobianos que podem ser empregados, seja pela combinação entre eles, ou, ainda, pelo tempo de utilização.

Na prática clínica, verifica-se que a erradicação do *Hp* não é fácil. Esquemas festejados como de ótima eficácia no exterior não confirmam seus resultados no meio brasileiro, inclusive variando nas diferentes regiões

geográficas do País. Por esse motivo, é importante que cada centro tenha sua própria experiência em indicar qual o melhor regime terapêutico a ser empregado.

Todos os pacientes estudados apresentavam sintomas dispépticos, justificando assim o procedimento endoscópico. A endoscopia foi realizada para possibilitar a avaliação das lesões gastroduodenais, além de permitir a realização de biópsias para detecção do *Hp*. PEURA (1997a) concorda que, quando está clinicamente indicada, a endoscopia digestiva alta deve ser realizada inicialmente, e o diagnóstico pode ser estabelecido por biópsias, utilizando-se o teste da urease e/ou histologia. ROLLÁN et al. (1997) referem que está havendo um consenso maior em se indicarem testes baseados em biópsias para o diagnóstico inicial em pacientes que requeiram endoscopia, mas salientam que o melhor teste para diagnóstico não é necessariamente o melhor para controle de cura.

O preparo do exame seguiu a rotina da grande maioria dos serviços de endoscopia.

Os achados endoscópicos mais freqüentes foram a úlcera duodenal, seguida da gastrite endoscópica crônica, úlcera gástrica e duodenite erosiva. Usou-se o termo "gastrite endoscópica crônica", com base nos critérios da Classificação de Sidney para Gastrites (MISIEWICZ, et al., 1990).

Foi escolhido o exame histológico como método inicial para diagnóstico da infecção pelo *Hp*, por possibilitar também avaliação do grau de inflamação da mucosa gástrica. WARREN e MARSHALL (1983), FAIGEL et al. (1996), FLÉJOU e SIPPONEN (1996), MÉGRAUD (1996) e MÉGRAUD (1997) salientam que a histologia permite pesquisar a bactéria e fornece informações quanto ao estado da mucosa, detectando processo inflamatório (presença de infiltrado monomorfonuclear e neutrófilos), atrofia, agregados linfóides, metaplasia intestinal, displasia, além de eventual processo neoplásico. Duas colorações foram utilizadas: HE para avaliar a gastrite (apesar de também ser possível observar o *Hp* com essa coloração), e carbolfuccina para pesquisar o *Hp*. A coloração pela carbolfuccina foi estudada por ROCHA et al. (1989) em pacientes brasileiros. É um método que permite realçar a bactéria, corando-as em vermelho escuro. Segundo o autor, a sensibilidade, especificidade e o valor preditivo positivo para carbolfuccina é de 92%, 100% e 100%, respectivamente. Essa coloração é simples, rápida, barata e apropriada para demonstração rotineira do *Hp* (Figura 2).

Após confirmada a presença de *Hp* na mucosa gástrica, aplicaram-se alguns critérios de exclusão: sensibilidade aos medicamentos propostos, gestação e doenças crônicas graves. Excluíram-se também pacientes que estavam usando IBP na última semana, pois há relatos de que a inibição da secreção ácida pode ser uma condição adversa para o *Hp*, possibilitando levá-lo a transformar-se na forma cocóide, o que dificulta sua erradicação (AXON, 1994; HUNT, 1997). No entanto, ANNIBALE et al. (1997) não observaram

diferença quando os pacientes eram tratados concomitantemente com IBP, amoxicilina e metronidazol, comparados àqueles que utilizaram IBP, 2 semanas antes do início dos antimicrobianos.

Não se estipulou limite de idade. Cada caso foi analisado individualmente, e o tratamento foi indicado com base nas evidências clínicas, avaliando-se os benefícios para o paciente. A mais jovem, com 11 anos, apresentava quadro dispéptico e, à endoscopia, demonstrava gastrite endoscópica crônica antral e duodenite erosiva. A biópsia gástrica revelou gastrite crônica ativa. O pai e a avó paterna tiveram úlcera duodenal no passado. A menor foi tratada com o esquema 5 (omeprazol e amoxicilina), ajustando-se a dose para o seu peso. O paciente de 80 anos entrou no estudo, por ser portador de úlcera gástrica com *Hp* positivo e estar apresentando a segunda recidiva ulcerosa em dois anos. Em ambos os casos, a erradicação do *Hp* era vantajosa, compensando os riscos. Quanto à idade e o sexo, observou-se homogeneidade na amostra.

Após empregados os critérios de exclusão e obtido o consentimento do paciente, um esquema de tratamento foi indicado aleatoriamente. Estudaram-se oito esquemas diferentes, em monoterapia, terapia dupla e tríplice (Tabela 2). Procurou-se avaliar tratamentos já propostos na literatura para comparação e que utilizassem medicamentos obtidos facilmente no meio brasileiro.

Os efeitos colaterais dos medicamentos foram avaliados durante o período de tratamento e na visita clínica ao término da medicação.

Considerando-se todos os esquemas estudados, 10 pacientes (6,45%) interromperam a medicação por graves efeitos adversos, como diarreia e *rash* cutâneo, observados de maneira semelhante entre os grupos (Tabela 4). Efeitos colaterais de menor gravidade ocorreram em outros 35 casos (22,58%) e a medicação pôde ser continuada (Tabela 5).

Os dois esquemas que utilizavam claritromicina foram os que apresentaram mais efeitos colaterais. No esquema 7, com omeprazol, claritromicina e metronidazol, ocorreram em 63,64% e no 6, sem a utilização de metronidazol, em 33,33%. Apesar dessa diferença em porcentagem, não se verificou diferença estatística. Achados semelhantes foram descritos por GRASSO et al. (1995), em que tratamentos com claritromicina apresentaram mais efeitos colaterais (16,1%) do que com amoxicilina (12,2%) ou azitromicina (5,7%), todos associados a metronidazol. UNGE (1997) cita que a incidência de efeitos adversos com a associação de omeprazol, nitroimidazol e claritromicina ou azitromicina é de 5-20%, bem abaixo dos resultados obtidos neste trabalho. BAZZOLI et al. (1994a) advogam que o esquema tríplice com omeprazol, claritromicina e tinidazol raramente causa efeitos adversos, porém FENNERTY (1997), num artigo de revisão, referiu efeitos colaterais em 15-65% dos pacientes tratados com a associação de omeprazol e claritromicina, o que é compatível com os achados deste estudo.

O esquema tríplice com subcitrato de bismuto, amoxicilina e metronidazol (esquema 3) acarretou efeitos colaterais leves ou moderados em 26,32% dos

pacientes. Revisões realizadas por RAUWS e *Van der HULST* (1995), WALSH e PETERSON (1995), FENNERTY (1997) e UNGE (1997) citam um índice de efeitos adversos, variando entre 15% e 73% dos casos, quando utilizado esquema tríplice onde os sais de bismuto estão incluídos, porém a maioria de leve intensidade. Os esquemas com subcitrato de bismuto em monoterapia (esquema 1), associado ao tinidazol (esquema 2) ou com amoxicilina e metronidazol (esquema 3) apresentaram poucos efeitos colaterais: respectivamente, 4,55%, 12,0% e 26,32%, não havendo diferença estatística entre os três. Logo, neste trabalho, a terapia tríplice com bismuto não causou mais efeitos adversos que a monoterapia.

O controle da erradicação foi flexibilizado, sendo feito entre 30 e 90 dias do término dos antimicrobianos. A maioria dos autores fazem controle para avaliação de cura da infecção 30 dias após o término dos medicamentos (WALSH e PETERSON, 1995). Estudos avaliando a recorrência ulcerosa observaram que ela não variou estatisticamente quando o controle da erradicação foi realizado com 4 ou 12 semanas após o término do tratamento (HOPKINS et al., 1996). Isso indica que o tempo de controle para avaliar cura da infecção pode ser feito com segurança dentro desse período. Mesmo assim, segundo SOLL (1996), existe a possibilidade de 10% de falsos negativos, ou seja, a bactéria não ser realmente erradicada, mas somente suprimida.

Na segunda endoscopia, realizada para avaliar melhora das alterações gastroduodenais (somente citadas por não ser o objetivo deste estudo) e para

controle de cura da infecção, foram obtidas múltiplas biópsias do corpo (próximas ao fundo gástrico) e do antro, conforme descrito anteriormente. O procedimento foi adotado para se diminuir as possibilidades de erro ao se avaliar a erradicação. GOODWIN et al. (1986) ressaltam que a distribuição da bactéria é focal e, portanto, maior número de fragmentos aumentam as chances de detecção. Para MÉGRAUD (1997), são necessárias duas biópsias do antro e uma do corpo para se avaliar o sucesso da terapia anti-*Hp*. LOGAN et al. (1995), RAUWS e Van der HULST (1995), AXON (1996) e OLBE e MALFERTHEINER (1996) citam que a maioria dos estudos biopsiam somente o antro no controle de tratamento e por isso são comuns os falsos negativos, posto que a bactéria migra para a porção alta do corpo quando o ácido é suprimido.

Os fragmentos de biópsias obtidos foram também utilizados para realização de dois testes diagnósticos, no intuito de se verificar a presença ou não do *Hp*. HOPKINS et al. (1996) relatam que três testes diagnósticos foram associados à menor recidiva ulcerosa, sugerindo que o uso de mais métodos diagnósticos após a terapia aumenta a sensibilidade de se detectar o *Hp*, evitando-se assim resultados falso-negativos. No entanto, o custo deve ser avaliado. A *Division of Anti-Infective Drug Products* dos Estados Unidos da América do Norte advoga o uso de três testes endoscópicos (cultura, histologia e urease) para detecção de *Hp* nas triagens clínicas para controle de erradicação, mas a combinação de dois testes endoscópicos é considerado aceitável, desde que realizados corretamente.

Para MÉGRAUD (1997) e PEURA (1997a), o melhor método para avaliação da erradicação do *Hp* é o teste respiratório com carbono marcado, por ser não-invasivo, de fácil execução, além de não depender da área gástrica infectada (corpo ou antro). Porém PEURA (1997a) refere que, quando a endoscopia é clinicamente indicada após o tratamento, o controle da infecção deve ser feito realizando-se múltiplas biópsias do corpo e antro para teste da urease e histologia.

ROLLÁN et al. (1997) realizaram um estudo comparando qual é o melhor teste diagnóstico para avaliar a erradicação do *Hp*. Concluíram que o teste respiratório e o teste rápido da urease são idênticos estatisticamente, ambos altamente sensíveis e específicos, com acurácia diagnóstica de 98,3%. A seguir vem o exame histológico, quando utilizada a técnica de Warthin-Starry, com acurácia de 93,2%. A PCR tem alta sensibilidade, porém baixa especificidade, com acurácia de 91,5%. Entre esses quatro testes diagnósticos, não houve diferença estatística para se determinar corretamente a presença ou não da bactéria. Concluíram também que o teste sorológico não foi eficaz para controle de cura da infecção, já que os títulos de anticorpos permaneciam altos 4 semanas após o término dos antimicrobianos. A acurácia do teste sorológico para avaliar erradicação foi de somente 34,6%.

O teste da urease pode ser realizado utilizando-se um ou dois fragmentos de biópsias do mesmo segmento gástrico, sem prejuízo para os resultados

(ROLLAN et al., 1997). Para controle da erradicação, utilizou-se teste da urease e histologia, por serem altamente sensíveis e específicos, de fácil execução e de custo acessível.

No controle da erradicação, os pacientes não usavam IBP, sais de bismuto ou antibióticos, para se evitarem resultados falso-negativos. LOGAN et al. (1995) demonstraram que, quando o omeprazol é usado na dose de 40mg/d por quatro semanas, reduz significativamente as evidências histológicas de *Hp* na mucosa antral e no corpo, diminuindo a atividade da gastrite nestas regiões. Já na mucosa do fundo gástrico, a densidade de *Hp* e a atividade da gastrite aumentam. Em todos os pacientes que recebem omeprazol há uma redução dos valores dos resultados do teste respiratório, porém não negativa, mostrando que o medicamento suprime a bactéria e muda a distribuição intragástrica, contudo ela não é eliminada. Após suspensão do omeprazol, observa-se retorno aos padrões normais de colonização.

Os esquemas terapêuticos utilizados neste experimento foram divididos em dois grupos: um à base de bismuto, outro com IBP. Os tratamentos com bismuto foram separados em monoterapia, terapia dupla e tríplice. Com omeprazol, procurou-se estudar os esquemas mais citados na literatura. Por último, incluiu-se um esquema citado na literatura brasileira, idealizado por pesquisadores de Belo Horizonte, que utiliza amoxicilina, metronidazol e furazolidona. Com exceção da monoterapia com bismuto e o esquema Belo Horizonte, todos os outros foram administrados por 14 dias, para tentar eliminar

mais uma variável. PEURA (1997a) em concordância com a *Food and Drug Administration* ressalta que nenhum esquema deve ser utilizado por menos de 14 dias. No entanto, há referência de que os pacientes podem ser tratados por tempo variado, como, 1 dia (KIMURA et al., 1995), 4 dias (De BOER et al., 1996), 7 (BAZZOLI, et al. 1994a-b), 10 (TEFERA et al., 1996), 12 (BORODY et al., 1994b), 14 (GRAHAM et al., 1992), 30 (EBERHARDT e KASPER, 1990) ou 60 dias (MARSHALL et al., 1988). UNGE (1997) refere que esquemas tríplices baseados no IBP são igualmente efetivos quando aplicados por 7 dias ou por período mais longo, mas os esquemas com bismuto devem ser utilizados por, pelo menos, 14 dias. No entanto, afirma que até o momento não há nenhum estudo que defina qual é a duração ideal da terapia anti-*Hp*.

Devido ao número de esquemas testados e de particularidades inerentes a cada um, serão discutidos em separado.

Os compostos à base de bismuto foram os primeiros utilizados na erradicação do *Hp* e optou-se por avaliar a sua eficácia. Trabalhos iniciais mostraram que, quando os pacientes com úlcera péptica eram tratados com sais de bismuto, a recidiva ulcerosa ocorria menos freqüentemente do que naqueles tratados com bloqueador H_2 (COELHO e CASTRO, 1995). LANZA et al. (1989) e EBERHARDT e KASPER (1990) obtiveram bons níveis de erradicação com este esquema, ocorrendo em 70% e 75% dos casos, respectivamente. Sais de bismuto diminuem a população bacteriana na mucosa gástrica, porém não a erradicam na maioria das vezes (GOODWIN et al., 1986; MARSHALL et al.,

1987; DOOLEY et al., 1988; AXON, 1996). Muitos desses estudos falharam na avaliação da erradicação, pois o controle endoscópico era feito com menos de 4 semanas do término dos antimicrobianos, ou a coleta de biópsias era realizada apenas do antro. Por esse motivo, as supostas taxas de erradicação foram altas. Recentemente têm sido relatadas taxas de cura variando entre 0-40% quando os sais de bismuto são usados isoladamente (MARSHALL et al., 1988; WALSH e PETERSON, 1995; TREIBER, 1996). Neste estudo, administrou-se SCB a 22 pacientes e, dos 18 que fizeram controle dentro do período previsto, houve erradicação em 27,78%. Como se observa, uma taxa modesta de erradicação, não servindo para aplicação rotineira.

Após os resultados insatisfatórios do uso de bismuto isoladamente, os pesquisadores passaram a associá-lo a um antimicrobiano, na tentativa de potencializar a sua ação. Conforme relatos da literatura, estudou-se a associação de subcitrato de bismuto e tinidazol e observou-se uma taxa de erradicação de 40,91%, igual a monoterapia ($p= 0,5103$). Segundo RAUWS e Van der HULST (1995) e LAZZARONI et al. (1996), a combinação desses dois medicamentos cura a infecção em 70-90%, o que não foi confirmado neste experimento. WALSH e PETERSON (1995) afirmaram que bismuto e metronidazol por 14 dias eliminam a bactéria em 90% das vezes, quando há sensibilidade ao metronidazol, e em somente 20% quando há resistência. Logo, esse esquema é efetivo, porém fortemente dependente da sensibilidade aos imidazóis. GOODWIN et al. (1988) relatam que a associação de bismuto ao tinidazol previne a resistência. TREIBER (1996), em metanálise, refere que a

terapia dupla erradica o *Hp* em 50,7% quando não é realizada supressão de ácido, e em 59,8% quando a supressão é realizada.

Com a adição de dois antimicrobianos (tetraciclina ou amoxicilina e metronidazol) ao bismuto, chegou-se à “terapia tríplice clássica”, com taxas de erradicação superiores a 80%. Procurou-se também testar a efetividade do esquema tríplice à base de bismuto, associando-se amoxicilina e metronidazol (esquema 3). Erradicação ocorreu em somente 50% dos casos, muito aquém do esperado. Efeitos colaterais leves aconteceram em 26,32%, semelhantes aos achados da literatura.

Estudos mostram que a inclusão de tetraciclina ao esquema tríplice erradica a bactéria em 85-90% das vezes (BORODY et al., 1987; GRAHAM et al., 1992; BORODY et al., 1994b; De BOER, et al., 1995, SUNG et al., 1996; TEFERA et al., 1996). Para De BOER et al. (1995) e UNGE (1997) esquemas com tetraciclina são superiores aos que utilizam amoxicilina. WALSH e PETERSON (1995) relataram que, quando a tetraciclina faz parte do esquema, a cura ocorre em 89%, caindo ligeiramente para 84% quando a amoxicilina é empregada. Metanálise demonstrou que a erradicação é significativamente mais alta (94,1%), quando tetraciclina é utilizada no esquema tríplice, comparado a 73,1% quando é empregada amoxicilina (HUNT, 1997). CHEHTER et al. (1995), RAUWS e Van der HULST (1995) e BIANCHI PORRO et al. (1996) referiram que as taxas de erradicação, quando amoxicilina faz parte do esquema de tratamento, não diferem estatisticamente. No entanto, ressaltaram também que

a terapia por 14 dias mostra resultados superiores à de 7 dias. De BOER et al. (1995) não observaram diferença entre o esquema tríplice com bismuto, tetraciclina e metronidazol, por 7 ou 14 dias.

Neste estudo, os baixos índices de erradicação obtidos, comparados à literatura, podem ter ocorrido pela utilização de amoxicilina, que, como visto anteriormente, pode diminuir as chances de erradicação. Crê-se que o fator determinante para o insucesso desse esquema seja a falta de aderência do paciente ao tratamento. Por se utilizarem três compostos com várias tomadas ao dia, a compreensão fica prejudicada e isso diminui a obediência ao tratamento.

Com o advento dos IBP, levando à potente supressão de ácido, observou-se que esses medicamentos poderiam intensificar os efeitos dos antimicrobianos (AXON, 1994; WALSH e PETERSON, 1995; RAUWS e *Van der HULST*, 1995; AXON, 1996; HUNT, 1997). A amoxicilina, por exemplo, que tem ação dependente do pH intragástrico, é potencializada quando associada ao IBP. Não parece haver diferença entre os três IBP (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol) disponíveis no mercado, quando se comparam as taxas de erradicação, desde que utilizados com doses equivalentes (CATALANO et al., 1996). A combinação de omeprazol associado à amoxicilina ou claritromicina começou a ser testada com sucesso em 65,9% e 67,6% respectivamente. Quando compostos de bismuto são associados à amoxicilina ou claritromicina, erradicam em níveis um pouco menores, cerca de 40-60% (RAUWS e *Van der HULST*, 1995). Segundo GRAHAM (1995b), quando IBP são utilizados como

parte do regime terapêutico, deve ser contado como um antimicrobiano, pois são supressores do *Hp* e, portanto, droga ativa.

De todas as terapias duplas com inibidores de bomba de prótons, nenhuma mereceu tanta atenção quanto o esquema preconizado por LABENZ et al. (1993). Esse esquema associa omeprazol com amoxicilina, proporcionando uma erradicação de 78,9%, com efeitos colaterais leves em 15,8% segundo o estudo inicial. Noutro estudo, o mesmo autor (1994) obteve índices de cura acima de 80%, que não variaram, mesmo quando a dose de omeprazol era aumentada de 40mg/dia para 80mg/dia e a amoxicilina de 2,0 g/dia para 3 g/dia. BAYERDÖRFFER et al. (1994) curaram 91% dos pacientes com esse esquema. BURETTE et al. (1994b) relataram que, quando a amoxicilina é administrada em quatro tomadas, a taxa de erradicação é melhor que em duas tomadas (81 vs 64% respectivamente). AXON (1994) refere que a eficácia desse esquema terapêutico está vinculada ao omeprazol, visto que tratamentos que utilizavam somente uma dose de omeprazol ao dia resultavam em índices de erradicação inferiores (47%) àqueles que administravam dose dupla (84%). Isso ocorre devido ser a amoxicilina mais efetiva em pH variando entre 5,5 a 7,5. ROKKAS et al. (1995) reforçam que doses de omeprazol, variando entre 60-80 mg/dia, são superiores a doses entre 20-40 mg/dia para erradicação, quando associados à amoxicilina. TREIBER e KLOTZ (1997) referiram que a inibição de ácido é importante na terapia dupla com amoxicilina, porém não observaram diferença entre ranitidina e IBP associados à amoxicilina.

Havia grande expectativa em se testar o esquema de LABENZ nos pacientes do presente estudo, visto que seriam utilizadas somente duas drogas, e a compreensão por parte do paciente deveria ser boa. No entanto, conseguiu-se erradicar a bactéria em somente 25,0% dos casos. Vários estudos também demonstraram baixos índices de erradicação. CAYLA et al. (1994a) obtiveram erradicação em 38%, estudando 21 pacientes com esse esquema e DELTENRE et al. (1994) em 45%. GRAHAM et al. (1995) estudaram duas versões da terapia utilizando omeprazol e amoxicilina em dosagens diferentes, e a taxa de erradicação não ultrapassou modestos 30,5%. BERTONI et al. (1996) obtiveram erradicação em 59,1% dos casos estudados. LAINE et al. (1995) conseguiram sucesso em 50% dos casos, sendo que $\frac{3}{4}$ da população estudada era de origem hispânica. Existe diferença entre os estudos avaliando a erradicação do *Hp* quando a população é do norte da Europa ou hispânica. Não se sabe se essas diferenças estão ligadas à cepa da bactéria, às características do hospedeiro, ou à maior compreensão de como utilizar a medicação pelos europeus do norte. Mas, enfim, frente aos resultados, o esquema não deve ser de primeira escolha no tratamento do *Hp*, pois mostra resultados controversos e inconsistentes.

A associação de IBP com claritromicina, também amplamente estudada, mostra, na literatura, taxas de erradicação de 50% a 83% (AXON, 1994; CAYLA, et al., 1994b; CHIBA et al., 1994; DELTENRE, et al., 1994; RUNE, 1994; RAUWS e Van der HULST, 1995; AXON, 1996; VEENENDAAL, et al., 1996; ADAMEK e BETHKE, 1996; UNGE, 1997). As desvantagens dessa combinação

são a ocorrência de resistência bacteriana e o custo da terapia; e a grande vantagem é a comodidade posológica. Neste ensaio, observou-se cura da infecção em 77,78% dos pacientes. Quando comparada com omeprazol e amoxicilina, foi significativamente superior ($p= 0,0140$). Estatisticamente, os efeitos adversos foram maiores somente em relação à monoterapia com bismuto ($p=0,0306$). Esse esquema caracteriza-se por ser de fácil posologia e mostrou ter bons resultados na erradicação. No entanto, o custo é um fator limitante para o uso rotineiro.

Esquemas tríplexes com omeprazol associado a dois antimicrobianos são também vastamente pesquisados. Geralmente amoxicilina, claritromicina e metronidazol ou tinidazol são os antimicrobianos combinados. Segundo AXON (1994), RUNE (1994) e HUNT (1997), a associação de omeprazol, amoxicilina e metronidazol apresenta índices de sucesso de 80-90%. LERANG et al. (1997b) encontraram taxas de erradicação de 96% usando essa combinação por 14 dias, com efeitos colaterais em somente 4% dos pacientes. Di MARIO (1996b) obteve 78,4% de erradicação, empregando esse esquema por 14 dias. Neste estudo, testou-se a combinação e confirmou-se erradicação em 82,35%. O esquema foi superior, quando comparado ao bismuto em monoterapia ($p= 0,0020$), ao bismuto associado ao tinidazol ($p=0,0201$) e ao omeprazol com amoxicilina ($p= 0,0008$). Foi semelhante ao esquema duplo de omeprazol e claritromicina ($p=0,9981$) e ao triplo acrescido de metronidazol ($p= 1,0000$). Efeitos colaterais ocorreram em somente 19,05% dos casos.

Afirma-se que na terapia tríplice, quando o bismuto é substituído por IBP, há redução dos efeitos adversos. Isso foi observado neste estudo, porém sem significância ($p=0,7161$). É esquema de custo relativamente acessível, mostrou bons resultados quanto à erradicação e baixos índices de efeitos colaterais, podendo ser uma boa escolha terapêutica.

Grande interesse ocorreu com a publicação de BAZZOLI et al. (1994b), que combinaram omeprazol 20mg/d por 30 dias com claritromicina 250mg/dtd e tinidazol 500mg/dtd por 7 dias e obtiveram cura em 93,2% dos pacientes. Esse esquema mostrou-se de ótima tolerância, posto que somente 1 de 60 pacientes apresentou efeitos colaterais (náuseas). Num outro estudo, os mesmos autores mostraram que a erradicação é sustentada, pois os pacientes tratados continuavam negativos para o *Hp* após acompanhamento de 6 meses (BAZZOLI et al., 1994a; BAZZOLI et al., 1997). Dal BÓ et al. (1994b) estudaram dois esquemas tríplices com claritromicina 500mg/d e metronidazol 1g/d por 7 dias, associados a subcitrato de bismuto 480mg/dia, ou omeprazol 40mg/dia, ambos por 14 dias. Obtiveram para o grupo com bismuto uma erradicação de 100% (12 de 12 pacientes) e para o grupo com omeprazol 91,6% (22 de 24 pacientes). HUNT (1997) refere erradicação com omeprazol, claritromicina e metronidazol em 95% das vezes e VEENANDAAL et al. (1996) em 96%, quando utilizados por 14 dias. ADAMEK e BETHKE (1996) obtiveram erradicação do *Hp* em 95%, quando pantoprazol em dose dupla, claritromicina e metronidazol eram usados por 7 dias. UNGE (1997), em metanálise, refere que a eficácia da combinação de omeprazol, claritromicina e tinidazol situa-se em torno de 89%-

91%, ressaltando que, na maioria dos estudos, os autores preferem utilizá-lo por somente 7 dias. Porém, CHEY et al. (1997) obtiveram taxas de erradicação menores (87%). LAMOULIATTE et al. (1996) obtiveram sucesso em 79,3% dos casos e CHIBA e MARSHALL (1996) em 77%.

Neste trabalho, estudou-se um esquema semelhante ao de BAZZOLI et al., com omeprazol, claritromicina e metronidazol e obteve-se cura em 83,33% dos casos. O esquema foi superior ao 5, que utilizou omeprazol e amoxicilina ($p=0,0184$), porém igual ao 6, com omeprazol e claritromicina ($p=1,000$) e ao 8, com omeprazol, amoxicilina e metronidazol ($p=1,000$). De todos os esquemas estudados, foi o que apresentou mais efeitos colaterais. Segundo AXON (1994), a utilização de metronidazol ao invés de tinidazol, pode ser responsável pelo aumento dos efeitos colaterais. Para PAJARES-GARCÍA e BAZZOLI (1996), o tinidazol é melhor que o metronidazol, aumentando a efetividade do regime. Optou-se por usar metronidazol, visto que, no meio brasileiro, tem custo mais acessível que o tinidazol. Esse esquema, acrescido de omeprazol e claritromicina, apresenta custo elevado.

Dos esquemas tríplices, o de BAZZOLI et al. (1994b) é o que apresenta melhor comodidade posológica, pois o omeprazol é utilizado somente uma vez ao dia, por 30 dias e os outros dois compostos usados conjuntamente 2 vezes ao dia, por somente 7 dias. TREIBER (1996) salienta que, o esquema com a melhor relação custo-benefício é o que utiliza omeprazol, claritromicina e imidazóis por uma semana. Nos esquemas utilizando-se de claritromicina, não

está definida a dose ideal do medicamento. HUANG et al. (1997), em metanálise, referem que 500mg/d de claritromicina é melhor que 250mg/d. A dose associada a IBP também não é determinada (UNGE, 1997). CHIBA e MARSHALL (1996) referem que os índices de sucesso não variam, seja com 20 ou 40mg de omeprazol.

Outra combinação estudada foi o esquema Belo Horizonte, de curta duração, que se utiliza de amoxicilina, furazolidona e metronidazol. Incluíram-se 11 pacientes, dos quais 8 retornaram para endoscopia. A erradicação ocorreu somente em 37,50%. Efeitos colaterais foram observados em 3 pacientes, necessitando-se de suspensão da droga em 1. No relato inicial de COELHO et al. (1992), a erradicação ocorreu em 60 % dos casos, com efeitos colaterais em 39,3%, e suspensão da medicação em 3,3% dos casos. Num segundo relato, COELHO et al. (1994) estudaram 255 pacientes com o mesmo esquema e obtiveram uma taxa de erradicação de 58%. Houve recidiva em 26% dos pacientes estudados. Em 75% destes, a infecção recidivou nos primeiros 20 meses após o término do tratamento. Isso mostra que o esquema deve somente ter suprimido a bactéria e, portanto, não deve ser empregado.

Segundo BURETTE et al. (1994a), GRAHAM et al. (1994), ABU-MAHFOUZ et al. (1997) e HUNT (1997), quando o *Hp* é realmente erradicado, a reinfecção ocorrerá em 0,5-2% ao ano, considerando-se população adulta em país desenvolvido. XIA et al. (1995) e ABU-MAHFOUZ et al. (1997) referem que há dificuldade para se distinguir entre recrudescência de infecção e reinfecção.

Na literatura, critérios rigorosos definem recorrência como reinfecção que ocorre pelo menos 1 ano após o término da terapia anti-*Hp*. Logo, infecção por *Hp*, que é diagnosticada dentro do primeiro ano após terapia, é recrudescência da infecção inicial, havendo, somente supressão bacteriana com o primeiro tratamento. Não se tem um estudo brasileiro que avalie corretamente a taxa de recidiva, quando realmente se comprova que a bactéria está erradicada, porém acredita-se ser maior que nos países desenvolvidos. Para GRAHAM et al. (1994), os fatores que contribuem para a reinfecção são o grau de contaminação do ambiente do indivíduo, condições de higiene no domicílio e crianças vivendo em ambientes aglomerados. ABU-MAHFOUZ et al. (1997) acham que as possíveis fontes para reinfecção são os cônjuges, reservatórios ambientais, equipamentos endoscópicos e reinoculação a partir da própria placa dentária.

Observamos que nenhum dos esquemas testados nesse estudo conseguiu taxas de erradicação maiores que 90%. Alguns esquemas apresentaram, inclusive, resultados modestos comparados à literatura. Provavelmente, esse fato deva-se a fatores discutidos anteriormente como resistência bacteriana, obediência do paciente quanto a posologia dos medicamentos, cepa e características próprias do hospedeiro. Quanto a resistência bacteriana ao metronidazol, observa-se nesse ensaio que o omeprazol e amoxicilina apresentaram baixos índices de erradicação, porém, quando acrescidos de metronidazol, houve acentuada melhora das taxas de cura, com diferença significativa, o mesmo não ocorrendo quando amoxicilina foi acrescentada à terapia dupla de bismuto e tinidazol. Isso é um indício de que

a resistência ao metronidazol não é importante quando a terapia está baseada em IBP, mas é relevante quando se utilizam sais de bismuto. Essa afirmativa coincide com a afirmação de UNGE (1997). No esquema com IBP e claritromicina (esquema 6), a associação de metronidazol (esquema 7) não causou impacto nos resultados, provavelmente por ser a claritromicina uma droga mais efetiva contra o *Hp* que a amoxicilina.

Estudos recentes tem proposto novos esquemas de tratamento tentando otimizar a terapia contra o *Hp*. O uso de azitromicina não parece aumentar as taxas de erradicação, mantendo-se entre 70-90% (Dal BÓ et al., 1994a; PAJARES-GARCÍA e BAZZOLI, 1996; CASELLI et al., 1996, Di MARIO et al., 1996; COELHO et al., 1997).

A instilação de antibióticos dentro da cavidade gástrica também tem sido realizada. KIMURA et al.(1995) instilaram dentro da cavidade gástrica uma solução com bicarbonato de sódio, subnitrato de bismuto, amoxicilina e metronidazol, mantendo-a dentro da cavidade por uma hora (isso foi conseguido por compressão com um balão intraduodenal). Com esse método, obteve-se 96% de erradicação em pacientes japoneses. No entanto, PRZYTULSKI et al. (1996) obtiveram sucesso em somente 2,5% dos pacientes. A inconsistência dos resultados não recomenda a aplicação desse tratamento.

Aumentar o número de antimicrobianos, utilizando-se de terapia quádrupla, não melhora as taxas de erradicação quando comparadas à terapia

tríplice, e pode agravar o problema da compreensão quanto ao uso da medicação (UNGE, 1997; Di MARIO, 1996). COELHO et al. (1997) utilizaram omeprazol 20mg/d por 7 dias, azitromicina 500mg/d por 3 dias, amoxicilina 1,5g/d e subcitrato de bismuto 480 mg/d, ambos por 7 dias, num primeiro grupo. Os mesmos medicamentos, com as mesmas doses, todos pelo dobro do tempo foram utilizados num segundo grupo. Conseguiram erradicar o *Hp* em 33,3% e 81,3% no primeiro e segundo grupos, respectivamente.

Tem sido testado também o citrato de bismuto ranitidina como outra opção de tratamento. WEBB et al. (1995) associaram-no à claritromicina e ocorreu erradicação em aproximadamente 86%, o que não melhora, portanto, a efetividade contra a bactéria, comparando-se com outros regimes. Observa-se que o esquema é fortemente dependente da ação da claritromicina (BARDHAN et al., 1996).

Esquema com inibidores de bomba de prótons, claritromicina e amoxicilina, proporcionam taxa de erradicação ao redor de 90% quando utilizado por 7-10 dias (BURETTE et al., 1996). No entanto, um estudo espanhol observou que, quando essa combinação é utilizada por 6 dias, a taxa de erradicação é de 61,1% e, por 12 dias, de 84,3%, havendo diferença estatística entre os dois esquemas (HERMIDA et al., 1996). LAMOULIATTE et al. (1996) afirmam que essa combinação é desapontadora, pois conseguiram eliminação do *Hp* em 69,2%. É necessário testá-la no nosso meio e verificar sua eficácia.

ZULLO et al. (1997) testaram omeprazol, claritromicina e tetraciclina, no entanto, os resultados foram desalentadores, com taxa de erradicação de 71,4%.

Esquemas com furazolidona também são empregados. LIU et al. (1996) testaram duas combinações utilizando-se de furazolidona. A primeira, com claritromicina e lansoprazol, e a segunda substituindo-se o IBP por subcitrato de bismuto. As taxas de erradicação foram 92,6% e 90%, respectivamente, não havendo diferença entre os dois grupos. COELHO et al. (1997) conseguiram erradicar o *Hp* em 82,1%, utilizando-se de omeprazole, azitromicina e furazolidona. Novamente, observa-se que, no Brasil, as taxas de erradicação não se comparam à da literatura mundial.

Ainda fica a pergunta: "Como se pode melhorar a erradicação do *Hp*?".

7 CONCLUSÃO

Conclui-se que:

- 1- Os tratamentos baseados em sais de bismuto não são eficazes, demonstrando índices de erradicação inferiores a 50%. Não há diferença entre os esquemas 1 (subcitrato de bismuto coloidal), o 2 (subcitrato de bismuto coloidal e tinidazol) e o 3 (subcitrato de bismuto coloidal, amoxicilina e metronidazol).
- 2- Os melhores esquemas são o 7 (omeprazol, claritromicina e metronidazol), com 83,33% de erradicação, seguido do 8 (omeprazol, amoxicilina e metronidazol) com 82,35% e do 6 (omeprazol e claritromicina) com 77,78%. Não há diferença entre estes três esquemas.
- 3- O esquema 7 (omeprazol, claritromicina e metronidazol) é o que apresenta mais efeitos colaterais, significativamente maiores que o esquema 1 (subcitrato de bismuto coloidal), o 2 (subcitrato de bismuto

coloidal e tinidazol), o 5 (omeprazol e amoxicilina) e o 8 (omeprazol, amoxicilina e metronidazol).

- 4- Dos esquemas testados, o que combina melhor índice de erradicação com poucos efeitos colaterais é o 8 (omeprazol, amoxicilina e metronidazol) e, portanto, pode ser a primeira escolha para o tratamento.

ANEXOS

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

De acordo com o Conselho Nacional de Saúde, Ministério da Saúde, o consentimento pós-informado para um estudo clínico deverá ser obtido verbalmente, desde que seja conduzido com medicação, doses e indicações já aprovadas para comercialização pelo Ministério da Saúde local, e os procedimentos clínicos sejam os padronizados para diagnose e tratamento daquela doença.

O investigador detalhou todos os aspectos a seguir:

- justificativa e objetivos da pesquisa;
- procedimentos que serão utilizados;
- incômodos e riscos previstos;
- benefícios potenciais do tratamento;
- relato dos efeitos colaterais possíveis;
- procedimentos alternativos que poderiam ser vantajosos para o paciente;
- explicações sobre o tratamento e a pesquisa;
- liberdade de retirar a qualquer momento o consentimento pós-informado e deixar o estudo, sem qualquer prejuízo quanto aos cuidados médicos e tratamento que estará recebendo;
- garantia de que os dados são confidenciais e o paciente não será identificado;
- gastos adicionais não serão repassados aos pacientes;

Eu, Dra Sandra Beatriz Marion Valarini, declaro que expliquei ao paciente _____ todos os aspectos mencionados e que concorda em participar nesse estudo.

Assinatura do pesquisador

Data

Assinatura do paciente

Data

TRATAMENTO PARA *Helicobacter pylori* : COMPARAÇÃO ENTRE VÁRIOS ESQUEMAS TERAPÊUTICOS

1-BISMUTO

2-BISMUTO + TINIDAZOL

3-BISMUTO + AMOXICILINA + METRONIDAZOL

4-FURAZOLIDONA + AMOXICILINA + METRONIDAZOL

5-OMEPRAZOL + AMOXICILINA

6-OMEPRAZOL + CLARITROMICINA

7-OMEPRAZOL + CLARITROMICINA + METRONIDAZOL

8-OMEPRAZOL + AMOXICILINA + METRONIDAZOL

NOME _____

IDADE _____ SEXO F () M ()

ENDOSCOPIA:

- | | |
|---|---|
| ☐ ÚLCERA GÁSTRICA | ☐ GASTRITE CRÔNICA CORPO |
| ☐ ÚLCERA DUODENAL | ☐ GASTRITE CRÔNICA ANTRO |
| ☐ DUODENITE | ☐ PANGASTRITE CRÔNICA |
| ☐ GASTRITE CRÔNICA COM EROSÕES | |

EXAME ANATOMO-PATOLÓGICO

- ☐ GASTRITE CRÔNICA
- ☐ GASTRITE CRÔNICA ATIVA
- ☐ GASTRITE CRÔNICA ATRÓFICA
- ☐ GASTRITE CRÔNICA COM METAPLASIA INTESTINAL
- ☐ GASTRITE CRÔNICA COM EROSÕES
- ☐ ÚLCERA GÁSTRICA
- ☐ OUTROS _____

PRESENÇA DE *H PYLORI* () SIM () NÃO

TRATAMENTO : ESQUEMA () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 () 7 () 8

EFEITOS COLATERAIS: () SIM () NÃO

() RASH CUTÂNEO () DIARRÉIA
() NÁUSEAS () CEFALÉIA
() VÔMITOS () MAL ESTAR / TONTURA
() BOCA AMARGA/SECA () OUTROS _____

GRAVIDADE DOS EFEITOS COLATERAIS:

() LEVE () MODERADO () GRAVE

SUSPENDEU A MEDICAÇÃO DEVIDO AOS EFEITOS COLATERAIS

() SIM () NÃO

USOU CORRETAMENTE A MEDICAÇÃO () SIM () NÃO

CONTROLE ENDOSCÓPICO REALIZADO QUANTO TEMPO APÓS O TÉRMINO
DO TRATAMENTO

() 30 DIAS () 60 DIAS () 90 DIAS

OUTROS: _____

CONTROLE ENDOSCÓPICO:

() NORMAL () MELHORADO () INALTERADO

DESCRIÇÃO : _____

OUTRAS ALTERAÇÕES _____

EXAME ANATOMO-PATOLÓGICO:

() NORMAL () MELHORADO () INALTERADO

DESCRIÇÃO : _____

OUTRAS ALTERAÇÕES: _____

ERRADICADO *HPYLORI*: UREASE () SIM () NÃO

HISTOLOGIA () SIM () NÃO

REFERÊNCIAS

- ABU-MAHFOUZ, M.; PRASAD, V.M.; SANTOGRADE, P.; CUTLER, A.F. *Helicobacter pylori* recurrence after successful eradication: 5-year follow-up in the United States. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 92, n. 11, p. 2025-2028, 1997.
- ADAMEK, R.J.; BETHKE, T. One-week modified triple vs two-weeks dual therapy with pantoprazole for cure of *H. pylori* infection. **Gut**, London, v. 39, suppl. 2, p. A38, 1996.
- ALMADA DE SOUZA, R.C. **Metaplasia gástrica em duodeno e infecção pelo *Helicobacter pylori* : correlação com úlcera duodenal**. Curitiba, 1997.
Dissertação (Mestrado em Medicina Interna) - Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.
- ANNIBALE, B.; D'AMBRA, G.; LUZZI, I. et al. Does pretreatment with omeprazole decrease the change of eradication of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer patients? **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 92, n. 5; p. 790-704; 1997.
- ARNOLD, R.; QUINA, M. Peptic ulcer pathogenesis. **Curr. Opin. Gastroenterol.**, v. 12; suppl. 1, p. 24-27, 1996.
- ASAKA, M.; TAKEDA, H.; SUGIYAMA, T.; KATO, M. What role *Helicobacter pylori* play in gastric cancer? **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 113, n. 6, p. S56-S60, 1997.

AXON, A.T.R. The role of omeprazole and antibiotic combinations in the eradication of *Helicobacter pylori* - an update. **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, v. 29, suppl. 205, p. 31-37, 1994.

_____. Eradication of *Helicobacter pylori*. **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, v. 31, suppl. 214, p. 47-53, 1996.

BARDHAN, K.D.; WURZER, H.; MARCELINO, M.; JAHNSEN, J.; LOTAY, N. High cure rates with ranitidine bismuth citrate (PYLORID) plus clarithromycin given twice daily. **Gut**, London, v. 39, suppl. 2, p. A36, 1996.

BAZZOLI, F.; ZAGARI, R.M.; FOSSI, S.; POZZATO, P.; SIMONI, P.; RODA, A. Efficacy and tolerability of a short term, low dose triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 89, n. 8, p. 1364, 1994a.

BAZZOLI, F.; GULLINI, S.; ZAGARI, R.M. et al. Effect of omeprazole and clarithromycin plus tinidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and the recurrence of duodenal ulcer. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 89, n. 8, p. 1364, 1994b.

BAZZOLI, F.; ZAGARI, R.M.; FOSSI, S.; POZZATO, P.; ALAMPI, G.; SOTTILI, S.; SIMONI, P. Short-term low-dose triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* : a randomized, double blind, controlled study. **Gut**, London, v. 39, suppl. 2, p. A33, 1996.

BAYERDÖRFFER, E.; MIEHLKE, S.; MANNES, G.A. et al. Double-blind trial of omeprazole (120mg) + amoxycilin for *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer patients. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 89, n. 8, p. 1364, 1994.

- BECHI, P.; BALZI, M.; BECCIOLINI, A. et al. *Helicobacter pylori* and cell proliferation of gastric mucosa: possible implications for gastric carcinogenesis. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 91, n. 2, p. 271-276, 1996.
- BENAÏSSA, M.; BABIN, P.; QUELLARD, N.; PEZENNEC, L.; CENATIEMPO, Y.; FAUCHÈRE, J.L. Changes in *Helicobacter pylori* ultrastructure and antigens during conversion from the bacillary to the coccoid form. **Infect. Immun.**, Washington, v. 64, n. 6, p. 2331-2335, 1996.
- BERTONI, G.; SASSATELLI, R.; NIGRISOLI, E. et al. Triple therapy with azithromycin, omeprazole, and amoxicillin is highly effective in the eradication of *Helicobacter pylori* : a controlled trial versus omeprazole plus amoxicillin. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 91, .n. 2, p. 258-263, 1996.
- BIANCHI PORRO, G.; LAZZARONI, M.; BARGIGGIA, S. et al. Omeprazole coupled with two antibiotics for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of ulcer recurrence. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 91, n. 4, p. 695-700, 1996.
- BLASER, M.J. *Helicobacter pylori* phenotypes associated with peptic ulceration. **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, v. 29, suppl. 205, p. 1-5, 1994.
- BLUM, A.L. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, v. 31, suppl. 214, p. 24-27, 1996.
- BONAMIGO, R.R.; BAKOS, L. *Helicobacter pylori* em dermatologia. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 72, n. 3, p. 283-287, 1997.
- BORODY, T.; COLE, P.; NOONAN, S. et al. Long-term *Campylobacter pylori* recurrence post-eradication. **Med. J. Aust.**, Sidney, v. 146, p. 450, 1987.

BORODY, T.J.; ANDREWS, P.; SHORTIS, N. P. Features of patients who fail all attempts at *Helicobacter pylori* (Hp) eradication. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 89, n. 8, p. 1365, 1994a.

BORODY, T.J.; ANDREWS, P.; SHORTIS, N.P.; BAE, H.; BRANDL, S. Optimal *H. pylori* (Hp) therapy - a combination of omeprazole and triple therapy (TT). **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 106, n. 4, p. A55, 1994b.

BROWN, K.E.; PEURA, D.A. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. **Gastroenterol. Clin. North. Am.**, Philadelphia, v. 22, n. 1, p. 105-116, 1993.

BURETTE, A.; GLUPCZYNSKI, Y.; DEPREZ, C. *H pylori* (Hp) relapse rate after successful eradication therapy. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 89, n. 8, p. 1365, 1994a.

BURETTE, A.; GLUPCZYNSKI, Y.; DEPREZ, C.; RAMDANI, B. Two weeks omeprazole plus amoxicillin regimens for eradication of *H pylori*. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 89, n. 8, p. 1366, 1994b.

BURETTE, A.; LAMY, V.; RAMDANI, B.; CAPPELLI, J.; De PREZ, C.; GLUPCZYNSKI, Y. Lansoprazole (30mg OD vs BID) with amoxicillin and clarithromycin to cure *Helicobacter pylori* infection. **Gut**, London, v. 39, suppl. 2, p. A33, 1996.

CALAM, J.; GIBBONS, A.; HEALEY, Z.V.; BLISS, P.; AREBI, N. How does *Helicobacter pylori* cause mucosal damage? : its effect on acid and gastrin physiology. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 113, n. 6, p. S43-S49, 1997.

CASELLI, M.; RUINA, M.; GALLERANI, L.; FABBRI, P.; GAUDENZI, P.; ALVISI, V. Azithromycin and increasing doses of omeprazole for the eradication of *Helicobacter pylori*. **Gut**, London, v. 39, suppl. 2, p. A31, 1996.

CATALANO, F.; PRIVITERA, U.; BRANCIFORTE, G. et al. Omeprazole vs two different doses of lansoprazole in triple therapy on *H. pylori* positive duodenal ulcer. **Gut**, London, v. 39, suppl. 2, p. A32, 1996.

CAVE, D.R. How is *Helicobacter pylori* transmitted? **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 113, n. 6, p. S9-S14, 1997.

CAYLA, R.; ZERBIB, F.; DE MASCAREL, A.; MÉGRAUD, F.; LAMOULIATTE, H. Dual therapy with high dose of omeprazole *versus* triple therapy using omeprazole in combination with two antibiotics for *H. pylori* eradication : results of a randomized controlled trial among 100 patients. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 89, n. 8, p. 1366, 1994a.

_____. High dose of lansoprazole in combination with amoxicilin and clarithromycin twice daily for *H. pylori* eradication : results of a pilot study. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 89, n. 8, p. 1367, 1994b.

CHANG, C.S.; CHEN, G.H.; KAO, C.H.; WANG, S.J.; PENG, S.N.; HUANG, C.K. The effect of *Helicobacter pylori* infection on gastric emptying of digestible and indigestible solids in patients with nonulcer dyspepsia. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 91, n. 3, p. 474-479, 1996.

CHEHTER, L.; CONCEIÇÃO, R.D.O. Esquemas duplo e triplo de erradicação do *Helicobacter pylori* : eficácia superior a 80%? **GED**, São Paulo, v. 16, n. 6, p. 221-225, 1997.

CHEHTER, E.Z.; EISIG, J.N.; CHINZON, D.; PESSOA, M.G.; SCHLIOMA, Z. *Helicobacter pylori*: erradicação. **Rev. Bras. Med.**, São Paulo, v. 52, p. 24-28, 1995.

- CHEY, W.D.; FISHER, L.; ELTA, G.H. et al. Bismuth subsalicylate instead of metronidazole with lansoprazole and clarithromycin for *Helicobacter pylori* infection: a randomized trial. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 92, n. 9, p. 1483-1486, 1997.
- CHIBA, N. Low dose omeprazole (O) + clarithromycin (C) $\pm$ metronidazole (M) in the eradication of *H pylori* (Hp): interim results. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 89, n. 8, p. 1367, 1994.
- CHIBA, N.; MARSHALL, C. Omeprazole once or twice daily with clarithromycin + metronidazole in *H. pylori* eradication : a cohort study. **Gut**, London, v. 39, suppl. 2, p. A37, 1996.
- CHING, C.K.; WONG, B.C.Y.; KWOK, E.; ONG, L.; COVACCI, A.; LAM, S.K. Prevalence of *CagA*-bearing *Helicobacter pylori* strains detected by the anti-*CagA* assay in patients with peptic ulcer disease and in controls. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 91, n. 5, p. 949-953, 1996.
- CLYNE, M.; DRUMM, B. The urease enzyme of *Helicobacter pylori* does not function as an adhesin. **Infect. Immun.**, Washington, v. 64, n. 7, p. 2817-2820, 1996.
- COELHO, L.G.V.; CASTRO, L.P. *Helicobacter pylori* : recidivas e refratariedade. **Rev. Bras. Med.**, São Paulo, v. 52, p. 29-33, 1995.
- COELHO, L.G.V.; PASSOS, M.C.F.; CHAUSSON, J. et al. Duodenal ulcer and erradicação of *Helicobacter pylori* in a developing country-an 18 month follow-up study. **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, v. 27, n. 5, p. 362-66, 1992.
- COELHO, L.G.V.; PASSOS, M.C.F.; CHAUSSON, Y. et al. Long-term results of *H pylori* treatment in 255 duodenal ulcer patients in Brazil. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 89, n. 8, p. 1367, 1994.

- COELHO, L.G.V.; VIEIRA, W.L.S.; PASSOS, M.C.F. et al. Quadruple therapy for eradication failure or *H. pylori* reinfection in ulcer patients. **Gut**, London, v. 41, suppl. 1, p. A94, 1997.
- CORREA, P.; CUELLO, C.; DUQUE, E. Gastric cancer in Colombia III : natural history of precursor lesions. **J. Natl. Cancer Inst.**, Bethesda, v. 57, p. 1027-1035, 1976.
- Dal BÓ, N.; FERRANA, M.; SALADIN, S. et al. Azithromycin : a new useful therapeutic strategy for the eradication of *Helicobacter pylori* infection. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 89, n. 8, p. 1368, 1994a.
- _____. Comparison of two different triple therapies with clarithromycin for *Helicobacter pylori* (*Hp*) eradication. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 89, n. 8, p. 1368, 1994b.
- De BOER, W.A.; TYTGAT, G.N.J. 90% cure : which anti-*Helicobacter pylori* therapy can achieve this treatment goal. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 90, n. 9, p. 1381-1382, 1995.
- De BOER, W.A.; DRIESSEN, W.; JANSZ, A.; TYTGAT, G. Effect of acid suppression on efficacy of treatment for *Helicobacter pylori* infection. **Lancet**, London, v. 345, p. 817-820, 1995.
- De BOER, W.A.; van ETEN, R.J.X.M.; SCHADE, R.W.B.; OUWEHAND, M.E.; SCHNEEBERGER, P.M.; TYTGAT, G.N.J. 4-day lansoprazole quadruple therapy: a highly effective cure for *Helicobacter pylori* infection. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 91, n. 9, p. 1778-1782, 1996.

- DELANEY, B.C.; HOBBS, F.D.R.; HOLDER, R. Eradication of the infection on grounds of cardiovascular risk is not supported by current evidence. **BMJ**, London, v. 312, p. 251-252, 1996.
- DELTENRE, M.; JÖNSSON, B. Pharmacoeconomics. **Curr Opin Gastroenterol**, v. 12, suppl. 1, p. 45-49, 1996.
- DELTENRE, M.; JONAS, C.; VAN GOSSUN, M.; DE KOSTER, E. Omeprazole-amoxicillin & omeprazole - clarithromycin for eradication of *H pylori*. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 89, n. 8, p. 1369, 1994.
- Di MARIO, F.; Dal BÓ, N.; GRASSI, S.A. et al. Azithromycin for the cure of *Helicobacter pylori* infection. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 91, n. 2, p. 264-267, 1996a.
- Di MARIO, F. *Helicobacter pylori* infection : double, triple or quadruple therapy with omeprazole or ranitidine in patients with active duodenal ulcer. **Gut**, London, v. 39, suppl. 2, p. A35, 1996b.
- DOENGES, J.L. Spirochetes in gastric glands of *Macacus rhesus* and humans without definitive history of related disease. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, Cambridge, v. 38, p. 536-538, 1938.
- DOOLEY, C.P. Background and historical considerations of *Helicobacter pylori*. **Gastroenterol. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 22, n. 1, p. 1-4, 1993.
- DOOLEY, C.P.; McKENNA, D.; HUMPHREYS, H. Histological gastritis in duodenal ulcer: relationship to *Campylobacter pylori* and effect of ulcer therapy. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 83, n. 3, p. 278-282, 1988.
- DUNN, B.E. Pathogenic mechanisms of *Helicobacter pylori*. **Gastroenterol. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 22, n. 1, p. 43-58, 1993.

DRESNER, D.; COYLE, W.; NEMEC, R.; PETERSON, R.; DUNTEMANN, T.; LAWSON, J.M. Efficacy of ciprofloxacin in the eradication of *Helicobacter pylori*. **South. Med. J.**, Birmingham, v.89, n.8, p. 775-778, 1996.

EBERHARDT, R.; KASPER, G. Effect of oral bismuth subsalicylate on *Campylobacter pylori* and on healing and relapse rate of peptic ulcer. **Reviews of Infectious Diseases**, Chicago, v. 12, suppl. 1, p. S115-S119, 1990.

FAIGEL, D.O. ; FURTH, E.E.; CHILDS, M.; GOIN, J.; METZ, D.C. Histological predictors of active *Helicobacter pylori* infection. **Dig. Dis. Sci.**, New York, v. 41, n. 5, p. 937-943, 1996.

FENNERTY, M.B. What are the treatment goals for *Helicobacter pylori* infection? **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 113, n. 6, p. S120-S125, 1997.

FIGURA, N.; TABAQCHALI, S. Bacterial pathogenic factors. **Curr. Opin. Gastroenterol.**, v. 12, suppl. 1; p.11-15, 1996.

FLÉJOU, J.F.; SIPPONEN, P. *Helicobacter pylori* : Pathology. **Curr. Opin. Gastroenterol.**, v. 12, suppl. 1, p. 28-32, 1996.

FORMAN, D. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, v. 31, suppl. 214, p. 31-33, 1996.

FREEDBERG, A.S.; BARRON, L.E. The presence of spirochetes in human gastric mucosa. **Am. J. Dig. Dis.**, v. 7, p. 443-445, 1940.

FROMMER, D.J.; CARRICK, J.; LEE, A.; HAZELL, S.L. Acute presentation of *Campylobacter pylori* gastritis. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 83, n. 10, p. 1168-1171, 1988.

FUKUDA, Y. Suppression of *Helicobacter pylori* colonization with omeprazole. **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, v. 31, suppl. 214, p. 54-55, 1996.

GASBARRINI, A.; FRANCESCHI, F.; GASBARRINI, G.; POLA, P. Extraintestinal pathology associated with *Helicobacter* infection. **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol**, London, v. 9, n. 3; p. 231-233, 1997.

GLUPCZYNSKI, Y.; BURRETE, A. Drug therapy for *Helicobacter pylori* infection : problems and pitfalls. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 85, n. 12, p. 1545-1551, 1990.

GOH, K.L.; PARASAKTHI, N.; ONG, K.K. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in endoscopy and non-endoscopy personnel : results of field survey with serology and 14C-urea breath test. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 91, n. 2, p. 268-270, 1996.

GOODWIN, C.S.; WORSLEY, B. Microbiology of *Helicobacter pylori* . **Gastroenterol. Clin. North Am.**, Philadelphia, vol. 22, n. 1, p. 5-20, 1993.

GOODWIN, C.S.; ARMSTROG. J. A.; MARSHALL, B.J. *Campylobacter pyloridis*, gastritis and peptic ulceration. **J. Clin. Pathol.**, London, v. 39, p. 353-365, 1986.

GOODWIN, C.S.; MARSHALL, B.J.; BLINCOW, E.D.; WILSON, D.H.; BLACKBOURN, S.; PHILLIPS, M. Prevention of nitroimidazole resistance in *Campylobacter pylori* by coadministration of colloidal bismuth subcitrate : a clinical and *in vitro* studies. **J. Clin. Pathol.**, London, v. 41, p. 201-210, 1988.

- GOODWIN, C.S.; ARMSTRONG, J.A.; CHILVERS, T. et al. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov., respectively. **Int. J. Syst. Bacteriol.**, Washington, v. 39, n. 4, p. 397-405, 1989.
- GORBACH, S. Bismuth therapy in gastrointestinal diseases. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 99, n. 3, p. 863-875, 1990.
- GRAHAM, D.Y. We need to integrate new data concerning *Helicobacter pylori* into experimental ulcer research. **Dig. Dis. Sci.**, New York, v. 40, n. 11, p. 2487-2489, 1995a.
- _____. A reliable cure for *Helicobacter pylori* infection? **Gut**, London, v. 37, p. 154-156, 1995b.
- GRAHAM, D.Y.; MALATY, H.M.; GO, M.F. Are there susceptible hosts to *Helicobacter pylori* infection? **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, v. 29, suppl. 205, p. 6-10, 1994.
- GRAHAM, D.Y.; de BOER, W.A.; TYTGAT, G.N.J.; Choosing the best anti-*Helicobacter pylori* therapy : effect of antimicrobial resistance. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 91, n. 6, p. 1072-1076, 1996.
- GRAHAM, D.Y.; LEW, G.M.; KLEIN, P.D. et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer : a randomized, controlled study. **Ann. Int. Med.**, Philadelphia, v. 116, n. 9, p. 705-708, 1992.
- GRAHAM, K.S.; MALATY, H.M.; EL-ZIMAITY, H. et al. Variability with omeprazole - amoxicilin combinations for treatment of *Helicobacter pylori* infection. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 108, n. 4, p. A104, 1995.

GRASSO, G.A.; KUSSTATSCHER, S.; FERRANA, M. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* (Hp) infection : side effects during different antibiotic therapies. **Gastroenterol.**, Philadelphia, v. 108, n. 4, p. A104, 1995.

HATTORI, T.; SUGIHARA, H. The pathological sequence in the development of gastric cancer : I. **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, v. 31, suppl. 214, p. 34-35, 1996.

HERMIDA, C.; MORENO, J.A.; CARPINTERO, P.; MATEOS, J.M.; GaGRÁVALOS, R.; PAJARES, J.M. Triple therapy (omeprazole + amoxicillin + clarithromycin) for *Helicobacter pylori* eradication in patients with chronic gastritis : twelve days better than six. **Gut**, London, v. 39, suppl. 2, p. A33, 1996.

HIBI, K.; MITOMI, H.; KOIZUMI, W.; TANABE, S.; SAIGENJI, K.; OKAYASU, I. Enhanced cellular proliferation and p53 accumulation in gastric mucosa chronically infected with *Helicobacter pylori* . **AJCP**, v. 108, n. 1, p. 26-34, 1997.

HOPKINS, R.J.; GIRARDI, L.S.; TURNEY, E.A. Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence : a review. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 110, n. 4, p. 1244-1252, 1996.

HUANG, J.Q.; WILKINSON, J.M.; CHIBA, N.; HUNT, R.H. One week clarithromycin 500 mg bid is better than 250 mg bid for eradicating *H. pylori* infection when combined with proton pump inhibitor and metronidazole or amoxicillin : a meta-analysis. **Gut**, London, v. 41, suppl. 1, p. A90, 1997.

HUI, W.M.; LAM, S.K. *H pylori* causes cancer : true or false? **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 87, n. 11, p. 1535-1536, 1992.

HUI, W.M.; HO, J. LAM, S.K. Pathogenic role of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease : multivariate analysis of factors affecting relapse. **Dig. Dis. Sci.**, New York, v. 36, n. 4, p. 424-430, 1991.

HULTEN, K.; HAN, S.W.; ENROTH, H. et al. *Helicobacter pylori* in the drinking water in Peru. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 110, n. 4, p. 1031-1035, 1996.

HUNT, R.H. Peptic ulcer disease: defining the treatment strategies in the era of *Helicobacter pylori*. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 92, n. 4, p. 36S-41S, 1997.

JASPERSEN, D. *Helicobacter pylori* eradication: the best long-term prophylaxis for ulcer bleeding recurrence? **Endoscopy**, Stuttgart, v. 27, p. 622-625, 1995.

JOHNSTON, B.J.; REED, P.I.; ALI, M.H. *Campylobacter* like organisms in duodenal and antral endoscopic biopsies : relationship to inflammation. **Gut**, London, v. 27, p. 1132-1137, 1986.

KIMURA, K.; IDO, K.; SAIFUKU, K. et al. A 1-h topical therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 90, n. 1, p. 60-63, 1995.

KIST, M.; STROBEL, S.; FÖLSCH, U.R. et al. Prospective assessment of the impact of primary antimicrobial resistences on cure rates of *Helicobacter pylori* infections. **Gut**, London, v. 41, suppl. 1, p. A90, 1997.

KOZOL, R.A. Nonulcer dyspepsia: *Helicobacter pylori* or idiopathy? **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 91, n. 3, p. 419, 1996.

- KOLIBÁSOVÁ, K.; TÓTHOVÁ, I. Eradication of *Helicobacter pylori* as the only successful treatment in rosacea. **Arch. Dermatol**, Chicago, v. 132, p. 1393, 1996.
- KUNG, N.N.S.; SUNG, J.J.Y.; YUEN, N.W.F. et al. Anti-*Helicobacter pylori* treatment in bleeding ulcers: randomized controlled trial comparing 2-day versus 7-day bismuth quadruple therapy. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 92, n. 3, p. 438-441, 1997.
- LABENZ J.; GYENES, E.; RÜHL, G.H.; BÖRSCH, G. Amoxicillin plus omeprazole versus triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease : a prospective, randomized, and controlled study. **Gut**, London, v. 34, p. 1167-1170, 1993.
- LABENZ, J.; RÜHL, G.H.; BERTRAMS, J.; BÖRSCH, G. Medium- and high-dose omeprazole plus amoxicillin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease. **Dig. Dis. Sci.**, New York, v. 39, n. 7, p. 1483-1487, 1994.
- LAINE, L. *Helicobacter pylori*, gastric ulcer, and agents noxious to the gastric mucosa. **Gastroenterol. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 22, n. 1, p. 117-126, 1993.
- LAINE, L.; STEIN, C.; NEIL, G. Limited efficacy of omeprazole-based dual and triple therapy for *Helicobacter pylori* : a randomized trial employing "optimal" dosing. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 90, n. 9, p. 1407-1410, 1995.
- LAMBERT, J.R. The role of *Helicobacter pylori* in nonulcer dyspepsia : a debate – for. **Gastroenterol. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 22, n. 1, p. 141-152, 1993.

LAMBERT, J.R.; LIN, S.K.; ARANDA-MICHEL, J. *Helicobacter pylori*. **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, n. 30, suppl. 208, p. 33-46, 1995.

LAMOULIATTE, H.; TALBI, P.; CAYLA, R.; ZERBIB, F.; MÉGRAUD, F. Randomised study comparing two seven days triple therapies with lansoprazole and low dose of clarithromycin plus amoxicillin or tinidazole for *H. pylori* eradication. **Gut**, London, v. 39, suppl. 2, p. A35, 1996.

LANGENBERG, W.; RAUWS, E.A.J.; OUDBIER, J.H.; TYTGAT, G.N.J. Patient-to-patient transmission of *Campylobacter pylori* infection by fiberoptic gastroduodenoscopy and biopsy. **J. Infect. Dis.**, Chicago, v. 161, p. 507-511, 1990.

LANZA, F.L.; SKOGLUND, M.L.; RACK, M.F.; YARDLEY, J.H. The effect of bismuth subsalicylate on the histologic gastritis seen with *Campylobacter pylori* : a placebo-controlled, randomized study. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 84, n. 9, p. 1060-1064, 1989.

LAZZARONI, M.; BARGIGGIA, S.; BIANCHI PORRO, G.. Triple therapy with ranitidine or lansoprazole in the treatment of *Helicobacter pylori*-associated duodenal ulcer. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 92, n. 4, p. 649-652, 1997.

LAZZARONI, M.; BARGIGGIA, S.; SANGALETTI, O.; MACONI, G.; BOLDORINI, M.; BIANCHI PORRO, G. Eradication of *Helicobacter pylori* and long-term outcome of functional dyspepsia : a clinical endoscopy study. **Dig. Dis. Sci.**, New York, v. 41, n. 8, p. 1589-1594, 1996.

LEE, A. Futute research in peptic ulcer disease. **Scan. J. Gastroenterol.**, Oslo, v. 29, suppl. 205, p. 51-58, 1994.

_____. The nature of *Helicobacter pylori*. **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, v. 31, suppl. 214, p. 5-8, 1996.

LEE, J.; O'MORAIN, C. Who should be treated for *Helicobacter pylori* infection? : a review of Consensus Conference and Guidelines. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 113, n. 6, p. S99-S106, 1997.

LEHN, N.; MÉGRAUD, F. Diagnosis of *Helicobacter pylori*. **Curr. Opin. in Gastroenterol.**, v. 12, suppl. 1, p. 6-10, 1996.

LERANG, F.; MOUN, B.; HAUG, J.B. et al. Highly effective twice-daily triple therapies for *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer disease : does *in vitro* metronidazole resistance have any clinical relevance? **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 92, n. 2, p. 248-253, 1997a.

LERANG, F.; MOUN, B.; RAGNHILDSTVEIT, E. et al. A comparison between omeprazole-based triple therapy and bismuth-based triple therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection : a prospective randomized 1-yr follow-up study. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 92, n. 4, p. 653-658, 1997b.

LIND, T.; MÉGRAUD, F.; BARDHAN, K.D. et al. The MACH2 Study : antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori* therapy -- the impact of omeprazole. **GUT**, London, vol. 41, suppl. 1, p. A89, 1997.

LIP, G.; WISE, R.; BEEVERS, G. Association of *Helicobacter pylori* infection with coronary heart disease. **BMJ**, London, v. 312, p. 250-251, 1996.

LIU, W.Z.; XIAO, S.D.; XU, W.W.; SHI, Y. Efficacy of one-week triple therapy with clarithromycin, furazolidone plus lanzoprazole or colloidal bismuth subcitrate for eradication of *Helicobacter pylori*. **Gut**, London, v. 39, suppl. 2, p.A33, 1996.

LOGAN, R.P.H.; HIRSCHL, A.M. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. **Curr. Opin. Gastroenterol.**, v. 12, suppl. 1, p. 1-5, 1996.

LOGAN, R.P.H.; WALKER, M.M.; MISIEWICZ, J.J.; GUMMETT, P. A.; KARIN, Q.N.; BARON, J.H. Changes in the intragastric distribution of *Helicobacter pylori* during treatment with omeprazole. **Gut**, London, v. 36, p. 12-16, 1995.

MACHET, L.; VAILLANT, L.; MACHET, M.C.; BÜCHLER, M.; LORETTE, G.; Schönlein-Henoch purpura associated with gastric *Helicobacter pylori* infection. **Dermatology**, Basel, v. 194, n. 1, p. 86, 1997.

MALFERTHEINER, P. Compliance, adverse events and antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* treatment. **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, v. 28, suppl. 196, p. 34-37, 1993.

MALFERTHEINER, P.; DELTENRE, M. Treatment strategies for *Helicobacter pylori* infection. **Gastroenterol. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 22, n. 1, p. 183-198, 1993.

_____ *Helicobacter pylori* eradication: the rational treatment for peptic ulcer disease - Chairmen's conclusion. **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, v. 29, suppl. 205, p. 59-60, 1994.

MARSHALL, B.J.; ARMSTRONG, J.A.; McGECHIE, D. Attempt to fulfill Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. **Med. J. Aust.**, Sidney, v. 142, p. 436-439, 1985.

MARSHALL, B.L.; ARMSTRONG, J.A.; FRANCIS, G.J.; NOKES, N.T.; WEE, S.H. Antibacterial action of bismuth in relation to *Campylobacter pyloridis* colonization and gastritis. **Digestion**, Basel, v. 37, suppl. 2, p. 16-30, 1987.

- MARSHALL, B.J.; GOODWIN, C.S.; WARREN, J.R. et al. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. **Lancet**, London, p. 1437-1441, 1988.
- MÉGRAUD, F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. **Gastroenterol. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 22, n. 1, p. 73-88, 1993.
- _____. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, v. 31, suppl. 214, p. 44-46, 1996.
- _____. How should *Helicobacter pylori* infection be diagnosed? **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 113, n. 6, p. S93-S98, 1997.
- MÉGRAUD, F.; CAYLA, R.; LAMOULIATTE, H.; BOUCHARD, S.; DARMAILLAC, C. Surveillance of *Helicobacter pylori* resistance to macrolides and nitroimidazole compounds at a nation level. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 89, n. 8, p. 1368, 1994.
- MENDAL, M.A.; GOGGIN, P.M.; MOLINEAUX, N. et al. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. **Br. Heart J.**, London, v. 71, p. 437-439, 1994.
- MIEDERER, S.E.; GRÜBEL, P. Profound increase of *Helicobacter pylori* urease activity in gastric antral mucosa at low pH. **Dig. Dis. Sci.**, New York, v. 41, n. 5, p. 944-949, 1996.
- MISIEWICZ, J.J.; TYTGAT, G.N.J.; GOODWIN, C.S. et al. The Sydney System : a new classification of gastritis. **J. Gastroenterol. Hepatol.**, Melbourne, v. 5, suppl. 1, p. 1-10, 1990.

- MITCHELL, H.M.; LEE, A.; CARRICK, J. Increased incidence of *Campylobacter pylori* infection in gastroenterologists: further evidence to support person-to-person transmission of *C. pylori*. **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, v. 24, p. 396-400, 1989.
- MITCHELL, H.M.; HAZELL, S.L.; KOLESNIKOW, T.; MITCHELL, J.; FROMMER, D. Antigen recognition during progression from acute to chronic infection with *cagA*-positive strain of *Helicobacter pylori*. **Infect. Immun.**, Washington, v. 64, n. 4, p. 1166-1172, 1996.
- MOBLEY, H.L.T. *Helicobacter pylori* factors associated with disease development. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 113, n. 6, p. S21-S28, 1997.
- MORRIS, A.; NICHOLSON, G. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 82, n. 3, p. 192-199, 1987.
- MOSHKOWITZ, M.; KONIKOFF, F.M.; PELED, Y. et al. High *Helicobacter pylori* numbers are associated with low eradication rate after triple therapy. **Gut**, London, v. 36, n. 6, p. 845-847, 1995.
- MURRAY, L.J.; BOMFORD, K.B.; O'REILLY, D.P.J.; McCRUM, E.E.; EVANS, A .E. *Helicobacter pylori* infection: relation with cardiovascular risk factors, ischaemic heart disease, and social class. **Br. Heart J.**, London, v. 74, p. 497-501, 1995 .
- NIH CONSENSUS CONFERENCE. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. **JAMA**, Chicago, v. 272, n. 1, p. 65-69, 1994.

NOGUEIRA, A.M.M.F.; RIBEIRO, G.M.; RODRIGUES, M.A.G. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* in brazilian patients with gastric carcinoma. **Am. J. Clin. Pathol.**, Philadelphia, v. 100, n. 3, p. 236-2349, 1993.

OLBE, L.; MALFERTHEINER, P. Gastric pathophysiology - emphasis on acid secretion and gastrointestinal motility. **Curr. Opin. Gastroenterol.**, v. 12, suppl. 1, p. 16-20, 1996.

OLBE, L.; HAMLET, A.; DALENBÄCK, J.; FÄNDRIKS, L. A mechanism by which *Helicobacter pylori* infection of the antrum contributes to the development of duodenal ulcer. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 110, n. 5, p. 1386-1394, 1996.

O'MORAIN, C.; BUCKLEY, M. *Helicobacter pylori* and dyspepsia. **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, v. 31, suppl. 214, p. 28-30, 1996.

PAJARES-GARCÍA, J.; BAZZOLI, F. Eradication. **Curr. Opin. Gastroenterol.**, v. 12, suppl. 1, p. 37-40, 1996.

PALMER, E.D. Investigation of the spirochetes in the human gastric mucosa. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 27, n. 2, p. 218-220, 1954.

PARISH, L.C.; WITKOWSKI, J.A. Acne rosacea and *Helicobacter pylori* betrothed. **Int. J. Dermatol.**, Lewiston v. 34, n. 4, p. 236, 1995.

PARSONNET, J. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. **Gastroenterol. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 22, n. 1, p. 89-104, 1993.

PATCHETT, S.; BEATTIE, S.; LEEN, E.; KEANE, C.; O'MORAIN, C. *Helicobacter pylori* and duodenal ulcer recurrence. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 87, n. 1, p. 24-27, 1992.

- PATEL, P.; MENDALL, M.A.; CARRINGTON, D. et al. Association of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. **B.M.J.**, London, v. 311, p. 711-714, 1995.
- PERRI, F.; PASTORE, M.; LEANDRO, G. et al. A. *Helicobacter infection* and growth delay in older children. **Arch. Dis. Child.**, London, v. 77, p. 46-49, 1997.
- PEURA, D.A. The report of the Digestive Health Initiative SM International Update Conference on *Helicobacter pylori*. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 113, n. 6, p. S4-S8, 1997a.
- _____. Ulcerogenesis: integrating the roles of *Helicobacter pylori* and acid secretion in duodenal ulcer. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 92, n. 4, p. 8S-13S, 1997b.
- PIERAMICO, O.; ZANETTI, M.V.; INNERHOFER, M. Outcome of omeprazole-based dual and triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication : do gastroduodenal disease and age play a role? **Gut**, London, v. 41, suppl. 1, p. A91, 1997.
- PONZETTO, A. Extra-gastrointestinal diseases and *Helicobacter pylori*. **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.**, London, v. 9, n. 6, p. 616, 1997.
- POUNDER, R.E. *Helicobacter pylori* and gastroduodenal secretory function. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 110, n. 3, p. 947-949, 1996.
- PRZYTULSKI, K.; REGULA, J.; MAREK, A.; OSTROWSKI, J.; NOWAK, A.; BUTRUK, E. One-hour topical method vs omeprazole plus amocycillin in eradication of H pylori in duodenal ulcer patients. **Gut**, London, v. 39, suppl. 2, p. A34, 1996.

QUEIROZ, D.M.M.; *Helicobacter pylori* : fatores de virulência. **Rev. Bras. Med.**, São Paulo, v. 52, p.20-23, 1995.

QUEIROZ, D.M.M.; COIMBRA, R.S.; MENDES, E.N. Metronidazole-resistant *Helicobacter pylori* in a developing country. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 88, n. 2, p. 322-323, 1993.

RAUWS, E.A.; Van der HULST, R.W.M. Current guidelines for the eradication of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. **Drugs**, Auckland, v. 50, n. 6, p. 984-990, 1995.

REBORA, A.; DRAGO, F.; PICCIOTTO, A. *Helicobacter pylori* in patients with rosacea. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 89, n. 9, p. 1603-1604, 1994.

REBORA, A.; DRAGO, F.; PARODI, A. May *Helicobacter pylori* be important for dermatologists? **Dermatology**, Basel, v. 191, n. 1, p. 6-8, 1995.

RICCI, V.; CIACCI, C.; ZARRILLI, R. et al. Effect of *Helicobacter pylori* on gastric epithelial cell migration and proliferation *in vitro* : role of VacA and CagA. **Infect. Immun.**, Washington, v. 64, n. 7, p. 2829-2833, 1996.

ROCHA, G.A.; QUEIROZ, D.M.M.; MENDES, E.N.; LAGE, A.P.; BARBOSA, A.J.A. Simple carbolfuchsin staining for showing *C. pylori* and other spiral bacteria in gastric mucosa. **J. Clin. Pathol.**, London, v. 42, n. 9, p. 1004-1005, 1989.

ROCHA, G.A.; QUEIROZ, D.M.M.; MENDES, E.N.; OLIVEIRA, A.M.R.; BARBOSA, M.T. Prevalence of *H. pylori* infection in Brazilian children and blood donors. **Ital. J. Gastroenterol.**, Pisa, v. 23, suppl. 2, p. 17, 1991.

- ROGGERO, E.; ZUCCA, E.; PINOTTI, G. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection in primary low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. **Ann. Int. Med.**, Philadelphia, v. 122, n. 10, p. 767-769, 1995.
- ROKKAS, T.; MAVROGEORGIS, A.; LIATSOS, C., KALOGEROPOULOS, N.; RALLIS, E. Optimal dose of omeprazole in combination with amoxicilin in eradicating *H. pylori* and preventing relapses in duodenal ulcer patients. **Hepatol. Gastroenterol.**, Stuttgart, v. 42, p. 842-846, 1995.
- ROLLÁN, A.; GIANCASPERO, R.; ARRESE, M. et al. Accuracy of invasive and noninvasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection after antibiotic treatment. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 92, n. 8, p. 1268-1274, 1997.
- ROOSENDAAL, R.; KUIPERS, E.; BUITENWERF, J. et al. *Helicobacter pylori* and the birth cohort effect: evidence of a continuous decrease of infection rates in childhood. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 92, n. 9, p. 1480-1482, 1997.
- RUNE, S.J. Treatment strategies for symptom resolution, healing, and *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer patients. **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, v. 29, suppl. 205, p. 45-47, 1994.
- _____. History of *Helicobacter* infection. **Scand. J. Gastroenterol.** Oslo, v. 31, suppl. 214, p. 2-4, 1996.
- SACCÀ, N.; DE MEDICI, A.; RODINÒ, S.; DE SIENA, M.; GIGLIO, A. Duodenal ulcer *Helicobacter pylori* (Hp) positive: therapy with ranitidine + clarithromycin + metronidazole versus omeprazole + clarithromycin + metrinidazole. **Gut**, London, v. 39, suppl. 2, p. A34, 1996.

- TALLEY, N.J.; HUNT, R.H. What role does *Helicobacter pylori* play in dyspepsia and nonulcer dyspepsia? : arguments for and against *H. pylori* being associated with dyspeptic symptoms. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 113, n. 6, p. S67-S77, 1997.
- TEFERA, S.; BERSTAD, A.; BANG, C.J. et al. Bismuth-based combination therapy for *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease (metronidazol for eradication, ranitidine for pain). **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 91, n. 5, p. 935-941, 1996.
- THIEDE, C.; MORGNER, A.; ALPEN, B. et al. What role does *Helicobacter pylori* eradication play in gastric MALT and gastric MALT lymphoma? **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 113, n. 6, p. S61-S64, 1997.
- TREIBER, G. The influence of drug dosage on *Helicobacter pylori* eradication : a cost-effectiveness analysis. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 91, n. 2, p. 246-257, 1996.
- TREIBER, G.; KLOTZ, U. Are there any clinical or pharmacological predictors in dual therapy for *Hp*-eradication? **Gut.**, London, v. 39, suppl. 2, A35, 1996.
- TYTGAT, G.N.J. Does the stomach adapt to *Helicobacter pylori*? **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, v. 27, suppl. 193, p. 28-32, 1992.
- _____. Long-term consequences of *Helicobacter pylori* eradication. **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, v. 29, suppl. 205, p. 38-44, 1994.
- TYTGAT, G.N.J.; NOACH, L.A.; RAUWS, E.A.J. *Helicobacter pylori* infection and duodenal ulcer disease. **Gastroenterol. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 22, n. 1, p. 127-140, 1993.

- UNGE, P. What other regimes are under investigation to treat *Helicobacter pylori* infection? **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 113, n. 6, p. S131-S148, 1997.
- VAIRA, D.; MENEGATTI, M.; MIGLIOLI, M. What is role of *Helicobacter pylori* in complicated ulcer disease? **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 113, n. 6, p. S78-S84, 1997.
- VEENENDAAL, R.A.; GÖTZ, J.M.; MEIJER, J.L. et al. Comparison of omeprazole and clarithromycin versus, omeprazole, clarithromycin and metronidazole in the treatment of *Helicobacter pylori*. **Gut**, London, v. 39, suppl. 2, p. A31, 1996.
- WALKER, M.M.; PRETOLANI, S.; GASBARRINI, G. Gastric carcinoma and gastric lymphoma. **Curr. Opin. Gastroenterol.**, v. 12, suppl. 1, p. 33-36, 1996.
- WALSH, J.H.; PETERSON, W.L. The treatment of *Helicobacter pylori* infection in the management of peptic ulcer disease. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 12, p. 984-991, 1995.
- WEAVER, L.T. Aspects of *Helicobacter pylori* infection, nutrition and growth of West African infants. **Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 89, p. 347-350, 1995.
- WARREN, J.R.; MARSHALL, B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. **Lancet**, London, v. 1, n. 8336, p. 1273-1275, 1983.
- WATANABE, H. The pathological sequence in the development of gastric cancer : II. **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, v. 31, suppl. 214, p. 36-39, 1996.

WEBB, D.D.; CIOCIOLA, A.A.; PERSCHY, T.B.; GOODWIN, B.B.; Effect of administration of ranitidine bismuth citrate with food on the suppression and eradication of *Helicobacter pylori* in infected volunteers. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 90, n. 8, p. 1273-1277, 1995.

WEEL, J.F.L.; Van der HULST, R.W.M.; GERRITS, Y. et al. Interrelationship between cytotoxin-associated gene A, vacuolating cytotoxin, and *Helicobacter pylori*-related diseases. **J. Infect. Dis.**, Chicago, v. 173, p. 1171-1175, 1996.

WOTHERSPOON, A .C.; DOGLIONI, C.; de BONI, M.; SPENCER, J.; ISAACSON, P.G. Antibiotic treatment for low-grade gastric MALT lymphoma. **Lancet**, London, v. 343, p. 1503, 1994.

XIA, H.H.X.; TALLEY, N.J.; Natural acquisition and spontaneous elimination of *Helicobacter pylori* infection: clinical implications. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 92, n. 10, p. 1780-1787, 1997.

XIA, H.X.; GILVARRY, J.; BEATTIE, S. et al. Recrudescence of *Helicobacter pylori* infection in patients with healed duodenal ulcer after treatment with different regimens. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 90, n. 8, p. 1221-1225, 1995.

YANG, K.C.; WANG, G.M.; CHEN, J.H.; LIU, Y.H.; CHEN, T.J.; LEE, S.C. The role of H₂ receptor antagonist in the eradication of *H. pylori*. **Gut**, London, v. 39, suppl. 2, p. A31, 1996.

ZULLO, A.; RINALDI, B.; PUGLIANO, F.; DIANA, F.; ATTILI, A.F. Omeprazole plus clarithromycin and either tinidazole or tetracycline for *Helicobacter pylori* infection: a randomized prospective study. **Am. J. Gastroenterol**, Baltimore, v. 92, n. 11, p. 2029-2031, 1997.