



# Erradicação do *Helicobacter pylori*: fim de linha para a terapêutica tripla standard?

António Assunção Silva,<sup>1</sup> Rui Macedo,<sup>2</sup> Dina Novais Fernandes,<sup>3</sup> Luís Sousa,<sup>3</sup> Adriana Miranda<sup>4</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Rever a evidência sobre a eficácia da terapêutica tripla (TT) e da terapêutica sequencial (TS) na erradicação da infeção por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

**Fontes de Dados:** MEDLINE e sítios de medicina baseada na evidência.

**Métodos:** Pesquisa de normas de orientação clínica (NOC), revisões sistemáticas (RS), meta-análises (MA) e ensaios clínicos aleatorizados e controlados (EAC), publicados entre junho/2004 e junho/2014, utilizando os termos *MeSH Helicobacter pylori*, *Drug therapy* e *Disease eradication*. Para atribuição do nível de evidência (NE) e da força de recomendação (FR) foi utilizada a *Strenght of Recommendation Taxonomy* (SORT).

**Resultados:** Foram selecionados 15 de entre 227 artigos encontrados: três NOC, oito MA, duas RS e dois ECA. As NOC recomendam a TT como principal tratamento a ser utilizado. As oito MA e as duas RS evidenciaram superioridade da TS na erradicação do *H. pylori* (variando entre 81-95,6%) comparativamente à TT (principalmente de 7-10 dias, consistentemente <80%). Os dois EAC obtiveram dados sobreponíveis às MA e RS.

**Conclusões:** A TS apresenta uma eficácia superior comparativamente à TT e deve ser considerada, atualmente, como terapêutica de 1.ª linha na erradicação da infeção por *H. pylori* (FR A). Se comparada com a TT-14d, a TS convencional parece apresentar taxas de erradicação sobreponíveis embora, quando aumentada para 14 dias, a TS apresente superioridade terapêutica (FR B). Nas áreas de elevada resistência à claritromicina, metronidazol ou ambos, como é o caso de Portugal, aumenta a superioridade da TS face à TT (FR A).

**Termos MeSH:** *Helicobacter pylori*; Drug Therapy; Disease Eradication.

## INTRODUÇÃO

A infeção por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) é certamente a mais comum a nível global, prevendo-se que metade da população mundial esteja infetada.<sup>1</sup> A sua tendência para causar doença e morte é uma preocupação ao nível da saúde pública em todo o mundo.<sup>1,2</sup> É a principal causa de gastrite crónica, úlcera péptica, adenocarcinoma gástrico e linfoma MALT gástrico.<sup>3</sup>

O principal objetivo terapêutico na infeção por *H. pylori* é a sua erradicação completa. Por conseguinte, a eficácia do regime terapêutico deve ser o principal fator decisivo aquando da sua prescrição.<sup>1</sup> As principais *guidelines* ainda recomendam a terapêutica tripla (TT) convencional [inibidor da bomba de protões (IBP) + claritromicina + amoxicilina ou metronidazol, durante 7-14 dias] como tratamento de 1.ª linha.<sup>2,4-6</sup>

No entanto, a prevalência da resistência deste agente patogénico à claritromicina e ao metronidazol aumentou substancialmente nos últimos anos. Já na década de 90, num estudo realizado por Cabrita *et al.* verificou-se que, em Portugal, nomeadamente no distrito de Lisboa, as taxas de resistência ao metronidazol e à claritromicina eram de 30,6% e 19,0%, respetivamente.<sup>7</sup> Um estudo mais recente, publicado em maio de 2012, revelou uma taxa de resistência à claritromicina de 31,3% em Portugal, sendo este o 3.º maior valor da Europa, logo a seguir à Áustria e Hungria.<sup>8</sup>

O aumento das resistências conduziu, inevitavelmente, a uma diminuição da taxa de erradicação do *H. pylori*, a qual declinou para valores insatisfatórios em Portugal,<sup>9</sup> bem como na maioria dos países ocidentais,<sup>10</sup> encontrando-se agora, comumente, abaixo dos 80%.<sup>8,11</sup> Nos EUA, as taxas de erradicação rondam os 75%;<sup>12-13</sup> na Rússia e na Malásia os 60%;<sup>9</sup> e em Portugal, Alemanha, Islândia e Turquia rondam os 50%.<sup>9</sup> Por este motivo é, hoje, globalmente aceite que novas estratégias são necessárias para o seu tratamento.<sup>2-3,11</sup>

A terapêutica sequencial (TS) tem demonstrado resulta-

<sup>1</sup>Médico interno de Medicina Geral e Familiar, na USF MaxiSaúde, Braga.

<sup>2</sup>Médico Especialista em Medicina Geral e Familiar e orientador de formação na USF MaxiSaúde, Braga.

<sup>3</sup>Médicos internos de Medicina Geral e Familiar na USF +Carandá, Braga.

<sup>4</sup>Médica interna de Medicina Geral e Familiar na USF Pró-Saúde, Vilaverde.



dos promissores comparativamente com a TT,<sup>1-3,14-15</sup> quer em adultos quer em idade pediátrica.<sup>2</sup> Na TS, os fármacos efetivos contra a bactéria são utilizados numa combinação diferente, sendo o regime sequencial mais frequentemente utilizado o que consta de IBP + amoxicilina nos primeiros cinco dias, seguido de IBP + claritromicina + metronidazol ou tinidazol<sup>3,11,14,16</sup> ou amoxicilina<sup>1</sup> nos cinco dias seguintes.

Esta revisão tem como objetivo rever a evidência disponível sobre a eficácia da TS na erradicação do *H. pylori*, comparativamente com a TT convencional.

## MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa de normas de orientação clínica (NOC), ensaios clínicos aleatorizados e controlados (ECA), revisões sistemáticas (RS) e meta-análises (MA), publicados entre junho de 2004 e junho de 2014, em português, inglês e espanhol, nas bases de dados da *National Guideline Clearing House, Guidelines Finder, CMA Infobase, Cochrane Library, DARE, Bandolier, Evidence Based Medicine Online, TRIP Database* e MEDLINE, utilizando os termos MeSH: *Helicobacter pylori, Drug therapy Disease eradication*. Os critérios de inclusão dos artigos consistiram em: população alvo constituída por adultos ou crianças com diagnóstico de infeção por *H. pylori* estabelecido por, pelo menos, um de entre o exame histológico, teste rápido da urease, teste respiratório da ureia ou pesquisa de antígeno fecal do *H. pylori*; intervenção terapêutica com TS com dois períodos de tratamento; em comparação com a TT convencional; e *outcome* baseado na taxa de eficácia da erradicação do *H. pylori*, avaliada por teste de confirmação. Foram utilizados como critérios de exclusão: estudos que incluíssem doentes com falência no tratamento prévio para a erradicação do *H. pylori* ou a realizar outra terapêutica antibiótica concomitante; artigos duplicados; artigos de opinião; artigos de revisão clássica de tema; e artigos discordantes com o objetivo da revisão.

Para estratificar o nível de evidência (NE) dos estudos e a força de recomendação (FR) foi utilizada a *Strenght of Recommendation Taxonomy* (SORT), da *American Academy of Family Physicians*.<sup>17</sup>

## RESULTADOS

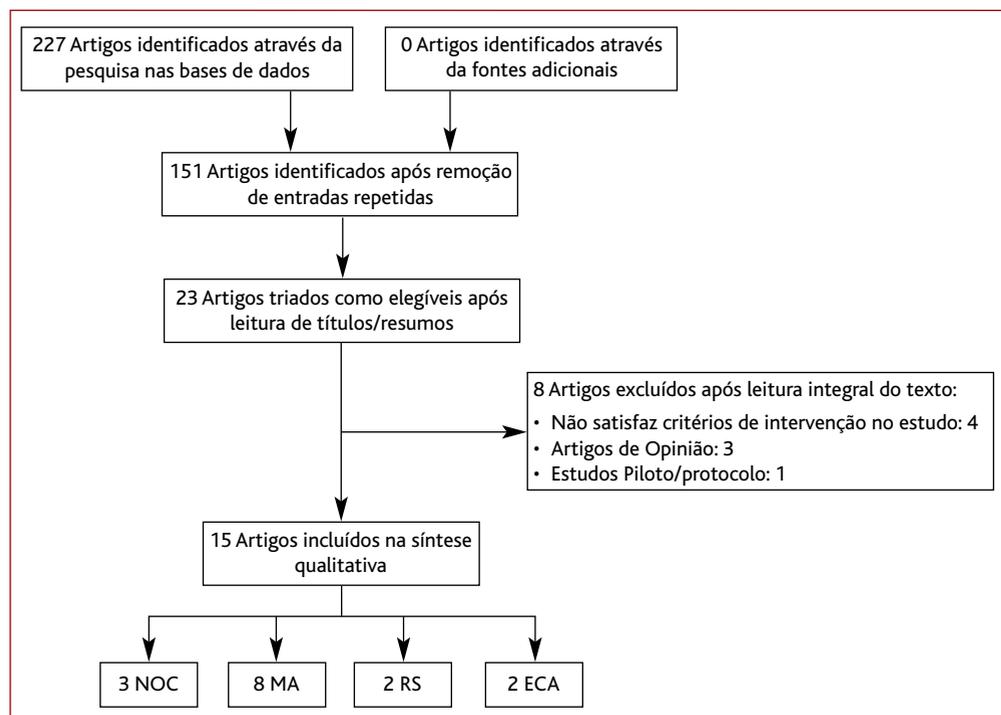
A pesquisa efetuada resultou na identificação de 227 artigos e na seleção de 15 que respeitavam todos os critérios de inclusão e de exclusão: três NOC, dois ECA, duas RS e oito MA. A Figura 1 representa o fluxograma da seleção dos estudos.

As principais NOC atuais – de *Maastricht*,<sup>4</sup> da *American College of Gastroenterology* (ACG)<sup>6</sup> e da *Asia-Pacific guide-*

*lines*<sup>5</sup> – recomendam a TT como principal tratamento a ser utilizado, a nível mundial, para a erradicação do *H. pylori* (Quadro I). Esta consiste na associação de IBP 2id + claritromicina 500mg 2id + amoxicilina 1g 2id ou metronidazol 500mg 2id, durante 7-14 dias. As duas primeiras NOC recomendam a TS como terapêutica alternativa, embora a de Maastricht restrinja essa indicação às áreas com taxa de resistência à claritromicina superior a 15-20%, se os sais de bismuto para terapêutica quádrupla não estiverem disponíveis (FR A).<sup>4</sup> Quer a *Asia-Pacific Guidelines* quer a ACG relatam a necessidade de validação da TS, através de mais estudos multicêntricos, randomizados e de boa qualidade antes de poderem recomendar a TS como terapêutica de 1.ª linha na erradicação do *H. pylori* (FR C).<sup>5-6</sup>

Kim *et al.* realizaram, em 2014, uma MA (Quadro II) em que foram incluídos nove ECA, todos asiáticos.<sup>3</sup> Nesta, a TS revelou-se superior à TT de 7, 10 e 14 dias, embora sem significância estatística no último grupo ( $p=0,000$ ,  $p=0,004$  e  $p=0,148$ , respetivamente). A taxa de erradicação agrupada da TS por análise *Intention-to-treat* (ITT) e *Per Protocol* (PP) (81,3% e 87,6%) foi superior à da TT (70,8% e 77,1%), assim como o valor de *odds-ratio* (OR) na análise ITT e PP (1,768 e 1,997, respetivamente, ambos com  $p<0,001$ ). Em três dos estudos utilizou-se tinidazol e, nos restantes, metronidazol como parte da TS revelando, ambos os esquemas, superioridade face à TT. Não se observaram diferenças entre as duas terapêuticas quanto aos efeitos laterais. Os autores concluíram que a TS parece ser superior à TT, pelo que pode ser considerada uma opção como tratamento de 1.ª linha.

A MA de Gatta *et al.*, publicada em 2013 (Quadro II), incluiu 43 ECA, sendo que se comparou a eficácia da TS com a TT-7d em 22 deles, com a TT-10d em 14 e com a TT-14d em sete estudos.<sup>11</sup> A taxa de erradicação da TS foi superior à TT-7d e TT-10d [risco relativo (RR)=1,21 e 1,11, respetivamente], mas não comparativamente com a TT-14d (RR=0,99). Em dois dos estudos comparou-se a TS-10d com a TS-14d, não tendo sido constatada diferença estatisticamente significativa entre ambos os regimes. Nos indivíduos infetados por estirpes de *H. pylori* resistentes à claritromicina e ao metronidazol, detetados por testes de sensibilidade antimicrobiana pré-tratamento, a TS obteve melhores taxas de erradicação, mas apenas em comparação com a TT de sete e de 10 dias. A taxa de erradicação global com a TS foi de 84,3%, o que levou os autores a concluir que as taxas de erradicação são subótimas com qualquer dos regimes terapêuticos. Não se observaram diferenças entre as duas terapêuticas quanto aos efeitos laterais.



**Figura 1.** Fluxograma de seleção dos estudos, segundo as normas PRISMA.

Outra MA de Gatta *et al.*, de 2009, incluiu 10 ECA envolvendo 3.006 adultos e três ECA envolvendo 260 crianças e adolescentes (Quadro II).<sup>2</sup> Do total dos estudos, 10 foram realizados em Itália e os restantes na Roménia, China e Coreia. Em ambos os grupos etários, a TS foi superior em relação à TT (adultos: *OR* agrupado=2,99; crianças e adolescentes: *OR* agrupado=1,98), apesar de, no grupo das crianças, o resulta-

do estatisticamente significativo ter sido alcançado apenas na comparação com a TT-7d (12% mais eficaz, com  $p=0,014$ ). A taxa de erradicação global ascendeu aos 91,0% nos adultos e a 90,7% nas crianças com a TS, ficando pelos 75,7% e 82,9%, respetivamente, com a TT. Nos casos detetados de infeção por estirpes de *H. pylori* resistentes à claritromicina, a diferença na eficácia da erradicação entre os dois regimes dilatou-se, favorecendo a TS (83,3% *vs.* 25,9%, com  $OR=10,21$ ).<sup>18-19</sup> Os autores concluíram que a TS é uma terapia promissora, aparentemente superior à TT na erradicação do *H. pylori*. Todavia, alegaram a necessidade de mais estudos de elevada qualidade a poder ser recomendada como terapêutica de 1.ª linha.

Na MA de Yoon *et al.*, publicada em 2013 (Quadro II), foram incluídos 17 ECA, todos realizados em países asiáticos.<sup>14</sup> A taxa de erradicação, por análise *ITT*, foi significativamente superior na TS (81,8%) em comparação com a

#### QUADRO I. Normas de Orientação Clínica

Referência	Ano	Recomendações	NE
Maastricht IV/Florence Consensus Report <sup>4</sup>	2012	A TT <i>standard</i> (1.ª linha) deve ser evitada em áreas com resistência à claritromicina >15-20% (FR D). Em áreas de resistência elevada à claritromicina, a terapêutica sequencial é recomendada quando a terapêutica quádrupla contendo bismuto não for possível (FR A).	33
Asia-Pacific Consensus Guidelines <sup>5</sup>	2009	Na Ásia, a terapêutica de 1.ª linha recomendada consiste em IBP + claritromicina + amoxicilina/metronidazol por sete dias. Não há dados suficientes para recomendar a TS como terapêutica de 1.ª linha na Ásia.	33
American College of Gastroenterology <sup>6</sup>	2007	TS pode constituir uma alternativa ao esquema TT <i>standard</i> (IBP + claritromicina + amoxicilina ou metronidazol) ou terapêutica quádrupla com sais de bismuto, mas requer validação antes de ser recomendado como terapêutica de 1.ª linha.	33

Legenda: TT – Terapêutica tripla; TS – Terapêutica sequencial; IBP – Inibidor da bomba de prótons; FR – Força de recomendação.


**QUADRO II. Meta-Análises**

Referência	Estudos incluídos	Intervenção	Resultados	NE
Kim <i>et al.</i> , 2014 <sup>3</sup>	9 ECA <i>n</i> =3.074	TS 5d+5d vs. TT-7d (5 ECA), TT-10d (3 ECA) ou TT-14d (3 ECA)	A TS é mais efetiva do que a TT-7d ( <i>OR</i> =1,79; <i>p</i> <0,001) e 10d ( <i>OR</i> 1,65; <i>p</i> =0,004); no entanto, não se revelou superior à TT-14d ( <i>OR</i> 1,45; <i>p</i> =0,148).	1
Gatta <i>et al.</i> , 2013 <sup>11</sup>	43 ECA <i>n</i> =13.532	TS 5d+5d vs. TT-7d (22 ECA), TT-10d (14 ECA) ou TT-14d (7 ECA)	TS superior na erradicação do <i>H. pylori</i> em comparação com TT-7d ( <i>RR</i> =1,21) e TT-10d ( <i>RR</i> =1,11), mas não comparativamente com TT-14d ( <i>RR</i> =0,99).	2
Yoon <i>et al.</i> , 2013 <sup>14</sup>	17 ECA <i>n</i> =3.419 (Adultos Asiáticos)	TS 5d+5d vs. TT-7d (10 ECA), TT-10d (5 ECA) ou TT-14d (4 ECA)	TS é superior à TT em termos de eficácia na erradicação do <i>H. pylori</i> ( <i>ITT</i> : 81,8%, 95% IC: 78,9-84,6), mesmo assim ligeiramente abaixo do desejável ( <i>ITT</i> ≥90%).	2
Chung <i>et al.</i> , 2013 <sup>22</sup>	6 ECA <i>n</i> =1.529 (Adultos Coreanos)	TS 5d+5d vs. TT-7d (3 ECA), TT-10d (3 ECA) ou TT-14d (2 ECA)	TS é superior à TT em termos de eficácia na erradicação do <i>H. pylori</i> <i>ITT</i> : 79,7 vs. 68,1%; <i>OR</i> 1,838 ( <i>p</i> <0,001); <i>PP</i> : 86,4% vs. 76,0%; <i>OR</i> 1,974 ( <i>p</i> <0,001).	2
Horvath, Dziechciarz, Szajewska, 2012 <sup>23</sup>	10 ECA <i>n</i> =857 crianças (3-18 anos)	TS 5d+5d vs. TT-5d (TT-1 ECA), 7d (5 ECA), TT-10d (2 ECA) ou TT-14d (3 ECA)	A TS melhora, moderadamente, a taxa de erradicação do <i>H. pylori</i> em idade pediátrica ( <i>RR</i> =1,14). Não obteve superioridade em comparação com TT-10d ( <i>p</i> =0,24) ou TT-14d ( <i>p</i> =0,59).	2
Gatta <i>et al.</i> , 2009 <sup>2</sup>	13 ECA <i>n</i> =3.006 adultos + 260 crianças e adolescentes	TS 5d+5d vs. TT-7d (11 ECA), TT-10d (4 ECA) ou TT-14d (1 ECA)	A TS mais eficaz na erradicação do <i>H. pylori</i> ; <i>OR</i> agrupado (TS vs. TT)=2,99; <i>OR</i> (TS vs. TT, resistência à claritromicina)=10,21; <i>OR</i> (TS vs. TT, na faixa pediátrica)=1,98	1
Jafri, Hornung, Howden, 2008 <sup>15</sup>	10 ECA (todos em Itália) <i>n</i> =2.747	TS 5d+5d vs. TT-7d (7 ECA), TT-10d (4 ECA)	TS superior à TT <i>standard</i> Taxa de erradicação global: TS=93,4% vs. TT=76,9%. Com a TS, a redução do <i>RR</i> foi de 71% e do <i>RA</i> 16%.	1
Tong <i>et al.</i> , 2008 <sup>20</sup>	11 ECA <i>n</i> =2.883	TS 5d+5d vs. TT-7d (9 ECA), TT-10d (4 ECA)	Taxa de erradicação da TS superior à TT-7d (93,5% vs. 76,1%; <i>RR</i> =1,23) e à TT-10d (92,4% vs. 79,2%; <i>RR</i> =1,16). Se resistência à claritromicina: <i>RR</i> =2,01 Se resistência ao metronidazol: <i>RR</i> =2,07	1

Legenda: TT – Terapêutica Tripla; TS – Terapêutica Sequencial; ECA – Ensaio Clínico Aleatorizado e Controlado; *RR* – Risco Relativo; *RA* – Risco Absoluto; *OR* – Odds Ratio; *ITT* – Intention-to-treat analysis; *PP* – Per Protocol analysis

TT-7d (74,3%), com um *RR* de 1,10 (*p*=0,0005). Não obstante, essa superioridade não se fez notar de forma estatisticamente significativa em comparação com a TT-10d e TT-14d (*p*=0,11 e *p*=0,73, respetivamente). O metronidazol fez parte da TS em nove dos estudos e o tinidazol nos oito restantes. Ambos os regimes se mostraram superiores à TT (*RR* 1,10; *p*=0,03 e *RR* 1,09; *p*=0,002, respetivamente). Os au-

tores concluíram que a TS parece ser superior à TT na erradicação da infeção por *H. pylori*, apesar de apresentar taxas de eficácia aparentemente inferiores nos países asiáticos. Os autores atribuem esses resultados à maior taxa de resistência concomitante à claritromicina e metronidazol presente nesses países, em relação a outros países da Europa, onde algumas MA prévias obtiveram taxas de erradi-



cação de 91,0-93,5%.<sup>2,15,20-21</sup>

A MA de Chung *et al.*, datada de 2013, incluiu seis ECA, todos com população adulta da Coreia (Quadro II).<sup>22</sup> As taxas de erradicação agrupadas da TS (*ITT*=79,7% e *PP*=86,4%) revelaram-se superiores em relação à TT (*ITT*=68,1% e *PP*=76,0%). O valor do *OR* por análise *ITT* e *PP* foi de 1,84 e 1,97, respetivamente, favorecendo a TS ( $p<0,001$ ). Os autores relataram também uma relação custo-eficácia favorável à TS, uma vez que a claritromicina, relativamente dispendiosa, é usada durante menos tempo nesse regime. Não houve diferenças significativas entre as duas terapêuticas quanto aos efeitos laterais. Estes resultados levaram os autores a concluir que a TS apresenta taxas de erradicação superiores às da TT, embora inferiores ao esperado e que, neste momento, é a opção terapêutica preferível. No entanto, consideram ser necessário o desenvolvimento de regimes terapêuticos mais efetivos.

A MA de Horvath, Dziechciarz e Szajewska, realizada em 2012, englobou 10 ECA, envolvendo 857 crianças dos 3-18 anos (Quadro II).<sup>23</sup> A TS apresentou melhores taxas de erradicação do *H. pylori* em comparação com a TT-7d (*RR*=1,17;  $p=0,0006$ ). A TS melhorou moderadamente a taxa de erradicação (78% *vs.* 71%), sendo o *NNT*=15. Não houve diferenças significativas quanto à *compliance* ( $\geq 95\%$ ) ou aos efeitos adversos entre ambos os regimes. Os autores concluíram que a TS pode ser considerada uma opção para aumentar a taxa de erradicação na faixa etária pediátrica, embora o seu benefício não seja tão evidente como o é na população adulta.

Na MA de Jafri, Hornung e Howden,<sup>15</sup> publicada em 2008 (Quadro II), foram incluídos 10 ECA, todos realizados em Itália, embora, em dois deles,<sup>18-19</sup> se tenham recrutado pacientes através de um *site* americano. Um dos estudos debruçou-se somente sobre a população pediátrica<sup>24</sup> e outro utilizou ranitidina em substituição do IBP.<sup>25</sup> Nenhum dos estudos comparou a TS com a TT-14d. A taxa de erradicação global da TS alcançou o valor de 93,4%, enquanto a da TT registou 76,9% de eficácia [redução do *RR*=71% e redução do Risco Absoluto (*RA*)=16%]. A *compliance* foi semelhante em ambos os grupos (97,4% na TS e 96,8% na TT), assim como a taxa de efeitos laterais. A TS foi superior à TT em todos os subgrupos analisados, nomeadamente presença de hábitos tabágicos, doença ulcerosa ou dispepsia não ulcerosa, resistência à claritromicina, imidazóis ou ambos, duração da TT, entre outros, levando os autores a concluir que a TS é superior em relação à TT de 7-10 dias na erradicação da infeção por *H. pylori*. Os autores alegaram igualmente que, a confirmar a superioridade da TS em relação à TT em futuros

ECA de boa qualidade, inclusivamente comparando com a TT-14d (amplamente utilizada nos EUA), a TS pode ser considerada o tratamento *standard* na erradicação do *H. pylori*.

A MA de Tong *et al.*, de 2009 (Quadro II), incorporou 11 ECA, dos quais sete compararam a eficácia da TS com a TT-7d, dois com a TT-10d e outros dois com ambas as durações de TT.<sup>20</sup> A TS foi associada a uma taxa de erradicação do *H. pylori* superior à TT-7d (93,5% *vs.* 76,1%; *RR*=1,23) e à TT-10d (92,4% *vs.* 79,2%; *RR*=1,16). A TS foi igualmente mais eficaz do que a TT nos doentes com dispepsia com úlcera péptica ou sem úlcera péptica (*RR*=1,24 e *RR*=1,26, respetivamente). A superioridade da TS tornou-se ainda mais evidente em indivíduos resistentes à claritromicina (*RR*=2,01) ou metronidazol (*RR*=2,07). Não foram observadas diferenças significativas quanto aos efeitos colaterais. Os autores concluíram que a TS é um regime terapêutico promissor para a erradicação do *H. pylori*. Também nesta MA os autores sugerem a realização futura de mais ECA de boa qualidade, comparando diretamente TS com a TT-14d, de modo a averiguar qual deverá ser, de facto, o regime terapêutico de 1.<sup>a</sup> linha.

A RS de Zullo *et al.*, realizada em 2012 (Quadro III), englobou 21 ECA, sendo um dos critérios de inclusão neste estudo a avaliação de um padrão modificado de TS, em comparação com a TT e TS convencionais.<sup>26</sup> O esquema modificado mais frequentemente utilizado incluía 7d + 7d de um regime contendo tetraciclina, alcançando taxas de erradicação de 73,3%, superiores aos 63,6% da TT-14d. A taxa de erradicação dos esquemas de TS modificada contendo levofloxacina 250mg ou 500mg, 2id ( $>95\%$ ) revelou-se superior, quer em comparação com a TS convencional contendo claritromicina (80,8%) quer com a TT convencional (71,7%). Um dos estudos constatou uma superioridade notória entre o esquema modificado, de 14 dias, contendo levofloxacina em relação à TT-14d (86,6% *vs.* 45,3%).<sup>27</sup> Os restantes esquemas modificados não alcançaram taxas de erradicação aceitáveis. Os autores concluíram que, tanto a TS modificada contendo levofloxacina como a TS modificada contendo tetraciclina, parecem ser mais efetivas na erradicação do *H. pylori* quando comparadas com a TT *standard*. No entanto, os autores alertam para o facto de a tetraciclina necessitar de ser administrada quatro vezes por dia neste esquema, podendo limitar a *compliance* do doente.

A outra revisão, de Kate *et al.*, realizada em 2013 (Quadro III), incluiu 17 ECA, dos quais 12 reportaram melhores taxas de erradicação com a TS, um evidenciou melhores resultados com a TT e quatro não encontraram diferenças entre os dois regimes.<sup>1</sup> O maior ECA realizado na América La-



tina ( $n=974$ ) foi um desses quatro estudos.<sup>28</sup> Na Europa foram realizados três estudos que constataram superioridade da TS em relação à TT, embora de forma estatisticamente significativa em apenas dois.<sup>29-30</sup> Três ECA compararam a eficácia de ambas as terapêuticas em idade pediátrica<sup>30-32</sup> e dois deles reportaram melhores taxas de erradicação com a TS, enquanto o outro ECA não demonstrou diferenças entre os regimes. Também em três estudos se efetuou uma análise de custos e, em todos, se demonstrou que a TS-10d era mais econômica que a TT-10d.<sup>27,33-34</sup> Quatro estudos compararam regimes de TS modificada-14d (dois contendo tetraciclina e dois contendo levofloxacina) com TT-14d e em todos se verificou superioridade estatisticamente significativa dos regimes de TS modificada-14d ( $p<0,01$ ). Não houve diferenças significativas em relação aos efeitos adversos, à exceção de um artigo.<sup>35</sup> Os autores concluíram que a TS apresenta uma boa eficácia, aparenta ser mais econômica e não condiciona um aumento nos efeitos adversos em relação à TT.

Relativamente aos ensaios clínicos, o de Liou *et al.*, de 2013 (Quadro IV), publicado na *Lancet*, englobou 900 pacientes, com mais de 20 anos e com diagnóstico documentado de infecção por *H. pylori* (sem tratamento prévio), de seis diferentes clínicas de gastroenterologia tailandesas.<sup>36</sup> As opções terapêuticas testadas consistiram em TS-10d e TS-14d (lansoprazol 30mg + amoxicilina 1g na 1.ª metade do esquema e lansoprazol 30mg + claritromicina 500mg + metronidazol 500mg na 2.ª metade do esquema, todos duas vezes por dia) e TT-14d (lansoprazol 30mg + amoxicilina 1g + claritromicina 500mg, todos duas vezes por dia). As taxas de erradicação foram de 90,7% para a TS-14d, 87% na TS-10d e de 82,3% na TT-14d. A TS-14d revelou-se superior à TT-14, quer pela análise *ITT* (NNT=12;  $p=0,003$ ) quer pela análise *PP* (NNT=13,7;  $p=0,003$ ). Não se observaram diferenças quanto aos efeitos adversos ou à *compliance* entre os três grupos. Os resultados obtidos levaram os autores a concluir que a TS-14d é superior à TT-14d e deve ser recomendada como terapêutica de 1.ª linha na erradicação do *H. pylori*. De acordo com os critérios da escala SORT trata-se de um ECA de elevada qualidade, pelo que se atribui um NE 1.

O outro ECA, de Seddik *et al.*, levado a cabo em 2013 (Quadro IV), envolveu 281 pacientes com infecção documentada por *H. pylori*, de um único centro hospitalar de Marrocos.<sup>37</sup> Os pacientes foram randomizados para receber TS (omeprazol 20mg + amoxicilina 1g nos primeiros cinco dias, seguido de omeprazol 20mg + claritromicina 500mg + tinidazol 500mg nos cinco dias subsequentes, todos duas vezes por dia) ou TT

(omeprazol 20mg + amoxicilina 1g + claritromicina 500mg, durante sete dias, todos duas vezes por dia). A taxa de erradicação, por análise *ITT* e *PP*, da TS (82,9% e 89,9%, respetivamente) demonstrou ser superior à TT (65,9% e 71%, respetivamente). Esta diferença foi estatisticamente significativa ( $p<0,001$ ), o que levou os autores a concluir que a TS-10d é mais efetiva que a TT na erradicação do *H. pylori*, sendo igualmente tolerada. De acordo com os critérios da escala SORT trata-se de um ECA de qualidade limitada, pelo que se atribui um NE 2.

## CONCLUSÕES

Esta revisão compreende um elevado número de estudos, a maioria de boa qualidade e com resultados consistentes, proporcionando robustez às conclusões retiradas pelos autores deste trabalho.

De acordo com a evidência disponível pode concluir-se que a TS é mais eficaz em comparação com a TT, sendo sobreponível em relação à *compliance* ou ocorrência de efeitos adversos, devendo ser considerada atualmente como terapêutica de 1.ª linha na erradicação do *H. pylori* (FR A).

Os estudos incluídos nesta revisão demonstraram que a TS é superior em relação à TT-7d e, somente em dois, não se comprovou o mesmo em relação à TT-10d. Quando comparada com a TT-14d, os resultados foram maioritariamente sobreponíveis. Estes resultados podem sugerir que o aumento da duração da TT para 14 dias seja suficiente para se alcançar a mesma taxa de sucesso obtida com a TS de 7-10 dias<sup>3</sup> embora os regimes de 14 dias da TS (7+7) apresentem superioridade terapêutica (FR B). Não obstante, o número de estudos a comparar a TS com a TT-14d é reduzido, pelo que não é possível tirar conclusões sólidas a este respeito. O prolongamento da TT para 14 dias abre, todavia, espaço à discussão de uma nova variante: a econômica. O custo do tratamento é um importante fator a determinar o sucesso terapêutico, principalmente nos países em desenvolvimento.<sup>1</sup> A TS revelou-se mais econômica nos estudos em que foi realizada uma análise de custos.<sup>33-34</sup> Uma vez que a claritromicina é o componente de custo mais elevado de entre os utilizados para erradicação do *H. pylori*,<sup>1</sup> a redução da sua dose total presente na TS (cinco dias, 2id) é outro fator a favorecer este regime, em comparação com a TT (7, 10 ou 14 dias, 2id). Não obstante, em termos econômicos latos, não podem ser retiradas ilações firmes, uma vez que os custos dependem também da taxa de sucesso/insucesso dos diferentes regimes e esse fator não foi contabilizado nestes estudos.

As principais NOC atuais – Maastricht IV, *Asia-Pacific*



### QUADRO III. Revisões Sistemáticas

Referência	Estudos Incluídos	Intervenção	Resultados	NE
Kate <i>et al.</i> , 2013 <sup>1</sup>	17 ECA <i>n</i> =4.169	TS 5d+5d vs. TT-7d (8 ECA), TT-10d (2 ECA) ou TT-14d (3 ECA) TS 7d+7d (modificada c/levofloxacina) vs. TT-14d (2 ECA) TS 7d+7d (modificada c/tetraciclina) vs. TT-14d (2 ECA)	Dos 17 ECA, 12 reportaram melhores taxas de erradicação do <i>H. pylori</i> com a TS, quatro não evidenciaram diferenças significativas e um evidenciou superioridade com a TT <i>Standard</i> . A TS modificada-14d também se revelou superior em comparação com TT-14d ( $p \leq 0,01$ ).	1
Zullo <i>et al.</i> , 2012 <sup>26</sup>	21 ECA <i>n</i> =4.169	TS modificada c/ Tetraciclina vs. TS modificada c/ quinolona vs. TS <i>standard</i> vs. TT <i>standard</i>	As TS modificadas revelaram-se mais efetivas na erradicação do <i>H. pylori</i> do que a TT; TS-levofloxacina superior à TS conv. (95% vs. 80,8%). Mais estudos são necessários para comparar a eficácia da TS- <i>standard</i> com a TS-modificada.	2

Legenda: TT – Terapêutica tripla; TS – Terapêutica sequencial; ECA – Ensaio clínico aleatorizado e controlado.

### QUADRO IV. Ensaios clínicos controlados e aleatorizados

Referência	População	Intervenção	Resultados	NE
Liou <i>et al.</i> , 2013 <sup>36</sup>	<i>n</i> =900 Ocultação da distribuição Análise ITT (e PP) Follow up >90%	TS 5d+5d vs. TS 7d+7d vs. TT 14d	A TS-14d revelou-se superior à TT-14, quer pela análise ITT (NNT=12; $p=0,003$ ), quer pela análise PP (NNT=13,7; $p=0,003$ ). Sem diferença estatisticamente significativa entre TS-10d e TT-14d.	1
Seddik <i>et al.</i> , 2013 <sup>37</sup>	<i>n</i> =281 Ocultação não descrita Análise ITT (e PP) Follow up >90%	TS 5d+5d vs. TT 7d	A TS 10d é mais efetiva na erradicação do <i>H. pylori</i> em comparação com a TT (ITT 82,8% vs. 65,9%; PP 89,9% vs. 71%; $p < 0,001$ )	2

Legenda: TT – Terapêutica tripla; TS – Terapêutica sequencial; NNT – Número necessário tratar; ITT – *Intention-to-treat analysis*; PP – *Per Protocol analysis*.

*Guidelines* e ACG – para a erradicação do *H. pylori* ainda recomendam a TT como terapêutica de 1.ª linha a nível mundial. Todavia, é importante ressaltar que as últimas atualizações das mesmas datam de 2012, 2009 e 2007, respetivamente. Nas NOC de *Maastricht* e da ACG, a TS é recomendada como terapêutica alternativa, embora no primeiro caso essa indicação esteja restringida às áreas com taxas de resistência à claritromicina superior a 15-20%, como é o caso de Portugal. Quer a *Asia-Pacific Guidelines* quer a ACG relataram a necessidade de validação da TS,

através de mais estudos multicêntricos, randomizados e de boa qualidade, antes de poderem recomendar a TS como terapêutica de 1.ª linha na erradicação do *H. pylori*. Entretanto, como reportado neste artigo, muitos ECA foram desenvolvidos desde essa altura, relatando taxas de erradicação da TS superiores à TT tradicional, o que poderia justificar uma futura revisão das recomendações pelos peritos.

Pelos dados obtidos por esta revisão, os autores realçam ainda dois pontos: o da evidência de superioridade da TS



ser, aparentemente, maior quando se estudam populações em idade adulta e o facto de ser nas áreas de elevada resistência à claritromicina, metronidazol ou ambos, como é o caso de Portugal, que a superioridade da TS se demarca notavelmente face à TT (FR A).<sup>2,11,15,20</sup>

Não obstante, as taxas de erradicação de todos os regimes relatados são subótimas, uma vez que não alcançam sistematicamente valores de eficácia aconselháveis (>90%) para doenças infecciosas.<sup>3,10,38</sup> A procura constante por regimes terapêuticos mais efetivos ou por novos agentes para erradicar o *H. pylori* deve continuar. Tendo em conta que a resistência primária aos antibióticos se assume como a principal causa de falência terapêutica,<sup>39</sup> a escolha do regime terapêutico deverá ser sempre baseada no conhecimento do padrão de resistência local, o qual necessita de ser permanentemente monitorizado.<sup>11</sup> Novos regimes de terapêutica sequencial, modificada com levofloxacina ou tetraciclinas, têm sido testados, geralmente com sucesso, inclusivamente em comparação com a TT de 14 dias.<sup>26</sup> No entanto, os estudos que testam esses regimes diferentes de TS são escassos e, portanto, não é possível, para já, tecer recomendações validadas.

Mais estudos de boa qualidade são necessários para avaliar qual o regime terapêutico mais vantajoso e se o principal fator de sucesso terapêutico está no regime ou na duração da terapêutica.

#### AGRADECIMENTOS

À Dr<sup>a</sup> Mónica Oleastro, do Departamento de Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, pelo contributo importante e cordialidade na cedência de artigos e dados estatísticos sobre o tema.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kate V, Kalayarsan R, Ananthkrishnan N. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for Helicobacter pylori eradication: a systematic review of recent evidence. *Drugs*. 2013;73(8):815-24.
- Gatta L, Vakil N, Leandro G, Di Mario F, Vaira D. Sequential therapy or triple therapy for Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(12):3069-79.
- Kim JS, Ji JS, Choi H, Kim JH. Sequential therapy or triple therapy for Helicobacter pylori infection in Asians: systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2014;38(1):118-25.
- 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;61(5):646-64.
- Fock KM, Katelaris P, Sugano K, Ang TL, Hunt R, Talley NJ, et al. Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for Helicobacter pylori infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(10):1587-600.
- Chey WD, Wong BC, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(8):1808-25.
- 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;46(6):1029-31.
- Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM, et al. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*. 2013;62(1):34-42.
- Laheij RJ, Rossum LG, Jansen JB, Straatman H, Verbeek AL. Evaluation of treatment regimens to cure Helicobacter pylori infection—a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13(7):857-64.
- Vakil N. Helicobacter pylori treatment: a practical approach. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(3):497-9.
- Gatta L, Vakil N, Vaira D, Scarpignato C. Global eradication rates for Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. *BMJ*. 2013;347:f4587.
- Laine L, Fennerty MB, Osato M, Sugg J, Suchower L, Probst P, et al. Esomeprazole-based Helicobacter pylori eradication therapy and the effect of antibiotic resistance: results of three US multicenter, double-blind trials. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(12):3393-8.
- Vakil N, Lanza F, Schwartz H, Barth J, et al. Seven-day therapy for Helicobacter pylori in the United States. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(1):99-107.
- Yoon H, Lee DH, Kim N, Park YS, Shin CM, Kang KK, et al. Meta-analysis: is sequential therapy superior to standard triple therapy for Helicobacter pylori infection in Asian adults? *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(12):1801-9.
- Jafri NS, Hornung CA, Howden CW. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for Helicobacter pylori infection in patients naive to treatment. *Ann Intern Med*. 2008;148(12):923-31.
- Kim JS, Kim BW, Ham JH, Park HW, Kim YK, Lee MY, et al. Sequential therapy for Helicobacter pylori infection in Korea: systematic review and meta-analysis. *Gut Liver*. 2013;7(5):546-51.
- Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, et al. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *Am Fam Physician*. 2004;69(3):548-56.
- Zullo A, Vaira D, Vakil N, Hassan C, Gatta L, Ricci C, et al. High eradication rates of Helicobacter pylori with a new sequential treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(5):719-26.
- Vaira D, Zullo A, Vakil N, Gatta L, Ricci C, Perna F, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for Helicobacter pylori eradication: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146(8):556-63.
- Tong JL, Ran ZH, Shen J, Xiao SD, et al. Sequential therapy vs. standard triple therapies for Helicobacter pylori infection: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2009;34(1):41-53.
- Zullo A, De Francesco V, Hassan C, Morini S, Vaira D, et al. The sequential therapy regimen for Helicobacter pylori eradication: a pooled-data analysis. *Gut*. 2007;56(10):1353-7.
- Chung JW, Ha M, Yun SC, Kim JH, Lee JJ, Kim YJ, et al. Meta-analysis: sequential therapy is superior to conventional therapy for Helicobacter pylori infection in Korea. *Korean J Gastroenterol*. 2013;62(5):267-71.
- Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: sequential therapy for Helicobacter pylori eradication in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(6):534-41.
- Francavilla R, Lionetti E, Castellana SP, Magistà AM, Boscarelli G, Piscitelli D, et al. Improved efficacy of 10-Day sequential treatment for Helicobacter pylori eradication in children: a randomized trial. *Gastroenterology*. 2005;129(5):1414-9.
- De Francesco V, Zullo A, Hassan C, Faleo D, Ierardi E, Panella C, et al. Two

new treatment regimens for *Helicobacter pylori* eradication: a randomised study. *Dig Liver Dis.* 2001;33(8):676-9.

26. Zullo A, De Francesco V, Hassan C, Ridola L, Repici A, Bruzzese V, et al. Modified sequential therapy regimens for *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review. *Dig Liver Dis.* 2013;45(1):18-22.
27. Polat Z, Kadayifci A, Kantarcioglu M, Ozcan A, Emer O, Uygun A. Comparison of levofloxacin-containing sequential and standard triple therapies for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Eur J Intern Med.* 2012;23(2):165-8.
28. Greenberg ER, Anderson GL, Morgan DR, Torres J, Chey WD, Bravo LE, et al. 14-day triple, 5-day concomitant, and 10-day sequential therapies for *Helicobacter pylori* infection in seven Latin American sites: a randomised trial. *Lancet.* 2011;378(9790):507-14.
29. Paoluzi OA, Visconti E, Andrei F, Tosti C, Lionetti R, Grasso E, et al. Ten and eight-day sequential therapy in comparison to standard triple therapy for eradicating *Helicobacter pylori* infection: a randomized controlled study on efficacy and tolerability. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(4):261-6.
30. Albrecht P, Kotowska M, Szajewska H. Sequential therapy compared with standard triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in children: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Pediatr.* 2011;159(1):45-9.
31. Bontems P, Kalach N, Oderda G, Salame A, Muyschont L, Miendje DY, et al. Sequential therapy versus tailored triple therapies for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53(6):646-50.
32. Erdur B, Ozturk Y, Gurbuz ED, Yilmaz O. Comparison of sequential and standard therapy for *Helicobacter pylori* eradication in children and investigation of clarithromycin resistance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(5):530-3.
33. Valooran GJ, Kate V, Jagdish S, Basu D. Sequential therapy versus standard triple drug therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in patients with perforated duodenal ulcer following simple closure. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46(9):1045-50.
34. Zhou IQ, Xu L, Wang BF, Fan XM, Wu JY, Wang CY, et al. Modified sequen-

tial therapy regimen versus conventional triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer patients in China: a multicenter clinical comparative study. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:405425.

35. Nadir I, Yonem O, Ozin Y, Kilic ZM, Sezgin O, et al. Comparison of two different treatment protocols in *Helicobacter pylori* eradication. *South Med J.* 2011;104(2):102-5.
36. Liou JM, Chen CC, Chen MJ, Chen CC, Chang CY, Fang YJ, et al. Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet.* 2013;381(9862):205-13.
37. Seddik H, Ahid S, El Adioui T, El Hamdi FZ, Hassar M, Abouqal R, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a prospective randomized study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(9):1709-15.
38. Vakil N, Megraud F. Eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology.* 2007;133(3):985-1001.
39. Hopkins RJ. In search of the Holy Grail of *Helicobacter pylori* remedies. *Helicobacter.* 2001;6(2):81-3.

#### CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não ter conflitos de interesses.

#### ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Antônio Assunção Silva  
E-mail: alpasilva18@gmail.com

Recebido em 16-06-2015

Aceite para publicação em 22-11-2015

*Artigo escrito ao abrigo do novo acordo ortográfico.*

## ABSTRACT

### ERADICATION OF HELICOBACTER PYLORI: THE END OF THE LINE FOR STANDARD TRIPLE THERAPY?

**Objectives:** To review the evidence for the effectiveness of triple therapy (TT) and sequential therapy (TS) in the eradication of *Helicobacter pylori* infection (H. pylori).

**Data sources:** MEDLINE and evidence-based medicine websites.

**Methods:** We conducted a search for clinical practice guidelines (CPG), systematic reviews (SR), meta-analyses (MA) and randomized clinical trials (RCT), published between June, 2004 and June, 2014, using the MeSH terms 'Helicobacter pylori', 'Drug therapy' and 'Disease eradication'. The Strength of Recommendation Taxonomy (SORT) was used for the assignment of levels of evidence and the strength of recommendations.

**Results:** A total of 15 articles were selected out of 227 articles found. These included 3 CPG, 8 MA, 2 RS and 2 RCT. The CPG recommend TT as the preferred treatment. The 8 MA and 2 RS showed the superiority of ST in the eradication of *Helicobacter pylori* (ranging from 81 to 95.6%) compared to the TT (for 7-10 days, consistently <80%). The 2 EAC had overlapping findings with the MA and RS.

**Conclusions:** TS has superior efficacy compared to TT and should be considered as the first line of therapy for eradication of H. pylori infection (SOR A). When compared to TT for 14 days, conventional TS appears to have a similar rate of eradication. When given for more 14 days, TS is better than TT (SOR B). In areas of high resistance to clarithromycin, metronidazole or both, as in Portugal, TS is better than TT (SOR A).

**Keywords:** *Helicobacter pylori*; Drug Therapy; Disease Eradication.