



SUPERIORIDADE DA TERAPÊUTICA SEQUENCIAL FACE À TERAPÊUTICA STANDARD PARA A INFECÇÃO POR *HELICOBACTER PYLORI* EM DOENTES NUNCA TRATADOS?

Jafrí NS, Hornung CA, Howden CW. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naive to treatment. *Ann Int Med* 2008 Jun 17; 148 (12): 923-31.

Introdução

O *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) é responsável por considerável morbimortalidade desempenhando um papel activo na patogénese da gastrite crónica, úlcera péptica, linfoma MALT e adenocarcinoma gástrico.

A terapêutica de erradicação do *H. pylori* recomendada na Europa e EUA consiste num esquema triplo contendo obrigatoriamente um inibidor da bomba de prótons (IBP), claritromicina e mais 1 de 2 antibióticos (amoxicilina ou nitroimidazol).¹

Apesar de ser ainda considerada a terapêutica *standard*, as taxas de erradicação do *H. pylori* com este esquema têm sido sucessivamente mais baixas (cerca de 75% nos EUA e inferior a 50% em Portugal, Alemanha, Islândia e Turquia), o que se deve sobretudo ao aumento da prevalência de estirpes resistentes à claritromicina ou nitroimidazóis.

Recentemente tem-se assistido a um crescente interesse pela terapêutica sequencial. Esta consiste em 5 dias de tratamento com IBP associado a um antibiótico (geralmente amoxicilina), seguidos de 5 dias com IBP e dois antibióticos diferentes (geralmente claritromicina e um nitroimidazol), num total de 10 dias.

O racional para este esquema mais complexo reside no facto de a amoxicilina enfraquecer a parede celular bacteriana na fase inicial do tratamento, impedindo o desenvolvimento de canais de efluxo de fármacos como a claritromicina e aumentando a eficácia da mesma na segunda fase do tratamento.

Objectivo

O objectivo deste estudo foi comparar a eficácia relativa da terapêutica tripla *standard* e da terapêutica sequencial na erradicação da infecção por *H. pylori*.

Metodologia

Três autores realizaram de forma independente uma revisão sistemática da literatura, pesquisando nas bases de dados *MEDLINE*, *EMBASE*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* e *Google Scholar*. Foram incluídos apenas ensaios clínicos aleatorizados e controlados comparando os dois esquemas terapêuticos: 10 dias de terapêutica sequencial e 7 ou 10 dias de terapêutica tripla *standard*.

Foi efectuada uma meta-análise de acordo com as *guidelines* QUOROM e as recomendações da *Cochrane Collaboration*.

O efeito medido foi o risco relativo (IC 95%) de falência da terapêutica de erradicação do *H. pylori* em



doentes submetidos a terapêutica sequencial *vs* terapêutica *standard* (expresso como redução do risco relativo). Foi também calculada a redução do risco absoluto.

Foram pesquisados viés de publicação e feita uma análise de sensibilidade para avaliar diferenças no efeito em função da qualidade do estudo, idade dos doentes, diagnóstico (doença ulcerosa *vs* dispepsia não-ulcerosa), tabagismo, resistência à claritromicina, nitroimidazóis ou a ambos, duração da terapêutica tripla e adesão.

Resultados

De 85 artigos inicialmente revistos, apenas 10 cumpriam critérios para inclusão na meta-análise.

Todos os estudos tinham sido conduzidos em Itália e um deles dizia respeito a população pediátrica.

Nenhum dos doentes tinha feito anteriormente terapêutica de erradicação do *H. pylori* ou recebido IBP, ranitidina, antagonista dos receptores H2 ou antibiótico no mês anterior.

De um total de 2.747 doentes (1.402 do sexo masculino), 1.363 foram aleatoriamente seleccionados para terapêutica sequencial e 1.384 para terapêutica tripla *standard*.

A taxa de erradicação foi de 93,4% (IC 95%, 91,3%-95,5%) para a terapêutica sequencial e de 76,9% (IC 95%, 71%-82,8%) para a terapêutica *standard*. A redução do risco relativo foi de 71% (IC 64%-77%) e a redução do risco absoluto de 16 pontos percentuais (IC 14 a 19 pontos percentuais). Não foi encontrada heterogeneidade significativa ($I^2=0\%$). A taxa média de adesão (relatada em 8 dos ensaios) foi de 97,4% (intervalo de 90%-98,9%) para a terapêutica

sequencial e 96,8% (intervalo de 93%-100%) para a terapêutica *standard*. Na análise de sensibilidade, a terapêutica sequencial revelou-se igualmente superior em todos os sub-grupos pré-especificados.

Em 7 dos 10 ensaios foram relatados efeitos adversos da terapêutica, sendo os 3 mais frequentes diarreia (n=35 em ambos os grupos), dor abdominal (n=26 com terapêutica sequencial, n=28 com terapêutica *standard*) e glossite (n=6 e n=12, respectivamente).

Discussão

A terapêutica sequencial mostrou-se superior à terapêutica *standard* (esquema de 7 ou 10 dias) na erradicação do *H. pylori* em doentes nunca tratados, não tendo sido encontrado nenhum estudo em que a terapêutica *standard* se revelasse superior. Esta superioridade manteve-se mesmo quando a análise foi confinada aos ensaios de elevada qualidade metodológica (5/10), nos sub-grupos de doentes com maior risco de falência da terapêutica de erradicação (tabagismo, resistência aos antibióticos, diagnóstico de dispepsia não-ulcerosa) e em todos os sub-grupos testados.

A taxa de adesão foi sobreponível nos dois esquemas terapêuticos, mas os autores admitem que, pela sua complexidade, a terapêutica sequencial possa implicar menor adesão na prática clínica.

Estes resultados são concordantes com 2 revisões publicadas anteriormente. Apesar da maior qualidade metodológica da presente meta-análise em relação às anteriores, os autores reconhecem algumas limitações: diferenças no desenho dos estudos (critérios de inclusão, dura-

ção e dose da terapêutica antibiótica, métodos de diagnóstico da infecção e erradicação, etc.); a totalidade dos estudos ter sido conduzida em Itália, o que limita as possibilidades de generalização dos resultados; possibilidade de viés de publicação; inclusão de alguns ensaios de menor qualidade e de outros com um número muito limitado de doentes.

Conclusão

Esta meta-análise de 10 ensaios clínicos aleatorizados e controlados sugere que o esquema de 10 dias de terapêutica sequencial é superior a 7 ou 10 dias de terapêutica tripla *standard* na erradicação do *H. pylori* em doentes nunca tratados.

No entanto, como os padrões de resistência anti-microbiana variam geograficamente, é necessário que ensaios conduzidos em outros países confirmem estes resultados. Seria também importante comparar a terapêutica sequencial com um esquema de 14 dias de terapêutica tripla e com a terapêutica quádrupla (IBP, sal de bismuto, tetraciclina e nitroimidazol).

Se estes estudos confirmarem a superioridade da terapêutica sequencial, é possível que esta passe a ser recomendada como 1ª linha.

Comentário

O conceito de terapêutica sequencial refere-se à ideia de adicionar mais um antibiótico ao esquema de erradicação do *H. pylori* mas dando os 4 fármacos de forma sequencial. Recentemente, vários estudos consistentes (na generalidade italianos) têm mostrado taxas de cura superiores com este esquema.

A terapêutica sequencial faz sentido por 3 motivos: uma taxa de fa-



lência de erradicação de 20% com a terapêutica tripla implica que a todos os doentes seja feito um teste de intervenção da erradicação e que 20% dos doentes necessitem de repetidas tentativas de erradicação, com cada vez menos sucesso; a terapêutica sequencial apresenta um perfil de efeitos secundários semelhante e erradica praticamente todas as estirpes de *H. pylori* (com exceção das «duplamente resistentes»); a adesão a um esquema terapêutico complexo é superior na primeira tentativa, altura em que os doentes estão mais motivados.

Existe, contudo, uma possível desvantagem deste esquema: em caso de falência da terapêutica sequencial, as opções terapêuticas ficam mais limitadas, uma vez que o doente já fez 3 antibióticos. Se a prevalência de resistência à claritromicina e nitroimidazóis continuar a aumentar, é previsível que a eficácia da terapêutica sequencial diminua.

Joana Castelhana

USF Fernão Ferro mais

CS dos Concelhos do Seixal e Sesimbra

1. Nitroimidazóis comercializados em Portugal: metronidazol, tinidazol, secnidazol.