Fernando Marcuz Silva

**Reinfecção pelo *Helicobacter pylori* em pacientes
brasileiros com úlcera péptica, em seguimento de
5 anos**

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências.**

Área de Concentração: Gastroenterologia Clínica

Orientador: Dr. Jaime Natan Eisig

**São Paulo
2009**

Fernando Marcuz Silva

**Reinfecção pelo *Helicobacter pylori* em pacientes
brasileiros com úlcera péptica, em seguimento de
5 anos**

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências.**

Área de Concentração: Gastroenterologia Clínica

Orientador: Dr. Jaime Natan Eisig

**São Paulo
2009**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, Fernando Marcuz

Reinfecção pelo *Helicobacter pylori* em pacientes brasileiros com úlcera
péptica, em seguimento de 5 anos / Fernando Marcuz Silva. -- São Paulo, 2009.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Gastroenterologia.

Área de concentração: Gastroenterologia Clínica.

Orientador: Jaime Natan Eisig.

Descritores: 1.Úlcera péptica/terapia 2.*Helicobacter pylori*/epidemiologia
3.*Helicobacter pylori*/terapia 4.Recidiva 5.Incidência 6.Risco

USP/FM/SBD-181/09

Dedicatória:

A minha esposa Terezinha e aos meus filhos Renata, Rodrigo e Ricardo, fontes permanentes de estímulo para o meu trabalho, apoio solícito as minhas dificuldades e compreensão generosa com os meus erros.

Ao serviço de Clínica Geral e Propedêutica, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, um ambiente feliz para o trabalho, estimulante para pesquisa e desafiador para o ensino, que sempre valoriza seus profissionais, independentemente de sua formação e origem, para muitos, o aprisco das ovelhas desgarradas.

Gratidão

Ao Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da USP, pela oportunidade e infra-estrutura oferecidas.

À Divisão de Gastroenterologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, por me acolher em seu ambulatório e propiciar ambiente de trabalho e pesquisa em especialidade, como a um igual.

Ao meu orientador Dr. Jaime Natan Eisig, um exemplo de chefe de equipe, pesquisador, especialista, profissional em saúde e amigo, sempre presente em todas as etapas deste trabalho, com os méritos de acreditar sempre no sucesso desta empreitada, que foi muito trabalhosa. Seu empenho e disposição superaram barreiras cruciais para a consecução deste trabalho.

Aos meus colegas de ambulatório, Dr. Tomás Navarro e Dr. Ricardo Barbuti, que ombro a ombro me ajudaram e estimularam no dia a dia de um longo tempo de trabalho, são médicos, especialistas e pesquisadores de valor, mas sobretudo amigos

Aos colegas funcionários do Laboratório de Provas Funcionais da Gastroenterologia, Aníbal Ferreira, Maria do Socorro e Cibele Villares, que chefiados pela Dra. Rejane Mattar, de maneira despojada garantiram, a custa de muito esforço, a infra-estrutura para o trabalho durante todo tempo de sua execução.

Aos meus colegas da Endoscopia Digestiva da Gastroenterologia, Dr. Júlio Jovino e Dr. Cláudio Hashimoto, que emprestaram sem reservas o esforço para a qualidade de controle, necessária ao trabalho.

A minha amiga Rosemeire Micheletti, que com seu diligente trabalho no controle de agendamento, consultas, exames e chamamento telefônico tornou significativo o número de observações para esta coorte.

Aos meus colegas de pós-graduação Cristina Guedes, Marcus Zulian e Solange Brícola, que passando pelas mesmas vicissitudes, deram a mão para dissipar os meus medos, mas em especial à Solange, que junto comigo se lançou a esta difícil empreitada, após múltiplos desafios mútuos.

A minha amiga Rosemeire Polydoro, secretária da Clínica Geral, que com todo cuidado evitou que eu maltratasse a Última Flor do Lácio.

Aos meus pacientes, especialmente aos assintomáticos, que pacientemente concordaram, por um longo curso de tempo, em se submeter aos exames e consultas requeridas pelo trabalho. Ensinaaram-me sobre o saber médico, mas principalmente sobre a vida. Espero tê-los, ao menos, ajudado a ganhar mais saúde. Alguns a vida já levou, Deus os tenha; outros já não precisam mais de mim, tomara continuem assim e outros mais ainda estão comigo, satisfação minha de tê-los como clientes amigos.

Agradecimento:

Agradeço a Sigma-Pharma Ltda, empresa farmacêutica que gentilmente cedeu gratuitamente o medicamento Helicopac* (a associação medicamentosa de lansoprazol, amoxicilina e claritromicina) para todos os pacientes deste estudo. Esta associação medicamentosa, acondicionada em envelope calendário, facilitou a adesão dos nossos pacientes ao tratamento de erradicação do *H. pylori*, com certeza um tratamento complexo.

SUMÁRIO

Lista de tabelas	
Lista de figuras	
Lista de siglas	
Resumo	
Summary	
1. Introdução.....	1
1.1 Epidemiologia da infecção pelo <i>H. pylori</i>	1
1.2 A patogênese e a resposta do hospedeiro ao <i>H. pylori</i>	2
1.3 O diagnóstico da infecção pelo <i>H. pylori</i>	3
1.4 O tratamento da infecção pelo <i>H. pylori</i>	4
1.5 Indicações de tratamento da infecção pelo <i>H. pylori</i>	5
1.6 A recorrência e riscos para a infecção pelo <i>H. pylori</i>	6
2. Objetivos.....	9
3. Métodos.....	10
3.1 Desenho do estudo.....	10
3.2 Critérios de inclusão e exclusão.....	10
3.3 Diagnóstico da úlcera e da infecção pelo <i>H. pylori</i>	11
3.4 Genotipagem das cepas.....	12
3.5 Tratamento e controle da erradicação.....	14
3.6 Avaliação dos pacientes.....	15
3.7 Seguimento.....	16
3.8 Análise estatística.....	18
4. Resultados.....	20
5. Discussão.....	29
6. Conclusões.....	35
7. Anexos.....	36
Anexo 1: O meio de Christensen para diagnóstico do <i>H. pylori</i>	36
Anexo 2: Técnicas utilizadas para a genotipagem do <i>H. pylori</i>	37

Anexo 3: Questionário de dispepsia de Leeds em português.....	39
Anexo 4: Classificação social.....	42
Anexo 5: Saneamento, adensamento e animais domésticos no domicílio.....	43
8. Referências.....	44
Apêndice	

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Iniciadores (primers) utilizados na genotipagem.....	13
Tabela 2: Características da população estudada.....	20
Tabela 3: Taxa de reinfecção (pacientes / anos de seguimento).....	21
Tabela 4: Correlação entre reinfecção e riscos.....	23
Tabela 5: Reinfecção e riscos em regressão logística.....	24
Tabela 6: Eficácia de tratamento e retratamento.....	26
Tabela 7: Evolução do sintoma principal.....	27

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma do estudo.....	17
Figura 2: Curva de Kaplan-Mayer para reinfecção.....	22
Figura 3: Curva de tempo para reinfecção por faixa etária.....	25

LISTA DE SIGLAS

ABEP	Associação brasileira de empresas de pesquisa
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EDA	Endoscopia digestiva alta
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
IMC	Índice de massa corpórea
LAC	Lansoprazol, amoxicilina e claritromicina
MALT	Tecido linfóide associado à mucosa
OFT	Omeprazol, furazolidona e tetraciclina
PA	Pressão arterial
PCR	Reação em cadeia da polimerase
pH	Potencial hidrogeniônico
TR	Teste respiratório
TRU	Teste rápido da urease
USP	Universidade de São Paulo

Resumo

Silva, FM. Reinfecção pelo *Helicobacter pylori* em pacientes brasileiros com úlcera péptica, em seguimento de 5 anos [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. 49p.

Introdução: A reinfecção pelo *Helicobacter pylori* em países em desenvolvimento parece ser maior do que nos países desenvolvidos. O retratamento da bactéria e o controle periódico de cura são necessários, quando elevadas taxas de reinfecção são verificadas. O objetivo do trabalho foi determinar a taxa anual de reinfecção, em pacientes brasileiros com úlcera péptica, num seguimento de cinco anos. *Métodos:* Pacientes com úlcera péptica, diagnosticada por endoscopia digestiva alta e infecção pelo *Helicobacter pylori* documentada por histologia, teste da urease, reação em cadeia da polimerase e teste respiratório, foram tratados para erradicação da bactéria. A cura da infecção foi verificada com os mesmos exames, três meses após o término do tratamento. Avaliação clínica e teste respiratório foram realizados aos seis e nove meses. Com um ano de seguimento, endoscopia, exame histológico, teste da urease, reação em cadeia da polimerase e teste respiratório foram novamente realizados. Até o quinto ano de seguimento, foram feitas consultas semestrais e testes respiratórios anuais. Na inclusão dos pacientes e nos reinfectedos foram

estudados 15 diferentes genes da bactéria. *Resultados:* Cento e quarenta e sete pacientes foram seguidos: 19 por um ano, oito por dois anos, quatro por três anos, cinco por quatro anos e 98 por cinco anos, num total de 557 pacientes/ano. Não ocorreu reinfecção no primeiro ano. No segundo ano, dois pacientes se reinfectaram, no terceiro quatro pacientes, no quarto três pacientes e no quinto um paciente, num total de 10 reinfecções. A taxa anual de reinfecção por pacientes/ano foi de 1,8%.

Conclusão: O Brasil, um país em desenvolvimento com alta prevalência da infecção pelo *Helicobacter pylori*, apresenta uma taxa de reinfecção semelhante à dos países desenvolvidos.

Descritores: 1. *ÚLCERA PÉPTICA*/terapia 2. *HELICOBACTER PYLORI* / epidemiologia 3. *HELICOBACTER PYLORI* / terapia 4. *RECIDIVA*

5. *INCIDÊNCIA* 6. *RISCOS*

Summary

Silva. FM. *Helicobacter pylori* reinfection in Brazilian patients with peptic ulcer disease, a five year follow-up [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009, 49p.

Introduction: The *Helicobacter pylori* reinfection rate seems to be higher in developing countries, than in developed ones. If a high reinfection rate is verified, periodical exams and bacterial retreatment would be necessary. The objective of this study was to determine the annual reinfection rate of *Helicobacter pylori*, in Brazilian patients with peptic ulcer disease, in a five year follow-up. *Methods:* Patients, with peptic ulcer disease diagnosed by upper digestive endoscopy and *Helicobacter pylori* infection verified by histological examination, rapid urease test, polymerase chain reaction and urea breath test, were treated for bacterial eradication. The infection cure was determined by the same proceedings, three months after the treatment's end. Clinical evaluation and urea breath test were performed at sixth and ninth months of the follow-up. At one year of the follow-up, upper digestive endoscopy, histological examination, rapid urea test, polymerase chain reaction and urea breath test were repeated. Up to the fifth year of follow-up semester clinical

evaluation and annual urea breath test were performed. All the patients included in the study and all the reinfected patients were tested for fifteen different genes of the *Helicobacter pylori*. *Results:* One hundred and forty-seven patients were followed: nineteen patients for one year, eight patients for two years, four patients for three years, five patients for four years and ninety-eight patients for five years. The total of patients/years follow-up was 557. Reinfection did not occur in the first year of the follow-up. In the second year, two patients became reinfected; in the third year, four patients; in the fourth, three and in the fifth, one patient. The total of reinfected patients was 10. The annual reinfection rate was 1,8%.

Conclusion: Brazil, a developing country, presents a high prevalence of *Helicobacter pylori* infection. Nonetheless, the reinfection rate is similar to the developed countries.

Descriptors: 1. *PEPTIC ULCER DISEASE* / therapy 2. *HELICOBACTER*

PYLORI / epidemiology 3. *HELICOBACTER PYLORI* / therapy

4. *Recurrence* 5. *INCIDENCE* 6. *Risks*

1. INTRODUÇÃO

1.1 A epidemiologia da infecção pelo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)

O *H. pylori* é uma bactéria Gram negativa, espiralada que consegue colonizar a mucosa gástrica do homem e apresenta uma elevada taxa de prevalência, infectando cerca de metade da população mundial (1).

Países em desenvolvimento apresentam uma prevalência mais alta da infecção (50 a 80%), quando comparados aos países desenvolvidos (20 a 40%) (2).

Num mesmo país, a prevalência pode variar em função de aspectos étnicos, sócio-econômicos e sanitários (3).

No Brasil, a prevalência varia de 65% (4) a 85% (5) e embora a infecção apresente maior prevalência nos adultos, este achado se deve possivelmente a um efeito de coorte (6).

A aquisição da infecção ocorre principalmente durante a infância, provavelmente por via oro-oral, entre mãe e criança, mas nos países em desenvolvimento ela pode também ocorrer pela via feco-oral, sendo fatores de risco para esta via as más condições sanitárias e sócio-econômicas (7).

A prevalência da infecção está diminuindo, a despeito de seu tratamento,

principalmente nos países desenvolvidos, devido à melhora nas condições de vida destas populações (8).

1.2 A patogênese e a resposta do hospedeiro ao *H. pylori*

Embora o estômago humano seja hostil às bactérias, o *H. pylori* está altamente adaptado a este meio. Graças a sua capacidade de hidrolisar a uréia e criar um microambiente que o protege do ácido e à motilidade, que lhe permite rápido trânsito pelo muco gástrico, consegue aderir à mucosa e determinar uma baixa resposta imunogênica do hospedeiro, alcançando uma colonização persistente (9).

A maioria das bactérias produz uma citotoxina denominada VacA que agride a mitocôndria das células mucosas e induz apoptose. Ela também apresenta uma ilha de patogenicidade, a *cag*-PAI, constituída por 29 genes, que secreta uma proteína a CagA, que ao penetrar na célula gástrica induz a produção de citocinas celulares (10).

O crônico processo inflamatório decorrente da infecção, na dependência de acometer de maneira predominante o antro gástrico, determina um aumento da produção ácida e pode levar ao surgimento da úlcera duodenal. Quando a inflamação compromete o estômago como um todo pode levar à atrofia gástrica e metaplasia intestinal, com diminuição da produção ácida e um risco aumentado para a úlcera e o câncer gástrico

(11).

A bactéria pode também estimular o crescimento do tecido linfóide associado à mucosa do estômago e predispor raramente ao surgimento do linfoma (12).

Apesar de todo paciente infectado evoluir com gastrite crônica, a maioria não apresenta sintomas (13).

1.3 O diagnóstico da infecção pelo *H. pylori*

A infecção pode ser diagnosticada por métodos não invasivos, como o teste respiratório com uréia marcada, os exames sorológicos e a pesquisa de antígeno nas fezes.

Por meios invasivos, através de endoscopia digestiva, obtendo-se amostras da mucosa gástrica, pode ser utilizado para o diagnóstico o teste rápido da urease, o exame histológico (tratado por diferentes colorações), a cultura e os exames de biologia molecular (14). A cultura, embora seja considerada padrão ouro por alguns autores, é custosa, trabalhosa, exige profissionais e infra-estrutura adequadas e tem sido reservada para os casos de infecção resistente (15). Para estudos epidemiológicos a sorologia é o teste de escolha, exame que não é modificado pelo uso prévio de antibióticos ou inibidores de bomba de prótons, mas que não pode ser usado como controle de cura, já que os títulos de anticorpos caem muito lentamente

no sangue. Para crianças tem sido proposto como mais adequado o exame de pesquisa de antígenos nas fezes.

O genoma da bactéria já foi totalmente sequenciado (16) e hoje é possível por meio dos testes de biologia molecular caracterizar as diferentes cepas da bactéria (17). O Laboratório de Provas Funcionais do Aparelho Digestivo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) também está habilitado para realizar este tipo de estudo (18).

1.4 O tratamento da infecção pelo *H. pylori*

O tratamento da bactéria é complexo, exigindo associação de antibióticos e uso concomitante de supressores ácidos para se alcançar índices adequados de erradicação e mesmo assim cerca de 20% dos pacientes irão demandar retratamentos. Dois fatores são cruciais para o sucesso da erradicação: a resistência da bactéria aos antibióticos e a adesão ao tratamento (19).

Atualmente, para o tratamento inicial, os esquemas que utilizam inibidor de bomba de prótons, claritromicina e amoxicilina ou metronidazol dados duas vezes ao dia por 7 dias são os mais recomendados (20). No entanto, no Brasil, os esquemas que utilizam compostos nitroimidazólicos têm menor eficácia (21, 22), porque em nosso meio a prevalência de bactérias resistentes a estes compostos é alta (23, 24); assim,

de acordo com o II Consenso Brasileiro sobre o *H. pylori*, de 2005, o esquema inicial deve usar a claritromicina e a amoxicilina (25). Para retratamento, um esquema testado em pacientes do HCFMUSP que apresentou alta eficácia (100%, para o primeiro retratamento), utiliza inibidor de bomba de prótons, levofloxacina e furazolidona dados duas vezes ao dia por 7 dias (em publicação), sendo necessário alertar adequadamente o paciente sobre os efeitos adversos da furazolidona (26). O esquema de retratamento que utiliza omeprazol 20mg 1 x dia e furazolidona 200mg e tetraciclina 500mg 3 x ao dia apresentou uma eficácia de 75% (27), quando testado em pacientes do HCFMUP.

Tratamentos individualizados baseados na sensibilidade aos antimicrobianos têm pouco destaque na erradicação do *H. pylori* (28).

Nos casos em que há indicação de controle da erradicação, o teste respiratório com uréia marcada deve ser o exame de eleição, a não ser que haja necessidade de um novo controle endoscópico do caso (29).

1.5 Indicações de tratamento da infecção pelo *H. pylori*

A erradicação da bactéria determina a cura da atividade da gastrite (30), a prevenção de recidiva da úlcera péptica (31), um menor risco do desenvolvimento do câncer gástrico (32) e a regressão de linfoma tipo MALT (33).

O II Consenso Brasileiro sobre o *H. pylori*, de 2005, (25) também preconiza a erradicação da bactéria em outras situações, como por exemplo, no caso de câncer gástrico avançado em que foi realizada uma gastrectomia parcial; em casos de câncer gástrico precoce operado; em pacientes com risco de câncer gástrico e pacientes com gastrite histológica intensa. Porém o documento aponta uma falta de consenso na indicação de erradicação da bactéria para o tratamento sintomático da dispepsia funcional. Na literatura, uma revisão sistemática sugere um pequeno benefício a favor da erradicação da bactéria nesta síndrome (34), porém a qualidade metodológica dos estudos dificulta estimar a real eficácia desta estratégia (35).

1.6 Recorrência e riscos para reinfecção pelo *H. pylori*

Após o tratamento de erradicação da bactéria, é possível a recorrência da infecção (36) e este fenômeno parece ser mais frequente em países em desenvolvimento, do que nos desenvolvidos: em média 12 % ao ano e 1,45% respectivamente (37).

É possível que as más condições sanitárias dos países em desenvolvimento possam ser um determinante importante para a reinfecção, devido à possibilidade de transmissão da bactéria, por exemplo, pela contaminação da água (38).

Também nesses países, o risco de reinfecção pode ser mais alto, porque a transmissão pessoa a pessoa (39) é mais frequente, por exemplo, pelo maior adensamento

familiar, uma característica de populações pobres.

A idade pode também ser um risco de reinfecção, já que pacientes mais jovens parecem ter maior susceptibilidade à aquisição da infecção (40).

O tipo de tratamento utilizado na erradicação da bactéria também pode ser um risco recorrência, porque esquemas de menor eficácia determinam mais frequentemente este fenômeno (41).

A recorrência, dentro do primeiro ano após o tratamento da bactéria, significa provavelmente uma reativação de uma infecção, em que não se obteve a erradicação (42). Após o primeiro ano da erradicação, a repositividade da bactéria está mais frequentemente associada a uma nova infecção, em especial se a característica genotípica da bactéria diferir daquela inicial (43).

No Brasil, estudos realizados sugerem uma alta taxa de recorrência (44-46), porém não está claro se a taxa de reinfecção também é alta, porque alguns deles podem ter incluído casos de recrudescência como reinfecção (47).

A presença de altas taxas de reinfecção poderia tornar discutíveis as indicações de erradicar a bactéria ou ainda exigir exames periódicos para documentar a cura da infecção.

Eisig e colaboradores, em 2006, evidenciaram uma baixa taxa de recorrência, mas não determinaram a taxa anual de reinfecção (48).

São poucos os trabalhos na literatura que estudaram a taxa de reinfecção pelo *H. pylori*, em seguimento prolongado, tanto em países desenvolvidos como nos países em desenvolvimento (37).

2. OBJETIVOS

Como objetivo principal, este trabalho determinou a taxa anual de reinfecção, para pacientes com úlcera péptica erradicados da infecção pelo *H. pylori*, num seguimento por cinco anos.

Como objetivos secundários, o estudo também:

- determinou a eficácia de erradicação para o tratamento inicial com o esquema lansoprazol, amoxicilina e claritromicina e o de retratamento com omeprazol, furazolidona e tetraciclina;
- acompanhou a evolução sintomática dos pacientes curados da doença ulcerosa péptica associada à infecção pelo *H. pylori*;
- verificou os riscos para a reinfecção pela bactéria.

3. MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, em sessão de 10.07.02, protocolo de pesquisa no. 475/02 (apêndice 1), bem como o termo de consentimento livre e esclarecido (apêndice 2), que foi redigido obedecendo às normas do Conselho Nacional de Saúde.

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo longitudinal prospectivo com duração de cinco anos, para determinar ao longo do tempo, como evento principal, a reinfecção pelo *H. pylori*.

3.2 Critérios de inclusão e exclusão

Para a inclusão, pacientes do ambulatório de Gastroenterologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, portadores de úlcera péptica e infectados pelo *H. pylori*, foram convidados a participar do estudo, por meio de anuência ao termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram critérios de exclusão:

- ter idade menor de 16 anos ou maior de 85 anos,
- presença de esofagite erosiva, úlceras pépticas complicadas ou cirurgia

gástrica prévia,

- gravidez ou amamentação,
- uso prévio de macrolídeos,
- tratamento prévio para o *H. pylori*,
- uso de antiinflamatórios, inclusive em baixa dosagem,
- uso de antibióticos nas 4 semanas que precediam a inclusão no estudo.

Foram também excluídos do estudo os pacientes portadores de doenças crônicas descompensadas, usuários de drogas ilícitas e de álcool e pacientes portadores de depressão ou ansiedade graves.

3.3 Diagnóstico da úlcera e da infecção pelo *H. pylori*

O diagnóstico da doença ulcerosa péptica foi feito por endoscopia digestiva alta (EDA) realizada por endoscopistas predeterminados, do corpo de experimentados profissionais do Departamento de Gastroenterologia do HCFMUSP, utilizando-se um videoendoscópio. Durante o exame foram retirados 2 fragmentos da mucosa antral e 2 fragmentos da mucosa de corpo para a realização de exame histológico, para o teste rápido da urease (TRU) e para a pesquisa da bactéria pela reação em cadeia da polimerase (PCR).

Utilizou-se a classificação de Sakita (49) para se determinar a atividade da úlcera e a

classificação de Sidney (50) para a graduação da gastrite e o exame histológico foi realizado, a partir das amostras da mucosa de antro e corpo do estômago, coradas pelo método de Hematoxilina-Eosina e pelo Giemsa, por patologista com treinamento em doenças gastrintestinais do serviço de Patologia do HCFMUSP.

O TRU, no laboratório do HCFMUSP, utiliza o meio de Christensen (anexo 1), um método simples e barato para o diagnóstico da bactéria (51).

O PCR, utilizando iniciadores (*primers*) espécie-específicos para o *H. pylori*, foi realizado em amostras da mucosa de corpo e antro do estomago em técnica padronizada (18).

O teste respiratório com uréia marcada (TR), pelo Carbono 14, foi executado segundo técnica validada (52).

3.4 Genotipagem das cepas

Quando da inclusão dos pacientes no estudo, nas cepas do *H. pylori*, isoladas a partir dos fragmentos de corpo e antro da mucosa gástrica, foram pesquisados por PCR os genes: *vacA* (os alelos: *s1a*, *s1b*, *s2*, *m1*, *m2*), *cagA2*, *cagA3*, *cagE*, *cagM*, *cagT*, *tnpA*, *tnpB*, *babA2*, promotor do gene *cagA* (AP*cag*) e LEC (terminal esquerdo da região *cagII* da *cagPAI*) segundo técnica adotada pelo serviço (53). Para os pacientes que apresentaram reinfecção, a genotipagem foi novamente realizada para os

mesmos genes. A sequência de iniciadores (*primers*) utilizados está na tabela 1. A

técnica da genotipagem é apresentada no anexo 2.

Tabela 1: Iniciadores (*primers*) utilizados na genotipagem

Região	Nome	Sequência iniciadora	Tamanho	Locação
<i>cagM</i>	Cag 5*	5'-ACAAATACAAAAAGAAAAAGAGGC-3'	586 bp	8,022-8,046
	Cag 6*	5'-ATTTTTCACAAGTTAGAAAAAGCC-3'		8,608-8,584
<i>tnpA</i>	Cag10*	5'-ATCAGTCCAAAAAGTTTTTCTTTCC-3'	344 bp	4,280-4,305
	Cag 11*	5'-TAAGGGGGTATATTTCAACCAACCG-3'		4,614-4,590
<i>tnpB</i>	Cag 8*	5'-CGCTCTCCCTAAATTCAAAGAGGGC-3'	569 bp	5,080-5,104
	Cag9*	5'-AGCTAGGGAAAAATCTGTCTATGCC-3'		5,657-5,633
<i>cagE</i>	CagE-F1*	5'-GCGATTGTTATTGTGCTTGTA-3'	329 bp	16,891-16,870
	CagE-R1*	5'-GAAGTGGTTAAAAATCAATGCCCC-3'		16,563-16,587
<i>cagT</i>	CagT-F1*	5'-CCATGTTTATACGCCTGTGT-3'	301 bp	442-461
	CagT-R1*	5'-CATCACCACACCCTTTTGAT-3'		723-742
<i>cagA3</i>	CagA-F1¶	5'-AACAGGACAAGTAGCTAGCC-3'	701 bp	2,700-2,719
	CagA-R1¶	5'-TATTAATGCGTGTGTGGCTG-3'		3,400-3,381
<i>cagA2</i>	CAG-1‡	5'-AGACAACTTGAGCGAGAAAG-3'	320 bp	1,764-1783
	CAG-2‡	5'-TATTGGGATTCTTGAGGCG-3'		2,064-2083
<i>Apcag</i>	CagA -R2¶	5'-CTGCAAAAGATTGTTTGGCAGA-3'	730 bp	505-484
	AP-F1*	5'-GTGGGT AAAAAT GTG AAT CG-3'		18,738-18,757
LEC	LEC-F1§	5'-ACATTTTGGCTAAATAAACGCTG-3'	320-550 bp	3,920-3,942
	LEC-R1§	5'-TCTCCATGTTGCCATTATGCT-3'		4,303-4,283

3.5 Tratamento e controle da erradicação

Todos os pacientes foram inicialmente tratados com o esquema lansoprazol 30mg, claritromicina 500mg e amoxicilina 1000mg 2 vezes ao dia por 7 dias (LAC). Ao final do uso da medicação os pacientes foram avaliados clinicamente e a aderência ao tratamento foi verificada pela contagem dos comprimidos usados.

A identificação e quantificação dos efeitos adversos foram determinadas por questionário padronizado.

Doze semanas após o final do tratamento, os pacientes foram submetidos aos mesmos testes diagnósticos realizados na inclusão: TR e EDA, com exame histológico, TRU, PCR e genotipagem quando a identificação da bactéria foi positiva. Neste período foi permitido o uso de antiácido e procinéticos para os pacientes sintomáticos. Foram considerados erradicados da infecção os pacientes que apresentaram todos os exames negativos para a bactéria.

Os pacientes, que não alcançaram a erradicação com o tratamento inicial, foram submetidos a re-tratamento com o esquema: Omeprazol 20mg 1 vez ao dia, furazolidona 200mg e tetraciclina 500mg 3 vezes ao dia por 7 dias (OFT). Ao final do uso dos medicamentos, estes pacientes foram novamente avaliados para adesão ao tratamento e verificação dos efeitos adversos. Doze semanas após o retratamento, foi

feito novo controle de erradicação com TR e EDA com exame histológico, TRU, PCR e genotipagem quando presente o *H. pylori*.

Os pacientes que apresentaram todos os exames negativos para a bactéria foram considerados erradicados da infecção e re-incluídos no seguimento. Os pacientes que não conseguiram erradicar a bactéria foram excluídos do estudo, assim como os que não compareceram para os exames de controle ou aqueles que tomaram irregularmente a medicação.

3.6 Avaliação dos pacientes

Os pacientes incluídos no estudo foram avaliados pela aplicação do questionário de dispepsia de Leeds (54) validado em português, segundo versão apresentada no anexo3.

O questionário se baseia em parte nos conceitos de dispepsia do consenso de Roma II (55) e permite tanto a caracterização, como a determinação da intensidade dos sintomas pépticos. Trabalha com 7 sintomas pépticos e gradua a intensidade da dispepsia em muito leve, leve, moderada e intensa. O paciente é quem determina qual é o sintoma principal e acusa a especificidade péptica, quando presente o sintoma dor ou equivalente doloroso.

Os pacientes foram também submetidos ao exame físico geral com determinação de

peso, índice de massa corpórea (IMC), pressão arterial (PA) e frequência de pulso e a um exame físico especial sumário e direcionado.

A classificação sócio-econômica dos pacientes, medida pela renda familiar mensal (anexo 4), foi obtida de acordo com a técnica de quantificação dos bens de consumo e serviços e do nível educacional do chefe de família, proposta pela ABEP (56). Este instrumento evidencia uma classificação de renda que é determinada para diversas capitais do Brasil, além da grande São Paulo.

A condição sanitária foi avaliada pela presença ou ausência de água tratada e rede de esgoto no domicílio.

A presença de animais domésticos no domicílio e o tipo de animal presente, também foram verificados (anexo 5).

3.7 Seguimento

Até 12 meses de seguimento, os pacientes foram submetidos à avaliação clínica e ao TR aos 6 e 9 meses. Com 12 meses de seguimento, os pacientes fizeram novos controles com avaliação clínica, TR e nova EDA com pesquisa do *H. pylori* pelo TRU, exame histológico e PCR em amostras de mucosa do corpo e antro. Após o primeiro ano de seguimento, os pacientes realizaram avaliação clínica semestral e foram submetidos ao teste respiratório anualmente até completar cinco anos de

seguimento. (Fluxograma na Figura 1).

Figura 1: Fluxograma do estudo

Pacientes que apresentaram a qualquer tempo sintomatologia péptica sugestiva de recidiva ulcerosa foram submetidos à avaliação clínica, TR e EDA com pesquisa de *H. pylori* pelo exame histológico, TRU e PCR. Aqueles que, mesmo assintomáticos, apresentaram o TR positivo também foram submetidos à EDA e à determinação do TRU, exame histológico e PCR. Se o *H. pylori* fosse identificado, a genotipagem foi novamente realizada. Os que apresentaram positividade para a bactéria foram

excluídos do estudo.

Os pacientes que apresentaram esofagite erosiva no controle endoscópico aos 12 meses de seguimento foram medicados com omeprazol em uso crônico. Aqueles que referiram sintomas dispépticos intensos e que à endoscopia digestiva alta não apresentavam evidência de atividade ulcerosa, com os testes de identificação do *H. pylori* negativos, foram medicados com omeprazol e antidepressivos (amitriptilina ou sertralina) em uso crônico. Para os que estavam em uso de omeprazol, a medicação foi suspensa dez dias antes da realização do TR ou da EDA e nesse período foram mantidos com antiácidos e procinéticos.

3.8 Análise estatística

O tamanho da amostra foi determinado com a expectativa de um índice de erradicação da bactéria de 80%, um índice de retratamento de 75%, uma perda de 25% dos pacientes e um índice total de reinfecção de 6%.

Com auxílio do programa estatístico SPSS versão 10.0, na análise descritiva foram calculadas a média, a mediana, o desvio padrão mínimo e máximo para as variáveis contínuas; e a frequência e percentual para variáveis categóricas. Para comparar a ocorrência de reinfecção com a idade, saneamento, adensamento familiar e classe sócio-econômica foram utilizados o teste Exato de Fisher ou teste do Qui-quadrado.

Para verificar os fatores que pudessem influenciar a ocorrência de reinfecção foi utilizado o método de seleção de Forward e Backward para regressão logística.

A curva de tempo para determinar o percentual de pacientes livres de reinfecção foi estimada pelo método de Kaplan-Meier.

Foi adotado um nível de significância de 5% ($p \leq 0.05$).

As taxas de erradicação foram calculadas com a determinação de um intervalo de confiança de 95%.

4. RESULTADOS

Cento e cinquenta e nove pacientes foram incluídos no estudo. As características desta população são mostradas na tabela 2.

Tabela 2. – Características da população estudada

idade (anos)	média	46,7
	mediana	46
	intervalo	17 - 82
sexo	feminino	98 (62%)
tabagismo		51 (34%)
tipo de úlcera	duodenal	114 (72%)
	gástrica	27 (17%)
	gástrica + duodenal	17 (11%)
atividade da úlcera	Sakita A	31(19%)
	Sakita H	24 (15%)
	Sakita S	104 (66%)
rendimento familiar (mensal)	classe C (até 927,00 reais)	70 (44%)
	classe D (até 424,00 reais)	69 (43%)
condição sanitária	água tratada + rede de esgoto	158 (99%)
adensamento familiar	até 2 no quarto	153 (96%)
animais no domicílio	ausente	73 (46%)
	cão	61 (38%)
	gato	20 (13%)
CagA	positivo	108 (77%)
VacA	<i>m1s1b</i>	81 (51%)
	<i>m2s2</i>	16 (10%)
	<i>m1s1a</i>	3 (2%)

Foram excluídos do estudo três pacientes que tomaram irregularmente a medicação e três que não obtiveram erradicação. Seis não realizaram os controles de tratamento e, assim, estiveram disponíveis para o seguimento 147 pacientes. Com 12 meses de seguimento, não houve nenhum caso de recorrência da infecção e 128 pacientes

foram avaliados. Os que apresentaram os testes de identificação da bactéria negativos no controle de erradicação e no de retratamento, três meses após o término do uso dos medicamentos, também apresentaram estes testes negativos ao final de 12 meses de seguimento.

No segundo ano de seguimento ocorreram dois casos de reinfecção, para 115 pacientes avaliados. No terceiro ano, quatro casos para 107 pacientes, no quarto ano, três casos e no quinto ano, um caso. Os resultados expressos em pacientes/ano de seguimento, com a taxa anual de reinfecção por paciente/ano de seguimento são apresentados na tabela 3.

Tabela 3: Taxa de reinfecção (pacientes/anos de seguimento)

	pacientes	pacientes/ano	reinfecção
incluídos	159		
curados	147		
seguimento de 1 ano	19	19	0
seguimento de 2 anos	8	16	2
seguimento de 3 anos	4	12	4
seguimento de 4 anos	5	20	3
seguimento de 5 anos	98	490	1
total de pacientes/anos de seguimento		557	10
Taxa anual de reinfecção (pacientes/anos de seguimento)			1,8%

. A curva de tempo para a ocorrência de reinfecção está apresentada na figura 2.

Figura 2: Curva de Kaplan-Mayer para reinfecção

Na inclusão dos pacientes no estudo, a determinação genotípica do *H. pylori* estudada por 15 genes foi possível ser obtida em 139 pacientes. Nos que se reinfetaram, em um único caso não se conseguiu a genotipagem (uma paciente que se reinfetou no terceiro ano de seguimento). A comparação entre as cepas iniciais e as de reinfecção mostrou que estas eram diferentes em todos os casos.

A correlação entre os riscos e reinfecção pelo método do teste exato de Fisher,

apresentada na tabela 4, confirma que não há relação significativa entre eles.

Tabela 4: Correlação entre reinfecção e riscos

Faixa etária	Reinfecção		Total
	Não	Sim	
≤ 45 anos	45 (44,1%)	6 (60%)	51 (45,5%)
> 45 anos	57 (55,9%)	4 (40%)	61 (54,5%)
Total	102	10	112

Teste Exato de Fisher: p-valor = 0,5079

Condição sanitária	Reinfecção		Total
	Não	Sim	
Com Água tratada e rede de esgoto	92 (90,2%)	8 (80%)	100 (89,3%)
Sem água tratada e rede de esgoto	10 (9,8%)	2 (20%)	12 (10,7%)
Total	102	10	112

Teste Exato de Fisher: p-valor = 0,2908

Adensamento	Reinfecção		Total
	Não	Sim	
Até 2 no cômodo	6 (5,9%)	0 (0%)	6 (5,4%)
Mais de 2 no cômodo	96 (94,1%)	10 (100%)	106 (94,6%)
Total	102	10	112

Teste Exato de Fisher: p-valor = 1,0000

Classe Social	Reinfecção		Total
	Não	Sim	
ABC	51 (50%)	5 (50%)	56 (50%)
DE	51 (50%)	5 (50%)	56 (50%)
Total	102	10	112

Teste Qui-Quadrado: p-valor = 1,0000

Animais	Reinfecção		Total
	Não	Sim	
Ausente	46 (45,1%)	4 (40%)	50 (44,6%)
Presente	56 (54,9%)	6 (60%)	62 (55,4%)
Total	102	10	112

Teste Exato de Fisher: p-valor = 1,0000

O estudo dos possíveis fatores de risco: idade, condição sanitária, adensamento, condição econômica e presença de animais domésticos no domicílio utilizando-se a regressão logística não apresentou relação estatisticamente significativa com a reinfeção (tabela 5).

Tabela 5. Reinfeção e riscos em regressão logística

Variáveis	Estimativa	p-valor	OR	95% CI
Idade (>45 x ≤45) anos	-0,64	0,3421	0,53	[0,14; 1,98]
Sanitarismo (com x sem água tratada)	0,83	0,3316	2,30	[0,43; 12,36]
Adensamento (até 2 x > 2 no quarto)	18,94	0,9991	1,41	[0,07; 26,92]
Classes de Renda (ABC x DE)	0,00	1,0000	1,00	[0,27; 3,67]
Animais domésticos (presente x ausente)	0,21	0,7573	1,23	[0,33; 4,63]

Comparando os pacientes agrupados em faixas etárias como mais jovens e mais velhos, utilizando-se um corte em 45 anos, não há correlação significativa entre reinfeção e um menor risco para os mais velhos, comparado aos mais jovens (figura 3).

Figura 3: Curva de tempo para reinfecção por faixa etária

Dezesseis pacientes que utilizaram o regime LAC não alcançaram erradicação e foram submetidos ao retratamento com o regime OFT. As taxas de erradicação com o esquema LAC e as de retratamento com o esquema OFT são mostradas na tabela 6.

Os efeitos adversos para o esquema LAC foram intensos para três pacientes, em 156 estudados (1,3%) e moderados para 34 (21,4%). O sintoma mais frequente foi o de diarreia. Efeitos adversos intensos foram referidos por três pacientes dos 16 tratados com o esquema OFT (18%). A náusea foi o sintoma mais frequente e nenhum dos pacientes tratados com o esquema OFT deixou de tomar adequadamente a

medicação.

Tabela 6. – Eficácia de tratamento e retratamento

Tratamento:

Lansoprazol 30mg + Amoxicilina 1000mg + Claritromicina 500mg 2 x dia por 7 dias

por protocolo: **134/150** **89% (CI 95%: 84-94%)**

por ITT: **134/159** **84% (CI 95%: 78-90%)**

Retratamento:

Omeprazol 20mg 1x dia, tetraciclina 500mg + furazolidona 200mg 3 x dia por 7 dias

por protocolo e por ITT: **13/16** **81% (CI 95%: 60-100%)**

Tratamento + Retratamento:

por protocolo: **147/150** **98% (CI 95%: 96-100%)**

por ITT: **147/159** **93% (CI 95%: 88-96%)**

Um único paciente no controle de erradicação realizado 12 semanas após o tratamento com o esquema LAC apresentava úlcera em cicatrização. Ele estava assintomático e com a bactéria erradicada. Tratava-se de um caso que a endoscopia inicial mostrou uma úlcera gástrica gigante (2 cm de diâmetro) em fase A1 de atividade.

A ausência de sintomas dispépticos, graduados pelo questionário de dispepsia de Leeds, quando avaliada aos 12 meses de seguimento, mostrava um aumento estatisticamente significativo com relação à inicial ($p = 0.05$), embora mais da

metade dos pacientes (56%) continuassem com sintomas dispépticos (tabela 7).

Tabela 7: Evolução do sintoma principal

Sintoma	pré-tratamento	12 meses após	p
Ausente	4/159 (2,5%)	56/128 (44%)	0,05
Epigastralgia	138/159 (87%)	26/128 (20%)	0,12
Refluxo	12/159 (7,5%)	34/128 (27%)	0,14
Dismotilidade	4/159 (2,5%)	10/128 (7,5%)	0,07
Inespecífico	1/159 (0,5%)	2/128 (1,5%)	0,87

Enquanto o sintoma epigastralgia reduziu em frequência, o sintoma refluxo aumentou (7,5% para 27%, com $p = 0.14$).

Aos 12 meses de seguimento, 28 pacientes dos 128 examinados apresentaram esofagite erosiva, na endoscopia digestiva: 24 casos classificados como grau A de Los Angeles e 4 como grau B. A atividade da gastrite, determinada pela presença de infiltrado neutrofílico no exame histológico de amostras da mucosa de corpo e antro gástricos, estava ausente em todos os casos.

Dos 10 casos de reinfecção, três apresentaram sintomas clínicos, com úlcera péptica ativa.

Três pacientes apresentaram sintomas sugestivos de recidiva ulcerosa, com TR

negativo. Todos tinham a úlcera cicatrizada e TRU, PCR e histologia negativa para infecção pelo *H. pylori*. Dois deles preenchiam critérios para ansiedade e um para depressão.

Dois casos durante o seguimento apresentaram transitoriamente o TR falso-positivo.

5. DISCUSSÃO

Neste estudo não houve recorrência da infecção pelo *H. pylori* nos primeiros 12 meses de seguimento. Com isso, não ocorreu possibilidade de se confundir casos de recrudescência com reinfecção. Além disso, dos 10 casos com reinfecção, em 9 deles foi possível a comparação genotípica das cepas iniciais com as de reinfecção e se verificou que em todos os casos elas eram diferentes. Como os controles de erradicação foram realizados três meses após o término de uso dos medicamentos e outros controles realizados aos 6, 9 e 12 meses, reafirmaram estes achados, a ausência de recrudescência observada, confirma dados da literatura (57).

Pelos dados obtidos, pode-se inferir que o controle de tratamento da infecção, quando realizado três meses após o uso dos medicamentos, determina com mais precisão a sua cura, o que também tem respaldo na literatura (58).

A taxa anual de reinfecção observada no estudo (1,8%) é baixa, semelhante à verificada em países desenvolvidos (36, 37).

A reinfecção depende, em parte, de fatores similares àqueles da aquisição da infecção. Eles estão presentes na infância, como ocorre com a transmissão oro - oral, evidenciada em vários países, como o Japão (59), Alemanha (60), Inglaterra (61) e

mesmo no Brasil (62). Porém, é possível que estes fatores estejam ausentes na idade adulta e assim os índices de aquisição da infecção podem ser diferentes dos de reinfecção, mesmo nos países em desenvolvimento.

É fato verificado, que nem sempre uma alta prevalência de infecção determina uma alta taxa de reinfecção. Assim, na China em uma região cuja prevalência é de 56%, observou-se uma taxa anual de reinfecção de 1,08% (63). Na África, na cidade do Cabo, com uma prevalência de 60 a 90%, a reinfecção é de 0,07% ao ano (64). No Japão, com prevalência de 70 a 80%, a taxa de reinfecção é de 2,0% ao ano (65).

As crianças de países em desenvolvimento podem se contaminar com o *H. pylori* com mais facilidade e mais precocemente a partir do ambiente (66), mas esta contaminação pode não ocorrer nos adultos, por causa de mudança nos hábitos de higiene.

É verdade, que a infecção pelo *H. pylori* é um marcador de pobreza entre os diferentes países, assim na Suécia a prevalência da infecção é de 25%, enquanto que na Etiópia alcança 100% (67). É provável que este fenômeno possa também ocorrer num mesmo país, dependendo da população estudada. No Brasil, em São Paulo, uma cidade rica, a prevalência da infecção é 65% (4), mas na zona rural de Nossa Senhora do Livramento, uma cidade pobre do Mato Grosso, é de 85% (5). Assim, com taxas

de prevalência diferentes, as de reinfecção também poderiam ser diferentes num mesmo país.

As mudanças nas condições sociais e sanitárias ocorridas ao longo do tempo, numa mesma região, podem mudar a prevalência da infecção, como documentado no Japão (68) e na Rússia (69) e este fenômeno poderia ocorrer também com a taxa de reinfecção. No Brasil, na zona urbana, embora a condição econômica da população não tenha mudado muito nas últimas décadas, as condições sanitárias mudaram acentuadamente. Atualmente, na região urbana, a água tratada está disponível para 90% da população e a rede de esgoto para 56%, quando há 37 anos atrás estava para 60% e 22%, respectivamente(70), esta situação também poderia explicar para a população estudada (que mora na grande São Paulo), o baixo índice de reinfecção verificado.

A erradicação do *H. pylori* utilizando o esquema LAC, associado ao retratamento com o esquema OFT mostrou alta eficácia, nesta coorte. Assim não seria esperado risco de reinfecção por uso de esquema de tratamento de baixa eficácia e se isso acontecesse, seria esperada a ocorrência de recrudescência, o que também não se verificou. Diversos trabalhos mostram no Brasil uma baixa resistência do *H. pylori* à claritromicina e à furazolidona (23, 24, 71-74); deste modo pode-se esperar alta

eficácia de erradicação para esquemas que utilizam claritromicina e furazolidona e consequentemente um baixo risco de recrudescência da infecção.

Para uma mesma coorte de pacientes, a taxa de erradicação alcançada com o regime LAC, seguido pelo regime OFT, quando do insucesso do tratamento, é elevada. Por isso, esta estratégia, em que pese a ocorrência de efeitos adversos com regime OFT, pode ser recomendada para a abordagem do *H. pylori* em países em desenvolvimento. Nestes países as cepas da bactéria são resistentes aos compostos nitroimidazólicos, os recursos públicos são escassos e a população infectada é muito alta.

O trabalho também evidenciou que somente em casos excepcionais a erradicação da bactéria com um regime de tratamento por sete dias, sem uso adicional de anti-secretores, não obtém a cicatrização da úlcera péptica, como também foi verificado por Gisbert & Pajares (75).

Quanto à sintomatologia péptica, o estudo mostrou que os pacientes curados da doença ulcerosa, podem persistir com sintomas. A intensidade dos sintomas diminuiu de forma significativa e o tipo de sintoma principal mudou (tabela 7), porém mais de 50% dos pacientes se manteve sintomática. O sintoma de refluxo aumentou após a cura da doença ulcerosa (de 7,5% para 27%) e mesmo com a exclusão de pacientes

com portadores de esofagite erosiva, um ano após a cura da doença ulcerosa, o controle endoscópico mostrou 28 casos (22%) de esofagite erosiva. Embora este número não alcance significado estatístico é possível que a doença de refluxo apresentada por eles coexistisse com a doença ulcerosa, como já apontado por McColl e colaboradores (76).

É interessante também o achado, que mesmo se excluindo os casos de depressão ou ansiedade, essas doenças se apresentaram posteriormente como significante para alguns pacientes e nessa situação a presença de sintomas pépticos, mesmo se intensos, podem não significar recidiva ulcerosa ou reinfecção pelo *H. pylori*. A importância dos distúrbios de ansiedade e depressão para a gênese de sintomas pépticos é significativa e controversa (77, 78). Assim, é desafiador estudar a evolução dos sintomas pépticos em pacientes curados de uma doença péptica por excelência: a doença ulcerosa péptica.

O estudo mostrou também, que parte dos casos de reinfecção pelo *H. pylori* pode ocorrer sem ativação da doença ulcerosa péptica ou mesmo de modo assintomático, em concordância com nosso trabalho prévio (48).

Alta prevalência da infecção, pobreza, más condições sanitárias, grande adensamento familiar, esquemas de erradicação de baixa eficácia, contaminação de familiares,

populações mais jovens e até mesmo a contaminação dos endoscópios (79) parecem ser risco para a reinfecção. Mas a faixa etária da população e a presença de animais no domicílio não se mostraram ser risco para a reinfecção, neste estudo.

A população do nosso estudo é homogênea em relação às condições sanitárias, adensamento familiar e renda familiar mensal, que está um pouco abaixo da distribuição observada para a cidade de São Paulo (56). Assim, neste estudo, é difícil observar o impacto desses determinantes na ocorrência da reinfecção.

São necessários novos estudos, preferencialmente multicêntricos, para determinar se a reinfecção pelo *H. pylori* em outras regiões brasileiras, com diferentes condições sanitárias, econômicas e de adensamento da grande São Paulo, poderia ter como riscos, estas características.

6. CONCLUSÕES

Para uma coorte de pacientes portadores de úlcera péptica que foram curados da infecção, acompanhada por 5 anos, com um total de 577 paciente/ano de seguimento, a taxa anual de reinfecção foi de 1,8%.

O esquema de erradicação que associa lansoprazol, amoxicilina e claritromicina por 7 dias apresenta alta eficácia na erradicação do *H. pylori* e quando do insucesso deste tratamento, o uso do esquema omeprazol, furazolidona e tetraciclina, ministrado também por 7 dias, proporciona grande eficácia de retratamento.

Para grande parte dos pacientes ulcerosos, a cura da doença não significa o desaparecimento dos sintomas pépticos.

A condição econômica, a sanitária, o adensamento familiar, a idade dos pacientes e a presença de animais no domicílio, não mostraram ser risco de reinfecção pelo *H. pylori*.

7. ANEXOS:

Anexo 1: O meio de Christensen para diagnóstico do *H. pylori*

Estrato de levedura	0,100g
Fosfato de sódio dibásico	0,095g
Fosfato de Potássio monobásico	0,091g
Uréia	20,000g
Fenol vermelho	0,010g
Água destilada	1,000l
Ajuste de pH	6,9

Anexo 2: Técnicas utilizadas para a genotipagem do *H. pylori*

Genes *cagM*, *tnpB* e *cagA3*

- Desnaturação inicial a 94° C por 5 minutos para destruição de proteínas contaminando o extrato de DNA.
- 40 ciclos a 94°C para abrir a dupla fita de DNA por 30 segundos/ anelamento dos *primers* a 52°C por 30 segundos e extensão das novas fitas de DNA a 72°C por 30 segundos.
- Extensão final das novas fitas de DNA à 72°C por 7 minutos, e a 4 °C ∞ para conservar os produtos de PCR até o desligamento do termociclador.

Gene *cagA2*

- Desnaturação inicial a 94° C por 5 minutos para destruição de proteínas contaminando o extrato de DNA.
- 27 ciclos a 94°C para abrir a dupla fita de DNA por 30 segundos/ anelamento dos *primers* a 53°C por 30 segundos e extensão das novas fitas de DNA a 72°C por 30 segundos.
- Extensão final das novas fitas de DNA à 72°C por 7 minutos, e a 4 °C ∞ para conservar os produtos de PCR até o desligamento do termociclador.

Genes *tnpA*, *cagE*, promotor do *cagA* e extremo esquerdo da região *cagII* (LEC)

- Desnaturação inicial a 94° C por 5 minutos para destruição de proteínas contaminando o extrato de DNA.
- 40 ciclos a 94°C para abrir a dupla fita de DNA por 30 segundos/ anelamento dos *primers* a 55°C por 30 segundos e extensão das novas fitas de DNA a 72°C por 30 segundos.
- Extensão final das novas fitas de DNA à 72°C por 7 minutos, e a 4 °C ∞ para conservar os produtos de PCR até o desligamento do termociclador.

Anexo 3: Questionário de dispepsia de Leeds em português

1. *Com que frequência você sentiu os seguintes sintomas, nos últimos seis meses?*

Assinale um item para cada sintoma	Nunca	<i>Menos que 1xmês</i>	<i>Entre 1xmês e 1x semana</i>	<i>Mais que 1x semana</i>	<i>Todo dia</i>
a. <i>Dor de estômago</i>	☐	☐	☐	☐	☐
b. <i>Pirose</i>	☐	☐	☐	☐	☐
c. <i>Azia</i>	☐	☐	☐	☐	☐
d. Eructação					
e. Náusea					
f. Vômito					
g. Plenitude					

2. *Com que frequência os seguintes sintomas atrapalharam suas atividades habituais no últimos seis meses?*

Assinale um item para cada sintoma	Nenhum sintoma	<i>Não atrapalhou</i>	<i>Até 1x/semana</i>	<i>Mais que 1x/semana</i>	<i>Todo dia</i>
a. <i>Dor de estômago</i>	☐	☐	☐	☐	☐
b. <i>Pirose</i>	☐	☐	☐	☐	☐
c. <i>Azia</i>	☐	☐	☐	☐	☐
d. Eructação					
e. Náusea					
f. Vômito					
g. Plenitude					

3. *Nos últimos seis meses alguma comida ou bebida provocaram dificuldade para engolir (sentida na região do peito)?*

SIM

NÃO

- a. *Se SIM, com que frequência isto aconteceu?*

Nunca

Menos que

Entre 1xmês

Mais que

Todo dia

1x mês

e 1x semana

1x semana

- b. *Se SIM, por quanto tempo você se sentiu mal?*

Alguns segundos

Mais que 1 minuto

DOR DE ESTÔMAGO

Se você teve dor de estômago nos últimos seis meses, por favor responda as seguintes abaixo, se não, responda a pergunta 7.

4. *A sua dor de estômago melhorava com antiácido?*

SIM

NÃO

NÃO SABE

5. *A sua dor de estômago melhorava com comida?*

SIM

NÃO

NÃO SABE

6. *A sua dor de estômago podia fazer você acordar durante a noite?*

SIM

NÃO

7. *Qual sintoma foi o que mais te atrapalhou durante os últimos seis meses?*

(Assinale somente um único item)

a. *Dor de estômago*b. *Pirose*c. *Azia*d. *Eructação*e. *Náusea*f. *Vômito*g. *Plenitude*

Anexo 4: Classificação social

1. Características de consumo no domicílio:

Em casa o paciente tem	0	1	2	3	4	5	6 ou mais
<i>Televisão</i> (só as funcionando)	0	2	4	6	8	10	12
<i>Rádio</i> (sem contar o do carro)	0	1	2	3	4	5	6
<i>Aspirador de pó</i> (só os funcionando)	0	5	5	5	5	5	5
<i>Máquina de lavar roupa</i> (só as funcionam.)	0	2	2	2	2	2	2
Empregada mensalista	0	6	12	18	24	24	24
<i>Banheiro</i> (inclusive o de empregada)	0	2	4	6	8	10	12
<i>Automóvel</i> (sem contar os de trabalho: táxi, perua escolar, perua para carro, etc.)	0	4	8	12	16	16	16

2. Grau de instrução do chefe de família

(quem sustenta a casa):

3. Classificação:

Analfabeto/Primário incompleto	0
Primário completo/Ginásio incompleto	1
Ginásio completo/Colégio incompleto	2
Colégio completo/Superior incompleto	3
Superior completo	4

Pontuação	Classe
Até 4	E
5 a 9	D
10 a 20	C
21 a 34	B
35 ou mais	A

Valor atualizado em reais das classes:

E: até 207,00 **D:** até 424,00 **C:** até 927,00 **B:** até 2.804,00 **A:** mais de 2.804,00

Anexo 5: Saneamento, adensamento e animais domésticos no domicílio**Saneamento:**

água: tratada ☐ poço ou bica ☐

esgoto: rede de coleta ☐ fossa ☐

adensamento:

no. de cômodos da casa..... no. de pessoas na casa.....

(quartos e salas)

no. de pessoas que dormem no cômodo do paciente:.....

no. de pessoas que dormem na mesma cama do paciente:.....

animais domésticos:

animais na casa: não ☐ gato ☐ cão ☐ ave ☐ outro ☐

8. REFERÊNCIAS

1. Bruce MG, Maaroos HI. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2008 Oct;13 Suppl 1:1-6.
2. Epidemiology of, and risk factors for, *Helicobacter pylori* infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations. The EUROGAST Study Group. *Gut*. 1993 Dec;34(12):1672-6.
3. Brown LM. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev*. 2000;22(2):283-97.
4. Zaterka S, Eisig JN, Chinzon D, Rothstein W. Factors related to *Helicobacter pylori* prevalence in an adult population in Brazil. *Helicobacter*. 2007 Feb;12(1):82-8.
5. Souto FJ, Fontes CJ, Rocha GA, de Oliveira AM, Mendes EN, Queiroz DM. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in a rural area of the state of Mato Grosso, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1998 Mar-Apr;93(2):171-4.
6. Banatvala N, Mayo K, Megraud F, Jennings R, Deeks JJ, Feldman RA. The cohort effect and *Helicobacter pylori*. *J Infect Dis*. 1993 Jul;168(1):219-21.
7. Magalhaes Queiroz DM, Luzzi F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2006 Oct;11 Suppl 1:1-5.
8. Rupnow MF, Shachter RD, Owens DK, Parsonnet J. A dynamic transmission model for predicting trends in *Helicobacter pylori* and associated diseases in the United States. *Emerg Infect Dis*. 2000 May-Jun;6(3):228-37.
9. Israel DA, Peek RM, Jr. The role of persistence in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006 Jan;22(1):3-7.
10. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med*. 2002 Oct 10;347(15):1175-86.
11. van Amsterdam K, van Vliet AH, Kusters JG, van der Ende A. Of microbe and man: determinants of *Helicobacter pylori*-related diseases. *FEMS Microbiol Rev*. 2006 Jan;30(1):131-56.
12. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med*. 1994 May 5;330(18):1267-71.
13. Dooley CP, Cohen H, Fitzgibbons PL, Bauer M, Appleman MD, Perez-Perez GI, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. *N Engl J Med*. 1989 Dec 7;321(23):1562-6.

14. Granstrom M, Lehours P, Bengtsson C, Megraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2008 Oct;13 Suppl 1:7-12.
15. Bazzoli F. Key points from the revised Maastricht Consensus Report: the impact on general practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001 Aug;13 Suppl 2:S3-7.
16. Tomb JF, White O, Kerlavage AR, Clayton RA, Sutton GG, Fleischmann RD, et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature*. 1997 Aug 7;388(6642):539-47.
17. Kwon DH, El-Zaatari FA, Woo JS, Perng CL, Graham DY, Go MF. REP-PCR fragments as biomarkers for differentiating gastroduodenal disease-specific *Helicobacter pylori* strains. *Dig Dis Sci*. 1998 May;43(5):980-7.
18. Mattar R, Laudanna AA. *Helicobacter pylori* genotyping from positive CLOtests in patients with duodenal ulcer. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2000 Sep-Oct;55(5):155-60.
19. Fuccio L, Laterza L, Zagari RM, Cennamo V, Grilli D, Bazzoli F. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Bmj*. 2008;337:a1454.
20. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007 Jun;56(6):772-81.
21. Silva FM, Zaterka S, Eisig JN, Chehter EZ, Chinzon D, Laudanna AA. Factors affecting *Helicobacter pylori* eradication using a seven-day triple therapy with a proton pump inhibitor, tinidazole and clarithromycin, in Brazilian patients with peptic ulcer. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2001 Jan-Feb;56(1):11-6.
22. Eisig JN, Andre SB, Silva FM, Hashimoto C, Moraes-Filho JP, Laudanna AA. The impact of *Helicobacter pylori* resistance on the efficacy of a short course pantoprazole based triple therapy. *Arq Gastroenterol*. 2003 Jan-Mar;40(1):55-60.
23. Prazeres Magalhaes P, De Magalhaes Queiroz DM, Campos Barbosa DV, Aguiar Rocha G, Nogueira Mendes E, Santos A, et al. *Helicobacter pylori* primary resistance to metronidazole and clarithromycin in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002 Jun;46(6):2021-3.
24. Ecclissato C, Marchioretto MA, Mendonca S, Godoy AP, Guersoni RA, Deguer M, et al. Increased primary resistance to recommended antibiotics negatively affects *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter*. 2002 Feb;7(1):53-9.
25. Coelho LG, Zaterka S. [Second Brazilian Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection]. *Arq Gastroenterol*. 2005 Apr-Jun;42(2):128-32.
26. Altamirano A, Bondani A. Adverse reactions to furazolidone and other drugs. A comparative review. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1989;169:70-80.
27. Silva FM, Eisig JN, Chehter EZ, Silva JJ, Laudanna AA. Omeprazole,

furazolidone, and tetracycline: an eradication treatment for resistant *H. pylori* in Brazilian patients with peptic ulcer disease. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2002 Sep-Oct;57(5):205-8.

28. Neri M, Milano A, Laterza F, Di Bonaventura G, Piccolomini R, Caldarella MP, et al. Role of antibiotic sensitivity testing before first-line *Helicobacter pylori* eradication treatments. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Oct 15;18(8):821-7.

29. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection -- a critical review. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Nov 15;20(10):1001-17.

30. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G. The long-term impact of *Helicobacter pylori* eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2007 Nov;12 Suppl 2:32-8.

31. Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA. Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review. *Gastroenterology*. 1996 Apr;110(4):1244-52.

32. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med*. 2001 Sep 13;345(11):784-9.

33. Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Dragosics B, Greiner A, Stolte M. Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive *Helicobacter pylori* eradication therapy: experience from a large prospective series. *Gut*. 2004 Jan;53(1):34-7.

34. Moayyedi P, Deeks J, Talley NJ, Delaney B, Forman D. An update of the Cochrane systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy in nonulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews. *Am J Gastroenterol*. 2003 Dec;98(12):2621-6.

35. Abraham NS, Moayyedi P, Daniels B, Veldhuyzen Van Zanten SJ. Systematic review: the methodological quality of trials affects estimates of treatment efficacy in functional (non-ulcer) dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Mar 15;19(6):631-41.

36. Gisbert JP. The recurrence of *Helicobacter pylori* infection: incidence and variables influencing it. A critical review. *Am J Gastroenterol*. 2005 Sep;100(9):2083-99.

37. Niv Y, Hazazi R. *Helicobacter pylori* recurrence in developed and developing countries: meta-analysis of ¹³C-urea breath test follow-up after eradication. *Helicobacter*. 2008 Feb;13(1):56-61.

38. Hulten K, Han SW, Enroth H, Klein PD, Opekun AR, Gilman RH, et al. *Helicobacter pylori* in the drinking water in Peru. *Gastroenterology*. 1996 Apr;110(4):1031-5.
39. Webb PM, Knight T, Greaves S, Wilson A, Newell DG, Elder J, et al. Relation between infection with *Helicobacter pylori* and living conditions in childhood: evidence for person to person transmission in early life. *Bmj*. 1994 Mar 19;308(6931):750-3.
40. Halitim F, Vincent P, Michaud L, Kalach N, Guimber D, Boman F, et al. High rate of *Helicobacter pylori* reinfection in children and adolescents. *Helicobacter*. 2006 Jun;11(3):168-72.
41. Gisbert JP, Luna M, Gomez B, Herrerias JM, Mones J, Castro-Fernandez M, et al. Recurrence of *Helicobacter pylori* infection after several eradication therapies: long-term follow-up of 1000 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Mar 15;23(6):713-9.
42. van der Ende A, van der Hulst RW, Dankert J, Tytgat GN. Reinfection versus recrudescence in *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997 Apr;11 Suppl 1:55-61.
43. Abu-Mahfouz MZ, Prasad VM, Santogade P, Cutler AF. *Helicobacter pylori* recurrence after successful eradication: 5-year follow-up in the United States. *Am J Gastroenterol*. 1997 Nov;92(11):2025-8.
44. Coelho LG, Passos MC, Chausson Y, Costa EL, Maia AF, Brandao MJ, et al. Duodenal ulcer and eradication of *Helicobacter pylori* in a developing country. An 18-month follow-up study. *Scand J Gastroenterol*. 1992 May;27(5):362-6.
45. Della Libera E, Rohr MR, Moraes M, Siqueira ES, Ferrari AP, Jr. Eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer and non-ulcer dyspepsia and analysis of one-year reinfection rates. *Braz J Med Biol Res*. 2001 Jun;34(6):753-7.
46. Mesquita MA, Lorena SL, Zeitune JM, Montes CG, Guerrazzi F, Santos JO, et al. Recurrence of *Helicobacter pylori* infection after eradication therapy in Brazilian patients with peptic ulcer. *J Clin Gastroenterol*. 2005 May-Jun;39(5):447.
47. Bell GD, Powell KU. *Helicobacter pylori* reinfection after apparent eradication--the Ipswich experience. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1996;215:96-104.
48. Eisig JN, Zaterka S, Silva FM, Malfertheiner P, Mattar R, Rodriguez TN, et al. *Helicobacter pylori* recurrence in patients with duodenal ulcer: Clinical, endoscopic, histologic, and genotypic aspects. A 10-year Brazilian series. *Helicobacter*. 2006 Oct;11(5):431-5.
49. Sakita T. Endoscopy in diagnosis of early gastric cancer. *Clin Gastroenterol*.

1973;2:345-60.

50. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol.* 1996 Oct;20(10):1161-81.
51. Dominguez-Bello MG, Michelangeli F, Romero R, Beker B, Lara D, Morera C, et al. Modification of Christensen urease test as an inexpensive tool for detection of *Helicobacter pylori*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1997 Jul;28(3):149-52.
52. Mattar R, Silva FM, Alexandrino AM, Laudanna AA. Validation of 14C-urea breath test for diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1999 Jan-Feb;41(1):3-8.
53. Mattar R, Marques SB, Monteiro Mdo S, Dos Santos AF, Iriya K, Carrilho FJ. *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island genes: clinical relevance for peptic ulcer disease development in Brazil. *J Med Microbiol.* 2007 Jan;56(Pt 1):9-14.
54. Moayyedi P, Duffett S, Brauholtz D, Mason S, Richards ID, Dowell AC, et al. The Leeds Dyspepsia Questionnaire: a valid tool for measuring the presence and severity of dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998 Dec;12(12):1257-62.
55. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR, Tytgat GN. Functional gastroduodenal disorders. *Gut.* 1999 Sep;45 Suppl 2:II37-42.
56. Critério de Classificação Econômica Brasil. [Eletronic Source] 2003 [cited 2008 10/28]; Available from: http://www.abep.org/codigosguias/ABEP_CCEB.pdf
57. Xia HX, Talley NJ, Keane CT, O'Morain CA. Recurrence of *Helicobacter pylori* infection after successful eradication: nature and possible causes. *Dig Dis Sci.* 1997 Sep;42(9):1821-34.
58. Hildebrand P, Bardhan P, Rossi L, Parvin S, Rahman A, Arefin MS, et al. Recrudescence and reinfection with *Helicobacter pylori* after eradication therapy in Bangladeshi adults. *Gastroenterology.* 2001 Oct;121(4):792-8.
59. Konno M, Yokota SI, Suga T, Takahashi M, Sato K, Fujii N. Predominance of Mother-to-Child Transmission of *Helicobacter pylori* Infection Detected by Random Amplified Polymorphic DNA Fingerprinting Analysis in Japanese Families. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 Oct 7.
60. Weyermann M, Rothenbacher D, Brenner H. Acquisition of *Helicobacter pylori* infection in early childhood: independent contributions of infected mothers, fathers, and siblings. *Am J Gastroenterol.* 2009 Jan;104(1):182-9.
61. Allaker RP, Young KA, Hardie JM, Domizio P, Meadows NJ. Prevalence of *helicobacter pylori* at oral and gastrointestinal sites in children: evidence for possible oral-to-oral transmission. *J Med Microbiol.* 2002 Apr;51(4):312-7.
62. Rodrigues MN, Queiroz DM, Braga AB, Rocha AM, Eulailo EC, Braga LL.

History of breastfeeding and *Helicobacter pylori* infection in children: results of a community-based study from northeastern Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2006 May;100(5):470-5.

63. Mitchell HM, Hu P, Chi Y, Chen MH, Li YY, Hazell SL. A low rate of reinfection following effective therapy against *Helicobacter pylori* in a developing nation (China). *Gastroenterology.* 1998 Feb;114(2):256-61.

64. Louw JA, Lucke W, Jaskiewicz K, Lastovica AJ, Winter TA, Marks IN. *Helicobacter pylori* eradication in the African setting, with special reference to reinfection and duodenal ulcer recurrence. *Gut.* 1995 Apr;36(4):544-7.

65. Okimoto T, Murakami K, Sato R, Miyajima H, Nasu M, Kagawa J, et al. Is the recurrence of *Helicobacter pylori* infection after eradication therapy resultant from recrudescence or reinfection, in Japan. *Helicobacter.* 2003 Jun;8(3):186-91.

66. Aguemou BD, Struelens MJ, Massougboji A, Ouendo EM. Prevalence and risk-factors for *Helicobacter pylori* infection in urban and rural Beninese populations. *Clin Microbiol Infect.* 2005 Aug;11(8):611-7.

67. Lindkvist P, Asrat D, Nilsson I, Tsega E, Olsson GL, Wretling B, et al. Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: comparison of a high and a low prevalence country. *Scand J Infect Dis.* 1996;28(2):181-4.

68. Asaka M, Kimura T, Kudo M, Takeda H, Mitani S, Miyazaki T, et al. Relationship of *Helicobacter pylori* to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. *Gastroenterology.* 1992 Mar;102(3):760-6.

69. Tkachenko MA, Zhannat NZ, Erman LV, Blashenkova EL, Isachenko SV, Isachenko OB, et al. Dramatic changes in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection during childhood: a 10-year follow-up study in Russia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007 Oct;45(4):428-32.

70. Neri MC. *Trata Brasil: Sanamento e Saúde.* Fundação Getúlio Vargas; 2007.

71. Queiroz DM, Dani R, Silva LD, Santos A, Moreira LS, Rocha GA, et al. Factors associated with treatment failure of *Helicobacter pylori* infection in a developing country. *J Clin Gastroenterol.* 2002 Oct;35(4):315-20.

72. Godoy AP, Ribeiro ML, Benvengo YH, Vitiello L, Miranda Mde C, Mendonca S, et al. Analysis of antimicrobial susceptibility and virulence factors in *Helicobacter pylori* clinical isolates. *BMC Gastroenterol.* 2003 Aug 11;3:20.

73. Queiroz DM, Coimbra RS, Mendes EN, Rocha GA, Alves VM, Oliveira CA, et al. Metronidazole-resistant *Helicobacter pylori* in a developing country. *Am J Gastroenterol.* 1993 Feb;88(2):322-3.

74. Mendonca S, Ecclissato C, Sartori MS, Godoy AP, Guerzoni RA, Degger M, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole, clarithromycin,

amoxicillin, tetracycline, and furazolidone in Brazil. *Helicobacter*. 2000 Jun;5(2):79-83.

75. Gisbert JP, Pajares JM. Systematic review and meta-analysis: is 1-week proton pump inhibitor-based triple therapy sufficient to heal peptic ulcer? *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Apr 1;21(7):795-804.

76. McColl KE, Dickson A, El-Nujumi A, El-Omar E, Kelman A. Symptomatic benefit 1-3 years after *H. pylori* eradication in ulcer patients: impact of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2000 Jan;95(1):101-5.

77. Goodwin RD, Stein MB. Generalized anxiety disorder and peptic ulcer disease among adults in the United States. *Psychosom Med*. 2002 Nov-Dec;64(6):862-6.

78. O'Malley PG, Wong PW, Kroenke K, Roy MJ, Wong RK. The value of screening for psychiatric disorders prior to upper endoscopy. *J Psychosom Res*. 1998 Feb;44(2):279-87.

79. Sugiyama T, Naka H, Yachi A, Asaka M. Direct evidence by DNA fingerprinting that endoscopic cross-infection of *Helicobacter pylori* is a cause of postendoscopic acute gastritis. *J Clin Microbiol*. 2000 Jun;38(6):2381-2.

Apêndice

Apêndice 1: Aprovação da CAPPesq

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

D A
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
CAIXA POSTAL, 3671
SÃO PAULO – BRASIL

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 10.07.02, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 475/02, intitulado: "Re-infecção pelo *Helicobacter pylori* em pacientes brasileiros com úlcera péptica, em seguimento de 5 anos", apresentado pelo Departamento de GASTROENTEROLOGIA, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Pesquisador(a) Responsável: DR. JAIME NATAN EISIG

CAPPesq, 10 de Julho de 2002.

PROF. DR. JORGE KALIL FILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c").

Apêndice 2: Termo de Consentimento livre e esclarecido

Anexo I

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

DA

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS -INFORMAÇÃO

(Instruções para preenchimento no verso)

**I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL
LEGAL**

1. NOME DO PACIENTE :

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA Re-infecção pelo *Helicobacter pylori* em pacientes brasileiros com úlcera péptica, em seguimento de 5 anos.

PESQUISADOR: **Dr. Jaime Natan Eisig.**

CARGO/FUNÇÃO: **Médico Assistente da Disciplina de Gastroenterologia Clínica.**

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 19.992

UNIDADE DO HCFMUSP: **Ambulatório de Gastroenterologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.**

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

X SEM RISCO ☐ RISCO MÍNIMO ☐ RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 5 anos.

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa ; 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais; 3. desconforto e riscos esperados; 4. benefícios que poderão ser obtidos; 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

a. justificativa e os objetivos da pesquisa (explicitar): *Sua úlcera está associada à presença de uma bactéria que está infectando seu estômago. A eliminação desta bactéria pode curá-lo da úlcera. O objetivo desta pesquisa é utilizar uma combinação de medicamentos para erradicar esta bactéria e fazer um acompanhamento por 5 anos para verificar se você poderá se re-infectar com ela.*

b. . procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimen-

tais: (explicitar) *Você necessitará tomar por 7 dias três diferentes medicamentos conjuntamente, duas vezes ao dia. Sessenta dias após o término deste tratamento, você deverá fazer nova endoscopia para verificar se a úlcera está cicatrizada e através de biópsias endoscópicas colher material para verificar a erradicação da bactéria. Se não houver indicação importante para a endoscopia, você fará um teste respiratório, onde após ingerir um líquido marcado radioisotópicamente, o seu hálito será recolhido para verificar a presença da bactéria em seu*

estômago. Seis meses após e depois anualmente, este exame será repetido por 5 anos, para verificar se você não foi re-infectado. A rigor não é necessário o exame endoscópico, ele é uma necessidade para fins de rigor científico, em pacientes com úlcera gástrica ou úlcera complicada, podendo não ser realizado na prática clínica. É possível também controlar sua úlcera usando cronicamente medicamentos bloqueadores da secreção ácida, embora este tipo de tratamento não seja curativo para a úlcera e você deva tomá-los nesta situação de maneira contínua, para evitar recidiva da úlcera. Além disso existem pessoas que apesar de usar medicamentos adequados para erradicar a bactéria, não conseguem eliminá-la, devido principalmente ao fato dela ser resistente, neste caso apesar do tratamento realizado, você necessitará outros tratamentos para controle de sua úlcera.

c. desconfortos e riscos esperados: (explicitar) O uso dos medicamentos para erradicar a bactéria e o exame endoscópico para verificar sua eliminação poderão proporcionar efeitos adversos ou complicações, principalmente se você for alérgico a esses medicamentos. Na maioria das vezes eles são bem tolerados, mas podem proporcionar alteração das fezes, alteração do paladar, náuseas, freqüentemente autolimitados. O exame endoscópico exige uma sedação leve e anestesia local da garganta (para evitar o reflexo de vômitos) é desagradável, mas bem tolerado pela maioria dos doentes

d. benefícios que poderão ser obtidos: (explicitar) Ao participar desta pesquisa você estará colaborando para identificar um tratamento eficaz para erradicação de bactéria da úlcera aqui no nosso meio e se você conseguir com ele erradicar sua infecção você estará curado da úlcera, não sendo mais necessário o uso crônico dos anti-secretores, estará também evitando as complicações da úlcera e mesmo até protegendo-se do câncer gástrico. O acompanhamento por 5 anos dará mais segurança a cura de sua doença e poderá proporcionar a identificação de re-infecção pela bactéria.

e. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo: (explicitar) Você poderia se utilizar de outro esquema medicamentoso para erradicar a bactéria e talvez conseguir também eliminá-la, com os mesmos benefícios deste tratamento que lhe é proposto, se você fizer o tratamento em outro local. No entanto, este tratamento lhe será fornecido, sem ônus e você será acompanhado por um período de 5 anos. Onde sua saúde, em especial a do estômago, será cuidada.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

Em qualquer momento você poderá solicitar novas informações , sobre a pesquisa em si, medicamentos, riscos e benefícios, de qualquer membro da equipe que o acompanhará, ou do médico pesquisador responsável

2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

Em qualquer época você poderá reconsiderar sua adesão e abandonar a pesquisa, sem que com isto você deixe de receber tratamento adequado para sua doença através de outros tratamentos.

3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

Seus dados pessoais, sobre sua doença e seu tratamento serão objeto de sigilo, tanto durante seu tratamento, quanto `a publicação científica da pesquisa

4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

Você sempre terá direito ao atendimento médico no HCFMUSP, independente de interromper sua participação na pesquisa e em especial se apresentar alguma complicação de saúde, decorrentes desta pesquisa.

5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

Não está prevista nenhuma indenização adicional por danos a sua saúde, decorrentes desta pesquisa, que não os decorrentes de ser um paciente deste hospital em tratamento de sua doença , conforme o código do consumidor e o código de ética médica subscritos por este hospital

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dr. Jaime Natan Eisig; Dr. Fernando Marcuz Silva

Ambulatório de Gastroenterologia Clínica, Grupo de Estômago

Segundas terças-feiras das 7:00 às 9:00

Prédio dos Ambulatórios do Instituto Central do Hospital das Clínicas da FMUSP - 5º Andar Sala 4B

Dr. Fernando Marcuz Silva:

Ambulatório de Clínica Geral - AGD

Prédio dos Ambulatórios do Instituto Central do Hospital das Clínicas da FMUSP - 4º Andar Sala 6

Av. Dr. Eneás de Carvalho Aguiar, 155 Bairro de Cerqueira César – Cidade de São Paulo Estado de São Paulo

CEP 05 409 – 900

Tels: 8520 0820; 3069 6383; 3069 6747.

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

Se durante a pesquisa novos dados sejam conhecidos, que possibilitem uma forma mais eficaz ou atualizada para o tratamento de sua doença eles lhe serão fornecidos para seu arbítrio, na continuação desta pesquisa

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 200 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador