U.PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Erradicação da *Helicobacter pylori*: eficácia do tratamento com Pylera® no Centro Hospital Universitário do Porto

Maria Carlos Ferreira Pereira

M

2021

Erradicação da *Helicobacter pylori*: eficácia do tratamento com Pylera® no Centro Hospital Universitário do Porto

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Maria Carlos Ferreira Pereira

Aluna do 6º ano profissionalizante de Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: mariacarlos97@gmail.com

Orientador: Professor Doutor Ricardo Marcos-Pinto

Assistente Hospitalar Graduado Gastrenterologia – Centro Hospitalar Universitário do Porto

Afiliação: Centro Hospitalar Universitário do Porto, ICBAS-UP

Endereço: ricardomarcospinto@sapo.pt

Coorientador: Doutora Joana Inês Alves da Silva

Interna de Formação Específica em Gastrenterologia - Centro Hospitalar Universitário do Porto

Afiliação: Centro Hospitalar Universitário do Porto

Endereço: joana.ines.silva@gmail.com

maio 2021

Porto, maio de 2021

Maria Carlos Ferreira Pereira

Mariana Jorge Marques Rocha

Joana Inês Alves da Silva

Agradecimentos

Ao Dr. Ricardo, pela sugestão do tema e por toda a orientação prestada durante a realização do trabalho. À Dra. Joana, pela ajuda e pelo tempo dedicado.

Aos meus pais, por todo o apoio que me dão e porque sem eles não seria possível estar onde estou hoje. À Beatriz, companheira de todas as horas e revisora incansável desta tese.

A todos os amigos e companheiros de aventura que fiz ao longo destes 6 anos, porque sem eles a viagem não teria valido a pena. Já não vamos sós, deixo-vos um pouco de mim e levo um pouco de vós.

A Biomédicas, que me ensinou que nada é impossível!

Resumo

Introdução: A infeção por *H. pylori* continua a ser das infeções crónicas mais comuns a nível mundial e encontra-se associada a diversas patologias gastrointestinais. O aumento da resistência aos antimicrobianos é responsável pela diminuição da eficácia de alguns esquemas terapêuticos. Em Portugal está recomendada, como uma das terapêuticas de primeira linha, da terapêutica quádrupla com bismuto, o Pylera®. No entanto não há dados disponíveis ainda sobre a sua eficácia na população portuguesa.

Objetivos: Avaliar a eficácia da terapêutica com Pylera® em doentes do Centro Hospitalar Universitário do Porto, as suas caraterísticas demográficas, métodos de diagnóstico e esquemas terapêuticos.

Metodologia: Análise retrospetiva unicêntrica de pacientes da consulta externa do Centro Hospitalar Universitário do Porto, com idades iguais ou superiores a 18 anos, submetidos a terapêuticas de erradicação da infeção por *H. pylori* entre janeiro de 2014 e maio de 2020, com registo a partir do processo clínico eletrónico e da '*Prescrição Eletrónica de Medicamentos (PEM)'.*

Resultados: A terapêutica tripla com claritromicina foi o esquema mais frequentemente prescrito como 1ª linha, seguido das terapêuticas quádruplas. No entanto, observamos que 45.7% dos doentes submetidos a terapêutica tripla com claritromicina como esquema de 1ª linha não alcançaram a erradicação. O tratamento com Pylera® obteve as melhores taxas de erradicação com 87,2% como 1ª linha e 86.3% na 2ª linha, bem como um bom perfil de segurança.

Conclusões: De acordo com recomendações internacionais a terapêutica tripla não deve ser utilizada. As terapêuticas quádruplas, nomeadamente com bismuto são o esquema com maior eficácia na nossa população atingindo a erradicação em 87,2% dos doentes como 1ª linha e 86.3% como 2ª linha. Existe ainda grande heterogeneidade na escolha da terapêutica de 1ª e linhas subsequentes, sendo assim essencial a criação de protocolos e meios de informação dos clínicos sobre as recomendações atuais.

Palavras-chave: *Helicobacter pylori, Helicobacter Infections/*Therapy, Treatment outcome, Bismuth

Abstract

***Introduction**: H. pylori infection remains one of the most common chronic infections worldwide and is associated with several gastrointestinal diseases. The increase in antimicrobial resistance is responsible for the decrease in efficacy of some therapeutic schemes. In Portugal, Pylera® is recommended as one of the first line therapies of the quadruple therapy with bismuth. However, there are no data available yet on its efficacy in the Portuguese population.*

***Objectives:** This study aimed to assess the effectiveness of Pylera® therapy in patients from* Centro Hospitalar Universitário do Porto*, their demographic characteristics, diagnostic methods and treatment regimens.*

***Methods:** Retrospective single-centre analysis of outpatients from* Centro Hospitalar Universitário do Porto*, aged 18 years or older, submitted to H. pylori eradication treatment from January 2014 to May 2020, with information extracted from the electronic medical records and the 'Prescrição Eletrónica de Medicamentos (PEM)*

***Results:** Triple therapy with clarithromycin was the most frequently prescribed first-line regimen, followed by the quadruple therapies. However, we observed that 45.7% of patients submitted to triple therapy with clarithromycin as first line regimen did not achieve eradication. Treatment with Pylera® achieved the best eradication rates with 87.2% as first line and 86.3% as second line, as well as a good safety profile*

***Conclusions:** According to international recommendations, triple therapy should not be used. Quadruple therapy, namely with bismuth, is the most effective scheme in our population, reaching eradication in 87.2% of patients as first line and 86.3% as second line. There is still great heterogeneity in the choice of the first and subsequent lines of therapy, thus the creation of protocols and means of informing clinicians about current recommendations is essential.*

***Keywords:** Helicobacter pylori, Helicobacter Infections/Therapy, Treatment outcome, Bismuth*

Lista de abreviaturas

H. pylori – *Helicobacter pylori*
IBP – inibidor da bomba de protões
CI – intervalo de confiança
ITT – Intention to treat
mITT – modified intention to treat
MALT - Tecido linfóide associado à mucosa (Mucosa associated lymphoid tissue)
TSA – teste de suscetibilidade a antibióticos
AINEs - anti-inflamatórios não esteroides

Índice

Agradecimentos i

Resumo ii

Abstract iii

Lista de abreviaturas iv

Lista tabelas vi

Lista figuras vii

Introdução 1

Epidemiologia 1
Patologias associadas 2
Diagnóstico e erradicação 3
Tratamento 4
    Terapêutica quádrupla com bismuto 6

Métodos 8
    Pacientes 8
    Diagnóstico da infeção por *H pylori* 8
    Esquemas de erradicação 9
    Teste respiratório com ^{14}C-ureia 9
    Avaliação estatística 10
Resultados 11
    Caracterização da população 11
    Caracterização dos esquemas terapêuticos utilizados e seu perfil de segurança 11
    Taxas de erradicação obtidas 12
    Sequências de tratamentos utilizados 12
    Pylera® como terapêutica de resgate 12
    Fatores preditores de sucesso terapêutico 12
    Avaliação temporal da prescrição dos esquemas terapêutica 13
Discussão 14
    Esquemas terapêuticos prescritos e taxas de erradicação obtidas 14
Conclusão 19
Referências Bibliográficas 20
Anexos

Lista tabelas

Tabela I – Esquemas terapêuticos disponíveis

Tabela II – Caracterização da população

Tabela III – Caracterização dos esquemas terapêuticos e especialidade prescritora de acordo com a linha de tratamento

Tabela IV – Duração média prescrita para o tratamento de 1ª linha

Tabela V – Taxas de erradicação dos vários esquemas terapêuticos na 1ª linha de tratamento

Tabela VI – Taxas de erradicação dos vários esquemas terapêuticos na 2ª linha de tratamento

Tabela VII – Taxas de erradicação dos vários esquemas terapêuticos na 3ª linha de tratamento

Tabela VIII – Taxas de erradicação dos vários esquemas terapêuticos na 4ª linha de tratamento

Tabela IX – Doentes submetidos a teste cultural e TSA

Tabela X – Taxa de erradicação Pylera® como terapêutica de 2ª linha de acordo com o esquema de 1ª linha

Tabela XI – Fatores preditores de sucesso terapêutico

Lista figuras

Figura 1 – Fluxograma dos esquemas de tratamento

Figura 2- Opções terapêuticas de 2ª linha (caixas cinzentas) de acordo com o esquema utilizado na 1ª linha (caixas pretas)

Figura 3 - Avaliação temporal da prescrição dos esquemas de erradicação *H. pylori* utilizados como 1ª linha

Figura 4- Avaliação temporal da prescrição dos esquemas de erradicação *H. pylori* utilizados como 2ª linha

Figura 5 - Avaliação temporal da prescrição dos esquemas de erradicação *H. pylori* utilizados como 3ª linha

Introdução

A *Helicobacter pylori (H. pylori)*, descrita em 1982 por Marshall e Warren[1], é uma bactéria microareofílica Gram-negativa, flagelada e produtora de urease do género *Helicobacter*. [2] Esta apresenta tropismo para a mucosa gástrica, sendo encontrada na superfície luminal das células da mucosa, não colonizando, no entanto, as zonas de metaplasia intestinal ou displasia. [3] Esta é responsável por um estado inflamatório prolongado e alterações progressivas a nível da mucosa e, apesar de muitos indivíduos infetados permanecerem assintomáticos, ocupa um papel de importância em patologias gastrointestinais como gastrite crónica, doença ulcerosa gástrica e duodenal, adenocarcinoma gástrico e linfoma MALT (mucosal associated lymphoid tissue). [4] A interação entre os fatores do hospedeiro, como polimorfismos genéticos e níveis de secreção gástrica, e os fatores de virulência bacterianos, que facilitam a colonização e modulação do sistema imune do indivíduo, são determinantes para o desenvolvimento de doença sintomática. [5]

Epidemiologia

A infeção por *H. pylori* continua a ser das infeções crónicas mais comuns a nível mundial, afetando cerca de metade da população e tendo uma grande variabilidade geográfica. [6] Apesar de ainda não se compreender totalmente a sua forma de transmissão, pensa-se que esta ocorra por via fecal-oral ou oral-oral, uma vez que o único reservatório conhecido deste patogéneo é o estômago humano. [7] Neste contexto, dá-se particular relevância à transmissão no seio familiar, durante a infância e a fatores como baixo nível socioeconómico, baixo nível de instrução, famílias numerosas, más condições sanitárias e contacto com secreções gástricas contaminadas, que se encontram associados a taxas de infeção mais elevadas. [8]

Nos países em desenvolvimento as taxas de infeção podem atingir valores tão altos como 85%, comparativamente aos 30-50% reportados em países industrializados, onde a tendência é de diminuição deste valor devido à melhoria das condições de higiene e acesso a métodos de erradicação mais eficazes. [9]

Apesar da menor prevalência desta infeção em países desenvolvidos, Portugal apresenta das taxas de incidência mais altas da Europa. Um estudo de 2013, composto por uma amostra de 2067 residentes da cidade do Porto, estimou que cerca de 84,2% da população adulta esteja infetada. Esta prevalência aumentou com a idade nos indivíduos mais instruídos (18-30 anos: 72.6%; ≥71 anos: 88.1%) e diminuiu com o grau de escolaridade nos mais jovens (≤4 anos de escolaridade: 100%; ≥10 anos de escolaridade: 72.6%).[10]

Patologias associadas

A infeção por *H. pylori* está relacionada com diversas patologias gastrointestinais, algumas das quais são indicações claras de erradicação pela relação comprovada que existe entre a infeção e a doença, enquanto outras permanecem ainda controversas. Em doentes em que seja comprovada a infeção por *H. pylori*, quer em estudo dirigido a patologias gastrointestinais, quer por achado ocasional em indivíduos assintomáticos, deve ser oferecido tratamento de forma a atingir a sua erradicação. [6]

Esta infeção causa invariavelmente gastrite crónica em indivíduos colonizados, mesmo que estes permaneçam assintomáticos.[11] Pode levar ao desenvolvimento de doença ulcerosa péptica, sendo encontrada em 90-100% dos casos de úlceras duodenais e em 60-100% de úlceras gástricas. [12] Está também associada ao linfoma MALT de baixo grau, sendo possível atingir remissão em cerca de 60-93% dos pacientes após a erradicação. [6] Já no que toca ao carcinoma gástrico, a *H. pylori* é desde 1994 considerada pela *World Health Organization* um carcinogéneo do grupo 1, e a infeção prolongada causa inflamação crónica da mucosa gástrica com evolução para atrofia e metaplasia intestinal, consideradas lesões precursoras. [13] Assim, é da maior importância a erradicação da infeção por *H. pylori* como forma prevenção, nomeadamente em indivíduos com risco aumentado de desenvolver esta patologia, após recessão endoscópica de *early gastric cancer* e em populações com alta prevalência de carcinoma gástrico através de estratégicas de *screen-and-treat.* [14,11]

Já em doentes com dispepsia, apesar de a relação não ser tão clara, alguns estudos epidemiológicos apontam para a existência de uma correlação entre a infeção por *H. pylori* e estes sintomas. Assim uma estratégia de *test-and-treat* em doentes com sintomas dispépticos e sem sinais de alarme é recomendada, uma vez que se verificou um benefício estatisticamente significativo no controlo sintomático a longo prazo após a erradicação em indivíduos infetados, quer em casos de dispepsia não estudada como de dispepsia funcional. [11,6,14]

A infeção por *H. pylori* e a utilização de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e aspirina são fatores de risco independentes para a doença ulcerosa péptica e as suas complicações. A toma destes fármacos concomitantemente à infeção aumenta o risco de desenvolver úlceras pépticas e de hemorragia das mesmas. Assim indivíduos que iniciem estas terapêuticas devem ser testados e, em caso de infeção tratados, de forma a reduzir este risco. [6,11] Existe ainda uma associação entre esta infeção e a anemia ferropénica inexplicada, e a erradicação resulta numa melhoria da anemia e aumento nos níveis de hemoglobina. [6]

Diagnóstico e erradicação

A Direção-Geral da Saúde (DGS) aconselha a realização de testes diagnósticos para deteção da infeção por *H. pylori* em doentes com úlcera gástrica ou duodenal ativa (particularmente se hemorrágicas), história clínica de úlcera gástrica ou duodenal não tratada, sintomas dispépticos de novo em adultos com idade ≤ 55 anos sem doença de refluxo gastroesofágico óbvia e sem sinais de alarme e em doentes que não respondem ao tratamento sintomático da dispepsia.[15]

A escolha do método de diagnóstico vai depender da situação clínica em questão, da prevalência da infeção e a presença de fatores que possam influenciar o resultado, como a toma de inibidores da bomba de protões (IBPs) ou presença de sangue no lúmen gastrointestinal, bem como questões de disponibilidade e custo do teste. Pode optar-se por testes diretos não invasivos como o teste respiratório com ^{14}C-ureia ou a pesquisa de antigénio fecal, também utilizados para confirmação da erradicação 4 semanas e 6-12 semanas após o tratamento, respetivamente. Existem também testes diretos invasivos associados à endoscopia digestiva alta (EDA) como o exame histológico de fragmentos de biópsia, o teste rápido da urease ou a cultura, que permite a realização de testes de suscetibilidade aos antibióticos. Nestes casos, deve ser suspensa a toma de IBPs 2 semanas antes da realização da pesquisa, uma vez que são uma fonte importante de falsos negativos. Para além dos testes diretos, temos à disposição testes indiretos como o teste serológico, que ganham particular importância em situações clínicas como úlceras pépticas hemorrágicas, linfomas MALT ou incapacidade de suspensão do IBP. No entanto, este teste está contraindicado na confirmação da erradicação, uma vez que os anticorpos se mantêm prolongadamente elevados após a erradicação. [16, 17]

Tratamento

A colonização crónica por *H. pylori* é, desde o consenso de Kyoto, considerada uma doença infeciosa que deve ser tratada como tal, independentemente de o doente apresentar sintomatologia ou complicações decorrentes da infeção. [4] Para tal, existem diversos esquemas terapêuticos desenhados com o intuito de erradicar a infeção por *H. pylori*. *(Tabela I)*

Apesar de atualmente estes tratamentos serem prescritos maioritariamente empiricamente, a escolha entre eles deve ter em conta as resistências locais aos antimicrobianos, a utilização prévia pelo doente de antibióticos utilizados nos esquemas terapêuticos, disponibilidade e custo dos diferentes fármacos, testes de suscetibilidade realizados e tentativas prévias de erradicação.[18] Deve-se ter também em conta que as taxas de resistência aos diferentes antimicrobianos têm vindo a aumentar a nível mundial, nomeadamente devido ao uso indiscriminado e incorreto de antibióticos, observando-se um aumento do número de casos refratários à primeira linha terapêutica com o aumento da resistência à claritromicina e ao metronidazol.

Segundo uma meta-análise de 2018, com estudos de fraca qualidade, Portugal apresenta uma resistência à claritromicina de cerca de 42%, ao metronidazol 25% e dupla de 10%.[18] Assim, segundo os *cut-offs* do consenso Maastrtich V/Florence, Portugal enquadra-se no grupo de países com alta resistência à claritromicina (>15%) e, apesar de este defender que a escolha do esquema terapêutico de 1ª linha deve ter em atenção a resistência local à claritromicina e consoante o valor desta, a resistência simultânea ao metronidazol e a resistência dupla, de forma a evitar esquemas de baixa eficácia nessa zona geográfica[11], a norma nº 036/2011 da DGS ainda defende o uso da terapêutica tripla com claritromicina como 1ª linha na erradicação da *H. pylori*.[15]

Em zonas de alta resistência à claritromicina (>15%) a terapêutica tripla com claritromicina deve ser evitada, uma vez que a sua eficácia não atinge valores considerados satisfatórios e a sua utilização pode levar ao acentuar da resistência aos antibióticos já existente. Se a resistência ao metronidazol for considerada baixa-intermédia (<40%) e a resistência dupla for baixa (<15%), como é exemplo Portugal, pode optar-se entre a terapêutica quádrupla com bismuto ou quádrupla concomitante durante 10-14 dias como 1ª linha. Caso não seja possível atingir a erradicação com estes esquemas, deve optar-se pela terapêutica tripla com levofloxacina, caso a 1ª linha tenha sido quádrupla com bismuto, e a terapêutica quádrupla com bismuto ou tripla com levofloxacina como 2ª e 3ª linha no caso da terapêutica concomitante. [15]

Se após as várias tentativas com os diferentes esquemas não for possível atingir a erradicação, deve ponderar-se a realização de testes de suscetibilidade antibiótica de forma a guiar a escolha do tratamento. [19] *(Figura 1)* O consenso de Maastritch V/Florence refere ainda que os testes de suscetibilidade podem também ser utilizados após falência da 1ª linha terapêutica caso seja realizada uma endoscopia, exceto se a terapêutica com bismuto for considerada para resgate, uma vez que o risco de resistência às tetraciclinas é extremamente baixo e a resistência ao metronidazol não afeta a eficácia deste esquema. [11]

No que toca ao papel dos IBPs nos diferentes esquemas terapêuticos, estes são fundamentais para permitir uma supressão eficaz da secreção gástrica, otimizando o efeito dos antibióticos na erradicação da *H. pylori*. Está recomendada a utilização de IBPs em alta dose (*omeprazole 40 mg, lansoprazole 30 mg, pantoprazole 40 mg, esomeprazol 40 mg ou rabeprazole 20 mg*), duas vezes por dia. A utilização de doses mais baixas é desencorajada, dado a menor eficácia destes esquemas, o que pode comprometer a erradicação da infeção. Os IBP de segunda geração (esomeprazol e rabeprazol) parecem ter uma ligeira superioridade relativamente aos IBP de primeira geração, devido ao seu maior poder de inibição da secreção ácida. [11,20] Assim, para além da atenção na escolha dos antibióticos e esquemas a utilizar nas diferentes regiões, deve-se ter também em atenção a escolha do IBP e da sua dose.

Terapêutica quádrupla com bismuto

Os sais de bismuto apresentam um forte efeito bacteriostático e sinérgico quando combinados com os diferentes antibióticos, permitindo ultrapassar o efeito do aumento das resistências a estes fármacos nos diferentes esquemas terapêuticos.[21] Estes precipitam em meio ácido formando compostos insolúveis que se ligam ao local da úlcera, criando uma barreira protetora contra o ácido gástrico e potenciando a cicatrização. Também se agregam à superfície da *H. pylori,* causando a fragmentação da parede celular e vacuolização, ajudando na destruição deste microrganismo. [22]

Em 2017, a terapêutica quádrupla com bismuto em Portugal foi revolucionada com a introdução no mercado do Pylera®, que reúne numa só cápsula 140 mg de subcitrato de bismuto potássico, 125 mg de metronidazol e 125 mg de tetraciclina, permitindo uma toma mais fácil e aumento da adesão terapêutica. Apesar de recente no nosso mercado, já existem diversos estudos internacionais que atestam a eficácia desta terapêutica na erradicação da infeção por *H. pylori*.

Um estudo Norte-Americano multicêntrico comparou a eficácia do esquema quádruplo com bismuto com a terapêutica tripla com amoxicilina e claritromicina em doentes com úlcera duodenal sem tratamento prévio. Conclui-se que a terapêutica com Pylera® (anteriormente conhecido como Helizide™) é uma terapêutica eficaz e bem tolerada que permite ultrapassar a resistência ao metronidazol, presente em 40% dos participantes, e atingindo os 87.7% mITT *(modified intention to treat)* e de 92.5% *per protocol* de taxa de erradicação. É de salientar que esta se mostrou marcadamente mais eficaz na erradicação de estirpes resistentes à claritromicina, uma vez que a eficácia da terapêutica tripla nestes casos ficou abaixo dos 25%. [23] Na Europa, um estudo multicêntrico de 2011, realizado em 39 locais de diferentes países, testou a eficácia do tratamento com Pylera® durante 10 dias como 1ª linha de tratamento, atingindo taxas de erradicação de 93% *per protocol* e 80% ITT *(intention to treat)* (CI 95%). [24]

Uma meta-análise de 2018 acerca da eficácia e segurança da utilização do Pylera® concluiu que a terapêutica de 10 dias é capaz de atingir uma eficácia de erradicação de aproximadamente 90% quer como 1ª linha, quer como 2ª linha de tratamento. Estes valores mostraram-se independentes do tipo e dose de IBP utilizado e da resistência à claritromicina e metronidazol. [25]

Mais recentemente em Espanha, um estudo com 200 participantes analisou a eficácia deste tratamento como 1ª linha, observando uma adesão terapêutica de 96% e uma eficácia de 91,5% ITT e 95,2% *per protocol,* CI 95%. Apenas 28,5% dos participantes reportaram efeitos adversos, sendo os mais frequentes de natureza gastrointestinal como diarreia, náuseas ou dor abdominal. [26] Finalmente, o *European Registry on Helicobacter pylori management,* determinou o tratamento

com Pylera® como sendo o mais eficaz dos diferentes esquemas utilizados na Europa, com taxas de erradicação de mITT 94,6%, per protcol 95,5% e ITT 81,8%, CI 95%. Verificaram também que a taxa de resistência ao metronidazol não afetou de forma significativa a eficácia deste esquema. [27]

Como pudemos ver, apesar de existirem diversos estudos que atestam a eficácia deste esquema terapêutico em diferentes localizações geográficas, ainda não existem dados acerca desta realidade no nosso país. Assim, este trabalho tem como objetivo avaliar a eficácia dos diferentes esquemas terapêuticos de erradicação utilizados no Centro Hospitalar Universitário do Porto, nomeadamente do tratamento com Pylera®, de forma a colmatar a escassez de informação existente atualmente sobre a eficácia deste esquema no contexto clínico português. Isto adquire especial importância dada a elevada prevalência desta infeção na comunidade, sendo o tratamento com Pylera ® um dos principais esquemas terapêuticos recomendados para a sua erradicação, uma vez que a elevada taxa de resistência à claritromicina afeta os esquemas clássicos que eram frequentemente utilizados e os torna insatisfatórios no combate à *H. pylori*. Esperamos assim que este trabalho venha esclarecer acerca dos possíveis benefícios do tratamento com Pylera ® que, apesar de recente no mercado, é bastante promissor tanto pela taxa de erradicação esperada como pela facilidade na toma, e os possíveis efeitos adversos que possam surgir.

Métodos

Neste trabalho foi realizada uma análise retrospetiva unicêntrica de pacientes da consulta externa do Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUP) – um centro terciário – submetidos a terapêuticas de erradicação da infeção por *H. pylori*, entre janeiro de 2014 e maio de 2020.

O protocolo do estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar Universitário do Porto.

Pacientes

Os pacientes deste estudo foram identificados através dos testes respiratórios de ^{14}C –ureia realizados para avaliar o sucesso da erradicação desta infeção após o tratamento, de janeiro de 2018 a junho de 2020. Pacientes que tenham realizado esquemas de erradicação antes de janeiro de 2014 foram excluídos desta análise. Todos os pacientes são provenientes da consulta externa e maiores de 18 anos.

As caraterísticas demográficas dos pacientes, métodos de diagnóstico, esquemas terapêuticos utilizados e eficácia dos mesmos foram registados a partir do processo clínico eletrónico e da '*Prescrição Eletrónica de Medicamentos (PEM)'*. Esta última é uma aplicação eletrónica utilizada em Portugal para prescrição de medicação e que permite ao profissional de saúde ter acesso ao histórico de prescrições dos doentes.

Durante o período incluído neste estudo, diversos esquemas de tratamento podem ter sido utilizados no mesmo doente em casos de falência terapêutica.

Diferentes especialidades foram responsáveis pela prescrição dos esquemas de erradicação (Gastrenterologia, Medicina Interna, Oncologia, Hematologia, Cirurgia e outros).

Diagnóstico da infeção por *H pylori*

Previamente à realização do primeiro esquema de erradicação, a infeção por *H. pylori* foi documentada por histologia com recurso a imunohistoquímica e histoquímica de fragmentos de biópsia do antro e/ou corpo gástrico (com base em diferentes protocolos de biópsia), teste respiratório com ^{14}C-ureia, serologia (apenas em casos sem tentativas prévias de erradicação) ou antigénio fecal. Os testes diagnósticos foram realizados tanto no nosso hospital como em clínicas privadas.

As diferentes razões para a pesquisa de *H. pylori* foram: estudo de dispepsia, úlcera gástrica, úlcera duodenal, achado ocasional em rastreio por outro motivo, linfoma MALT e gastrite com e sem lesões pré-malignas.

A presença de sintomas gastrointestinais no momento de diagnóstico (dispepsia, pirose, outros) foi também registada, com base na informação clínica disponível no processo clínico eletrónico.

Esquemas de erradicação

A escolha do esquema terapêutico utilizado foi uma decisão individual de cada médico. Os diferentes esquemas utilizados foram:

- Terapêutica quádrupla com bismuto (Pylera®)
- Terapêutica quádrupla concomitante: claritromicina 500 mg duas vezes por dia, amoxicilina 1 g duas vezes por dia e metronidazol 500 mg duas vezes por dia, durante 10-14 dias;
- Terapêutica tripla com claritromicina: claritromicina 500 mg duas vezes ao dia e amoxicilina 1 g duas vezes ao dia, durante 7-14 dias;
- Terapêutica sequencial: amoxicilina 1 g durante 5 dias seguida de amoxicilina, claritromicina 500 mg e metronidazol 500 mg durante 5 dias;
- Terapêutica tripla com levofloxacina: Levofloxacina 500 mg e amoxicilina 1 g, durante 7-14 dias;
- Terapêutica tripla sem claritromicina: metronidazol 500 mg duas vezes ao dia e amoxicilina 1 g duas vezes ao dia, durante 7-14 dias;

O IBP escolhido e a sua dose foram também registados, assim como fármacos utilizados concomitantemente aos esquemas de erradicação e os efeitos laterais reportados.

Um tratamento foi considerado eficaz quando obtido um resultado negativo no teste respiratório de confirmação da erradicação.

Teste respiratório com ^{14}C-ureia

O teste respiratório confirmatório de erradicação foi realizado, no mínimo, 4 semanas após o fim da realização do esquema terapêutico. A toma de IBP foi descontinuada pelo menos 2 semanas antes da realização do teste. Os antibióticos e os compostos de bismuto foram descontinuados pelo menos 4 semanas antes do teste. Uma chamada telefónica pré-teste foi feita de forma a assegurar que todos os pacientes respeitam as condições acima mencionadas.

Avaliação estatística

A avaliação descritiva da população foi efetuada com recurso às frequências absolutas e relativas (para variáveis qualitativas) e à média e desvio padrão (DP; para variáveis quantitativas).

A caracterização dos esquemas terapêuticos foi também efetuada com recurso às frequências absolutas e relativas (para variáveis qualitativas) e à média e desvio padrão (DP; para variáveis quantitativas).

A avaliação das taxas de erradicação foi efetuada com recurso ao cálculo das proporções.

A identificação de fatores preditores de erradicação para cada uma das linhas de tratamento foi efetuada com recurso ao modelo de regressão logística binária.

A avaliação da evolução temporal dos esquemas terapêuticos por linha de tratamento utilizados foi efetuada com recurso às frequências absolutas e relativas (para variáveis qualitativas) e à média e desvio padrão (DP; para variáveis quantitativas).

A avaliação estatística foi efetuada com recurso ao programa SPSS versão 26.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Resultados

Caracterização da população

Foram avaliados 1033 doentes submetidos a terapêuticas de erradicação de *H. pylori*, com idade média de 51.05 anos, sendo que 612 (59.2%) pertencia ao sexo feminino. A caracterização da população encontra-se na *(Tabela II).*

O método mais frequentemente utilizado para o diagnóstico da infeção por *H. pylori* foi a histologia obtida por EDA (87.5%). A gastrite identificada histologicamente foi o principal motivo de rastreio e erradicação (47.9%).

Caracterização dos esquemas terapêuticos utilizados e seu perfil de segurança

Os esquemas de erradicação utilizados em cada linha de tratamento estão apresentados na *Tabela III*. O tratamento mais utilizado na 1ª linha foi a terapêutica tripla com claritromicina (33.7%), sendo o Pylera® o tratamento mais utilizado nas restantes linhas de tratamento.

A única terapêutica coadjuvante utilizada em todos os doentes foram os IBP, sendo o esomeprazol o mais utilizado (*Tabela III*).

Várias especialidades hospitalares foram responsáveis pela prescrição da terapêutica de erradicação, sendo a Gastrenterologia a que mais prescreveu em todas as linhas de tratamento, seguida pela Cirurgia Geral (*Tabela III*).

Observou-se heterogeneidade no número de dias de tratamento prescrito para os mesmos esquemas. Na *Tabela IV* podemos avaliar a média de dias indicados na folha de prescrição para cada esquema de erradicação na 1ª linha.

Doze doentes (1.2%) apresentaram efeitos adversos decorrentes da terapêutica de erradicação. Os sintomas mais frequentemente reportados foram náusea, vómito e diarreia. Cinco desenvolveram efeitos adversos sob terapêutica de 1ª linha, tendo completado o tratamento com erradicação com sucesso. Destes, 1 desenvolveu sintomas sob terapêutica tripla com claritromicina, 1 sob terapêutica sequencial, outro sob terapêutica concomitante e 2 sob terapêutica com Pylera®. Cinco doentes desenvolveram sintomas sob terapêutica tripla com claritromicina, quádrupla concomitante e sequencial, sem sucesso na erradicação e consequente necessidade de novo tratamento. No total, a terapêutica tripla com claritromicina registou efeitos adversos em 0.8% das suas utilizações, a terapêutica quádrupla concomitante em 1.2% e a sequencial em 2.7% e, por fim, o Pylera® em 0.5%.

Taxas de erradicação obtidas

As taxas erradicação da infeção por *H. pylori* observadas para cada esquema terapêutico estão apresentadas na *Tabela V* (1ª linha), *Tabela VI* (2ª linha), *Tabela VII* (3ª linha), *Tabela VIII* (4ª linha).

A percentagem de erradicação foi superior a 60% na a 1ª, 2ª e 4ª linhas e de aproximadamente 46% para a 3ª linha. Na 1ª linha de tratamento, os esquemas terapêuticos com maior percentagem de erradicação foram o Pylera® e a terapêutica tripla sem claritromicina. Na 3ª linha apenas o Pylera® apresentou percentagem de erradicação superior a 50%. Na 4ª linha, a terapêutica concomitante (apenas 1 doente) e o Pylera® foram os tratamentos com percentagem superior de erradicação. Apenas um doente foi submetido a terapêutica de 5ª linha com Pylera®, sem sucesso.

Apenas 25 doentes foram submetidos a avaliação cultural com TSA (teste de suscetibilidade a antibióticos), sendo que na maioria destes não se identificou nenhuma resistência (*Tabela IX*).

Sequências de tratamentos utilizados

A Figura 2 apresenta-nos os esquemas terapêuticos escolhidos como 2ª linha (cinzento) após determinados tratamentos de 1ª linha (a preto).

Pylera® como terapêutica de resgate

A terapêutica de erradicação com o esquema Pylera® apresentou taxas de erradicação semelhantes como terapêutica de 1ª e 2ª linha (87.2% e 86.3% respetivamente). Estas taxas de erradicação caíram para 57.9% como terapêutica de 3ª linha e 61.1% na 4ª linha. Na *Tabela X* podemos avaliar as taxas de erradicação do esquema terapêutico Pylera® como terapêutica de resgate após a utilização de diferentes esquemas como 1ª linha.

Fatores preditores de sucesso terapêutico

A *Tabela XI* apresenta os resultados dos modelos logísticos multivariável realizados para cada linha, considerando como *outcome* a erradicação com sucesso.

Para a 1ª linha o tipo de tratamento está associado à erradicação, sendo que a terapêutica com Pylera® apresenta maior probabilidade de erradicação. A dose da terapêutica adjuvante e o tempo de tratamento também se associaram à probabilidade de erradicação, sendo que a dose dupla bidiária e tempos mais prolongados de tratamento se associaram a maior sucesso terapêutico.

Avaliação temporal da prescrição dos esquemas terapêutica

As Figuras 3, 4 e 5 mostram a evolução temporal da prescrição dos esquemas de erradicação utilizados para cada linha de tratamento. A prescrição do esquema Pylera® mostrou um aumento ao longo dos anos em todas as linhas de tratamento apresentadas. Em 2017 representou 12.7% das prescrições de 1ª linha, passando para 75% em 2020. Já como terapêutica de 2ª linha em 2017 representou 23.5% dos esquemas prescritos, sendo este valor de 76.9% em 2020. Como terapêutica de 3ª linha foi usado em 68% dos doentes em 2017 e em 100% em 2020.

Por outro lado, a terapêutica tripla com claritromicina apresenta uma tendência decrescente de prescrição nos esquemas utilizados quer na 1ª quer na 2ª linha. Como terapêutica de 1ª linha passou de 51.9% em 2016 para 12.5% em 2020. Como terapêutica de 2ª linha representou 50% das prescrições em 2014 e 0% em 2020.

Discussão

O presente trabalho consistiu numa avaliação retrospetiva dos esquemas de erradicação da infeção por *H. pylori* prescritos e sua eficácia no Centro Hospitalar e Universitário do Porto. Foram avaliados todos os doentes submetidos a teste respiratório como forma de confirmação pós-erradicação desde 2018 a 2020. Foram avaliados 1033 doentes e um total de 1361 esquemas de erradicação da *H. pylori*.

Tendo em conta a prevalência do cancro gástrico em Portugal (o dobro da média da União Europeia) [28] e a sua relação com a infeção por *H. pylori*, os tratamentos de erradicação assumem especial importância no nosso contexto. A terapêutica quádrupla com bismuto está disponível em Portugal num esquema único denominado Pylera® desde 2017 e, no nosso conhecimento, este é o primeiro estudo de vida real com dados acerca da sua eficácia no nosso país.

No estudo realizado obtivemos uma população com idade média de 51 anos, validando o facto de 87.5% dos diagnósticos de *H. pylori* terem sido obtidos por histologia, uma vez que as recomendações atuais indicam que a realização de EDA para estudo de dispepsia deve ser considerada a partir dos 40-50 anos. [29,30] Cerca de metade dos doentes estudados não reportavam sintomatologia aquando do diagnóstico. Dada a prevalência de cancro gástrico em Portugal [28,31] e considerando a possibilidade de a maioria dos doentes portadores de *H. pylori* podem ser assintomáticos, poderá ser importante discutir uma estratégia de rastreio. Neste sentido *Miguel Areia et al* avaliaram a custo-efetividade da realização de endoscopia de rastreio em Portugal, concluindo ser custo-efetivo a realização de EDA aquando da colonoscopia de rastreio. [32]

Esquemas terapêuticos prescritos e taxas de erradicação obtidas

Na nossa amostra a terapêutica tripla com claritromicina foi o esquema mais frequentemente prescrito como 1ª linha, seguido das terapêuticas quádruplas. Dados recentes mostram que as terapêuticas triplas com claritromicina e amoxicilina ainda são os esquemas de primeira linha mais utilizados, apesar de falharem a atingir a erradicação em cerca de 20 a 30% dos doentes [27,33] Na nossa análise, observamos que 45.7% dos doentes submetidos a terapêutica tripla com claritromicina como esquema de 1ª linha não alcançaram a erradicação.

O aumento das taxas de resistência aos diferentes antibióticos tem dificultado cada vez mais o tratamento desta infeção, tendo-se observado um aumento do número de casos refratários à primeira linha terapêutica, quer pela maior exposição aos antimicrobianos utilizados para tratar

outras infeções, quer pelo maior número de doentes diagnosticados. Na infeção pela *H. pylori* é de especial relevo a resistência à claritromicina e ao metronidazol, uma vez que têm um impacto significativo na eficácia da erradicação e guiam a escolha do tratamento a utilizar. O aumento da resistência à claritromicina em certas áreas geográficas fez diminuir a eficácia dos esquemas baseados neste antibiótico para valores inferiores a 80%, [34,35] considerado insatisfatório no combate à *H. pylori*, tal como acontece na nossa amostra. Um esquema terapêutico para ser considerado ideal deve ter de forma confiável uma taxa de erradicação igual ou superior a 90%, valor aceite como um limite arbitrário.[27] Por sua vez, apesar de a resistência ao metronidazol poder afetar certos esquemas terapêuticos onde está incluído, esta pode ser parcialmente ultrapassada com o aumento da dose ou duração do tratamento, ao contrário da claritromicina. [11]

Existem ainda grupos onde estas resistências são mais pronunciadas dado a grande utilização de fluoquinolonas, macrólidos e nitroimidazóis para tratamento de infeções respiratórias e genitourinárias em indivíduos idosos e mulheres. [36,37] Desta forma existe uma crescente necessidade de adaptação dos esquemas terapêuticos às resistências locais, muitas vezes desconhecidas, e à exposição prévia a antimicrobianos utilizados nos esquemas de erradicação.

Segundo os dados de 2020 da *European Registry on Helicobacter pylori management*, que inclui dados de 27 países europeus, as taxas de resistência pré-tratamento à claritromicina atingiam valores de 23%, ao metronidazol 32% e 13% dupla resistência. [27] À semelhança do que acontece na Europa, segundo uma meta análise de 2018, em Portugal a resistência à claritromicina atingia os 42% (pré tratamento 32,3% e secundária 82,4%), ao metronidazol 25% (17,3% pré tratamento e 48,8% secundária) e dupla de 10%, CI 95%. [18]

Tendo em conta estes dados, a terapêutica tripla com claritromicina não se adequa como 1ª linha no nosso contexto, sendo necessária a sensibilização dos profissionais de saúde para este facto.

A terapêutica quádrupla sequencial foi proposta e implementada com sucesso no início nos anos 2000s.[38] No entanto, esta tem vindo a cair em desuso, representado 9,5% dos tratamentos de 1ª linha na nossa população estudada, semelhante ao apresentado recentemente em dados Europeus, em que representou 10% dos tratamentos de 1ª linha. [27]

A taxa de erradicação com terapêutica sequencial no nosso estudo foi de 44.9% como tratamento de 1ª linha, ao contrario de uma taxa de erradicação de 86% reportada em dados Europeus. [27] Esta terapêutica é também afetada pela resistência única à claritromicina e resistência dupla à claritromicina e metronidazol, apresentando taxas de erradicação inferiores a 80% e 75% aquando da resistência única ou dupla, respetivamente. [39] Dado Portugal ser um país com alta taxa

de resistência à claritromicina, este poderá ser um fator explicativo da baixa taxa de sucesso obtida na coorte apresentada. Para além disso, o esquema terapêutico pode representar um desafio para o doente por se tratar de um esquema difícil, com diferentes fármacos em *timings* distintos, podendo levar ao seu incumprimento involuntário.

A terapêutica quádrupla concomitante inclui os mesmos fármacos que a sequencial, mas a toma dos mesmos é feita concomitantemente, sendo assim uma terapêutica mais simples quer para a prescrição médica quer para a adesão por parte dos doentes. Para além disso, estudos mostraram apresentar maior eficácia que a terapêutica sequencial.[40] Na população apresentada a terapêutica concomitante foi usada em 26.2% dos doentes como terapêutica de 1ª linha, obtendo uma taxa de sucesso de 72% neste contexto. Nos últimos consensos de Maastricht as terapêuticas quádruplas, com ou sem bismuto, são recomendadas como terapêuticas de primeira linha. [11] A terapêutica quádrupla tem como vantagem permitir superar a resistência única à claritromicina e em contextos em que a resistência dupla é baixa (como em Portugal, onde é cerca de 10%) evidencia-se como uma terapêutica eficaz. Assim, a terapêutica concomitante apresenta-se ainda como uma alternativa eficaz em Portugal, apresentando como principal vantagem o custo final para o doente.

Já a terapêutica quádrupla com bismuto (Pylera®) assume particular importância quando a taxa de resistência à claritromicina e metronidazol é superior a 15%. Na coorte estudada, a taxa de erradicação na 1ª linha com esta terapêutica foi de 87,2% e 86.3% na 2ª linha. Assim, os resultados deste estudo mostraram uma taxa alta de erradicação não só como tratamento de 1ª linha, mas também como tratamento de resgate, com um bom perfil de segurança. Outros estudos de vida real mostraram taxas de erradicação com terapêutica quádrupla com bismuto entre 80 a 93.2% [41,23,24,42]. De referir um estudo de avaliação de vida real Espanhol que apresentou taxas de erradicação com terapêutica quádrupla com bismuto de 90.7% como tratamento de 1ª linha e 80.0% na 2ª linha. [43] No entanto, neste último estudo referido, foi certificada a adesão e o tempo de tratamento corretos, o que pode explicar a ligeira diferença nos nossos resultados, uma vez que esses parâmetros não foram avaliados dado tratar-se de um estudo de vida real. Outro estudo europeu prospetivo multicêntrico avaliou 30394 doentes de 27 países distintos, apresentando uma taxa de erradicação superior a 90% com as terapêuticas quádruplas concomitante e com bismuto. Tratamentos mais longos, com maior inibição ácida e maior adesão obtiveram maiores taxas de sucesso [27], a par do que se verificou na nossa população.

Nos dados avaliados, 40 doentes (3.9%) apresentavam alergia a antibióticos, sendo 37 destes tinham alergia à penicilina. Esta é outra vantagem do esquema quádruplo com bismuto, uma vez que pode ser oferecido a doentes com alergia à penicilina.

Embora 348 doentes tenham sido submetidos a um esquema de 1ª linha contendo claritromicina e 175 doentes (16.9%) tenham sido submetidos a terapêutica de 2ª linha, apenas 25 (2.4%) realizaram teste cultural com TSA. As recomendações atuais [11] indicam a necessidade de realização desta avaliação cultural quando se considera um esquema com claritromicina como 1ª linha ou após a primeira falência terapêutica, uma vez que alguns estudos mostram benefício na adoção de uma terapêutica dirigida pela identificação de resistências comparativamente à terapêutica empírica com terapêutica tripla com claritromicina. [44,45] No entanto, a custo-efetividade desta estratégia pode variar de país para país. Apesar disto, cerca de metade dos doentes submetidos a TSA nesta população não apresentaram resistências, o que pode demonstrar a falência desta estratégia que, associada à taxa de resistência da claritromicina em Portugal, nos leva a crer que o abandono dos esquemas que contêm apenas claritromicina ou apenas metronidazol seja a melhor estratégia.

Vários estudos têm mostrado a superioridade na taxa de erradicação com doses mais elevadas de IBP (2 tomas de equivalente a 40mg de esomeprazol) e maior duração de tratamento (91% vs 86%). [46] As recomendações atuais indicam a utilização de IBP duas vezes por dia em dose dupla. Quanto ao tempo de tratamento, a terapêutica concomitante deve ser efetuada durante 14 dias (a não ser que a duração de 10 dias se mostre eficaz na região em questão) e a terapêutica quádrupla com bismuto durante 10 dias. Já as terapêuticas triplas devem ser prolongadas até 14 dias.[11]

Um dado muito positivo apresentado nesta avaliação diz respeito à prescrição de inibição ácida coadjuvante em todos os esquemas de erradicação prescritos. Por outro lado, as doses desta terapêutica foram muito heterogéneas, condicionando provavelmente diferença no sucesso de erradicação. Na Europa a tendência na dose de IBP usada como terapêutica adjuvante para erradicação *H. pylori* aumentou de uma dose equivalente de 58mg de omeprazol em 2013 para 75mg em 2018, com diferenças entre as várias regiões. Alta dose de IBP são usadas mais frequentemente no sudeste, sudoeste e norte da Europa. [27]

A heterogeneidade da escolha das terapêuticas de erradicação apresentada, nomeadamente a escolha da 2ª linha (Figura 3) alerta para a importância do esclarecimento e divulgação das recomendações disponíveis acerca da terapêutica de erradicação *H. pylori*. Neste sentido, torna-se essencial a divulgação da evidência existente, no sentido de se criarem métodos

para a homogeneização da prescrição de terapêuticas de erradicação. Uma das possibilidades poderá ser a criação de um protocolo hospitalar para abordagem da erradicação.

Apesar desta heterogeneidade na escolha dos esquemas de erradicação, os nossos dados mostram uma tendência temporal para a utilização dos esquemas de 1ª linha indicados, nomeadamente o Pylera®. A par dos nossos resultados, uma avaliação europeia já referida previamente (prospetiva multicêntrica, 30394 doentes de 27 países distintos) avaliou a evolução temporal dos esquemas de erradicação utilizados. O que se verificou foi um decréscimo muito acentuado na utilização de terapêuticas triplas no sudoeste e Europa central, mantendo-se no norte da Europa, este e sudeste. A prescrição de terapêuticas triplas apresentou um decréscimo de 50% em 2013/2015 para 32% em 2017/2018. A terapêutica sequencial foi prescrita em 8% dos doentes em 2013, com uma redução para 0.5% em 2018 e a terapêutica quádrupla concomitante de 21% em 2013/2014 para 11% em 2018. A utilização de terapêutica quádrupla com bismuto aumentou de 0-2% em 2013/2014 para 20% em 2018. [27]

Este estudo apresenta algumas limitações a considerar. Trata-se de um estudo retrospetivo acarretando viés. Adicionalmente, as taxas de sucesso avaliadas não tiveram em conta a adesão terapêutica, algo que pode ter condicionado de forma importante estes resultados, nomeadamente em esquemas de toma mais difícil como o caso da terapêutica sequencial. A terapêutica usada e a terapêutica coadjuvante foram analisadas com base nas indicações da prescrição eletrónica, que podem não corresponder às recomendações diretas fornecidos pelos prescritores. Por outro lado, apenas foram avaliados os esquemas terapêuticos dos doentes submetidos a teste respiratório como teste confirmatório de erradicação, ficando por avaliar os doentes que foram submetidos a terapêuticas de erradicação e a outros métodos de confirmação posterior.

Conclusão

Os dados da nossa avaliação retrospetiva evidenciaram aspetos importantes relativamente às terapêuticas de erradicação *H. pylori*. Em primeiro lugar a necessidade de abandonar terapêuticas triplas com claritromicina em prol de terapêuticas quádruplas, nomeadamente com bismuto, que foi o esquema com maior eficácia na nossa população.

É notória uma evolução temporal na prescrição de terapêuticas mais eficazes e adequadas à nossa realidade, existindo ainda grande heterogeneidade na escolha da terapêutica de 1ª e linhas subsequentes, sendo assim essencial a criação de protocolos e meios de informação dos clínicos sobre as recomendações atuais. A escolha da terapêutica adjuvante não foi uniforme e representou impacto na eficácia terapêutica, sendo por isso essencial a sua correta prescrição.

Referências Bibliográficas

1. Owen RJ. Helicobacter--species classification and identification. *Br Med Bull*. 1998;54(1):17-30. doi:10.1093/oxfordjournals.bmb.a011667
2. Perez-Perez GI, Blaser MJ. *Campylobacter and Helicobacter*. University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Accessed January 11, 2021. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8417/
3. Brown LM. Helicobacter pylori: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev*. 2000;22(2):283-297. doi:10.1093/oxfordjournals.epirev.a018040
4. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis | Gut. Accessed June 17, 2020. https://gut.bmj.com/content/64/9/1353
5. Kusters JG, van Vliet AHM, Kuipers EJ. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(3):449-490. doi:10.1128/CMR.00054-05
6. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection: *American Journal of Gastroenterology*. 2017;112(2):212-239. doi:10.1038/ajg.2016.563
7. Kayali S, Manfredi M, Gaiani F, et al. Helicobacter pylori, transmission routes and recurrence of infection: state of the art. *Acta Biomed*. 2018;89(8-S):72-76. doi:10.23750/abm.v89i8-S.7947
8. Schwarz S, Morelli G, Kusecek B, et al. Horizontal versus Familial Transmission of Helicobacter pylori. *PLOS Pathogens*. 2008;4(10):e1000180. doi:10.1371/journal.ppat.1000180
9. Khoder G, Muhammad JS, Mahmoud I, Soliman SSM, Burucoa C. Prevalence of Helicobacter pylori and Its Associated Factors among Healthy Asymptomatic Residents in the United Arab Emirates. *Pathogens*. 2019;8(2). doi:10.3390/pathogens8020044
10. Bastos J, Peleteiro B, Barros R, et al. Sociodemographic determinants of prevalence and incidence of Helicobacter pylori infection in Portuguese adults. *Helicobacter*. 2013;18(6):413-422. doi:10.1111/hel.12061
11. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report | Gut. Accessed June 17, 2020. https://gut.bmj.com/content/66/1/6
12. Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP. The prevalence of Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995;9 Suppl 2:59-69.
13. Asaka M, Sepulveda AR, Sugiyama T, Graham DY. *Gastric Cancer*. ASM Press; 2001. Accessed March 23, 2021. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2445/
14. Fock KM, Katelaris P, Sugano K, et al. Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for Helicobacter pylori infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(10):1587-1600. doi:10.1111/j.1440-1746.2009.05982.x
15. Direção Geral de Saúde. Norma DGS 036/2011 - Supressão Ácida: Utilização dos Inibidores da Bomba de Protões e das suas Alternativas Terapêuticas. Published online September 30, 2011.
16. Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia. Normas de Orientação Clínica - Helicobacter Pylori. Published online March 2007.
17. Garza-González E, Perez-Perez GI, Maldonado-Garza HJ, Bosques-Padilla FJ. A review of Helicobacter pylori diagnosis, treatment, and methods to detect eradication. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2014;20(6):1438. doi:10.3748/wjg.v20.i6.1438
18. Lopo I, Libânio D, Pita I, Dinis-Ribeiro M, Pimentel-Nunes P. Helicobacter pylori antibiotic resistance in Portugal: Systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2018;23(4):e12493. doi:10.1111/hel.12493
19. Fischbach W, Malfertheiner P. Helicobacter Pylori Infection. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(25):429-436. doi:10.3238/arztebl.2018.0429
20. Ierardi E, Losurdo G, Fortezza RFL, Principi M, Barone M, Leo AD. Optimizing proton pump inhibitors in Helicobacter pylori treatment: Old and new tricks to improve effectiveness. *World J Gastroenterol*. 2019;25(34):5097-5104. doi:10.3748/wjg.v25.i34.5097
21. Hsu P-I, Tsai F-W, Kao S-S, et al. Ten-Day Quadruple Therapy Comprising Proton Pump

Inhibitor, Bismuth, Tetracycline, and Levofloxacin is More Effective than Standard Levofloxacin Triple Therapy in the Second-Line Treatment of Helicobacter pylori Infection: A Randomized Controlled Trial. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(9):1374-1381. doi:10.1038/ajg.2017.195

22. Saleem A, Qasim A, O'Connor HJ, O'Morain CA. Pylera® for the eradication of Helicobacter pylori infection. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2009;7(7):793-799. doi:10.1586/eri.09.55

23. Laine L, Hunt R, El-Zimaity H, Nguyen B, Osato M, Spénard J. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biskalcitrate, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of Helicobacter pylori in duodenal ulcer patients: a prospective, randomized, multicenter, North American trial. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(3):562-567. doi:10.1111/j.1572-0241.2003.t01-1-07288.x

24. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier J-C, 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;377(9769):905-913. doi:10.1016/S0140-6736(11)60020-2

25. Meta-analysis of three-in-one single capsule bismuth-containing quadruple therapy for the eradication of Helicobacter pylori - Nyssen - 2019 - Helicobacter - Wiley Online Library. Accessed April 2, 2021. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/hel.12570

26. Castro Fernández M, Romero García T, Keco Huerga A, et al. Compliance, adverse effects and effectiveness of first line bismuth-containing quadruple treatment (Pylera®) to eradicate Helicobacter pylori infection in 200 patients. *Rev Esp Enferm Dig*. 2019;111(6):467-470. doi:10.17235/reed.2019.5950/2018

27. Nyssen OP, Bordin D, Tepes B, et al. European Registry on Helicobacter pylori management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. *Gut*. 2021;70(1):40-54. doi:10.1136/gutjnl-2020-321372

28. Trends in gastric cancer mortality and in the prevalence of Helicobacter pylori infection in Portugal - PubMed. Accessed May 20, 2021. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26186469/

29. Clinical Practice Guidelines for Functional Dyspepsia in Korea. Accessed May 23, 2021. https://www.jnmjournal.org/journal/view.html?doi=10.5056/jnm19209

30. Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(7):988-1013. doi:10.1038/ajg.2017.154

31. Areia M, Pimentel-Nunes P, Marcos-Pinto R, Dinis-Ribeiro M. Gastric Cancer: An Opportunity for Prevention. *Acta Médica Portuguesa*. 2013;26(6):627-629. doi:10.20344/amp.4321

32. Areia M, Spaander MC, Kuipers EJ, Dinis-Ribeiro M. Endoscopic screening for gastric cancer: A cost-utility analysis for countries with an intermediate gastric cancer risk. *United European Gastroenterology Journal*. 2018;6(2):192-202. doi:https://doi.org/10.1177/2050640617722902

33. Megraud F, Coenen S, Versporten A, et al. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*. 2013;62(1):34-42. doi:10.1136/gutjnl-2012-302254

34. Graham DY, Fischbach L. Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut*. 2010;59(8):1143-1153. doi:10.1136/gut.2009.192757

35. Silva AA, Macedo R, Fernandes DN, Sousa L, Miranda A. Erradicação do Helicobacter pylori: fim de linha para a terapêutica tripla standard? *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*. 2015;31(6):392-400. doi:10.32385/rpmgf.v31i6.11624

36. Beyond Maastricht IV: are standard empiric triple therapies for Helicobacter pylori still useful in a South-European country? Accessed June 17, 2020. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4339300/

37. Almeida N, Romãozinho JM, Donato MM, et al. Helicobacter pylori antimicrobial resistance rates in the central region of Portugal. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(11):1127-1133. doi:10.1111/1469-0691.12701

38. Zagari RM, Romano M, Ojetti V, et al. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection in Italy: The III Working Group Consensus Report 2015. *Dig Liver Dis*. 2015;47(11):903-912.

doi:10.1016/j.dld.2015.06.010
39. Nyssen OP, McNicholl AG, Megraud F, et al. Sequential versus standard triple first-line therapy for Helicobacter pylori eradication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(6):CD009034. doi:10.1002/14651858.CD009034.pub2
40. Song Z-Q, Zhou L-Y. Hybrid, sequential and concomitant therapies for Helicobacter pylori eradication: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2016;22(19):4766-4775. doi:10.3748/wjg.v22.i19.4766
41. O'Morain C, Borody T, Farley A, et al. Efficacy and safety of single-triple capsules of bismuth biskalcitrate, metronidazole and tetracycline, given with omeprazole, for the eradication of Helicobacter pylori: an international multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(3):415-420. doi:10.1046/j.1365-2036.2003.01434.x
42. Delchier JC, Malfertheiner P, Thieroff-Ekerdt R. Use of a combination formulation of bismuth, metronidazole and tetracycline with omeprazole as a rescue therapy for eradication of Helicobacter pylori. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(2):171-177. doi:10.1111/apt.12808
43. Pérez-Arellano E, Rodriguez-Garcia MI, Galera Rodenas AB, de la Morena-Madrigal E. Eradication of Helicobacter pylori infection with a new bismuth-based quadruple therapy in clinical practice. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(3):145-152. doi:10.1016/j.gastrohep.2017.08.005
44. Wenzhen Y, Yumin L, Quanlin G, et al. Is antimicrobial susceptibility testing necessary before first-line treatment for Helicobacter pylori infection? Meta-analysis of randomized controlled trials. *Intern Med*. 2010;49(12):1103-1109. doi:10.2169/internalmedicine.49.3031
45. Sugimoto M, Furuta T. Efficacy of tailored Helicobacter pylori eradication therapy based on antibiotic susceptibility and CYP2C19 genotype. *World J Gastroenterol*. 2014;20(21):6400-6411. doi:10.3748/wjg.v20.i21.6400
46. Gisbert J, Molina-Infante J, Harb Y, et al. Su1172 Non-Bismuth Quadruple (Concomitant) Therapy for Eradication of H. pylori: Standard vs. Optimized (14-Day, High-Dose PPI) Regimen. *Gastroenterology*. 2014;146:S-394. doi:10.1016/S0016-5085(14)61420-7

ANEXOS

Tabela I – Esquemas terapêuticos disponíveis		
Terapêutica	*Duração*	*Esquema*
Terapêutica Tripla	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. *(em caso de alergia a penicilinas)*
Terapêutica Quádrupla Sequencial	10 dias	**5 dias**: IBP dose standard b.i.d. + Amoxicilina 1000 mg b.i.d. **5 dias:** IBP dose standard b.i.d. + Claritromicina 500 mg b.i.d. + Metronidazole 500mg b.i.d.
Terapêutica Quádrupla Concomitante	10-14 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.
Terapêutica Quádrupla com Bismuto	10-14 dias	IBP dose standard b.i.d. + Bismuto dose standard b.i.d. + Metronidazole 500 mg b.i.d. + Tetraciclina 500 mg b.i.d. *ou* Pylera® 3 comprimidos, 4 vezes/dia + IBP dose standard b.i.d.
Terapêutica Tripla com Levofloxacina	7-14 dias	IBP dose standard b.i.d. + Levofloxacina 500 mg q.d. + Amoxicilina 1000 mg b.i.d.
Terapêutica Híbrida	14 dias	**7 dias**: IBP dose standard b.i.d. + Amoxicilina 1000 mg b.i.d. **7 dias**: IBP dose standard b.i.d. + Amoxicilina 1000 mg b.i.d. + Metronidazole 500 mg b.i.d. + Claritromicina 500 mg b.i.d.
*dose standard por IBP: esomeprazole 20mg, lansoprazole 30mg, omeprazole 20mg, pantoprazole 40mg, rabeprazole 20mg		

Tabela II. Caracterização da população	n(%)
Sexo feminino	612 (59.2)
Idade (anos), média (DP)	51.05 (16.33)
Diagnóstico *H.pylori*	
Histologia	904 (87.5)
Serologia	86 (8.3)
Teste respiratório ^{14}C	39 (3.8)
Antigénio fecal monoclonal	4 (0.4)
Sintomas gastrointestinais	
Nenhum	558 (54.0)
Dispepsia	195 (18.9)
Outros	195 (18.9)
Pirose	85 (8.2)
Indicação para pesquisa/erradicação *H. pylori*	
Gastrite (confirmada por histologia)	495 (47.9)
Achado ocasional em rastreio por outro motivo	356 (34.5)
Dispepsia em estudo	83 (8.0)
Úlcera duodenal	46 (4.5)
Úlcera gástrica	36 (3.5)
Linfoma MALT	10 (1.0)
Outro	7 (0.7)
Medicação concomitante	787 (76.2)
IBP	342 (33.1)
Estatina	215 (20.8)
AAS	62 (6.0)
AINES	36 (3.5)
Alergia medicamentosa	40 (3.9)
Penicilina	37 (3.6)
Macrólidos	1 (0.1)
Fluoroquinolonas	1 (0.1)
Metronidazol	1 (0.1)

Legenda
AAS – ácido acetilsalicílico, AINEs – anti-inflamatórios não esteróides, *H. pylori* – *Helicobacter pylori*, IBP – inibidores da bomba de protões, DP – desvio padrão

Tabela III – Caracterização dos esquemas terapêuticos e especialidade prescritora de acordo com a linha de tratamento

	1ª linha	2ª linha	3ª linha	4ª linha	5ª linha
n (%)	1033	240 (23.2)	63 (6.3)	22 (2.1)	1 (0.1)
Tratamento utilizado					
Tripla com claritromicina	348 (33.7)	12 (5.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Quádrupla concomitante	271 (26.2)	34 (14.1)	11 (17.5)	1 (4.5)	0 (0.0)
Pylera®	227 (22.0)	102 (42.5)	38 (60.3)	16 (72.7)	1 (100.0)
Quádrupla sequencial	98 (9.5)	10 (4.16)	3 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tripla sem claritromicina	43 (4.2)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tripla com levofloxacina	42 (4.1)	73 (30.4)	9 (14.3)	5 (22.7)	0 (0.0)
Outro	4 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Coadjuvante					
Esomeprazol	458 (44.3)	130 (54.2)	31 (49.2)	10 (0.45)	0 (0.0)
Pantoprazol	298 (28.8)	64 (26.7)	26 (41.3)	8 (36.3)	1 (100.0)
Omeprazol	252 (24.4)	41 (17.0)	7 (1.1)	2 (10.0)	0 (0.0)
Lansoprazol	17 (1.6)	2 (0.8)	1 (1.6)	1 (5)	0 (0.0)
Rabeprazol	8 (0.8)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Especialidade prescritora					
Gastrenterologia	462 (44.7)	110 (45.8)	33 (52.3)	16 (72.7)	1 (100.0)
Cirurgia Geral	136 (13.1)	18 (7.5)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Medicina	75 (7.3)	13 (4.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hematologia	12 (1.2)	5 (2.1)	2 (3.2)	3 (13.6)	0 (0.0)
Oncologia	6 (0.6)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Outros	102 (10.0)	27 (11.3)	5 (7.9)	2 (9.1)	0 (0.0)

Legenda
IBP – inibidor da bomba de protões

Tabela IV – duração média prescrita para o tratamento de 1ª linha	
Esquema terapêutico	Duração média, dias (DP)
Tripla com claritromicina	12.0 (2.9)
Quádrupla Sequencial	10.1 (1.0)
Quádrupla Concomitante	12.3 (2.3)
Pylera®	10.0 (0.4)
Outros	10.7 (3.1)
Tripla com levofloxacina	12.3 (2.2)
Tripla sem claritromicina	13.1 (2.1)

Tabela V – Taxas de erradicação dos vários esquemas terapêuticos na 1ª linha de tratamento			
Tratamento utilizado e dose coadjuvante	Número total de doentes	Número de doentes erradicados	Taxa de sucesso
Tripla com claritromicina	**348**	**189**	**54.3**
20*id*	47	18	38.3
20*bid*	119	54	45.4
40*id*	49	28	57.1
40*bid*	133	89	66.9
Quádrupla concomitante	**271**	**195**	**72.0**
20*id*	16	10	62.5
20*bid*	37	25	67.6
40*id*	174	124	71.3
40b*id*	44	36	81.8
Pylera®	**227**	**198**	**87.2**
20*id*	9	8	88.9
20*bid*	72	65	90.3
40*id*	5	5	100.0
40*bid*	141	120	85.1
Quádrupla sequencial	**98**	**44**	**44.9**
20*id*	5	2	40.0
20*bid*	30	13	43.3
40*id*	11	6	54.5
40*bid*	52	23	44.2
Tripla sem claritromicina	**43**	**32**	**74.4**
20*id*	2	2	100.0
20*bid*	2	2	100.0
40*id*	7	5	71.4
40*bid*	32	23	71.9
Tripla com Levofloxacina	**42**	**18**	**42.9**
20*id*	2	0	0.0
20*bid*	9	5	55.6
40*id*	9	4	44.4
40*bid*	22	9	40.9
Outros			
20id	2	0	0.0
20bid	1	0	0.0
40id	1	0	0.0
40bid	-	-	-

Legenda

bid - bis in die (latim, duas vezes por dia); *id – in die* (latim, uma vez por dia)

Tabela VI – Taxas de erradicação dos vários esquemas terapêuticos na 2ª linha de tratamento			
Tratamento utilizado e dose coadjuvante	Número total de doente	Número de doentes erradicados	Taxa de sucesso
Tripla com claritromicina	**12**	**4**	**33.3**
20*id*	1	1	100
20*bid*	4	0	0.0
40*id*	2	0	0.0
40*bid*	5	3	60.0
Quádrupla concomitante	**34**	**17**	**50.0**
20*id*	2	1	50.0
20*bid*	6	3	50.0
40*id*	6	2	33.3
40*bid*	20	11	55.0
Pylera®	**102**	**88**	**86.3**
20*id*	5	5	100.0
20*bid*	22	18	81.8
40*id*	4	4	100.0
40*bid*	71	61	85.9
Quádrupla sequencial	**10**	**2**	**20.0**
40*id*	2	0	0.0
40*bid*	8	2	25.0
Tripla com levofloxacina	**73**	**28**	**38.4**
20*id*	1	0	0.0
20*bid*	11	4	36.4
40*id*	9	1	11.1
40*bid*	51	23	45.1
Tripla sem claritromicina	**9**	**7**	**77.8**
40*id*	1	1	100.0
40*bid*	8	6	75.0

Legenda
bid - *bis in die* (latim, duas vezes por dia); *id* – *in die* (latim, uma vez por dia)

Tabela VII – Taxas de erradicação dos vários esquemas terapêuticos na 3ª linha de tratamento			
Tratamento utilizado e dose coadjuvante	Número total de doente	Número de doentes erradicados	Taxa de sucesso
Tripla com claritromicina			
40*bid*	2	0	0.0
Quádrupla concomitante			
40*bid*	11	4	36.4
Pylera®	**38**	**22**	**57.9**
20*id*	1	0	0.0
20*bid*	6	4	66.7
40*id*	5	4	80.0
40*bid*	26	14	53.8
Quádrupla sequencial			
40b*id*	3	1	33.3
Tripla sem claritromicina			
40*bid*	1	0	0.0
Tripla com levofloxacina	**9**	**3**	**33.3**
20*bid*	2	1	50.0
40*bid*	7	2	28.6
Outro			
40*bid*	1	0	0.0

Legenda
bid - *bis in die* (latim, duas vezes por dia); *id* – *in die* (latim, uma vez por dia)

Tabela VIII – Taxas de erradicação dos vários esquemas terapêuticos na 4ª linha de tratamento			
Tratamento utilizado e dose coadjuvante	Número total de doente	Número de doentes erradicados	Taxa de sucesso
Quádrupla concomitante			
40*bid*	1	1	100.0
Pylera®	**18**	**11**	**61.1**
20*bid*	3	3	100.0
40*id*	3	2	66.7
40*bid*	10	6	60.0
Tripla com levofloxacina			
40*bid*	5	2	40.0
Legenda *bid* - *bis in die* (latim, duas vezes por dia); *id* – *in die* (latim, uma vez por dia)			

Tabela IX – Doentes submetidos a teste cultural e TSA	
Cultural com TSA	25 (2.4)
Perfil resistências	
Sem resistências	16 (59.3)
Claritromicina	9 (33.3)
Metronidazol	1 (3.7)
Claritromicina + metronidazol	1 (3.7)

	Tabela X – Taxa de erradicação Pylera® como terapêutica de 2ª linha de acordo com o esquema de 1ª linha		
	Nº de doentes	Nº de erradicações por Pylera® (2ª linha)	Taxa de sucesso (%)
Após tripla com claritromicina	44 (43.1)	42	95.5
Após quádrupla concomitante	32 (31.4)	27	84.4
Após quádrupla sequencial	13 (12.7)	7	53.8
Após tripla com levofloxacina	10 (9.8)	9	90.0
Após tripla sem claritromicina	2 (1.0)	2	100.0
Após outro	1 (1.0)	1	100.0

Tabela XI – Fatores preditores de sucesso terapêutico			
	1ª linha	2ª linha	3ª linha
	OR (p)	OR (p)	OR (p)
Sexo	0.828 (0.197)	1.483 (0.183)	0.764 (0.638)
Idade (anos)	0.997 (0.575)	0.989 (0.268)	1.010 (0.603)
Alergia medicamentosa	0.645 (0.226)	0.389 (0.101)	2.855 (0.145)
Medicação concomitante	0.962 (0.824)	0.752 (0.427)	3.924 (0.183)
Dose adjuvante [ref: 40bid]			
20id	**0.297 (0.004)**	1.202 (0.830)	
20bid	**0.352 (0.003)**	0.663 (0.276)	
40id	1.328 (0.216)	**0.245 (0.003)**	
Sintomas GI			
Dispepsia	0.860 (0.426)	0.770 (0.542)	1.509 (0.591)
Pirose	1.093 (0.736)	0.531 (0.246)	1.991 (0.444)
Outros	0.912 (0.631)	1.142 (0.725)	3.686 (0.078)
Tempo tratamento	**1.068 (0.034)**	**0.858 (0.027)**	1.035 (0.799)
Tipo de tratamento [ref: Pylera]			
Tripla claritromicina	0.150 (<0.001)		
Sequencial	0.110 (<0.001)		
Concomitante	0.292 (<0.001)		
Tripla com levofloxacina	0.086 (<0.001)		
Tripla não claritromicina	0.287 (0.004)		

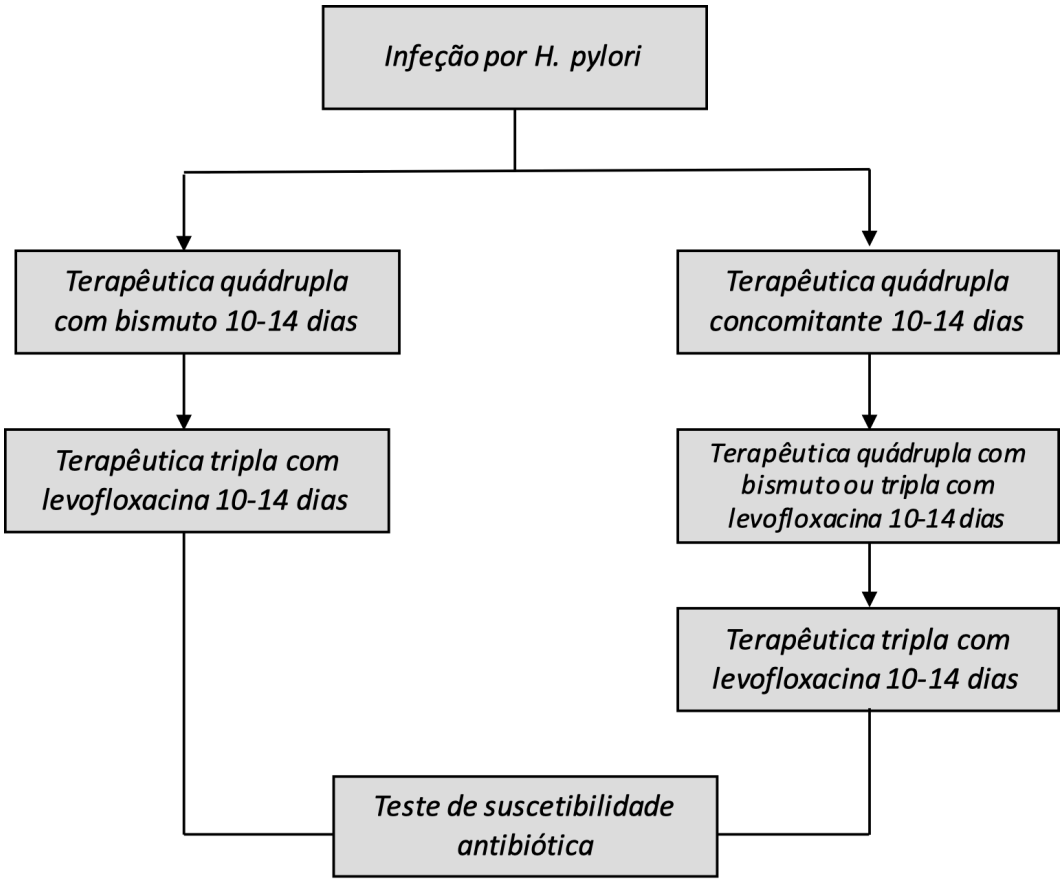


Figura 1 – fluxograma dos esquemas de tratamento

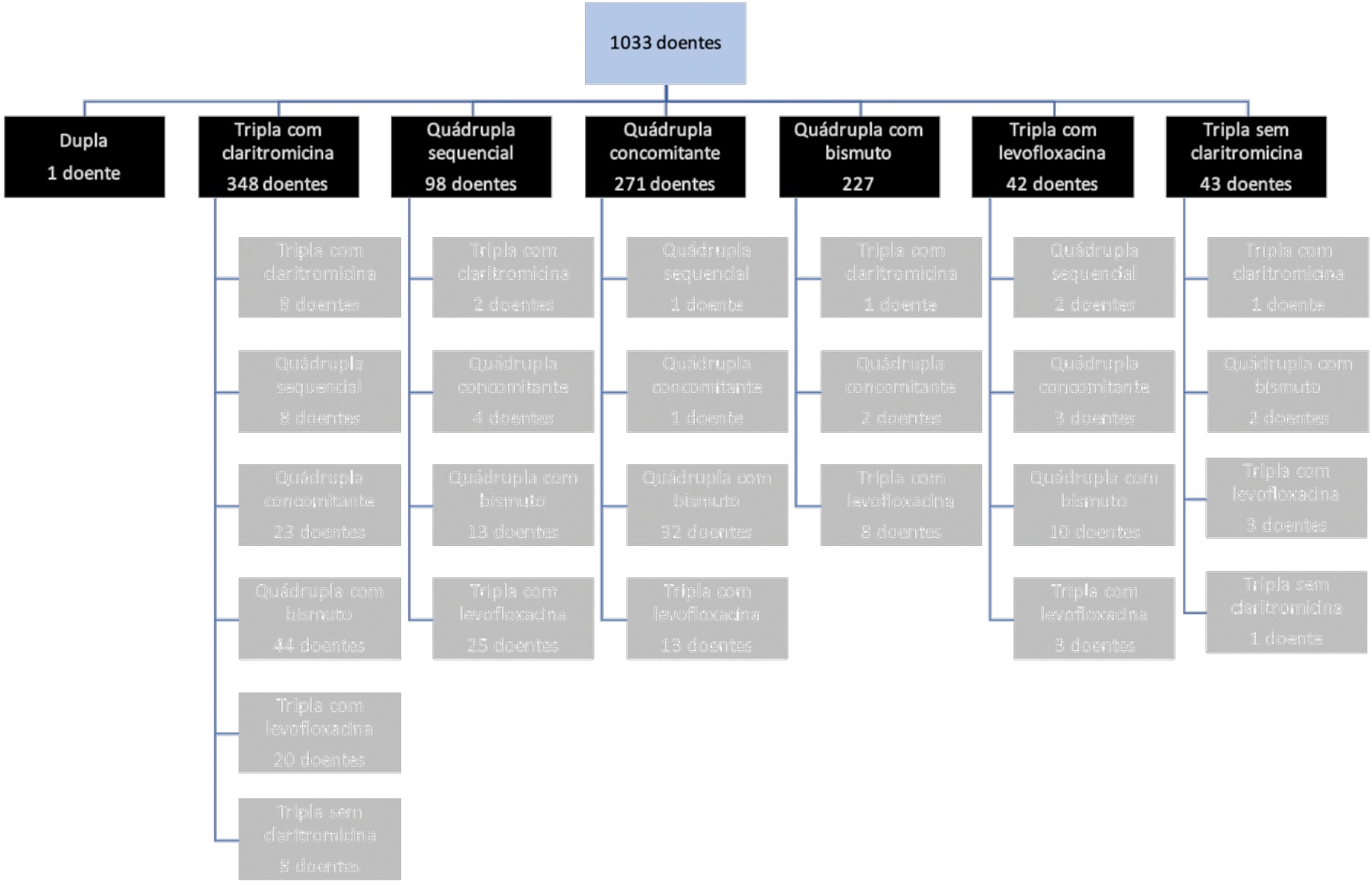


Figura 2- Opções terapêuticas de 2ª linha (caixas cinzentas) de acordo com o esquema utilizado na 1ª linha (caixas pretas)

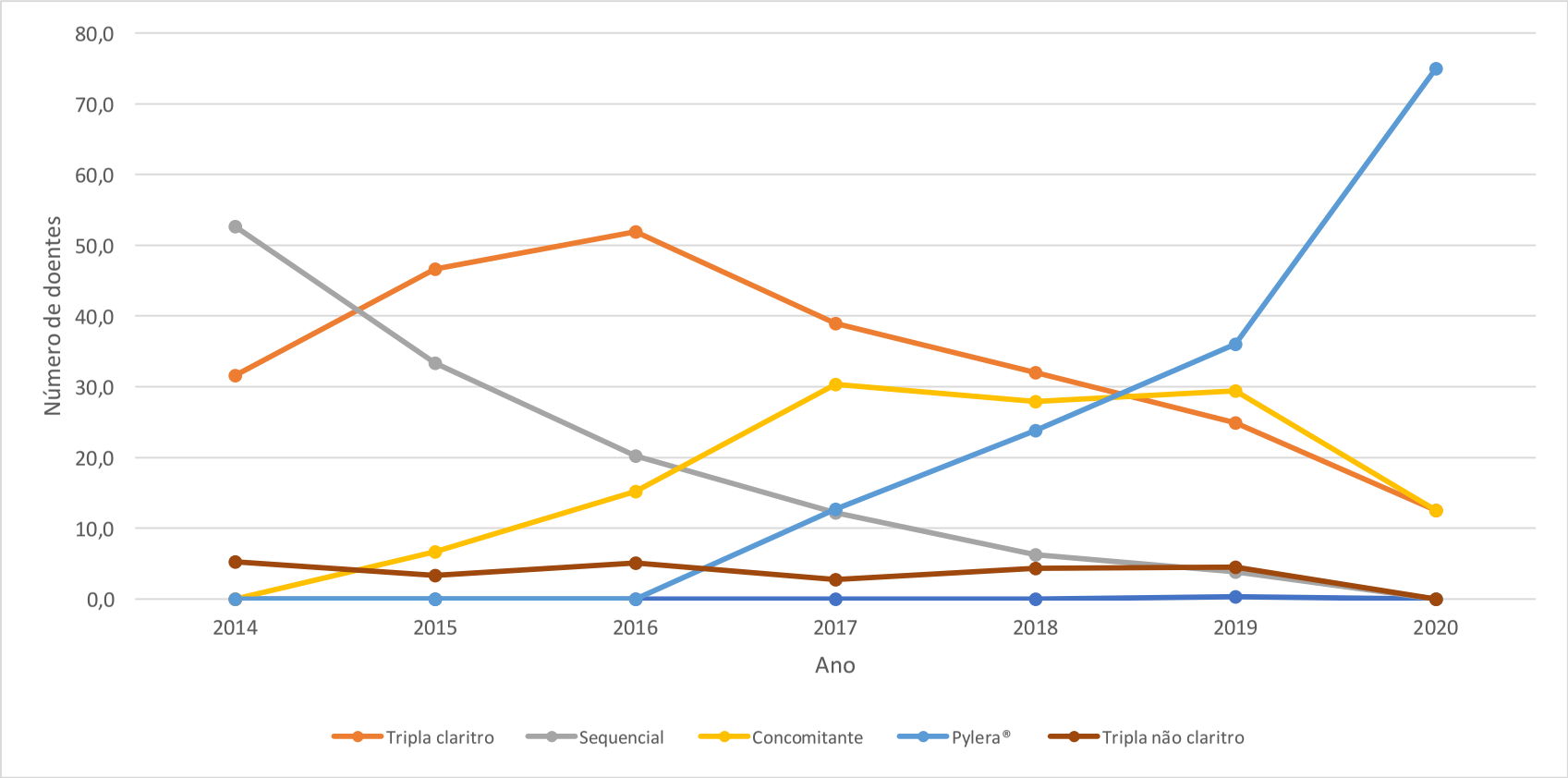


Figura 3 - Avaliação temporal da prescrição dos esquemas de erradicação H. pylori utilizados como 1ª linha

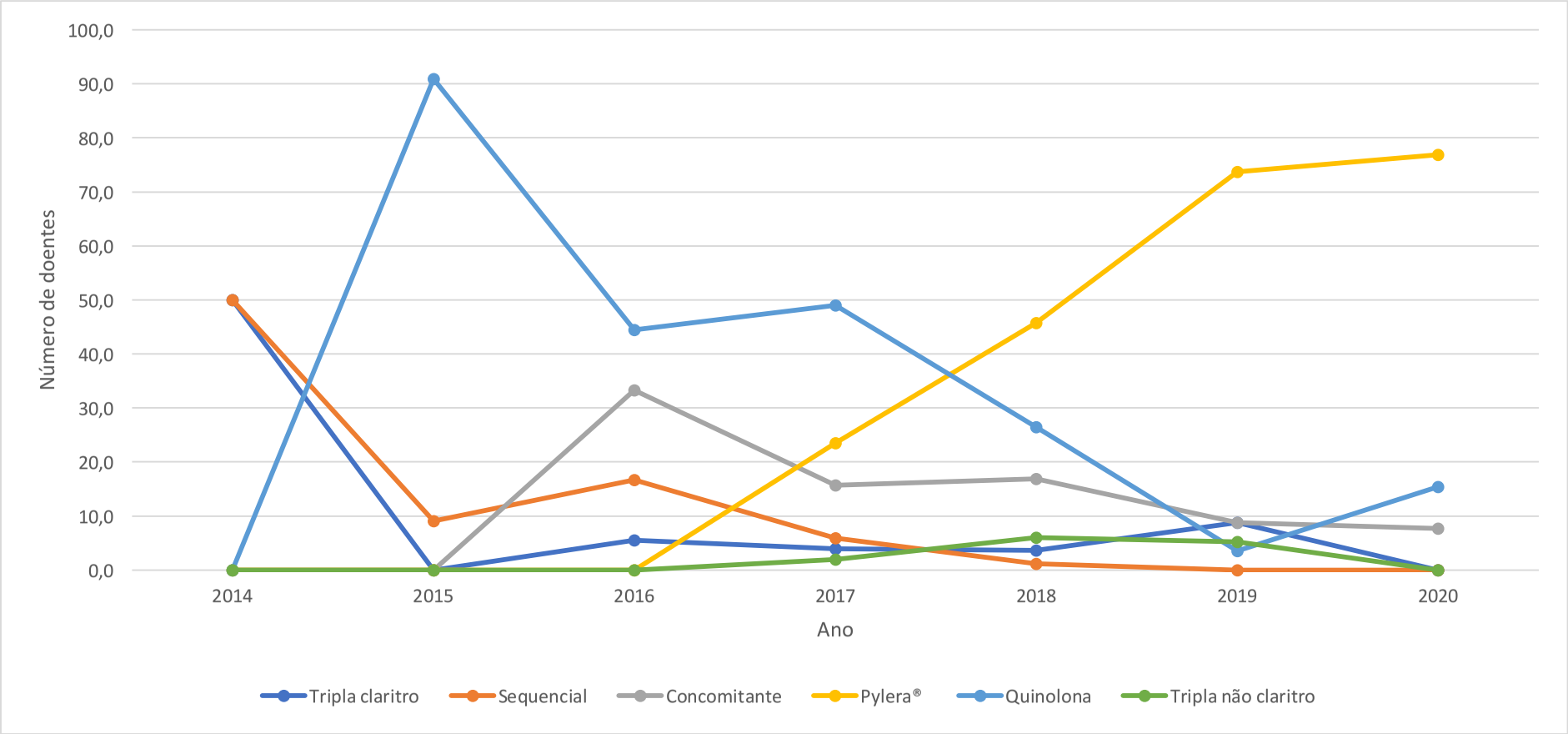


Figura 4- Avaliação temporal da prescrição dos esquemas de erradicação H. pylori utilizados como 2ª linha

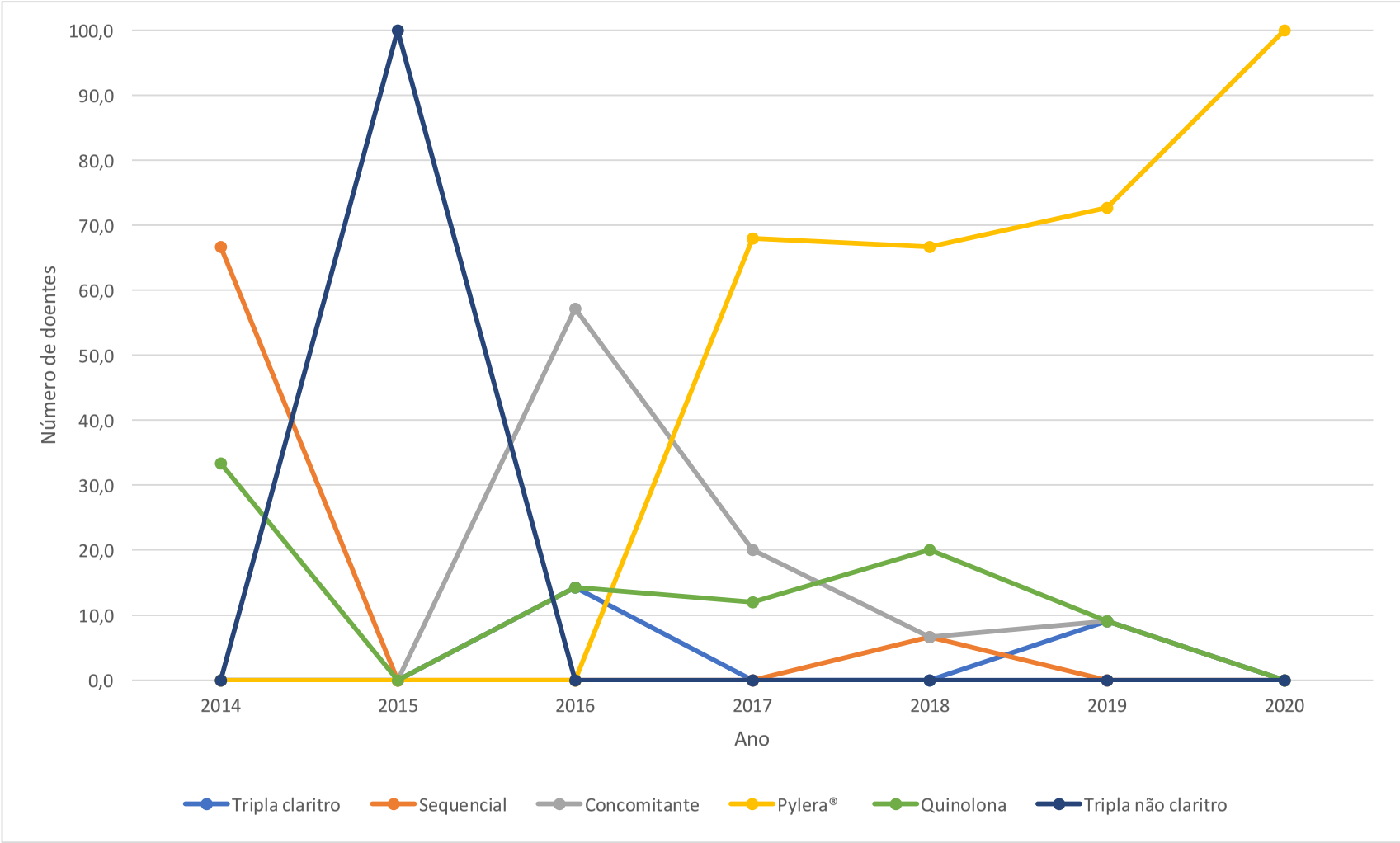


Figura 5 - Avaliação temporal da prescrição dos esquemas de erradicação H. pylori utilizados como 3ª linha