



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Helicobacter pylori
Eficácia da terapêutica

Filipa Maria Meireles da Cunha Coelho

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Doutor Rui Miguel Monteiro Ramos

Covilhã, Maio de 2013

Agradecimentos

À Universidade da Beira Interior e à Faculdade de Ciência da Saúde, pela oportunidade.

Ao Professor Doutor Miguel Castelo Branco, pela dedicação à faculdade e aos alunos.

A todos os Professores, Médicos e Tutores com quem tive o privilégio de aprender ao longo do meu percurso académico.

Ao Doutor Rui Ramos, meu orientador, pelo apoio e transmissão de conhecimentos.

À Dr.^a Rosa Saraiva, bibliotecária do CHCB, pela ajuda nos artigos científicos.

Aos meus pais, pela dedicação, exigência e apoio incondicional.

Prefácio

A presente dissertação desenvolve-se na área da Medicina, dentro da especialidade de Gastreenterologia, focando uma das temáticas que mais tem proporcionado controvérsia entre os especialistas, a eficácia da terapêutica de erradicação para o *Helicobacter pylori*.

Este agente está associado ao desenvolvimento de diversas patologias, uma delas potencialmente grave, a neoplasia gástrica. Por este motivo, torna-se fundamental o conhecimento sobre a eficácia das diferentes terapêuticas para a sua erradicação por parte de todos os médicos e estudantes de medicina.

Porém, como tudo na medicina, a terapêutica para esta bactéria não é estática e progressos nesta área são realizados todos os dias. A conduta terapêutica a seguir não é consensual e é nesse aspeto que esta dissertação procura incidir, abordando os novos estudos realizados e a sua eficácia na população.

Especialidade que me desperta especial interesse, foi na bactéria *Helicobacter pylori*, que decidi iniciar-me pelo mundo da Gastroenterologia, é dessa escolha que nasce esta dissertação.

Resumo

Introdução: O *Helicobacter pylori* adquiriu grande importância durante as últimas décadas, ao ser reconhecido como um importante patógeno que infeta uma grande parte da população humana. Esta bactéria, localizada na mucosa gástrica, apresenta uma relação causal com algumas patologias, tais como: carcinoma gástrico, úlcera péptica, entre outras. A sua erradicação representa um grande desafio para os clínicos. O aumento gradual da falha do tratamento obriga a utilizar novos esquemas terapêuticos e a procurar novas soluções. As taxas de eficácia de erradicação do *Helicobacter pylori* têm vindo a diminuir, pois a resistência aos antibióticos, nomeadamente à claritromicina, está a aumentar, tornando-se assim no principal fator para a falência do tratamento. A presente dissertação pretende efetuar uma revisão sistemática com base em publicações científicas relacionadas com a eficácia da terapêutica de erradicação do *Helicobacter pylori*.

Métodos: Foram pesquisadas publicações indexadas nas bases de dados Pubmed, Elsevier, Wiley e B-On, na biblioteca eletrónica da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior. Utilizaram-se os seguintes termos no título: efficacy, therapeutic ou therapy, helicobacter pylori, durante o período compreendido entre 01/01/2012 e 26/03/2013. Foram selecionados dez publicações para análise.

Resultados: Dos dez estudos selecionados foram encontrados esquemas de primeira, segunda e terceira linha, onde os regimes utilizados foram terapia tripla, quádrupla sequencial, sequencial modificada e concomitante, variando a duração de tratamento entre os 5, 7, 10 e 14 dias. Na primeira linha de tratamento o esquema que apresentou mais eficácia com 96,5% utilizou uma terapia quádrupla concomitante, na segunda linha 93,6% com uma terapia tripla e por fim, na terceira linha 89,5% também com uma terapia tripla. Devido à heterogeneidade dos esquemas apresentados nas publicações não foi possível nenhuma análise estatística. Alguns estudos documentaram a resistência aos antibióticos, que variou entre os 23,4% a 78,7% ao metronidazole e entre 0% a 91,7% à claritromicina. Os efeitos adversos major variaram de 0,5% a 4,6% enquanto os minor variaram de 21,8% até 80%.

Conclusão: Na primeira linha de tratamento, a terapia tripla de sete dias deve ser repensada e as terapias sequencial e concomitante são eficazes. Em relação à terapêutica de segunda linha, deve-se utilizar uma quinolona e terapia concomitante, se esta não foi utilizada na primeira linha, ou então uma terapia tripla de 14 dias. A terapia de terceira linha não necessita obrigatoriamente de ser orientada pelo teste de sensibilidade antibiótica para erradicar a bactéria. Diversos fatores influenciam a eficácia do tratamento, nomeadamente a resistência aos agentes antimicrobianos e a adesão do paciente à terapêutica.

Palavras-chave

Helicobacter pylori, eficácia, terapêutica, taxa de erradicação, resistência antibiótica.

Abstract

Introduction: The *Helicobacter pylori* has acquired great importance over the last decades, by being recognized as an important pathogen that infects a big part of human population. This bacteria, located in the gastric mucosa, presents a causal relation with some pathologies such as: gastric carcinoma, peptic ulcer, among others. The indications to the eradication of this bacterium remain controversial but it is consensual in some pathologies and its treatment represents a great challenge to doctors. The gradual increase of the failure of the treatment forces the use of new therapeutic schemes and to look for new solutions. The rates of efficiency of the eradication of the *Helicobacter pylori* have been diminishing as the resistance of the antibiotics, namely to clarithromycin, is increasing, becoming this way the main factor to the failure of treatment. The present dissertation intends to perform a systematic revision based on scientific publications related to the efficiency of the therapeutic of the eradication of *Helicobacter pylori*.

Methods: Indexed publications were researched in the data base Pubmed, Elsevier, Wiley and B-On, in the electronic library of the Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior. The following terms were used in the title: efficacy, therapeutic or therapy, helicobacter pylori, during the period that goes between 1st January 2012 and 26th March 2013. They were selected ten publications to analysis.

Results: Among the ten study cases selected, there were found schemes of first, second and third line, where the used regimes were the triple, quadruple, sequential modified and concomitant therapy, varying the duration of the treatment between 5, 7, 10 and 14 days. In the first line of treatment, the scheme that presented more efficiency, with 96,5 %, used a quadruple concomitant therapy, in the second line, 93,6 %, with a triple therapy and finally, in the third line, 89,5%, also with a triple therapy. Due to the heterogeneity of the schemes presented in the publications it wasn't possible any statistical analysis. Some studies have documented the resistance to the antibiotics that varied between the 23,4% to 78,7% to the metronidazole and between 0% to 91,7% to the clarithromycin. The major adverse effects varied from 0,5% to 4,6%, while the minor ones varied from 21,8% to 80%.

Conclusion: In the first line of treatment, the triple therapy of seven days should be rethought and the sequential and concomitant therapies are efficient. With respect to the second line therapeutic, we should use a quinolone and concomitant therapy, if this wasn't used in the first line, or we could also use a 14 days triple therapy. The therapy of the third line doesn't necessarily need to be guided by the test of antibiotic sensibility to eradicate the bacteria. Several factors influence the efficiency of the treatment, namely the resistance to antimicrobial agents and the adhesion of the patient to the therapeutic.

Keywords

Helicobacter pylori, efficiency, therapeutic, eradication rate, antibiotic resistance.

Índice

Prefácio.....	v
Resumo.....	vii
Abstract.....	ix
Índice.....	xi
Lista de Figuras.....	xiii
Lista de Tabelas.....	xv
Lista de Abreviaturas.....	xvii
Capítulo 1. Introdução.....	1
Secção 1.1. Perspetiva histórica e Epidemiologia.....	2
1.1.1. Perspetiva histórica.....	2
1.1.2. Epidemiologia.....	3
1.1.3. Formas de transmissão.....	4
Secção 1.2. Enquadramento Fisiopatológico.....	6
1.2.1. Patogenia do <i>Helicobacter pylori</i>	6
Secção 1.3. Enquadramento Clínico.....	9
1.3.1. Clínica/Patologia.....	9
1.3.2. Diagnóstico.....	10
1.3.3. Indicação para erradicação do <i>Helicobacter pylori</i>	13
1.3.4. Tratamento.....	15
1.3.5. Seguimento após terapêutica.....	18
Secção 1.4. Objetivos.....	19
Capítulo 2. Metodologia.....	21
Secção 2.1. Seleção do Material.....	21
Secção 2.2. Tipos de estudo.....	22
Secção 2.3. Programa utilizado para processamento dos dados.....	22
Capítulo 3. Resultados.....	23
Capítulo 4. Discussão.....	29
Capítulo 5. Conclusão.....	35
Secção 5.1. Conclusões do estudo.....	35
Secção 5.2. Críticas.....	36
Secção 5.3. Perspetivas futuras.....	36
Bibliografia.....	38

Lista de Figuras

Figura 1. <i>Helicobacter pylori</i> , imagem em 3 dimensões	2
Figura 2. Prevalência do <i>Helicobacter pylori</i> em adultos assintomáticos.	3
Figura 3. Prevalência do <i>Helicobacter pylori</i>	4
Figura 4. Prevalência do <i>Helicobacter pylori</i>	4
Figura 5. Vias de transmissão do <i>Helicobacter pylori</i>	5
Figura 6. Representação esquemática dos fatores que contribuem para a patologia gástrica na infecção por <i>Helicocter pylori</i>	6
Figura 7. Fatores de virulência e de colonização do <i>H. pylori</i>	7
Figura 8. Taxas de resistência antibiótica em diferentes áreas geográficas.	16
Figura 9. Diagrama esquemático das fases de seleção dos artigos.	21

Lista de Tabelas

Tabela 1. Áreas com baixa taxa de resistência à claritromicina (<15- 20%)	17
Tabela 2. Áreas com alta taxa de resistência à claritromicina (>15- 20%)	18
Tabela 3. Resumo das características dos estudos obtidos.....	24
Tabela 4. Resumo da eficácia e efeitos adversos dos estudos obtidos.	26
Tabela 5. Resumo dos resultados relativos à resistência antimicrobiana.....	28

Lista de Abreviaturas

A	Amoxicilina
AAS	Ácido acetilsalicílico
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AINES	Anti-inflamatórios não esteroides
BabA	Blood group antigen adhesion
BB	Brucella broth
BHIA	Brain heart infusion agar
BHIB	Brain heart infusion broth
b.i.d	<i>Bis in die</i> , Duas vezes ao dia
BIS	Bismuto
C	Claritromicina
CagA	Citotoxin antigen associated
cag-PAI	Cag pathogenicity island
CLO	Campylobacter-like organism
DBT	Dicitrato bismuto tripotássio
DRGE	Doença de Refluxo gástro-esofagico
E	Esomeprazol
ELISA	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
GRP	Gastrin releasing peptide
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
IBP	Inibidor da bomba de protões
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IL-8	Interleucina 8
INF- γ	Interferão γ
ITT	Intenção de tratar
L	Levofloxacina
La	Lanzoprazole
LPS	Lipopolissacarídeo
M	Metronidazol
MALT	Mucosa-associated lymphoid tissue
MHB	Mueller-Hinton broth
OipA	Proinflammatory outer membrane protein
P	Pantoprazole
PCR	Polymerase chain reaction
PP	Por protocolo
q.d.	<i>quaque die</i> , uma vez ao dia
q.i.d.	<i>quater in die</i> , quatro vezes ao dia
R	Rabemeprazole
Rapid TPAg	Testmate Rapid Pylori Antigen

S	Sitafloxacina
SBC	Subcitrato bismuto coloidal
T	Tetraciclina
TI	Tinidazole
t.i.d.	<i>ter in die</i> , três vezes ao dia
TLRs	Tool like receptors
TNF- α	Tumor necrosis fator α
TSA	Teste de sensibilidade antigénica
VacA	Vacuolating cytotoxin A

Capítulo 1. Introdução

A descoberta do *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) revolucionou os conceitos fisiopatológicos das patologias gastroduodenais, como a gastrite, a doença ulcerosa péptica, a neoplasia gástrica e o Linfoma MALT. Foi em 1982, que Warren e Marshal⁽¹⁾ anunciaram a descoberta desta bactéria, que viria a ser alvo de numerosas investigações e constantes descobertas. A infecção pela bactéria *H.pylori* é reconhecida como uma das infecções crônicas mais comuns, estimando-se uma prevalência mundial de cerca de metade da população. ^(2, 3)

Os tratamentos para a erradicação do *H.pylori* têm-se revelado um verdadeiro desafio. Os regimes atualmente utilizados têm perdido eficácia, e a principal causa é a crescente resistência da bactéria aos antibióticos. Novos esquemas ou alterações aos regimes atuais têm sido propostos para tentar aumentar a eficácia do tratamento. Pela importância patológica que representa, a sua erradicação é recomendada em alguns casos e são nestes casos que a terapêutica deve ser eficaz. ⁽²⁾

Pelo papel importante que o *H.pylori* desempenha na etiologia e tratamento da gastrite e da doença ulcerosa péptica, esta monografia ganha relevância. Nesta dissertação, uma revisão alargada do tema foi realizada de forma a ter uma visão global desde o diagnóstico ao tratamento. No entanto, é na eficácia da terapêutica que nos iremos focar. Um largo espectro de agentes antimicrobianos revelou-se efetivo contra o *H.pylori*, mas é a sua associação com agentes anti-secretores que permitem a eficácia da terapêutica. Estas associações têm sido largamente estudadas e diferentes parâmetros são sempre avaliados, como o regime utilizado, a dose e a duração do tratamento. Com esta exposição pretendo realizar uma revisão crítica dos estudos mais recentes publicados relativamente à temática da eficácia do tratamento do *H.pylori*.

Secção 1.1. Perspetiva histórica e Epidemiologia

1.1.1. Perspetiva histórica

Em 1982, Warren e Marshal realizaram um estudo com 100 pacientes, onde detetaram uma bactéria nas biópsias de tecido gástrico de 58 pacientes. Após realizarem a cultura da bactéria identificaram bacilos gram-negativos flagelados e classificaram-na como sendo uma nova espécie do Género *Campylobacter*. A bactéria estava presente em quase todos os pacientes com gastrite crónica ativa e úlcera péptica. ⁽¹⁾ Esta descoberta revelou-se essencial para a compreensão da etiologia das patologias gástricas.

Designada inicialmente de *Campylobacter pylori*, em 1989, a bactéria foi reclassificada no género *Helicobacter*, pois compreendeu-se que era geneticamente diferente do género *Campylobacter*. ^{(4) (5)} É um bacilo gram-negativo, microaerófilico e pode ser encontrado com dois tipos de morfologia, forma bacilar ou cocóide, predominando a primeira forma durante a infeção e colonização da mucosa gástrica. ^{(4) (5)} Tem um formato espiralado (em forma de S), com cerca de 0,5-0,9µm de largura e 2-4µm de comprimento e possui múltiplos flagelos com bainha, o que lhe confere grande mobilidade no meio gástrico (Figura 1). ⁽⁴⁾

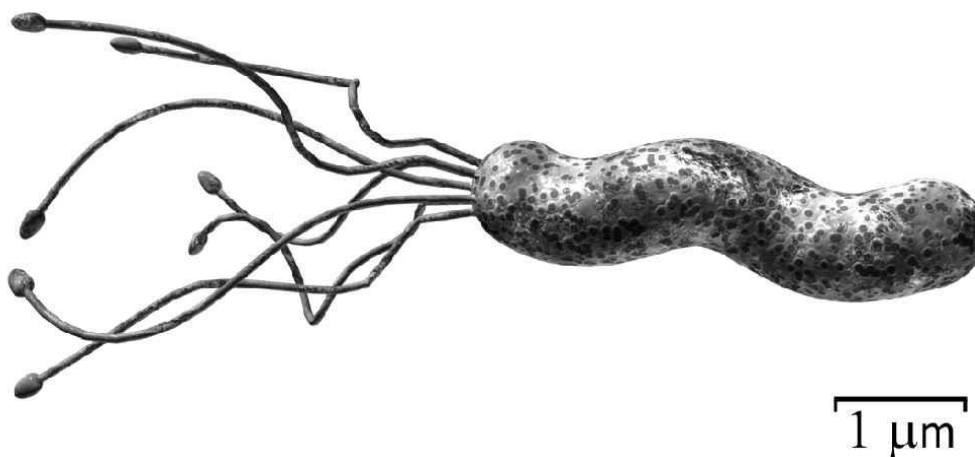


Figura 1. *Helicobacter pylori*, imagem em 3 dimensões. ⁽⁶⁾

1.1.2. Epidemiologia

A infeção pelo *H. pylori* apresenta uma distribuição mundial e a sua prevalência difere entre os países e entre grupos de populações (Figura 2). A taxa de infeção por *H. pylori* tem vindo a diminuir nos países desenvolvidos, este decréscimo começou no início do século XX e acelerou após o fim da Segunda Guerra Mundial. ⁽⁷⁾

A prevalência do *H. pylori* ultrapassa os 90% em alguns países em desenvolvimento, no entanto esta prevalência é menor nos países desenvolvidos, sendo cerca de 40 % na Europa Ocidental e consideravelmente menor nas crianças (Figura 3 e 4). ^(7, 8) De acordo com Parkin *et al*⁽⁸⁾, na Península Ibérica, a prevalência de indivíduos assintomáticos afetados por *H. pylori* varia entre os 55-64% (Figura 2). Em Lisboa, numa população pediátrica assintomática, a prevalência da bactéria foi de 31.6%. ⁽⁹⁾

Entre 2002 e 2005 realizou-se um estudo da prevalência e caracterização genética de uma população dispéptica no Algarve. ⁽¹⁰⁾ Com uma amostra aleatória de 205 pacientes, os resultados mostraram uma prevalência da infeção de 44,9%, sendo superior em idades compreendidas entre os 30 e 60 anos. O valor da prevalência é inferior ao estimado para a população geral portuguesa e está próximo dos valores dos países desenvolvidos da Europa Ocidental. Relativamente às estirpes, as mais presentes foram o gene *cagA* (90,9%) e estado ON do gene *oipA* (78,9%), sendo estes valores superiores à população europeia.

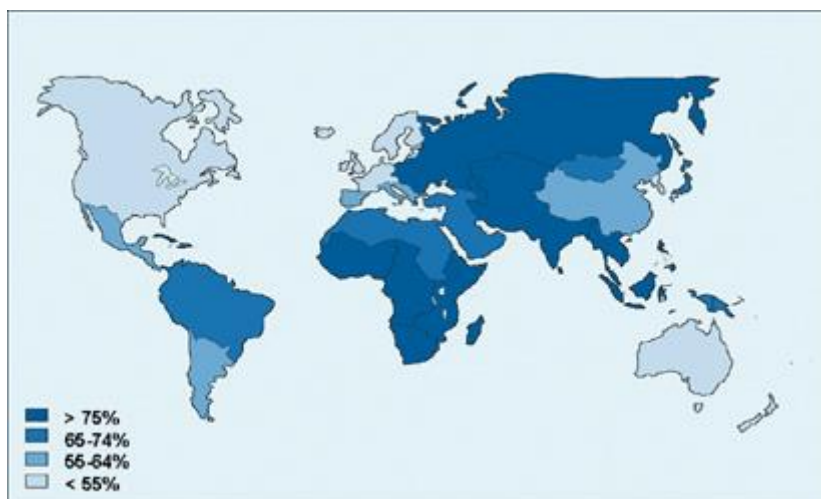


Figura 2. Prevalência do *Helicobacter pylori* em adultos assintomáticos. ⁽⁸⁾

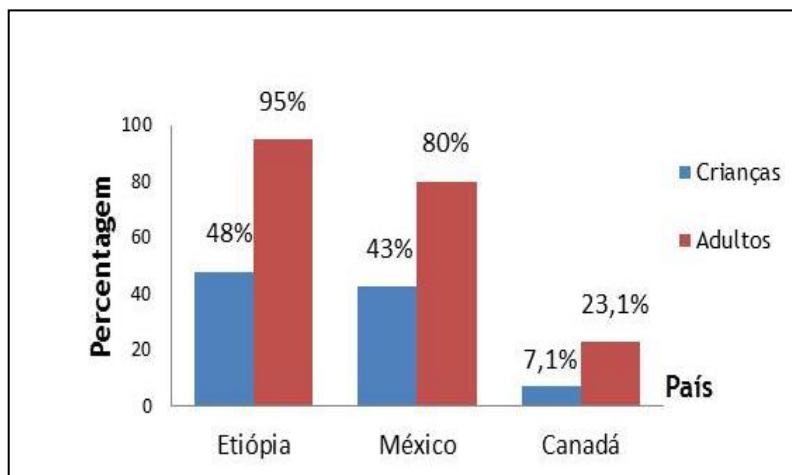


Figura 3. Prevalência do *Helicobacter pylori* - adaptado “*Helicobacter pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation,2010”.⁽³⁾

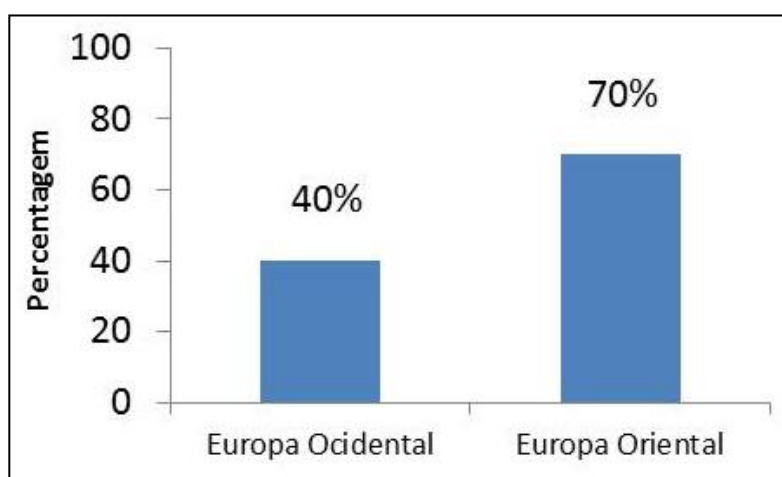


Figura 4. Prevalência do *Helicobacter pylori* - adaptado “*Helicobacter pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation,2010”.⁽³⁾

1.1.3. Formas de transmissão

O mecanismo exato da transmissão e aquisição do *H.pylori* ainda é desconhecido, no entanto acredita-se que o ser humano é praticamente o único reservatório natural do *H. pylori*.⁽¹¹⁾ Vários estudos sugerem que o contacto com a bactéria ocorre predominantemente durante a infância.^(12, 13) A superior taxa de prevalência de *H. pylori* nos países em desenvolvimento suporta a teoria de que as condições de higiene e o meio ambiente envolvente influenciam a transmissão de *H. pylori*.^(3, 11)

De acordo com a literatura, existem inúmeros fatores de risco para infeção por *H. pylori*, sendo eles, baixo nível socioeconómico, aglomeração doméstica excessiva, deficientes condições de higiene, saneamento inadequado, consumo de água e alimentos contaminados e infeção pela bactéria dentro do agregado familiar.^(11, 14) As altas taxas de prevalência em indivíduos que vivem nestas condições sugerem que a transmissão entre indivíduos é um importante fator a considerar na transmissão da bactéria. A carência sócioeconómica, que está relacionada com todos os outros fatores mencionados, é um denominador comum em todos os fatores de risco investigados. Schütze *et al*⁽¹⁵⁾ descreveram casos de pacientes infetados com estirpes idênticas às das esposas assintomáticas, sugerindo que a infeção pode acontecer por disseminação pessoa-pessoa. Outras formas de transmissão da bactéria têm sido estudadas e revelaram consenso em alguns estudos, nomeadamente disseminação oral-oral e oral-fecal.⁽¹¹⁾ A transmissão da bactéria através da água, provavelmente devido à contaminação fecal, pode ser uma importante fonte de infeção, especialmente em locais onde a água consumida não é tratada. Foi criado um modelo conceptual considerando a água como um reservatório importante na transmissão do *H. pylori* (Figura 5).⁽¹⁶⁾

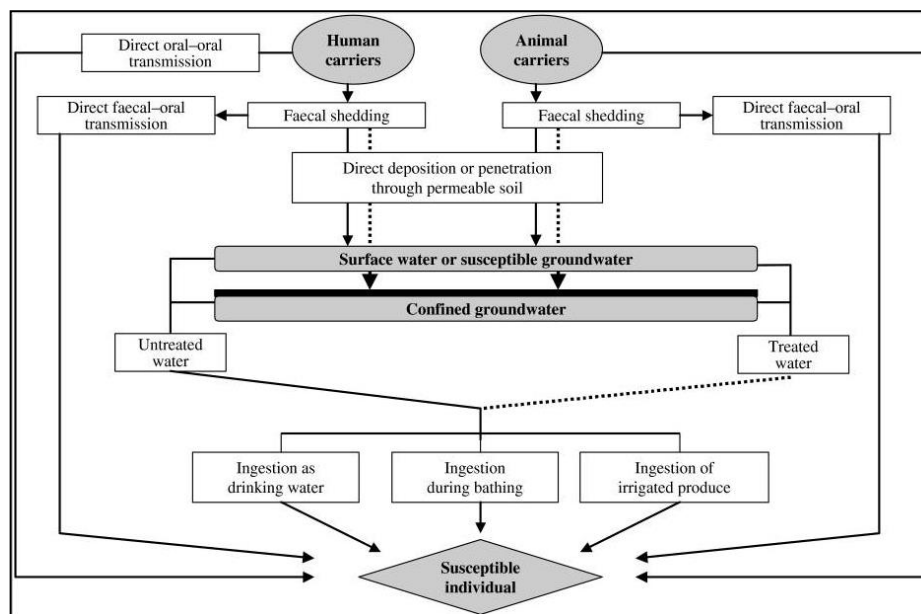


Figura 5. Vias de transmissão do *Helicobacter pylori*.⁽¹⁶⁾

Secção 1.2. Enquadramento Fisiopatológico

1.2.1. Patogenia do *Helicobacter pylori*

O risco de desenvolver patologia gástrica, na presença de *H. pylori*, depende da interação de uma variedade de fatores, sendo estes, os da bactéria, do hospedeiro e do meio ambiente.⁽¹²⁾ Estes fatores determinam a capacidade da bactéria colonizar a mucosa gástrica, persistir no estômago, desencadear uma resposta inflamatória e também de produzir substâncias tóxicas para a mucosa gástrica (Figura 6).

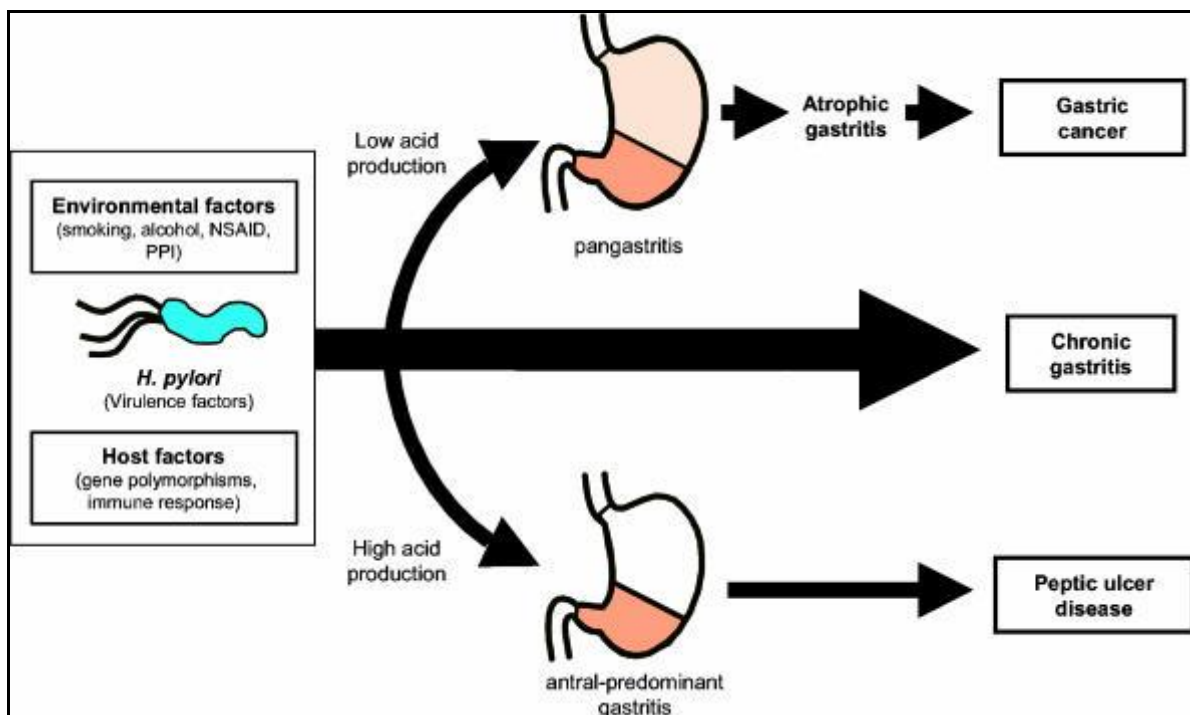


Figura 6. Representação esquemática dos fatores que contribuem para a patologia gástrica na infeção por *Helicobacter pylori*.⁽¹²⁾

O *H. pylori* desenvolveu estratégias que lhe permitem sobreviver e persistir na mucosa gástrica, regulando negativamente a resposta imune do hospedeiro através dos seus fatores de virulência. Para além disso, as suas características, como a forma espiral com os flagelos, facilitam a mobilidade e penetração do *H. pylori* na mucosa, conseguindo assim colonizar a superfície do epitélio celular de onde retira micronutrientes importantes, como por exemplo o ferro (Figura 7).⁽¹⁷⁾

Major virulence and colonization factors

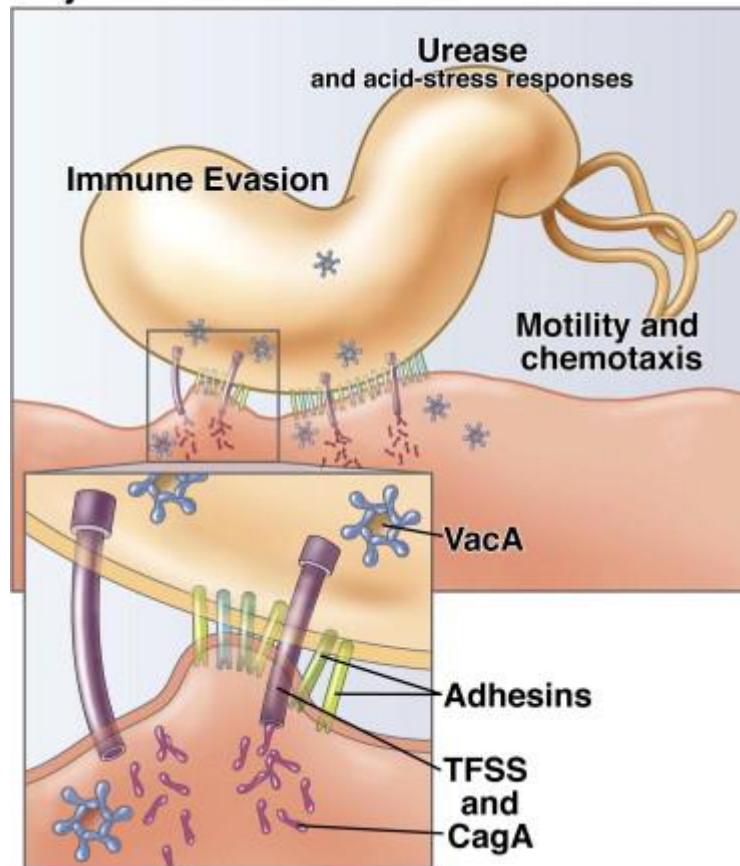


Figura 7. Fatores de virulência e de colonização do *H. pylori*.⁽¹⁸⁾

A bactéria, na fase precoce de colonização, necessita de atravessar a camada de muco que protege o epitélio gástrico.⁽¹⁹⁾ Proteases e fosfolipases sintetizadas pelo *H. pylori* degradam essa camada de muco, facilitando a progressão da bactéria.^(18, 19)

A adesão à mucosa gástrica é feita através de adesinas com a ligação da proteína BabA (blood group antigen adhesion) a antígenos de grupos sanguíneos, destacando-se o Lewis b, que funciona como recetor.⁽¹⁸⁾

Alguns fatores de virulência, como a proteína CagA, são codificados por uma região importante do genoma do *H. pylori* chamado de ilha de patogenicidade (cag-PAI).⁽²⁰⁾ A sua presença está associada ao aumento da secreção de IL-8, a qual é importante para a quimiotaxia e ativação de neutrófilos.⁽²¹⁾ Esta proteína CagA é translocada para dentro da célula hospedeira através de um sistema de secreção tipo IV, sendo responsável por

remodelações na superfície celular, nas vias de sinalização e de transdução da célula hospedeira, o que resulta em rearranjos do citoesqueleto e alterações morfológicas. ⁽²²⁻²⁵⁾

Outra proteína relevante na patogenicidade do *H. pylori*, mas que não é codificada pelo cag-PAI, é a VacA. ⁽²⁰⁾ Esta toxina induz múltiplas atividades nas células epiteliais, as quais inclui, a vacuolização da célula, alterações do citoesqueleto, migração e apoptose. ⁽²⁰⁾ Outro efeito observado nas células foi a imunomodulação, sendo uma toxina imunodepressora provocando alterações na ativação dos linfócitos T e afeta a apresentação do antígeno ao linfócito B. ⁽²⁶⁾

Outra enzima importante no sucesso da infecção é a urease, que provoca a alcalinização do pH por transformação da ureia em amônia, tornando assim o meio gástrico favorável à sobrevivência do *H.pylori*.⁽¹⁴⁾

A resposta imune do hospedeiro depende da interação de todos os fatores mencionados, que ativam e recrutam células linfocitárias, células fagocitárias e outras células do sistema imunitário. Contudo a ativação da resposta inflamatória nem sempre resulta na eliminação da infecção, permitindo a persistência do *H. pylori*.⁽¹⁴⁾

A resposta inflamatória inicial resulta da resposta a fatores bacterianos, como a urease e o LPS (lipopolissacarídeo). O primeiro alvo da bactéria são as células epiteliais gástricas, que expressam os recetores TLRs (Tool like receptors), os quais se ligam à endotoxina LPS. No caso do *H. pylori*, esta toxina é biologicamente menos ativa quando comparada com as outras bactérias gram-negativas e, desta forma é um fraco ativador da resposta imune do hospedeiro. ⁽²⁷⁾

A bactéria estimula o epitélio gástrico a segregar múltiplas citocinas, como a IL-8, leucotrienos e produtos da ativação do complemento, que se tornam potentes quimiotáticos para os neutrófilos e linfócitos. ⁽²⁸⁾ Desta forma, o sistema imunitário humoral e celular também é ativado pela bactéria, desenvolvendo-se assim uma resposta imunitária específica com a produção de anticorpos anti *H.Pylori*, do tipo IgG e IgA, e com a ativação dos linfócitos Th (T helper). As células Th1 recrutam células mononucleares para o local de infecção e produzem INF- γ , que provoca a apoptose das células epiteliais, TNF- α que juntamente com os anticorpos agravam a lesão da mucosa epitelial. ^(14, 28)

A infecção pelo *H. pylori* provoca alterações importantes na secreção das hormonas gástricas. ⁽¹⁴⁾ Estas mudanças têm consequências na fisiopatologia e na etiologia da doença ulcerosa péptica.

Os pacientes com *H.pylori* positivo apresentam aumento dos valores séricos de gastrina basal, e gastrina estimulada pela ingestão de alimentos ou pela GRP (gastrin-releasing peptide). A

gastrina é uma hormona peptídica produzida pelas células G, que se encontram principalmente no antro do estômago. Estimula a secreção de ácido e atua como hormona trófica das células parietais do corpo gástrico. A hipergastrinémia prolongada e secundária à infeção pelo *H.pylori* pode originar o aumento do número de células parietais. A síntese e a libertação da gastrina pelas células G estão sob o controlo inibitório da somatostatina, que é libertada pelas células D, que estão diminuídas na infeção pelo *H.pylori*. Assim, a infeção pelo *H.pylori* está associada ao aumento da produção de ácido, o que provoca lesão da mucosa. ⁽¹⁴⁾

Secção 1.3. Enquadramento Clínico

1.3.1. Clínica/Patologia

Atualmente, o *H. pylori* é considerado o principal agente etiológico da gastrite, bem como fator essencial na patogenia da úlcera péptica. Em 1994, a Organização Mundial de Saúde juntamente com a agência internacional de pesquisa do cancro (IARC - international agency for research on cancer), consideraram que o *H. pylori* desempenha um papel causal na cadeia de eventos que conduzem ao desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico, classificando-o como um agente carcinogénico humano pertencente ao grupo 1 (categoria utilizada quando existe evidência suficiente para afirmar que o agente é carcinogénico em humanos). ⁽²⁹⁾

Os pacientes com colonização gástrica por *H. pylori* desenvolvem um padrão inflamatório da mucosa, caracterizado por células mononucleares e neutrófilos, denominada gastrite crónica. A gastrite pode localizar-se predominantemente no antro ou no corpo gástrico, ou pode afetar ambas as zonas do estômago, denominando-se pangastrite. ⁽¹⁹⁾ Se a colonização bacteriana for localizada ao corpo do estômago, irá provocar inflamação que poderá evoluir para gastrite atrófica, levando à ulceração gástrica ou neoplasia gástrica, se for localizada ao antro poderá levar à formação de úlcera duodenal. ⁽¹⁴⁾

A gastrite inicialmente assume um aspeto superficial, passando pela gastrite atrófica e progredindo até metaplasia intestinal gástrica, seguindo-se de displasia e por fim neoplasia. ⁽¹⁹⁾⁽³⁰⁾ Contudo, apenas uma pequena percentagem de pacientes, 1%, irá desenvolver neoplasia gástrica e 10% a 15% dos pacientes desenvolverá úlcera péptica. ^(14, 30) A metaplasia intestinal gástrica pode ser definida como a substituição do epitélio cilíndrico que normalmente reveste as vilosidades duodenais por células do epitélio gástrico; desta forma é possível a colonização do duodeno pelo *H. pylori*. A inflamação permite a agressão da mucosa por parte do ácido gástrico, levando assim à formação de úlceras duodenais. ⁽³¹⁾

Existem evidências da relação entre a infeção prolongada por *H. pylori* e o linfoma gástrico tipo MALT. Em condições normais o estômago é desprovido de tecido linfoide, sendo que pode surgir com infeção pelo *H. pylori* através da estimulação antigénica que resulta em expansão clonal de linfócitos B. Quase todos os pacientes com linfoma MALT de baixo grau são *H. pylori* positivos. No entanto, tal como na neoplasia gástrica, nem todos os pacientes portadores de *H. pylori* desenvolvem linfoma, menos de 1%.⁽¹²⁾

Na maioria dos pacientes a infeção pela bactéria é assintomática, e desta forma, o principal significado clínico da gastrite crónica provocada pelo *H. pylori*, reside na sua direta correlação com a úlcera péptica, a neoplasia e linfoma gástrico. Podemos concluir que a presença de *H. pylori*, por si só, não é suficiente para desenvolver patologia gástrica e, por isso, é denominada de patologia multifatorial, sendo o resultado da infeção o culminar de interações entre o hospedeiro, bactéria e fatores ambientais.

1.3.2. Diagnóstico

Para o diagnóstico de infeção por *H. pylori* o clínico pode apoiar-se numa série de sintomas relacionados com algumas patologias gástricas e que são a favor da infeção, que posteriormente deve ser corroborado com exames laboratoriais específicos.

Os portadores de *H. pylori* podem ser assintomáticos ou então apresentar sintomas de acordo com a patologia que apresentam. Uma gastrite ou úlcera péptica relaciona-se com os seguintes sintomas: dor abdominal/epigástrica, dispepsia, náuseas ou vómitos.⁽¹⁴⁾ Para além destes sintomas, existe uma forte relação entre o *H. pylori* e púrpura trombocitopénica idiopática, anemia por deficiência de ferro inexplicada e défice de Vitamina B12. Nos pacientes com esta patologia a erradicação da bactéria melhorou os resultados laboratoriais, aumentou a resposta plaquetária e os níveis de hemoglobina, respetivamente.⁽²⁾

No entanto, apenas laboratorialmente podemos confirmar a presença de *H. pylori*. Atualmente, existem diversos métodos para detetar a infeção pela bactéria que estão divididos em dois grupos, dependendo da técnica utilizada para colheita de amostra: métodos não invasivos e método invasivos (utilizando a endoscopia digestiva). Os pacientes que realizarem o teste respiratório com ureia ou pesquisa de antigénio fecal, não devem ter consumido antes do exame fármacos anti-secretores por um período mínimo de 7 a 14 dias e antibióticos por um período mínimo de 28 dias.⁽²⁾

Métodos invasivos:

- Teste rápido da urease

Este teste baseia-se na presença da enzima urease, produzida pelo *H. pylori*, que na presença de ureia a transforma em amónia. Coloca-se fragmentos de biópsia da mucosa gástrica na tira do CLO *test*, que contém ureia e um pH indicador. A urease cliva a ureia libertando amónia, que é alcalina e altera a cor do indicador. ⁽³²⁾ É um método pouco dispendioso e de fácil utilização cuja sensibilidade é de 80 a 95% e especificidade entre 95 a 100 %. ⁽¹⁴⁾

- Exame Cultural

O isolamento de *H.pylori* nem sempre é bem-sucedido, pois esta é uma bactéria exigente e necessita de meios de cultura complexos. Não existe um meio de cultura ótimo para o crescimento da bactéria, mas necessita de meios enriquecidos com sangue ou plasma, o meio basal pode ser constituído por agar de Columbia, agar de carvão, agar com infusão de cérebro e coração (BHIA). Atualmente, existem no mercado preparações para a cultura da bactéria, caldo de infusão de coração e cérebro (BHIB), caldo de Mueller-Hinton (MHB) e caldo de Brucella (BB). Sendo o *H. pylori* uma bactéria microaerofílica, exige baixas concentrações de oxigénio e de CO₂ (5% de oxigénio e 10% de dióxido de carbono), com uma temperatura ótima de 37°C e pH neutro, apesar do seu crescimento no ácido do estômago. A bactéria cresce muito lentamente e necessita de 3 a 4 dias de crescimento. Surge então no meio de cultura, as bactérias espiraladas, sob a forma de pequenas colónias (cerca de 1 mm) e translúcidas. ^{(12,}

³³⁾ Esta técnica para além do diagnóstico permite determinar a sensibilidade do *H. pylori* aos antibióticos, no caso de resistência terapêutica. Atualmente, tem uso limitado devido ao alto custo e longo tempo de crescimento na solução. Apresenta uma sensibilidade de entre 80 - 93% e especificidade entre 95 - 100%. ^{(34) (35)}

- Exame histológico

As amostras obtidas através de biópsia histológica são fixadas em formol e coradas pela Hematoxilina e Eosina ou pelos corantes de Gimenez, Giemsa ou Warthin-Starry. ⁽³⁶⁾ É um método sensível, 80 a 90% e apresenta uma especificidade superior a 95%. ⁽¹⁴⁾ Lunet *et al* ⁽³⁷⁾, num estudo realizado numa população portuguesa, reportou sensibilidade de 96%. Apesar de ser de custo elevado apresenta vantagens uma vez que permite acrescentar informações histopatológicas, possibilitando avaliar a presença de alterações pré-malignas. ⁽³⁶⁾

- PCR (Reação de amplificação de polimerase)

É realizado a partir de amostras de biópsias gástricas. A sua grande vantagem reside no facto de permitir obter a sequencialização do ADN da bactéria, permitindo verificar mutações e identificar estirpes de *H. pylori*. Atualmente, a sua utilização é mais indicada para investigação científica. É um método de alto custo e que apresenta elevada sensibilidade e especificidade.^{(36) (38)}

Métodos não invasivos:

- Teste Serológico

A infeção por *H. pylori* provoca uma resposta imunológica local e sistémica levando à produção de anticorpos. Os anticorpos IgG específicos contra o *H. pylori* podem ser detetados pelo método de ELISA (ensaio imunoenzimático) ou testes de aglutinação em látex. O teste serológico tem valor limitado para a confirmação da erradicação, porque os títulos de anticorpos diminuem muito lentamente, permanecendo elevados durante algum tempo. É um método pouco dispendioso cuja sensibilidade e especificidade variam entre 80-95%.⁽³⁵⁾

- Teste respiratório com ureia

Atualmente é considerado o exame *gold-standard* para deteção da infeção pelo *H. pylori* é um método simples e rápido, amplamente utilizado para controlo após terapêutica de erradicação do *H. pylori*. Apresenta especificidade e sensibilidade superiores a 90%.^(14, 35) São utilizados dois isótopos de carbono, ¹³C - não radioativo e ¹⁴C - radioativo. O paciente ingere uma solução com ureia marcada com ¹³C ou ¹⁴C, na presença de infeção, a enzima urease (produzida pelo *H. pylori*) hidrolisa a ureia em CO₂, que é expelido pelo ar expirado.⁽³⁵⁾

- Pesquisa de antigénio fecal

Este teste baseia-se na utilização de anticorpos monoclonais (atualmente os mais utilizados) ou policlonais para deteção de antigénios do *H. pylori* nas fezes. Pode ser realizado de duas formas: através de testes laboratoriais com ELISA ou utilizando Rapid TPAg, uma técnica imunocromatográfica que permite o diagnóstico da infeção no momento.^(2, 35) É um teste relativamente barato e apresenta especificidade e sensibilidade superiores a 90%.^(14, 35)

1.3.3. Indicação para erradicação do *Helicobacter pylori*

Apesar da maioria dos pacientes infectados pelo *H. pylori* permanecer assintomático, existem condições clínicas com indicações precisas de quando erradicar, outras situações reúnem menos consenso e dessa forma não estão bem esclarecidas. As indicações para erradicação do *H. pylori* que se apresentam a seguir baseiam-se nas guidelines definidas pelo IV Consenso de Maastricht⁽²⁾ e *American College of Gastroenterology Guideline on the Management of Helicobacter pylori Infection*⁽³⁹⁾.

- Doença ulcerosa péptica - úlcera duodenal e gástrica

A doença ulcerosa péptica inclui a úlcera duodenal e úlcera gástrica. O *H. pylori* está presente em 30 a 60% dos pacientes com úlcera gástrica e em 50 a 70% com úlcera duodenal.⁽¹⁴⁾ Num estudo realizado numa população brasileira com 1478 pacientes, comprovou-se que a o *H. pylori* está presente em 64% dos casos de úlcera duodenal e 57% dos casos de úlcera gástrica.⁽⁴⁰⁾ Existe uma clara relação entre a patogenia da úlcera péptica e a presença do *H. pylori* e, dessa forma, é consensual a sua erradicação nestes pacientes.^(14, 39)

Numa meta-análise de 24 estudos randomizados, concluiu-se que as taxas de remissão a 12 meses eram de 97% para a úlcera gástrica e de 98% para a úlcera duodenal em pacientes com *H. pylori* erradicados com sucesso, em comparação com pacientes não erradicados com taxas de 61% e de 65% para a úlcera gástrica e duodenal, respetivamente.⁽⁴¹⁾

Recomenda-se a pesquisa da bactéria e respetiva erradicação em pacientes com doença ulcerosa péptica ativa ou história de doença ulcerosa péptica.⁽³⁹⁾

- Dispepsia funcional

De acordo com o Consenso de Roma III ⁽⁴²⁾, o diagnóstico de dispepsia funcional é clínico. Para o seu diagnóstico deve estar presente pelo menos um dos seguintes sintomas: Plenitude pós-prandial, saciedade precoce, dor epigástrica ou pirose. Para além disso não deve existir evidência de doença estrutural (incluindo a endoscopia digestiva alta) que poderia explicar os sintomas. Estes critérios devem ser cumpridos com duração mínima de três meses, com o início dos sintomas pelo menos seis meses antes do diagnóstico.

O benefício da erradicação do *H. pylori* em pacientes dispépticos é controverso. Não se sabe se a prevalência da infeção pelo *H. pylori* é superior em pacientes dispépticos do que na

população em geral. Diferentes estudos epidemiológicos são controversos em associar a presença de *H. pylori* com sintomas da dispepsia funcional. ^(2, 39)

Segundo *American College of Gastroenterology Guideline on the Management of Helicobacter pylori Infection*⁽³⁹⁾, a erradicação do *H. pylori* em pacientes com dispepsia funcional deve ser individualizada tendo em conta os fatores de risco do paciente para doença ulcerosa péptica e de neoplasia gástrica.

De acordo com o IV Consenso de Maastricht ⁽²⁾, a erradicação do *H. pylori* resulta em alívio a longo prazo dos sintomas dispépticos em cada 1 de 12 pacientes com *H. pylori* associado a dispepsia funcional.

- Doença de Refluxo gastroesofágico (DRGE)

Não existe evidência científica que mostre que o *H. pylori* intervenha claramente na patogénese e história natural de DRGE. ⁽³⁹⁾ De acordo com o IV Consenso de Maastricht ⁽²⁾, a erradicação do *H. pylori* não exacerba a DRGE pré-existente ou afeta a eficácia do tratamento. O *H. pylori* não é responsável pela severidade dos sintomas, sua recorrência ou eficácia do tratamento da DRGE.

- AINES e Aspirina

A relação entre o *H. pylori* e o uso de AINES (Anti-inflamatórios não esteroides) ou AAS (Ácido acetilsalicílico) é complexa e a sua etiologia na patogénese da doença ulcerosa péptica permanece controversa. O uso destes medicamento e a presença de *H. pylori* são fatores de risco independentes para o desenvolvimento de doença ulcerosa péptica. No entanto, aceita-se que possam ter um efeito sinérgico no desenvolvimento da úlcera péptica e/ou nas suas complicações. ⁽³⁹⁾

No IV Consenso de Maastricht ⁽²⁾ existe evidência de que a infeção pelo *H. pylori* está associada com um aumento do risco de úlceras gastroduodenais complicadas ou não complicadas em pacientes que utilizam AINES ou AAS em baixa dose, sendo que a erradicação diminui esse risco. Recomendam a erradicação da bactéria, antes do tratamento com AINES, em pacientes com história de úlcera péptica, que deve ser seguida de terapêutica com um inibidor da bomba de prótons (IBP). Em relação aos pacientes que utilizam o AAS e têm história de úlcera péptica, estes devem realizar o teste para deteção de *H. pylori* e se positivo erradicar, uma vez que, a incidência de hemorragia de úlcera péptica nestes pacientes é baixa após erradicação mesmo sem terapêutica com IBP.

- Prevenção neoplasia gástrica

Sendo o *H. pylori* considerado um carcinogéneo do grupo 1, podemos afirmar que existe uma associação causal entre a bactéria e a neoplasia gástrica. Desta forma, a erradicação deve ser aconselhada aos pacientes com parente familiar em 1º grau com história de cancro gástrico; com história de neoplasia gástrica tratados por endoscopia ou ressecção gástrica subtotal; com pangastrite severa, gastrite do corpo ou atrofia gástrica severa; com inibição da secreção ácida gástrica com evolução superior a um ano; com fatores de risco para o desenvolvimento de neoplasia gástrica⁽²⁾ e de forma preventiva em populações com elevada prevalência de *H. pylori*⁽³⁹⁾.

- Linfoma MALT

É consensual que a erradicação do *H. pylori* é o tratamento de 1ª linha no Linfoma MALT de baixo grau (estádio I/II). Entre 60 a 80% dos pacientes com Linfoma MALT de baixo grau atingem a remissão completa após a erradicação do *H. pylori*.^(2, 12)

- Anemia por deficiência de ferro inexplicada

Existe uma relação causal entre a infeção pelo *H. pylori* e a anemia por deficiência de ferro inexplicada. Evidências científicas mostraram que a erradicação da bactéria aumentou os níveis de hemoglobina no sangue.^{(2) (39)}

- Uso de Inibidor da Bomba de Protões (IBP's)

O uso prolongado de IBP's pode causar uma gastrite atrófica. A erradicação do *H. pylori* pode impedir a progressão da gastrite e dessa forma deve-se realizar a terapêutica do *H. pylori* nesses pacientes.⁽²⁾

1.3.4. Tratamento

O objetivo do tratamento do *H. pylori* é a erradicação da bactéria, no entanto a recorrência da infeção é comum. Diversos fatores influenciam a falha do tratamento, resistência aos antibióticos, difícil acesso ao habitat da bactéria (por baixo da camada de muco aderente à mucosa gástrica), baixa adesão do paciente à terapêutica e estilo de vida do paciente, sendo um dos exemplos os hábitos tabágicos.^(2, 43-45)

A monoterapia não é eficaz na erradicação do *H. pylori* e pode levar ao aparecimento de resistência aos antibióticos, assim diferentes associações de antibióticos, administrados

juntamente com um inibidor da secreção ácida, são o tratamento de eleição. ^(14, 44) Diferentes regimes terapêuticos são atualmente aceites para o tratamento da infeção. Os esquemas de tratamento mais utilizados são a terapia tríptica ou quádrupla de acordo com o número de fármacos que se utilize. ⁽¹⁴⁾ Estes regimes terapêuticos podem ser aplicados sequencialmente ou concomitantemente. Define-se terapia concomitante quando todos os fármacos são administrados simultaneamente, e terapia sequencial quando os fármacos são administrados em dois períodos diferentes. ⁽²⁾

No entanto, novos esquemas e fármacos têm surgido e têm-se revelado promissores tais como a terapia sequencial, terapia concomitante, probióticos e prebióticos. Não existe um período de dias fixos, nos quais estas associações terapêuticas devem ser realizadas, dependendo do autor e das investigações, elas são eficazes se praticadas durante 7, 10 ou 14 dias. ^(2, 14, 44, 45)

A resistência da bactéria aos antibióticos é a principal causa que afeta a eficácia dos regimes utilizados. Esta resistência tem vindo a aumentar ao longo dos anos pelo uso crescente dos antibióticos em todo o mundo. Apesar da claritromicina ser o antibiótico mais potente para erradicar o *H.pylori*⁽⁴³⁾, atualmente sabe-se que em algumas zonas do globo, como Europa Ocidental, Central e Mediterrânica, as taxas de prevalência da resistência atingem os 17,9%⁽²⁾. As crescentes taxas de resistência ao metronidazole⁽⁴⁶⁾ também explicam a diminuição da eficácia da terapêutica de erradicação da bactéria. Desta forma, o IV Consenso de Maastricht⁽²⁾ recomenda a utilização de um esquema diferente e a realização do teste de sensibilidade antigénica (TSA) em regiões onde essa taxa de resistência é superior, dividindo a terapêutica recomendada de acordo com a taxa de resistência à claritromicina. A resistência a outros antibióticos também tem sido descrita^(43, 44), e a sua distribuição geográfica apresenta-se na Figura 8.

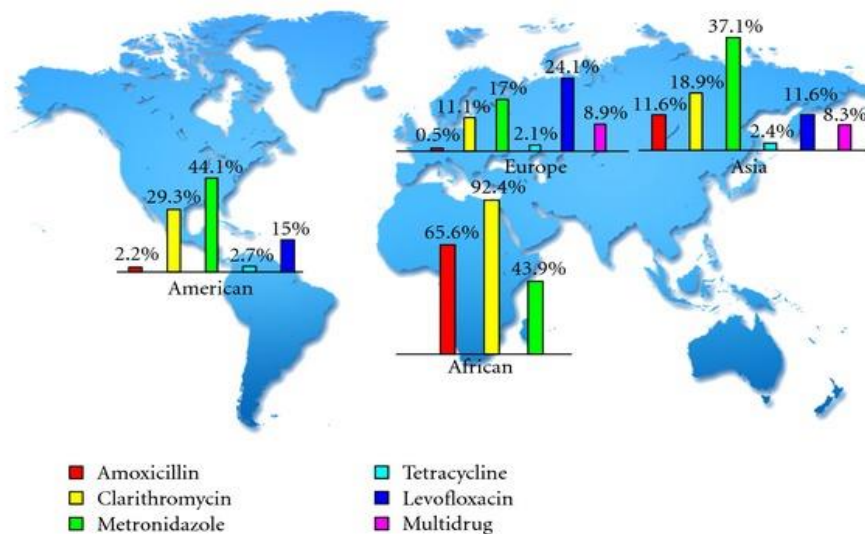


Figura 8. Taxas de resistência antibiótica em diferentes áreas geográficas⁽⁴⁴⁾.

As indicações de tratamento do IV Consenso de Maastricht⁽²⁾, complementado com Kuo *et al*⁽⁴⁵⁾, são apresentadas na continuação, tabela 1 e 2:

Tabela 1. Áreas com baixa taxa de resistência à claritromicina (<15- 20%)

Tratamento	Duração	Regime	Comentários
1ª linha			
Terapia Tripla Standard	7 - 14 dias	IBP dose standard b.i.d. + Claritromicina 500 mg b.i.d. + Amoxicilina 1000 mg b.i.d. ou Metronidazol 500 mg b.i.d.	Preferível utilizar a terapia tripla como primeira linha, pois se esta falhar, pode-se utilizar a terapia quádrupla como segunda linha.
Terapia Quádrupla com Bismuto	10 - 14 dias	IBP dose standard b.i.d. + Bismuto 120 mg q.i.d. + Metronidazole 500 mg b.i.d. + Tetraciclina 500 mg q.i.d.	
2ª linha			
Terapia Quádrupla com Bismuto	10-14 dias	IBP dose standard b.i.d. + Bismuto 120 mg q.i.d. + Metronidazole 500 mg b.i.d. + Tetraciclina 500 mg q.i.d.	
Terapia Tripla com Levofloxacina	10 dias	IBP dose standard b.i.d. + Levofloxacina 500 mg q.d. + Amoxicilina 1000 mg b.i.d.	
3ª linha			
			A escolha do antibiótico deve ser realizada com base no teste de sensibilidade antimicrobiana (TSA).

Tabela 2. Áreas com alta taxa de resistência à claritromicina (>15- 20%)

Tratamento	Duração	Regime	Comentários
1ª linha			
Terapia Quádrupla com Bismuto	10 -14 dias	IBP dose standard b.i.d. + Bismuto dose standard q.i.d. + Metronidazole 500 mg b.i.d. + Tetraciclina 500 mg q.i.d.	
Terapia Concomitante	7 - 10 dias	IBP dose standard b.i.d. + Claritromicina 500 mg b.i.d. + Metronidazole 500 mg b.i.d. + Amoxicilina 1000 mg b.i.d.	Apenas se o bismuto não estiver disponível.
Terapia Sequencial	10 dias	1ª fase - 5 dias: IBP dose standard b.i.d. + Amoxicilina 1000 mg b.i.d. 2ª fase - 5 dias: IBP dose standard b.i.d. + Claritromicina 500 mg b.i.d. + Metronidazole 500mg b.i.d.	Apenas se o bismuto não estiver disponível.
2ª linha			
Terapia Tripla com Levofloxacina	10 dias	IBP dose standard b.i.d. + Levofloxacina 500 mg q.d. + Amoxicilina 1000 mg b.i.d.	
3ª linha			
			A escolha do antibiótico deve ser realizada com base no teste de sensibilidade antimicrobiana (TSA).

1.3.5. Seguimento após terapêutica

Após a terapêutica para erradicação da infeção para o *H. pylori* é necessário confirmar o sucesso da terapia. Não existe consenso relativamente ao período exato para realizar os exames complementares de diagnóstico para pesquisa da bactéria, no entanto as recomendações do IV Consenso de Maastricht⁽²⁾ sugerem apenas a partir das 4 semanas. O método de diagnóstico não invasivo aconselhado é o teste respiratório da ureia.

Os IBP's devem ser prolongados em pacientes com úlcera gástrica e apenas na úlcera duodenal quando complicada, até confirmação da erradicação do *H.pylori*.⁽²⁾

Secção 1.4. Objetivos

Esta dissertação pretende efetuar uma revisão da literatura científica, publicada desde 2012 até 26 de Março 2013, sobre a eficácia da terapêutica de erradicação do *H.pylori*, de forma a esclarecer algumas questões controversas associadas ao tema. Para além disso, pretende também uma análise comparativa dos resultados obtidos através da eficácia dos diversos esquemas de tratamento aplicados na infeção por *H.pylori*.

Capítulo 2. Metodologia

Secção 2.1. Seleção do Material

Para uma revisão sistemática do tema, a estratégia de procura de artigos envolveu a pesquisa nas seguintes bases de dados eletrónicas: Pubmed, Elsevier, Wiley e B-On, na biblioteca eletrónica da Faculdade de Medicina da Universidade da Beira Interior. Para a realização da pesquisa utilizaram-se os seguintes termos no título: efficacy therapeutic helicobacter pylori ou efficacy therapy helicobacter pylori, durante o período compreendido entre 01/01/2012 e 26/03/2013. Relativamente ao idioma, a escolha ficou restrita a artigos publicados em Inglês, Português e Espanhol.

Foram identificadas 52 publicações, que foram avaliadas em fases distintas (Figura 9). Na primeira fase, os resultados obtidos através da pesquisa nas diferentes bases de dados eletrónicas foram combinados e excluídos os títulos que se encontravam repetidos. Na segunda fase, foram excluídos todas as publicações que eram sumários ou às quais não foi possível aceder ao texto integral. Numa terceira fase, três artigos foram excluídos por não mostrarem interesse para o estudo em questão, uma vez que dois artigos eram uma revisão da literatura e o terceiro um póster com o conteúdo inaproveitado. No final deste processo, permaneceram 10 artigos na base de dados.

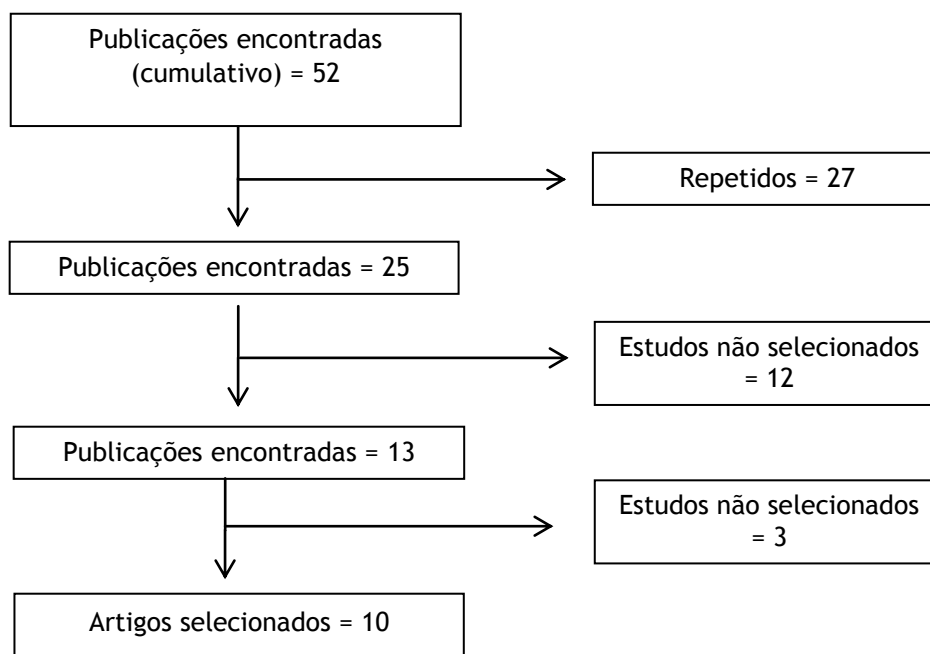


Figura 9. Diagrama esquemático das fases de seleção dos artigos.

Secção 2.2. Tipos de estudo

Durante a pesquisa bibliográfica, das dez publicações selecionadas foram encontrados nove estudos com desenho prospetivo, estudos randomizados (randomized control trials) e dois com desenho retrospectivo. As dez publicações consistem em nove artigos e um póster. Nenhuma meta-análise foi descoberta.

Secção 2.3. Programa utilizado para processamento dos dados

Criou-se uma base de dados no *software* “Microsoft Excel”, onde se inseriu as informações de todos os estudos incluídos neste trabalho. Dada a relativa não significância estatística dos dados obtidos e a desigualdade nos esquemas e regimes terapêuticas utilizados, não foi aplicado qualquer programa informático de forma a realizar uma análise comparativa dos estudos selecionados.

Capítulo 3. Resultados

Foram identificados 52 artigos com a associação do *H. pylori* com a eficácia da terapêutica, e depois das exclusões, 10 artigos foram considerados elegíveis para a análise dos resultados, conforme descrito no fluxograma da revisão sistemática da literatura. Os 10 artigos selecionados referem-se a estudos realizados na Itália (n=5), Turquia (n=1), Espanha (n=1), Japão (n=1), Índia (n=1) e no Taiwan (n=1). O resumo do resultado das características dos estudos obtidos apresenta-se na tabela 3.

Tabela 3. Resumo das características dos estudos obtidos





	AUTOR/ LOCAL	TIPO ESTUDO	REGIME		FÁRMACOS								DURAÇÃO TRATAMENTO (dias)	
					A	C	M	T	L	TI	S	BIS		IBP
1° L I N H A	Prasertpetmanee <i>et al</i> ⁽⁴⁷⁾ Itália	Prospetivo/randomizado	Tripla		1g	MR 1g							La 60mg	7
			Tripla		1g	MR 1g							La 60mg	14
	Sereni <i>et al</i> ⁽⁴⁸⁾ Itália	Retrospectivo	Tripla		1g	500mg								7
	Javid <i>et al</i> ⁽⁴⁹⁾ Índia	Prospetivo/randomizado	Tripla		1g	500mg							P 40mg	10
			Quádrupla Sequencial	1° Fase - 5 dias	1g								P 40mg	10
				2° Fase - 5 dias		500mg				500mg			P 40mg	
	Tursi <i>et al</i> ⁽⁵⁰⁾ Itália	Retrospectivo	Quádrupla Sequencial	1° Fase - 5 dias	1g								P 40mg	10
				2° Fase - 5 dias		500mg				500mg			P 40mg	
	Uygun <i>et al</i> ⁽⁵¹⁾ Turquia	Prospetivo/randomizado	Quádrupla Sequencial Modificada	1° Fase - 7 dias	1g							SBC 300mg	P 40mg	14
				2° Fase - 7 dias			500mg	500mg				SBC 300mg	P 40mg	
	Federico <i>et al</i> ⁽⁵²⁾ Itália	Prospetivo/randomizado	Quádrupla Sequencial	1° Fase - 5 dias	1g								E 40mg	10
				2° Fase - 5 dias					500mg	500mg			E 40mg	
Quádrupla concomitante				1g				500mg	500mg			E 40mg	5	
Molina-Infante <i>et al</i> ⁽⁵³⁾ Espanha	Prospetivo/randomizado	Quádrupla concomitante		1g	500mg	500mg							10	

Cont.	AUTOR/ LOCAL	TIPO ESTUDO	REGIME		FÁRMACOS								DURAÇÃO TRATAMENTO (dias)	
					A	C	M	T	L	TI	S	BIS		IBP
2° L I N H A	Chuah <i>et al</i> ⁽⁵⁴⁾ Taiwan	Prospetivo/randomizado	Quádrupla concomitante				250mg	500mg				DBT 300mg		14
			Tripla		1g				500mg				E 40mg	14
	Sereni <i>et al</i> ⁽⁴⁸⁾ Itália	Retrospetivo	Tripla		1g					500mg				14
3° L I N H A	Sereni <i>et al</i> ⁽⁴⁸⁾ Itália	Retrospetivo	Tripla		1g				250mg					14
	Matsuzaki <i>et al</i> Japão ⁽⁵⁵⁾	Prospetivo/randomizado	Tripla		500mg					100mg		R 10mg	7	
	Tursi <i>et al</i> ⁽⁵⁶⁾ Itália	Prospetivo/randomizado	Quádrupla Sequencial	1° Fase - 5 dias		1g								10
2° Fase - 5 dias							500mg	500mg						

Legenda:

A: Amoxicilina, C: Claritromicina, M: Metronidazol, T: Tetraciclina, L: Levofloxacina, TI: Tinidazole, S: Sitafloracina, BIS: Bismuto, SBC: Subcitrato bismuto coloidal, DBT: Dicitrato bismuto tripotássio, IBP: Inibidor bomba de protões, E: Esomeprazol, La: Lanzoprazole, P: Pantoprazole, R: Rabemeprazole.

As cores correspondem à posologia do fármaco, sendo que:

-  Uma vez ao dia (q.d.)
-  Duas vezes ao dia (b.i.d.)
-  Três vezes ao dia (t.i.d.)
-  Quatro vezes ao dia (q.i.d.)

A seguinte tabela compara a eficácia dos diferentes regimes aplicados da terapia da primeira, segunda e terceira linha, respetivamente. Os efeitos adversos major são considerados como aqueles que obrigaram o paciente a abandonar os estudos, os minor aqueles que apesar de existentes são tolerados pelos pacientes.

Tabela 4. Resumo da eficácia e efeitos adversos dos estudos obtidos.

Primeira linha de tratamento (A), Segunda linha de tratamento (B) e Terceira linha de tratamento (C).

A abreviatura ITT corresponde à intenção de tratar e PP, por protocolo.

(A)

AUTOR	REGIME	DURAÇÃO	PACIENTES	EFICÁCIA		EFEITOS ADVERSOS	
				ITT	PP	Major	Minor
Molina-Infante <i>et al.</i> ⁽⁵³⁾	Quádrupla concomitante	10	209	87.1%	88.7%	-	38%
Federico <i>et al.</i> ⁽⁵²⁾	Quádrupla concomitante	5	90	92.2%	96.5%	4,4%	80%
	Quádrupla sequencial	10	90	93.3%	95.5%	2,2%	67,7%
Tursi <i>et al.</i> ⁽⁵⁰⁾	Quádrupla sequencial	10	437	82.84%	90.39%	-	-
Uygun <i>et al.</i> ⁽⁵¹⁾	Quádrupla sequencial modificada	14	142	80.98%	92%	4,6%	-
Javid <i>et al.</i> ⁽⁴⁹⁾	Quádrupla sequencial	10	138	76%	84,6%	-	17,7%
	Tripla	10	134	61,9%	67,4%	-	18,7%
Prasertpetmanee <i>et al.</i> ⁽⁴⁷⁾	Tripla	7	55	92.7%	NA	-	21,8%
	Tripla	14	55	100%	NA	-	38,1%
Sereni <i>et al.</i> ⁽⁴⁸⁾	Tripla	7	2428	NA	74.7%	0,5%	-

(B)

AUTOR	REGIME	DURAÇÃO	PACIENTES	EFICÁCIA		EFEITOS ADVERSOS	
				ITT	PP	Major	Minor
Sereni <i>et al.</i> ⁽⁴⁸⁾	Tripla	14	326	NA	85.3%	2,7%	-
Chuah <i>et al.</i> ⁽⁵⁴⁾	Tripla	14	51	86.3%	93.6%	-	25,5%
	Quádrupla Concomitante	14	50	86%	91.8%	-	38,5%

(C)

AUTOR	REGIME	DURAÇÃO	PACIENTES	EFICÁCIA		EFEITOS ADVERSOS	
				ITT	PP	Major	Minor
Sereni <i>et al.</i> ⁽⁴⁸⁾	Tripla	14	19	NA	89.5%	-	-
Matsuzaki <i>et al.</i> ⁽⁵⁵⁾	Tripla	7	87	78.2%	83.6%	-	79,3%
Tursi <i>et al.</i> ⁽⁵⁶⁾	Quádrupla Sequencial	10	119	67.23%	68.38%	1,68%	22,69%

Dos diversos estudos acima analisados, alguns realizaram culturas e conseguiram isolar o agente bacteriano *H. pylori*, procedendo assim à avaliação da resistência antibiótica. O resumo dos resultados da resistência antimicrobiana apresenta-se na tabela 5 sob a forma de percentagem.

Tabela 5. Resumo dos resultados relativos à resistência antimicrobiana.

AUTOR		n	M	A	C	T	L	C+M
Chuah et al. ⁽⁵⁴⁾		34	26,5%	0%	-	0%	32,3%	-
Molina-Infante et al. ⁽⁵³⁾		89	37%	-	20%	-	29%	10%
Tursi et al ⁽⁵⁶⁾		73	56,16%	0%	76,6%	1,37%	-	47,95%
Prasertpetmanee et al. ⁽⁴⁷⁾		25	40%	-	0%	-	-	-
Matsuzaki et al. ⁽⁵⁵⁾	Erradicado	61	78,7%	-	88,5%	-	-	-
	Não erradicado	12	75%	-	91,7%	-	-	-
Federico et al. ⁽⁵²⁾	T. Concomitante 5 dias	42	23,8%	0%	19%	0%	7,1%	7,1%
	T. Sequencial 10 dias	47	23,4%	0%	21,3%	0%	8,5%	6,4%

Legenda: n:número de culturas obtidas, A: Amoxicilina, C: Claritromicina, M: Metronidazol, T:Tetraciclina, L: Levofloxacina.

Capítulo 4. Discussão

A análise dos dados consistiu na descrição dos resultados obtidos ao nível do sucesso do tratamento de acordo com o regime e fármacos utilizados. Os resultados obtidos mostram grande disparidade dos esquemas e regimes aplicados. A sumarização dos artigos selecionados foi dificultada pela variação nos fármacos utilizados, bem como na duração de dias de tratamento.

Os resultados discutidos vão ter por base os valores obtidos por protocolo (PP), pois é a variável comum a todos os estudos. Apenas um estudo ⁽⁴⁷⁾ conseguiu que todos os pacientes concluíssem o protocolo tendo os resultados ITT (Intenção de tratar) correspondido ao PP. Em todos os outros estudos, pacientes foram abandonando o estudo, quer por reações adversas medicamentosas, quer por baixa adesão da terapêutica por dificuldade em cumprir a posologia recomendada.

Todos os regimes aplicados de primeira linha tiveram dois fármacos comuns, a amoxicilina e um IBP. Relativamente ao diferente uso de IBP's, nesta pesquisa bibliográfica, nenhum estudo os comparou e nenhuma conclusão pode ser retirada. No entanto, uma meta-análise ⁽⁵⁷⁾ realizada com 14 estudos abordou o uso dos diferentes IBP's na terapia tripla e concluiu que todos são igualmente eficazes. Relativamente à dose de IBP, a mais utilizada no protocolo de erradicação do *H.pylori* é de 40 mg e de facto mostrou-se eficaz nesta pesquisa. No entanto, alguns estudos ⁽⁵⁸⁾ sugerem que aumentar a dose para 60 mg pode resultar em maiores taxas de erradicação do *H.pylori*. Porém sabemos que a erradicação da bactéria está dependente de uma série de variáveis e não há consenso relativamente ao tema ⁽⁵⁹⁾.

Analisando os resultados obtidos relativamente à terapêutica de 1ª linha, estes mostram que o regime triplo, quando comparado com o regime quádruplo sequencial ou concomitante é o menos eficaz, apesar da aplicação deste regime durante 14 dias num estudo revelar eficácia de 100% ⁽⁴⁷⁾.

No que diz respeito ao regime de terapia tripla, é possível fazer a associação entre dois estudos que utilizaram o mesmo regime (terapia tripla durante 7 dias) e os mesmos fármacos (amoxicilina, claritromicina e IBP). O estudo retrospectivo de Sereni *et al* ⁽⁴⁸⁾, com maior número de pacientes, obteve uma taxa de erradicação mais baixa, quando comparado com a investigação de Prasertpetmanee *et al* ⁽⁴⁷⁾, facto que pode ser explicado por diferentes fatores relativos a este último estudo: população, resistência antibiótica e alta dose de IBP utilizada. Os resultados da resistência antibiótica mostram que não há resistência à

claritromicina nestes pacientes. O que já não podemos afirmar relativamente ao estudo de Sereni *et al* ⁽⁴⁸⁾, uma vez que este estudo não realizou testes para resistência antibiótica e que foi realizado numa população italiana, da qual não sabemos a história de resistência à claritromicina, mas que teoricamente se encontra numa zona geográfica com alta prevalência de resistência antibiótica⁽⁶⁰⁾. Estes resultados são reforçados por um estudo com pacientes europeus e onde a erradicação foi conseguida em apenas 112 de 161 pacientes que completaram o estudo, taxa de sucesso de 70% ⁽⁶¹⁾. Desta forma, recomenda-se repensar o uso desta terapêutica de primeira linha em áreas com elevada resistência à claritromicina.

Apesar de uma meta-análise realizada por Luther *et al*⁽⁶²⁾ concluir que a duração da terapia tripla não influencia a eficácia do regime, nesta pesquisa bibliográfica o estudo de Prasertpetmanee *et al* ⁽⁴⁷⁾ mostrou que o prolongamento da terapêutica aumenta a taxa de erradicação. No entanto, o custo-benefício deve ser avaliado, pois uma terapia de mais dias implica um maior custo e também maior taxa de efeitos adversos, como foi comprovado neste mesmo estudo. Uma vez que não existe consenso relativamente ao tema, cabe ao clínico ponderar se vale a pena sujeitar o paciente a maiores efeitos adversos para alcançar o sucesso da erradicação.

A terapia sequencial de 10 dias mostrou-se eficaz na erradicação do *H. pylori*, sendo que ambos os estudos utilizaram a amoxicilina, tinidazole, um IBP e um quarto fármaco, uma quinolona (levofloxacina) ⁽⁵²⁾ ou um macrólido (claritromicina) ⁽⁴⁹⁾ ⁽⁵⁰⁾; sendo que não houve diferença estatística significativa na taxa de erradicação na utilização de um ou outro. Apenas um estudo apresentou uma terapia sequencial modificada, durante 14 dias, com posologia diferente e acréscimo do bismuto, no entanto as taxas de erradicação não superaram a terapia sequencial de 10 dias. O que permite afirmar que uma terapia sequencial de 10 dias é eficaz e pode ser a solução para a crescente falha de terapêutica de primeira linha, apesar do seu esquema complexo poder diminuir a adesão do paciente e também o facto de se utilizar quatro fármacos levar a mais efeitos adversos.

Relativamente à terapia quádrupla concomitante, salientam-se dois estudos: Federico *et al* ⁽⁵²⁾, utilizou um regime de 5 dias e Molina-infante ⁽⁵³⁾ que utilizou um regime de 10 dias, sendo que ambos empregaram um IBP e amoxicilina. A confrontação dos dados revela resultados mais favoráveis em relação à terapia de 5 dias, o que pode ser explicado pelos resultados da resistência antibiótica. Ambos os estudos avaliaram a resistência do *H.pylori* aos antibióticos, sendo que, a terapia concomitante de 10 dias utilizou claritromicina e metronidazole que apresentaram elevadas taxas de resistência, 20% e 37% respetivamente, ao contrário da terapia de 5 dias que utilizou levofloxacina para a qual a taxa de resistência apenas foi de 7,1%. Contudo, ambos comprovam que tanto a duração de 10 dias como 5 dias são eficazes, com taxas superiores a 88%. Estes estudos confirmam resultados de outra investigação⁽⁶³⁾ recente, onde uma terapia concomitante de 10 dias se mostrou bastante eficaz.

No que diz respeito à comparação entre a terapia quádrupla sequencial com concomitante, o estudo de Federico *et al*⁽⁵²⁾ comparou-as utilizando os mesmos fármacos. Apesar de ter utilizado intervalos diferentes, 10 dias para a terapia sequencial e 5 dias para a terapia concomitante, os resultados foram bastante similares. No entanto, devemos ter em atenção a adesão do paciente à terapêutica, uma vez que quando comparada com a terapia sequencial, a terapia concomitante apresenta um regime mais fácil de cumprir. Muitos estudos têm sido feitos comparando estes dois regimes: Gisbert *et al*⁽⁶⁴⁾ realizou uma meta-análise com 1723 pacientes que corrobora os dados apresentados por Federico *et al*⁽⁵²⁾, contudo revelou uma tendência para melhores resultados com terapias mais longas, sete ou dez dias. Com o estudo de Federico *et al*⁽⁵²⁾, podemos afirmar que uma terapia concomitante de apenas cinco dias, contendo levofloxacina, pode revelar-se promissora como terapêutica de primeira linha em áreas com elevada resistência à claritromicina, e pode revelar-se uma boa solução para evitar os esquemas complexos da terapia sequencial e uma diminuição dos custos da terapêutica pela redução de dias de tratamento.

Relativamente à terapia de 2ª linha o IV Consenso de Maastricht⁽²⁾ recomenda um regime quádruplo de 10 ou 14 dias, ou então um regime triplo com levofloxacina de 10 dias (Tabela 1 e 2). No entanto, a terapia quádrupla representa um desafio pois implica a toma de um maior número de fármacos para os pacientes, o que pode levar à baixa adesão do paciente para além da administração de bismuto que não está disponível em todas as regiões e apresenta elevados efeitos adversos.⁽⁶⁵⁾

Foram estes dois esquemas que Chuah *et al*⁽⁵⁴⁾ comparou no seu estudo, com exceção da duração do tratamento, que neste caso foi de 14 dias para ambos. Ambos os tratamentos tiveram taxas de eficácia similares e superiores a 90%, apesar da elevada resistência ao metronidazole e levofloxacina. Contudo, o regime de terapia tripla revelou-se ligeiramente mais eficaz que a terapia quádrupla e apresentou menos efeitos adversos, 25,5% e 38,5%, respetivamente. No entanto, estudos realizados em Itália têm demonstrado que a terapia tripla de 10 dias, recomendada pelo IV Consenso de Maastricht⁽²⁾, apresenta taxas de erradicação inferiores a 80%, é o caso dos estudos realizados por Zullo *et al*⁽⁶⁶⁾ e de Perna *et al*⁽⁶⁷⁾. Sendo assim, a terapia tripla de 14 dias pode ser a escolha, pois é eficaz e permite maior adesão do paciente à terapêutica, pelas razões que já foram enumeradas.

O regime aplicado no estudo de Sereni *et al*⁽⁴⁸⁾, também teve a duração de 14 dias, no entanto não utilizou uma quinolona mas sim o tinidazole e apresentou-se eficaz na erradicação do *H. pylori*, o que pode representar uma solução para a terapia de 2ª linha quando a resistência à levofloxacina é elevada.

Sintetizando, podemos afirmar que ambas as terapias, quádrupla e tripla de 14 dias são eficazes após a falha da terapêutica de primeira linha. No entanto, em locais onde o bismuto não está disponível ou se suspeitamos de uma baixa adesão do paciente ao tratamento, uma terapia tripla com IBP, amoxicilina e levofloxacina pode ser recomendada. Contudo, as crescentes taxas de resistência às quinolonas são uma das principais causas da falha de tratamento e devem ser levadas em consideração, questionando o paciente sobre a utilização prévia destes antibióticos. Mais, uma terapêutica com levofloxacina deve ser utilizada como terapia de “resgate”, e não aleatoriamente como opção de primeira linha, a não ser em locais com conhecida baixa prevalência de resistência à levofloxacina e alta à claritromicina, especialmente em pacientes naïves para as quinolonas. ⁽⁶⁵⁾

Em relação à terapêutica de terceira linha, o IV Consenso de Maastricht⁽²⁾ recomenda a realização de culturas do *H.pylori* para selecionar os antibióticos com base no resultado do TSA. No entanto, nesta revisão bibliográfica, um estudo contesta esta recomendação. Tursi *et al*⁽⁵⁶⁾, na sua investigação, atingiu taxas de eficácia de 68,3% com um esquema constituído por IBP e amoxicilina nos primeiros 5 dias, seguidos de levofloxacina e tetraciclina nos seguintes 5 dias, e comprovou que a cultura da bactéria não é necessária para atingir elevadas taxas de erradicação da bactéria na terapia de terceira linha. Explicam-no, afirmando que a avaliação da suscetibilidade antibiótica *in vitro* não leva necessariamente à erradicação *in vivo*, pois o TSA não é 100% sensível, para além disso é um exame dispendioso e que nem sempre se encontra disponível. No entanto, como falado até aqui, muitos outros fatores influenciam o resultado da erradicação da bactéria. E ainda neste estudo, Tursi e os seus colaboradores⁽⁵⁶⁾, concluíram que dos fatores que avaliaram o único que poderá afetar a taxa de erradicação é a baixa adesão do paciente à terapêutica, uma vez que usaram a terapia sequencial, e como já foi referido apresenta um esquema complexo. A terapia prévia de primeira e segunda linha destes pacientes foi muito heterogénea, mas a taxa de erradicação naqueles pacientes que utilizaram levofloxacina anteriormente foi de 75%. Nas culturas isoladas, foram encontradas elevadas taxas de resistência ao metronidazole e claritromicina, tal como no estudo de Matsuzaki *et al*⁽⁵⁵⁾, advertindo para o facto de o primeiro ter sido realizado numa população italiana e o segundo japonesa. Estas elevadas taxas podem explicar o fracasso da primeira e segunda linhas de tratamento.

Na verdade, nenhuns dos três estudos relativos à terapêutica de terceira linha encontrados nesta pesquisa realizaram uma terapêutica orientada pela cultura do *H.pylori*. Todos utilizaram regimes empíricos baseados numa quinolona, sendo que a terapia tripla de Sereni *et al*⁽⁴⁸⁾ atingiu quase 90% de taxa de erradicação, o que pode não ser representativo pelo reduzido número da amostra, 19 pacientes. Cammarota *et al*⁽⁶⁸⁾, realizou uma terapêutica de terceira linha numa população italiana de 94 pacientes orientada pela cultura da bactéria, onde 100% eram resistentes ao metronidazole, 95% à claritromicina, 31% à levofloxacina, 5% à tetraciclina e nenhuma resistência à amoxicilina. Os pacientes foram tratados de acordo com

a suscetibilidade in vitro do *H.pylori* aos antibióticos, recebendo um regime quádruplo, durante 7 dias, com bismuto, IBP, amoxicilina e doxicilina ou uma regime triplo de IBP, amoxicilina e levofloxacina ou claritromicina. Elevadas taxas de erradicação foram conseguidas, perto dos 90%.

Outras terapêuticas também se têm mostrado eficazes na terceira linha de tratamento do *H.pylori*. Um dos fármacos utilizados em alguns estudos é a rifabutina, que numa revisão realizada por Gisbert *et al*⁽³⁶⁾ apresentou taxas de erradicação de 66%.

Resumindo, apesar de no IV Consenso de Maastricht⁽²⁾ aconselharem a escolha do antibiótico com base nos resultados do TSA, os estudos desta revisão mostraram que a terapia de terceira linha não necessita obrigatoriamente de ser orientada pelo TSA para ser eficaz na erradicação do *H.pylori*. Para além disto, é um exame pouco acessível e que implica a realização de uma endoscopia. Como algumas terapias empíricas revelaram-se eficazes (terapia com levofloxacina ou rifabutina), quando este teste não estiver disponível, estas devem ser realizadas.

Analisando os resultados deste estudo, várias limitações devem ser consideradas. A heterogeneidade nos regimes aplicados, fármacos e doses utilizados, grande variação no número de pacientes para estudo, esquemas utilizados e duração de tratamento. Para além disso, cada estudo tinha diferentes subgrupos individuais o que não permitiu a análise de subgrupos como por exemplo patologia, fatores de risco ou idade.

Capítulo 5. Conclusão

Secção 5.1. Conclusões do estudo

Sendo o *H. pylori* um agente etiológico importante no desenvolvimento da patologia gástrica torna-se necessário a união de esforços para encontrar um regime terapêutico eficaz na sua erradicação. Esta dissertação procurou compilar os estudos recentes existentes sobre a eficácia da terapia da bactéria, conseguindo elucidar sobre alguns pontos controversos. Desta forma, da minha revisão posso concluir:

- Os regimes terapêuticos recomendados pelo Consenso de Maastricht são os mais utilizados na prática clínica.
- Na primeira de linha de tratamento, principalmente em zonas com elevada resistência à claritromicina, a terapêutica tripla de sete dias tem perdido eficácia e o seu abandono deve ser repensado. As terapias quádrupla concomitante e sequencial revelaram-se eficazes, e são estas que devem ser adotadas naquelas zonas, sem consenso relativamente à sua duração.
- O uso das quinolonas deve estar reservado para a segunda linha de tratamento, e uma terapia quádrupla concomitante, se não foi aplicada na primeira linha de tratamento, pode ser eficaz. A terapia tripla de 14 dias também se mostrou eficaz como terapia de segunda linha e possui maior taxa de adesão dos pacientes à terapêutica devido à menor incidência de efeitos adversos.
- Nas recomendações do IV Consenso de Maastricht, a terapia de terceira linha deve ser baseada no TSA, o que não é consensual nos estudos analisados. Existem esquemas que se mostraram eficazes na terceira linha de tratamento mesmo sem TSA prévio.
- A escolha do inibidor da bomba de prótons depende do clínico, pois todos mostraram-se eficazes.
- Diversos fatores influenciam o resultado final da erradicação do *H.pylori*. Os profissionais de saúde devem incentivar os seus pacientes a cumprir a terapêutica e advertir para possíveis efeitos adversos, uma vez que a adesão dos pacientes ao tratamento é um dos fatores que pode levar à falha de terapêutica. As elevadas taxas de resistência antibiótica, nomeadamente à claritromicina e metronidazole, também influenciam negativamente o sucesso da terapêutica.

Secção 5.2. Críticas

Esta dissertação permitiu elucidar sobre novos desafios e abordagens relativas à temática da terapia de erradicação para o *H.pylori*, nomeadamente novos esquemas terapêuticos que se revelaram convincentes no mundo científico. Todavia, em relação à eficácia do tratamento do *H.pylori*, devido à heterogeneidade dos esquemas resultantes desta pesquisa, bem como disparidade dos tempos de terapêutica e fármacos utilizados nenhum esquema ou regime pode ser destacado. Desta forma, não foi possível depreender informações que possam ser aplicadas a larga escala ou elaborar um protocolo para uma abordagem eficaz da terapêutica da infeção por *H.pylori*.

Secção 5.3. Perspetivas futuras

Os principais desafios do futuro na abordagem terapêutica na erradicação do *H.pylori* são ultrapassar a resistência antibiótica e facilitar a adesão do paciente ao tratamento. Uma estratégia aceitável é orientar a terapêutica do *H.pylori* de acordo com os resultados do teste de sensibilidade antimicrobiana em áreas com reconhecidas elevadas taxas de resistência. No entanto, os procedimentos atuais para testar a sensibilidade da bactéria *in vitro* exigem endoscopia e biópsia da mucosa gástrica, que para além de ser um método invasivo também é dispendioso. Novos testes não invasivos, mais baratos e rápidos devem ser considerados para alterar as escolhas do tratamento de primeira linha e permitir uma adaptação do tratamento às populações, estudos ^(69, 70) realizados com amostras de matéria fecal mostraram-se eficazes, mas ainda não estão disponíveis na prática clínica. No entanto, outra estratégia aceitável é evitar antibióticos que o paciente utilizou várias vezes, isto é, se um paciente foi previamente tratado com um antibiótico macrólido, por qualquer razão, particularmente se o tratamento tiver sido realizado repetidamente, a probabilidade de resistência à claritromicina pré-tratamento aumenta. Uma história detalhada de antibioterapia prévia nem sempre é fácil de obter na prática clínica e, dessa forma, a terapia de primeira linha deve ser orientada de acordo com a resistência local à claritromicina, tal como é aconselhado no IV Consenso de Maastricht ⁽²⁾.

Uma terapêutica empírica eficiente ainda não foi conseguida, e a crescente resistência aos antibióticos faz com que seja necessário pesquisar e implementar novas estratégias terapêuticas. Novos fármacos e regimes revelaram-se promissores e necessitam de ser explorados para poderem integrar um plano de terapêutica de primeira linha. Novas moléculas, que preservam a sua atividade antibacteriana mesmo num ambiente hostil com baixo pH, têm demonstrado elevados efeitos bactericidas *in vitro* contra o *H.pylori*, de que

são exemplo a Pyloricidina A,B e C. ⁽⁷¹⁾ Contudo, mais investigações são ainda necessárias, tal como no caso das vacinas contra o *H.pylori*. ⁽⁴³⁾ Um exemplo de um novo esquema de tratamento, que alcançou taxas superiores a 95%, é a terapia híbrida composta por amoxicilina e IBP durante catorze dias, acrescentando claritromicina e metronidazole nos últimos sete dias. ⁽⁷²⁾ Outra abordagem terapêutica que se pode demonstrar mais eficaz é apenas utilizar antibióticos que não tenham elevada resistência naquela população, para isto é importante continuar a monitorizar a prevalência das resistências antimicrobianas.

A resistência antibiótica varia geograficamente e o conhecimento da sua prevalência é importante para otimizar a terapêutica. Poucos estudos sobre a resistência antibiótica ao *H.pylori* têm sido realizados em Portugal. Cabrita *et al* ⁽⁷³⁾ realizou uma investigação na área de Lisboa entre 1990 e 1999 e detetou taxas de resistência à claritromicina e metronidazole, de 9,6% e 19%, respetivamente. Um estudo ⁽⁷⁴⁾ mais recente realizado numa população pediátrica portuguesa, revelou taxas de 34,7% para a claritromicina e 13,9% para o metronidazole. Estes estudos revelam que Portugal poderá estar numa área geográfica com elevadas resistências antibióticas e desta forma os profissionais de saúde devem repensar o uso do esquema recomendado pelo IV Consenso de Maastricht ⁽²⁾ reservado para regiões com taxas de claritromicina inferior a 15-20% ou se efetivamente deveriam utilizar o esquema proposto para áreas com resistência superior (Tabela 2). Mais estudos devem ser realizados de forma a compreender qual o melhor regime terapêutico de primeira linha para a população portuguesa.

Para além das resistências antibióticas outra limitação da eficácia da terapêutica na erradicação do *H.pylori* é a adesão ao tratamento, devido principalmente aos efeitos adversos e ao elevado número de fármacos que o paciente tem de ingerir. É extremamente importante abordar estratégias com o paciente sublinhando a importância do cumprimento de todo o tratamento e informar sobre os potenciais efeitos colaterais ao prescrever a terapêutica de erradicação. O custo da terapêutica também deve ser tido em conta, utilizar um IBP menos dispendioso, ou reduzir o número de dias de terapia, também pode ser uma abordagem a seguir.

Em suma, com a quantidade de estudos e regimes discutidos nesta dissertação, é possível afirmar que todos os regimes e esquemas utilizados devem ser investigados e testados em estudos randomizados, com grupos de comparação e com uma amostra adequada, uma vez que o regime ideal ainda não foi encontrado.

Bibliografia

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984 Jun 16;1(8390):1311-5.
2. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection, the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012 May;61(5):646-64.
3. R.H. Hunt C, Xiao SD, Megraud F, Leon-Barua R, Bazzoli F, Merwe Svd, et al. *Helicobacter pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. August 2010.
4. Owen RJ. *Helicobacter*--species classification and identification. *Br Med Bull*. 1998;54(1):17-30.
5. Perez-Perez GI, Blaser MJ. *Campylobacter* and *Helicobacter*. In: Baron S, editor. *Medical Microbiology*. 4th ed. Galveston 1996.
6. Marshall B. *Helicobacter pylori*: 20 years on. *Clinical medicine*. 2002 Mar-Apr;2(2):147-52.
7. Blaser MJ, Chen Y, Reibman J. Does *Helicobacter pylori* protect against asthma and allergy? *Gut*. May 2008;57:561:7.
8. Parkin DM. International variation. *Oncogene*. 2004;23:6329-40.
9. Oleastro M, Pelerito A, Nogueira P, Benoliel J, Santos A, Cabral J, et al. Prevalence and incidence of *Helicobacter pylori* Infection in a healthy pediatric population in the Lisbon area. *Helicobacter*. 2011 Oct;16(5):363-72.
10. Santos H, Horácio G, Diamantino S, José E, Ana Prurito G, Carvalho AP, et al. *Helicobacter Pylori* numa população dispéptica no Algarve: prevalência e caracterização genética. *J Port Gastreterol*. Maio/Junho 2010; 17:102:7.
11. Brown LM. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev*. 2000;22(2):283-97.
12. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Ver*. 2006. p. 449-90.
13. Schwarz S, Morelli G, Kusecek B, Manica A, Balloux F, Owen RJ, et al. Horizontal versus familial transmission of *Helicobacter pylori*. *PLoS pathogens*. 2008 Oct;4(10):e1000180.
14. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J. Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Mc Graw Hill. 18th ed July 2011.
15. Schutze K, Hentschel E, Dragosics B, Hirschl AM. *Helicobacter pylori* reinfection with identical organisms: transmission by the patients' spouses. *Gut*. 1995 Jun;36:831-3.
16. Bellack NR, Koehoorn MW, MacNab YC, Morshed MG. A conceptual model of water's role as a reservoir in *Helicobacter pylori* transmission: a review of the evidence. *Epidemiol infect*. 2006 Jun;134:439-49.
17. Tan S, Noto JM, Romero-Gallo J, Peek RM, Jr., Amieva MR. *Helicobacter pylori* perturbs iron trafficking in the epithelium to grow on the cell surface. *PLoS pathogens*. 2011 May;7(5):e1002050.

18. Amieva MR, El-Omar EM. Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*. 2008 Jan;134(1):306-23.
19. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med*. 2002 Oct 10;347(15):1175-86.
20. Suzuki R, Shiota S, Yamaoka Y. Molecular epidemiology, population genetics, and pathogenic role of *Helicobacter pylori*. *Infect Genet Evol*. 2012 Mar;12(2):203-13.
21. Godoy AP, Miranda MC, Paulino LC, Mendonca S, Ribeiro ML, Pedrazzoli Jr J. Analysis of molecular fingerprint and virulence factors of *Helicobacter pylori* strains. *Arq de gastroenterol*. 2007 Apr-Jun;44(2):107-12.
22. Asahi M, Azuma T, Ito S, Ito Y, Suto H, Nagai Y, et al. *Helicobacter pylori* CagA protein can be tyrosine phosphorylated in gastric epithelial cells. *J Exp Medicine*. 2000 Feb 21;191(4):593-602.
23. Segal ED, Cha J, Lo J, Falkow S, Tompkins LS. Altered states: Involvement of phosphorylated CagA in the induction of host cellular growth changes. *PNAS*. 1999;96(25):14559-64.
24. Stein M, Rappuoli R, Covacci A. Tyrosine phosphorylation of the *Helicobacter pylori* cagA antigen after cag-driven host cell translocation. *PNAS* 2000;97:1263-8.
25. Odenbreit S PJ, Sedlmaier B, Gerland E, Fischer W, Haas R. Translocation of *Helicobacter pylori* cagA into gastric epithelial cells by type IV secretion. *Cellular Microbiology* 2012 April 2000;2(2):155-64.
26. Gebert B, Fischer W, Haas R. The *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin: from cellular vacuolation to immunosuppressive activities. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 2004;152:205-20.
27. Muotiala A, Helander IM, Pyhala L, Kosunen TU, Moran AP. Low biological activity of *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide. *Infect Immun*. 1992 Apr;60(4):1714-6.
28. Versalovic J. *Helicobacter pylori*. Pathology and diagnostic strategies. *Am J Clin Pathol*. 2003 Mar;119:403-12.
29. World health organization - international agency for research on cancer. *Schistosomes, Liver Flukes and Helicobacter pylori*. 1997.
30. Ernst PB, Peura DA, Crowe SE. The translation of *Helicobacter pylori* basic research to patient care. *Gastroenterology* 2006;130:188-206.
31. Stella IV, Dietz J, Wolff FH, Segal F. Metaplasia Intestinal Gástrica: Diagnóstico e Conduta. 2009-2010.
32. Koumi A, Filippidis T, Leontara V, Makri L, Panos MZ. Detection of *Helicobacter pylori*: A faster urease test can save resources. *World J Gastroenterol*. 2011 Jan 21;17(3):349-53.
33. Stevenson TH, Castillo A, Lucia LM, Acuff GR. Growth of *Helicobacter pylori* in various liquid and plating media. *Lett Appl Microbiol*. 2000 Mar;30(3):192-6.
34. Lerang F, Moum B, Mowinckel P, Haug JB, Ragnhildstveit E, Berge T, et al. Accuracy of seven different tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and the impact of H2-receptor antagonists on test results. *Scand J Gastroenterol*. 1998 Apr;33(4):364-9.
35. Logan RP, Walker MM. ABC of the upper gastrointestinal tract: Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Bmj*. 2001 Oct 20;323(7318):920-2.

36. Gisbert JP. A critical review of the diagnostic methods for *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol y hepatol*. 2000 Mar;23(3):135-43.
37. Lunet N, Peleteiro B, Carrilho C, Figueiredo C, Azevedo A. Sensitivity is not an intrinsic property of a diagnostic test: empirical evidence from histological diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *BMC gastroenterology*. 2009;9:98.
38. Menoni SM, Bonon SH, Zeitune JM, Costa SC. PCR-Based Detection and Genotyping of *Helicobacter pylori* in Endoscopic Biopsy Samples from Brazilian Patients. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:951034.
39. Chey WD, Wong BC, Practice Parameters Committee of the American College of G. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. 2007 Aug;102:1808-25.
40. Marques SB, Mattar R, Artifon EL, Sakai P, Carrilho FJ. High prevalence of duodenal ulcer in a tertiary care hospital in the city of Sao Paulo, SP, Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2011 Jul-Sep;48(3):171-4.
41. Leodolter A, Kulig M, Brasch H, Meyer-Sabellek W, Willich SN, Malfertheiner P. A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with *Helicobacter pylori*-associated gastric or duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001 Dec;15(12):1949-58.
42. Rome III Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders. Appendix A. 2006.
43. De Francesco V, Ierardi E, Hassan C, Zullo A. *Helicobacter pylori* therapy: Present and future. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2012 Aug 6;3(4):68-73.
44. Wu W, Yang Y, Sun G. Recent Insights into Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori* Eradication. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:723183.
45. Kuo CH, Kuo FC, Hu HM, Liu CJ, Wang SS, Chen YH, et al. The Optimal First-Line Therapy of *Helicobacter pylori* Infection in Year 2012. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:168361.
46. Siavoshi F, Saniee P, Latifi-Navid S, Massarrat S, Sheykholeslami A. Increase in resistance rates of *H. pylori* isolates to metronidazole and tetracycline--comparison of three 3-year studies. *Arch Iran Med*. 2010 May;13(3):177-87.
47. Prasertpetmanee S, Mahachai V, Vilaichone RK. Improved Efficacy of Proton Pump Inhibitor - Amoxicillin - Clarithromycin Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication in Low Clarithromycin Resistance Areas or for Tailored Therapy. *Helicobacter*. 2013 Jan 29.
48. Sereni G, Azzolini F, Camellini L, Formisano D, Decembrino F, Iori V, et al. Efficacy of a therapeutic strategy for eradication of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2012 Sep 7;18(33):4542-8. PubMed PMID: 22969227. Pubmed Central PMCID: 3435779.
49. Javid G, Zargar SA, Bhat K, Khan BA, Yatoo GN, Gulzar GM, et al. Efficacy and safety of sequential therapy versus standard triple therapy in *Helicobacter pylori* eradication in Kashmir India: a randomized comparative trial. *Indian J Gastroenterol*. 2013 Mar 21.
50. Tursi A, Elisei W, Giorgetti G, Picchio M, Brandimarte G. Efficacy, Tolerability, and Factors Affecting the Efficacy of the Sequential Therapy in Curing *Helicobacter Pylori* Infection in Clinical Setting. *Gastroenterology Service, ASL BAT, Andria (BAT), Italy*.

51. Uygun A, Ozel AM, Sivri B, Polat Z, Genc H, Sakin YS, et al. Efficacy of a modified sequential therapy including bismuth subcitrate as first-line therapy to eradicate *Helicobacter pylori* in a Turkish population. *Helicobacter*. 2012 Dec;17(6):486-90.
52. Federico A, Nardone G, Gravina A, Iovene MR, Miranda A, Compare D, et al. Efficacy of 5-day levofloxacin-containing concomitant therapy in eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Journal of the AGA Institute*. 2012 July;143(1):55-61.e1.
53. Molina-Infante J, Pazos-Pacheco C, Vinagre-Rodriguez G, Perez-Gallardo B, Duenas-Sadornil C, Hernandez-Alonso M, et al. Nonbismuth quadruple (concomitant) therapy: empirical and tailored efficacy versus standard triple therapy for clarithromycin-susceptible *Helicobacter pylori* and versus sequential therapy for clarithromycin-resistant strains. *Helicobacter*. 2012 Aug;17:269-76.
54. Chuah SK, Tai WC, Hsu PI, Wu DC, Wu KL, Kuo CM, et al. The efficacy of second-line anti-*Helicobacter pylori* therapy using an extended 14-day levofloxacin/amoxicillin/proton-pump inhibitor treatment--a pilot study. *Helicobacter*. 2012 Oct;17:374-81.
55. Matsuzaki J, Suzuki H, Nishizawa T, Hirata K, Tsugawa H, Saito Y, et al. Efficacy of sitafloxacin-based rescue therapy for *Helicobacter pylori* after failures of first- and second-line therapies. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Mar;56(3):1643-5. Pubmed Central PMCID: 3294878.
56. Tursi A, Picchio M, Elisei W. Efficacy and tolerability of a third-line, levofloxacin-based, 10-day sequential therapy in curing resistant *Helicobacter pylori* infection. *J Gastrointest Liver Dis*. 2012 Jun;21(2):133-8.
57. Vergara M, Vallve M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: comparative efficacy of different proton-pump inhibitors in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Sep 15;18(6):647-54.
58. Sugimoto M, Graham DY. High-dose versus standard-dose PPI in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2009 Mar;6(3):138-9.
59. Choi HS, Park DI, Hwang SJ, Park JS, Kim HJ, Cho YK, et al. Double-dose, new-generation proton pump inhibitors do not improve *Helicobacter pylori* eradication rate. *Helicobacter*. 2007 Dec;12(6):638-42.
60. Chuah SK, Tsay FW, Hsu PI, Wu DC. A new look at anti-*Helicobacter pylori* therapy. *World J Gastroenterol*. 2011 Sep 21;17(35):3971-5.
61. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, Celinski K, Giguere M, Riviere M, et al. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Mar 12;377(9769):905-13.
62. Luther J, Higgins PD, Schoenfeld PS, Moayyedi P, Vakil N, Chey WD. Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Am J Gastroenterol*. 2010 Jan;105(1):65-73.
63. Georgopoulos S, Papastergiou V, Xirouchakis E, Laudi F, Papantoniou N, Ligos P, et al. Evaluation of a four-drug, three-antibiotic, nonbismuth-containing "concomitant" therapy as first-line *Helicobacter pylori* eradication regimen in Greece. *Helicobacter*. 2012 Feb;17(1):49-53.
64. Gisbert JP, Calvet X. Review article: non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Sep;34(6):604-17.

65. Berning M, Krasz S, Miehle S. Should quinolones come first in *Helicobacter pylori* therapy? *Therap Adv Gastroenterol*. 2011 Mar;4(2):103-14.
66. Zullo A, De Francesco V, Manes G, Scaccianoce G, Cristofari F, Hassan C. Second-line and rescue therapies for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice. *J Gastrointest Liver Dis*. 2010 Jun;19(2):131-4.
67. Perna F, Zullo A, Ricci C, Hassan C, Morini S, Vaira D. Levofloxacin-based triple therapy for *Helicobacter pylori* re-treatment: role of bacterial resistance. *Dig Liver Dis*. 2007 Nov;39(11):1001-5.
68. Cammarota G, Martino A, Pirozzi G, Cianci R, Branca G, Nista EC, et al. High efficacy of 1-week doxycycline- and amoxicillin-based quadruple regimen in a culture-guided, third-line treatment approach for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Apr 1;19(7):789-95.
69. Fontana C, Favaro M, Pietroiusti A, Pistoia ES, Galante A, Favalli C. Detection of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* in stool samples. *J Clin Microbiol*. 2003 Aug;41(8):3636-40.
70. Schabereiter-Gurtner C, Hirschl AM, Dragosics B, Hufnagl P, Puz S, Kovach Z, et al. Novel real-time PCR assay for detection of *Helicobacter pylori* infection and simultaneous clarithromycin susceptibility testing of stool and biopsy specimens. *J Clin Microbiol*. 2004 Oct;42(10):4512-8.
71. Fiorini G, Zullo A, Gatta L, Castelli V, Ricci C, Cassol F, et al. Newer agents for *Helicobacter pylori* eradication. *Clin Exp Gastroenterol*. 2012;5:109-12.
72. Hsu PI, Wu DC, Wu JY, Graham DY. Modified sequential *Helicobacter pylori* therapy: proton pump inhibitor and amoxicillin for 14 days with clarithromycin and metronidazole added as a quadruple (hybrid) therapy for the final 7 days. *Helicobacter*. 2011 Apr;16(2):139-45.
73. Cabrita J, Oleastro M, Matos R, Manhente A, Cabral J, Barros R, et al. Features and trends in *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in Lisbon area, Portugal (1990-1999). *J Antimicrob Chemother*. 2000 Dec;46(6):1029-31.
74. Oleastro M, Cabral J, Ramalho PM, Lemos PS, Paixao E, Benoliel J, et al. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated from Portuguese children: a prospective multicentre study over a 10 year period. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Oct;66(10):2308-11.