



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARÍLIA PIRES FERREIRA

***Terapêutica Híbrida como tratamento de 1ª linha na erradicação
de Helicobacter pylori***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE GASTROENTEROLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSOR DOUTOR NUNO MIGUEL PERES DE ALMEIDA
DOUTOR JOÃO PEDRO ESTORNINHO ALVES

MAIO/2020

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**Terapêutica Híbrida como tratamento de 1ª linha na
erradicação de *Helicobacter pylori***

Investigadores:

Marília Pires Ferreira¹

João Pedro Estorninho Alves²

Nuno Miguel Peres de Almeida^{1,2}

1. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
2. Serviço de Gastrenterologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Morada Institucional: Polo III – Polo das Ciências da Saúde. Azinhaga de Santa Comba,
Celas - 3000-548 Coimbra

Endereço de Correio Eletrónico: uc42103@uc.pt

“Recomeça, se puderes, sem angústia e sem pressa; e os passos que deres, nesse caminho duro do futuro, dá-os em liberdade. Enquanto não alcances não descanses, de nenhum fruto queiras só metade”.

Miguel Torga

Aos meus pais.

Índice

Tabelas	5
Resumo.....	6
Abstract.....	7
Glossário de Abreviaturas	8
Introdução	9
Métodos	11
Resultados	12
Discussão.....	16
Conclusão	20
Agradecimentos	21
Referências Bibliográficas	22
Anexo.....	24

Tabelas

Tabela 1 Caracterização demográfica e clínica da amostra.....	12
Tabela 2 Caracterização da amostra relativamente à idade.	13
Tabela 3 Diferenças na adesão relativamente a efeitos secundários desenvolvidos.	13
Tabela 4 Diferenças na eficácia do tratamento em relação a variáveis de interesse.	14

Resumo

Introdução e objetivos: A erradicação da infecção por *Helicobacter pylori* adquiriu especial relevância desde que se percebeu o seu impacto no tratamento e prevenção das complicações a que se associa, nomeadamente a doença ulcerosa péptica e as neoplasias gástricas. A par disso, o atual contexto de crescente resistência antimicrobiana torna prioritário encontrar novas soluções terapêuticas que permitam reduzir a taxa de insucesso da sua eliminação. Este estudo propôs-se, nesse sentido, a avaliar a eficácia do esquema híbrido como tratamento primário de erradicação de doentes infetados por *H. pylori*.

Material e métodos: O estudo retrospectivo realizado incluiu um total de 61 indivíduos (sexo masculino – 50,8%; mediana de idades – 56 anos, variando entre 18 e 87) infetados por *H. pylori* e submetidos ao esquema híbrido como tratamento primário de erradicação, entre os anos 2012 e 2019. A par da confirmação de erradicação da bactéria, por teste respiratório da Urease, foram ainda considerados fatores demográficos e clínicos dos doentes, bem como o seu papel na eliminação desta infecção.

Resultados: Do total de indivíduos, 27,9% apresentavam hábitos etílicos e 11,5% apresentavam hábitos tabágicos. A dislipidemia, presente em 36,1% dos indivíduos, e a doença cardiovascular (em 32,8%) evidenciaram-se como as comorbilidades mais frequentes. No global, 14,8% dos doentes apresentavam antecedentes familiares de carcinoma gástrico. O esquema híbrido permitiu a erradicação da infecção por *H. pylori* em 57 doentes do total de 61, com *intention-to-treat* de 93,4% (IC a 95% de 84,3 a 97,3%) e *per-protocol* de 93,2% (IC a 95% de 83,8 a 97,2%). Quando avaliada a eficácia terapêutica em função de fatores demográficos e clínicos dos doentes, como o género masculino ($p=0,354$), os consumos etílicos ($p=0,569$) e tabágicos ($p=1,000$), a existência de outras patologias associadas ($p=1,000$ na dislipidemia e $p=0,293$ na doença cardiovascular), a adesão ao esquema de tratamento instituído ($p=1,000$) e ainda o desenvolvimento de efeitos secundários ($p=1,000$), verificou-se a inexistência de diferenças estatisticamente significativas. A par disso, não se encontraram fatores preditivos de falência terapêutica. Do total de doentes, apenas 12 desenvolveram efeitos secundários, 3 dos quais de carácter grave. Contudo, apenas 2 dos doentes com efeitos secundários pertencem ao grupo de não adesão à terapêutica.

Conclusões: A implementação do esquema híbrido como tratamento primário de erradicação da infecção por *H. pylori* permitiu a sua eliminação na maioria dos doentes, com uma reduzida percentagem de falência, evitando assim o recurso a esquemas terapêuticos de resgate.

Palavras-chave: *Helicobacter Pylori*; Antibioterapia; Esquema híbrido; Resistência antimicrobiana; Terapêutica

Abstract

Introduction: Eradication of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection has become very relevant since the elimination of this bacterium has a major impact in its complications, namely peptic ulcers disease and gastric neoplasms. Moreover, in the current circumstances of an increased antimicrobial resistance, discovering new treatment solutions that allow to reduce eradication's rate of failure, turned out in a priority. This study aimed to evaluate the hybrid treatment's efficiency as primary eradication's regimen in *H. pylori* infected patients.

Patients and methods: This retrospective study included 61 patients (male gender – 50.8%; median age – 56 years, ranging among 18 and 87) infected by *H. pylori* and submitted to hybrid therapy as a first-line eradication treatment, between 2012 and 2019. Beyond confirmation of the bacteria's eradication, using urea breath test, demographic and clinical features were considered as well as their role in treatment's efficiency.

Results: From the whole sample, 27.9% of the individuals presented alcohol habits and 11.5% were smokers. Dyslipidemia, detected in 36.1% of the patients, and cardiovascular disease (in 32.8%) appeared as the most frequent comorbidities. Overall, 14.8% of the patients had relatives with positive gastric carcinoma's history. Hybrid therapy allowed the eradication of *H. pylori* in 57 of 61 patients on an intention-to-treat basis of 93.4% (CI 95% from 84.3 to 97.3%) and per-protocol of 93.2% (CI 95% from 83.8 to 97.2%).

When the treatment efficiency was evaluated considering the leverage of demographic and clinical patient's aspects, specifically male gender ($p=0.354$), alcohol ($p=0.569$) and smoking ($p=1.000$) habits, the existence of comorbidities ($p=1.000$ in dyslipidemia and $p=0.293$ in cardiovascular disease), compliance to the therapy established ($p=1.000$) and the ensuing development of adverse effects ($p=1.000$), no statistically significant differences were found. Furthermore, there were no features associated to treatment failure. From the whole of patients, only 12 developed adverse effects, 3 of which were severe. Nevertheless, only 2 of the individuals with side effects belong to the group of non-compliance to the treatment.

Conclusions: The establishment of hybrid therapy as first-line treatment in the eradication of *H. pylori*'s infection provided its elimination in the most part of the patients with a reduced rate of failure, avoiding the application of rescue therapy regimens.

Keywords: *Helicobacter pylori*; Antibiotherapy; Hybrid therapy; Antimicrobial resistance; Therapeutic

Glossário de Abreviaturas

AAS – Ácido Acetilsalicílico

AF – Antecedentes Familiares

AINEs – Anti-Inflamatórios Não Esteroides

D. CV – Doença Cardiovascular

D. Ulcerosa – Doença Ulcerosa

DM – Diabetes *Mellitus*

H. pylori – *Helicobacter pylori*

IBP – Inibidor da bomba de prótons

ITT – *Intention-to-treat*

Linfoma MALT – Linfoma de Tecido Linfóide Associado à Mucosa

PP – *Per-protocol*

Introdução

A infeção pela bactéria gram-negativa *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) constitui uma das mais prevalentes na espécie humana. A sua predileção por comunidades de países em desenvolvimento justifica-se pela forte associação que existe entre esta infeção e as limitações no acesso a condições higieno-sanitárias adequadas. [1]

Uma das suas particularidades consiste em promover o desenvolvimento de gastrite em todos os indivíduos infetados, [2] tendo sido definida a sua erradicação como medida imperativa perante qualquer diagnóstico positivo, independentemente da existência de sintomatologia acompanhante. [3, 4] A pesquisa desta infeção em doentes com queixas dispépticas é recomendada, salvo raras exceções em que a sua prevalência se constituiu como insignificante. [3] Relacionada ainda com diversas patologias não exclusivas do foro gastrointestinal, [5] a infeção por *H. pylori* surge associada ao desenvolvimento de diversas complicações, nomeadamente úlceras gástricas e/ou duodenais, adenocarcinoma gástrico e linfoma de tecido linfoide associado à mucosa (linfoma MALT) gástrico. [6] Assim sendo, por constituir um fator de risco acrescido para o desenvolvimento de carcinoma gástrico, foi identificada pela Organização Mundial de Saúde como fator carcinogénico do grupo I. [7, 8]

A erradicação da infeção por *H. pylori* confirmou-se como benéfica quer a nível sintomático, quer a título preventivo e curativo das complicações a que tem sido associada. [9] Deste modo, a eliminação deste microrganismo é a primeira linha de tratamento em algumas patologias, como se verifica no caso do linfoma MALT gástrico. [10]

Nas últimas décadas vários foram os esquemas que surgiram como alternativas terapêuticas para a erradicação desta infeção, desde esquemas triplos com dois antibióticos associados a um inibidor da bomba de prótons (IBP), a esquemas quádruplos a que se acrescentaram compostos de bismuto, verificando-se uma diminuição na sua prevalência com a adesão a estas opções. [11] Contudo, o uso prolongado de antimicrobianos de largo espectro nas diversas áreas da saúde condicionou uma crescente resistência bacteriana a esta classe terapêutica, que se expressou por uma maior taxa de falência dos esquemas instituídos e, conseqüentemente, na ineficácia da mesma, com persistência da infeção. [1] Pelos riscos e complicações associadas à sua perpetuação, surge a necessidade de implementação de novas soluções terapêuticas para os doentes infetados, adequadas à sensibilidade desta bactéria à antibioterapia nas diferentes regiões geográficas, nomeadamente aos macrólidos. Em Portugal, esta taxa é superior a 15%, pelo que só devem ser utilizados esquemas quádruplos. [3] Uma destas modalidades terapêuticas é o esquema híbrido que consiste na associação de um IBP e amoxicilina durante os primeiros 7 dias, seguidos da associação de IBP, amoxicilina, claritromicina e metronidazol nos 7 dias

subsequentes. [12] Em Portugal os dados sobre a eficácia deste regime terapêutico são escassos, [13] sendo de toda a relevância perceber se os mesmos alcançam os valores internacionalmente aceites [3] e se este esquema pode ser mantido em recomendações de índole nacional.

Nesse enquadramento, este estudo propõe avaliar a eficácia do esquema híbrido como tratamento primário de doentes infetados por *H. pylori*, atendendo à *compliance* terapêutica, impacto na sintomatologia associada à infeção, efeitos secundários da sua implementação, comorbilidades dos doentes intervenientes, bem como, consumos tabágicos e etílicos respetivos.

Métodos

Realizou-se um estudo de caráter retrospectivo, com inclusão de doentes submetidos a terapêutica de erradicação da infeção por *H. pylori* com recurso ao esquema híbrido como tratamento primário. O sucesso do tratamento foi determinado por intermédio de teste respiratório com ureia marcada por ^{13}C , realizado 6 a 8 semanas após o final da terapêutica. Foram excluídos doentes submetidos a outro esquema de erradicação que não o híbrido, doentes submetidos ao esquema de erradicação híbrido após falha de outro tratamento e doentes submetidos ao teste respiratório sem cumprir a suspensão de terapêutica antibacteriana por pelo menos 4 semanas e de agentes anti-secretores ácidos por pelo menos 2 semanas. De salientar que estes doentes foram acompanhados por um único médico, e a todos foi fornecido um esquema exemplificativo do modo como se procedia à toma dos medicamentos assim como explicação detalhada dos potenciais efeitos secundários.

Avaliou-se a taxa de sucesso terapêutico em termos de “*intention-to-treat*” (ITT) e “*per-protocol*” (PP).

Para além da taxa de sucesso do tratamento, adesão à terapêutica e potenciais efeitos secundários foram consideradas outras características dos doentes, destacando-se o género, a idade, a indicação para erradicação, hábitos etílicos e tabágicos e comorbilidades dos indivíduos. Considerou-se que aderiram ao esquema instituído somente os indivíduos com *compliance* total, sendo os doentes com adesão parcial incluídos no grupo de não adesão terapêutica.

Os dados recolhidos foram analisados com recurso ao programa *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*, versão 26, com um nível de significância inferior a 0,05 ($p < 0,05$).

A análise descritiva das variáveis quantitativas incluiu a determinação dos valores mínimo, máximo, mediana, percentil 25 e percentil 75. Numa análise univariada, recorreu-se ao teste Qui-quadrado e ao teste exato de Fisher para encontrar associações significativas entre as variáveis qualitativas. O teste Mann-Whitney permitiu procurar diferenças de variáveis quantitativas entre grupos. Por último, foram criados modelos de regressão logística para determinação de fatores preditivos de falência terapêutico associados a variáveis de interesse.

Este estudo cumpriu todos os pressupostos éticos da Declaração de Helsínquia e foi aprovado pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Resultados

A caracterização demográfica e clínica da amostra em estudo encontra-se explicitada na **Tabela 1**.

Tabela 1 | Caracterização demográfica e clínica da amostra.

Características	% (n=61)
Género	
Feminino	49,2 (30)
Masculino	50,8 (31)
Idade(anos) mediana (P25-P75)	56 (41,5 – 69,0)
Álcool	27,9 (17)
Tabaco	11,5 (7)
AF Carcinoma Gástrico	14,8 (9)
D. Ulcerosa	6,6 (4)
Indicação para erradicação	
Anemia	8,2 (5)
Dispepsia	62,3 (38)
Úlcera péptica	3,3 (2)
Comorbilidades	
DM	14,8 (9)
Dislipidemia	36,1 (22)
Obesidade	11,5 (7)
Asma	9,8 (6)
D. CV	32,8 (20)
Medicação Habitual	
AAS ou AINEs	18,0 (11)
IBP crónico	19,7 (12)

*Os valores indicados são % (n) exceto DP, desvio-padrão.

(AAS – ácido acetilsalicílico; AF – Antecedentes Familiares; AINEs – anti-inflamatórios não esteroides; D. CV Doença cardiovascular; DM – Diabetes *Mellitus*; D. Ulcerosa – Doença ulcerosa; IBP – Inibidor da Bomba de Protões)

A amostra é constituída por 61 doentes, a maioria do sexo masculino (50,8%; n=31) e com uma mediana de idades de 56 anos, variando entre os 18 e os 87 anos (ver **Tabela 2**). O álcool e o tabaco estiveram presentes em 27,9% (n=17) e 11,5% (n=7) dos doentes, respetivamente. Em 14,8% (n=9) dos indivíduos existiam antecedentes familiares de Carcinoma Gástrico. Para pesquisa de infeção por *H. pylori* a indicação mais comum foi a dispepsia, presente em 62,3% (n=38) dos doentes.

De entre as comorbilidades apresentadas, a dislipidemia destacou-se como a mais frequente com 36,1% (n=22), seguida de doença cardiovascular com 32,8% (n=20), Diabetes *Mellitus* presente em 14,8% (n=9) dos indivíduos, obesidade em 11,5% (n=7) e asma em 9,8% (n=6). De salientar que 6,6% (n=4) dos doentes tinham antecedentes prévios de doença ulcerosa gastroduodenal. Verificou-se ainda que a medicação habitual mais frequente, utilizada por 19,7% (n=12) dos indivíduos foi representada pelos IBPs crónicos.

Tabela 2 | Caracterização da amostra relativamente à idade.

N	Mínimo	Máximo	P25	Mediana	P75
61	18	87	41,5	56	69,0

P25, Percentil 25; P75, Percentil 75.

Considerando a eficácia terapêutica constatou-se que em 57 doentes o esquema híbrido permitiu alcançar a erradicação da infeção por *H. pylori*. Deste modo, obteve-se uma taxa de erradicação, em ITT de 93,4% (IC a 95% de 84,3 a 97,3%). Já a erradicação PP foi de 93,2% (IC a 95% de 83,8 a 97,2%) com 55 doentes tratados com eficácia num total de 59 indivíduos com adesão terapêutica completa ao protocolo terapêutico delineado.

A **Tabela 3** analisa a adesão ao esquema terapêutico de acordo com o desenvolvimento de efeitos secundários e respetivo grau de severidade.

Tabela 3 | Diferenças na adesão relativamente a efeitos secundários desenvolvidos.

Efeitos Secundários	Adesão (n=59)	Não adesão (n=2)	
Sem	49	0	
Com			
Ligeiros	5	0	n=5
Moderados	4	0	n=4
Graves	1	2	n=3

Do total de doentes da amostra, 12 (19,7%) desenvolveram efeitos secundários. Desse grupo, 3 indivíduos registaram alterações graves, 4 alterações moderadas e os restantes relataram efeitos adversos ligeiros. No grupo dos doentes que não aderiram ao tratamento (n=2), todos os indivíduos descreveram efeitos adversos graves. No grupo dos doentes com adesão ao tratamento (n=59), 49 não apresentaram quaisquer efeitos secundários, 5 apresentaram efeitos ligeiros, 4 descreveram efeitos de grau moderado e 1 efeitos adversos graves. Entre as alterações descritas, a mais comum foi disgeusia, presente em 75,0% dos doentes (n=9), 58,3% referiram dor abdominal (n=7), 41,7% diarreia (n=5) e 8,3% rash (n=1).

A **Tabela 4** analisa a eficácia do tratamento segundo as características demográficas e clínicas dos doentes avaliados.

Tabela 4 | Diferenças na eficácia do tratamento em relação a variáveis de interesse.

Características	Tratamento eficaz % (n=57)	Tratamento não eficaz % (n=4)	Valor de p
Género Masculino	52,6 (30)	25,0 (1)	0,354
Idade (anos) mediana (P25 – P75)	57,00 (41,00–69,00)	47,50 (43,25–63,75)	0,683
Álcool	29,8 (17)	0,0 (0)	0,569
Tabaco	12,3 (7)	0,0 (0)	1,000
AF Carcinoma Gástrico	12,3 (7)	50,0 (2)	0,100
D. Ulcerosa	7,0 (4)	0,0 (0)	1,000
Comorbilidades			
DM	14,0 (8)	25,0 (1)	0,481
Dislipidemia	36,8 (21)	25,0 (1)	1,000
Obesidade	12,3 (7)	0,0 (0)	1,000
Asma	8,8 (5)	25,0 (1)	0,346
D. CV	35,1 (20)	0,0 (0)	0,293
Medicação			
AAS ou AINEs	19,3 (11)	0,0 (0)	1,000
IBP crónico	19,3 (11)	25,0 (1)	1,000
Indicação			
Anemia	8,8 (5)	0,0 (0)	1,000
Dispepsia	63,2 (36)	50,0 (2)	0,628
Úlcera Péptica	3,5 (2)	0,0 (0)	1,000
Adesão	96,5 (55)	100,0 (4)	1,000
Alergias	7,1 (4)	25,0 (1)	0,301
Efeitos Secundários	19,3 (11)	25,0 (1)	1,000
Tipo			
Ligeiro	8,8 (5)	0,0 (0)	
Moderado	5,3 (3)	25,0 (1)	
Grave	5,3 (3)	0,0 (0)	
Disgeusia	72,7 (8)	100,0 (1)	1,000
Diarreia	36,4 (4)	100,0 (1)	0,417
Dor abdominal	54,5 (6)	100,0 (1)	1,000
Rash	9,1 (1)	0,0 (0)	1,000

As variáveis categóricas estão apresentadas em percentagens (%), enquanto a variável contínua se encontra apresentada em mediana (Percentil 25 – Percentil 75), conforme adequado. P25, Percentil 25; P75, Percentil 75.

Não se registaram diferenças ou associações estatisticamente significativas entre o resultado e o género, idade, hábitos tabágicos e etílicos, existência de antecedentes familiares de Carcinoma Gástrico, comorbilidades, medicação habitual, indicação de erradicação de *H. pylori*, adesão à terapêutica, alergias e desenvolvimento de efeitos secundários, independentemente da intensidade dos mesmos, para um nível de significância inferior a 0,05 ($p < 0,05$).

Adicionalmente, a análise com recurso à regressão logística multivariada da eficácia do tratamento em função das restantes variáveis em estudo não permitiu identificar nenhum fator preditivo da falência terapêutica.

Discussão

A elevada prevalência da infeção por *H. pylori* na população portuguesa, bem como as respetivas consequências patológicas da persistência da mesma, quer a nível gástrico quer a nível sistémico, colocam a sua erradicação numa das prioridades terapêuticas dos gastroenterologistas nos últimos anos. Adicionalmente, numa época em que a prevenção e tratamento de neoplasias adquiriu especial relevo, o conhecimento prévio da relação de causalidade que se estabelece entre a infeção por *H. pylori* e o adenocarcinoma gástrico e o linfoma MALT, bem como o impacto da sua eliminação no potencial destes últimos, constitui por si só motivo suficiente para o desenvolvimento de estudos nesse sentido.

Sabe-se que atualmente é recomendação de índole nacional a utilização empírica do esquema de tratamento triplo, constituído pela combinação de um inibidor da bomba de prótons, amoxicilina e claritromicina durante 10 a 14 dias, como primeira-linha na erradicação da infeção por *H. pylori*. [14] No entanto, apesar deste esquema já com vários anos de prescrição ter permitido nos primórdios taxas de erradicação na ordem dos 80-89%, [15] não assegura nos dias de hoje esse nível de sucesso terapêutico, questionando-se a pertinência do seu uso como tratamento primário. À medida que o uso de antibioterapia de largo espectro se generalizou e expandiu pelas diversas áreas dos cuidados de saúde e respetivas morbilidades, também a resistência dos microrganismos foi gradualmente crescendo, a um ritmo equiparável, atingindo valores percentuais que determinam, em última instância, o aumento da taxa de falência dos esquemas terapêuticos instituídos.

De acordo com estudos mais recentes, consideram-se aceitáveis esquemas de erradicação em que a taxa de sucesso terapêutico iguale ou exceda os 90%. [16] Assim, perante resistências primárias de *H. pylori* à claritromicina que atingem em Portugal os 21,4% [17] e, conseqüentemente, taxas de eficácia do esquema triplo abaixo dos 70%, [18] considera-se inadequada a perpetuação deste esquema como primeira-linha no tratamento desta infeção. A nível internacional recomenda-se a utilização empírica do esquema triplo como tratamento primário, sem avaliação prévia de antibiograma, em regiões em que a taxa de resistência à claritromicina não ultrapasse os 15% [3], o que em resposta ao largo uso de macrólidos, não se verifica em Portugal.

Esquemas alternativos foram sendo propostos como opções de resgate para situações de falência do regime de tratamento triplo. Entre esquemas triplos com substituição da claritromicina por levofloxacina a esquemas quádruplos, contendo ou não bismuto, destaca-se o regime híbrido que, apesar de apresentar bons resultados a nível internacional, é escassamente utilizado em Portugal, não dispondo os gastroenterologistas de dados suficientes relativos à sua eficácia.

No estudo realizado, de um total de 61 doentes infetados por *H. pylori*, sem tentativas de tratamento prévio, obteve-se sucesso terapêutico em 57 dos indivíduos com a utilização do esquema híbrido, contabilizando-se erradicação, numa análise de ITT, de 93,4% (IC de 95%, de 84,3 a 97,3%). Já na análise PP, e contabilizando apenas o sucesso terapêutico nos doentes em que se verificou *compliance* ao esquema de tratamento instituído, verifica-se uma erradicação de 93,2% (IC a 95% de 83,8 a 97,2%). Valores que se apresentam como superiores às taxas de erradicação atualmente obtidas pelo esquema triplo standard e ainda por algumas das alternativas propostas, nomeadamente o esquema triplo de 10 dias com levofloxacina e os esquemas quádruplos sequenciais de 10 dias, quer com a utilização de claritromicina (90%, IC 95%: 84 a 96%) quer de levofloxacina (79%, IC 95%: 71 a 87%). [19] De referir ainda que seria expectável uma erradicação obtida PP superior à de uma análise ITT, ao contrário do que se verificou neste estudo, especulando-se que esta diferença se deva à utilização do conceito de adesão de forma restrita.

Apesar deste regime terapêutico recorrer à utilização de claritromicina e da resistência antimicrobiana a este antibiótico na região central portuguesa ser o principal obstáculo à eficácia da primeira linha atual, considera-se que a atuação da amoxicilina nos primeiros 7 dias do tratamento condicione a perda de integridade da parede da bactéria, permitindo que a elevada dose de claritromicina que atinge a bactéria nos sete dias seguintes superiorize a capacidade de resistência da mesma. [19] Dessa forma se poderá justificar que o tratamento híbrido, enquanto esquema misto, obtenha taxas de sucesso superiores ao esquema triplo standard numa população com resistências aos antibióticos similares.

Entre os argumentos que colocam o recurso ao regime híbrido como tratamento primário em segundo plano, destaca-se o facto de se tratar de um esquema complexo constituído por duas fases de utilização com alteração dos antibióticos incluídos ao sétimo dia, podendo este fator influenciar a adesão dos doentes ao tratamento aplicado [20] e, conseqüentemente, determinar a sua ineficácia. No entanto, apesar desta associação não ter sido abrangida neste estudo, o esclarecimento prévio realizado aos 61 doentes da amostra relativamente ao esquema terapêutico, potenciais efeitos adversos e, ainda, à importância do cumprimento total do mesmo, aparenta estar favoravelmente associado aos resultados de erradicação obtidos, necessitando-se para essa corroboração de estudos posteriores.

No que respeita aos efeitos secundários, apenas 12 dos 61 doentes manifestaram queixas, e somente 3 apresentaram efeitos graves. Salientar que dos 3 doentes que apresentaram efeitos secundários graves, 2 não aderiram à terapêutica instituída, sendo que os restantes indivíduos que apresentaram efeitos secundários de menor gravidade cumpriram o esquema de tratamento. Entre as alterações descritas, as mais comuns foram disgeusia e dor abdominal, que afetaram respetivamente 9 e 7 indivíduos. O desenvolvimento de efeitos secundários não se associou de forma estatisticamente significativa à adesão ao regime de

tratamento ($p=0,096$). Ainda assim, de entender que a inexistência de diferenças estatisticamente significativas entre os doentes com e sem efeitos adversos na adesão ao tratamento se poderá dever à reduzida proporção de doentes com efeitos secundários incluídos na amostra. Sabe-se, pela literatura existente, que o esquema quádruplo com bismuto, comparativamente ao tratamento híbrido, apresenta uma frequência superior de efeitos secundários, apesar de taxas de adesão semelhantes. [21] Por outro lado, numa análise entre os esquemas quádruplos sem bismuto, particularmente entre as terapêuticas concomitante, sequencial e híbrida, verifica-se que o seu uso resulta em taxas equiparáveis de efeitos adversos. [22] No sentido de atenuar o desenvolvimento destes efeitos colaterais, aumentando a tolerabilidade dos doentes aos esquemas de erradicação da infeção por *H. pylori*, têm sido realizados alguns estudos com o recurso à suplementação com probióticos dos esquemas instituídos, embora os resultados quanto à sua eficácia se tenham revelado controversos até à data, permanecendo algumas questões por clarificar. [23]

Para além da determinação da taxa de erradicação para esta amostra, procuraram-se entre as características demográficas e clínicas dos indivíduos fatores que estivessem associados à falência terapêutica. Não se identificou qualquer associação estatisticamente significativa. Contudo, o número reduzido de indivíduos incluídos no estudo constitui uma limitação para esta análise, e só uma amostra de maiores dimensões, preferencialmente multicêntrica, permitiria aferir da inexistência de correlações entre variáveis clínicas/demográficas e o sucesso terapêutico.

Por último, procuraram-se fatores preditivos de insucesso terapêutico entre as variáveis analisadas, não se tendo obtido nenhum estatisticamente significativo. Uma vez mais, o número reduzido de doentes pode ter condicionado esta análise. Por outro lado, o facto de terem sido acompanhados por um único clínico e a abordagem de proximidade efetuada pode ter enviesado os resultados obtidos, no sentido de maior tendência para um resultado favorável.

Como já foi referido, o presente estudo apresenta algumas limitações. Desde logo, note-se que o tamanho limitado da amostra impõe restrições na capacidade de representatividade populacional, não tendo permitido, para além disso, a divisão do total de doentes em dois grupos para comparação, sob pena dos grupos apresentarem um número de elementos demasiado reduzido para o objetivo. O carácter retrospectivo do estudo condicionou uma base de dados com vários casos omissos no que concerne a algumas das variáveis, afetando assim o estabelecimento de potenciais associações estatisticamente significativas. Ainda assim, perante o tempo limitado disponível, apresentou-se como o tipo de estudo mais adequado ao propósito. Acresce também o viés de seleção, inerente à escolha da população-alvo.

Perante as limitações enunciadas, a par de algumas questões supracitadas, recomenda-se a realização de estudos adicionais, prospetivos, com amostras de maior dimensão, que permitam a clarificação de algumas associações.

Conclusão

Neste estudo verificou-se que a utilização do esquema híbrido como tratamento primário de erradicação da infeção por *H. pylori* apresenta na região centro de Portugal taxas de sucesso terapêutico favoráveis relativamente às taxas obtidas com outros regimes de tratamento em circunstâncias de resistências antimicrobianas semelhantes, sobretudo à claritromicina. Os efeitos secundários identificados são aceitáveis e não parecem comprometer o sucesso terapêutico, independentemente da sua gravidade. Uma atitude mais proactiva nestes casos, com explicação detalhada dos potenciais efeitos adversos e fornecimento de um folheto explicativo poderá representar uma estratégia a replicar no tratamento destes doentes.

Agradecimentos

Finda esta etapa, incumbe-me a gratidão que carrego de deixar o devido reconhecimento a todos aqueles que de alguma forma contribuíram para este projeto ou percurso traçado ao longo dos últimos 7 anos, em especial:

Ao Professor Doutor Nuno Almeida, exemplo de integridade e profissionalismo com quem tive o prazer de me cruzar no caminho da aprendizagem;

Ao Doutor João Estorninho pela disponibilidade com que se entregou a este projeto e por todo o apoio prestado;

Ao Sr. Técnico Carlos Alberto, pela porta aberta e amizade de todas as horas na recolha de “mais uns” dados;

Aos meus pais, por me garantirem o presente que conheço, por rever neles os valores com que traço o meu rumo, pelo espírito de resiliência, paciência redobrada e amor incondicional;

Aos amigos de sempre que trago nas memórias e no coração, por me fazerem querer repetir a viagem.

Referências Bibliográficas

1. Savoldi, A., et al., *Prevalence of Antibiotic Resistance in Helicobacter pylori: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions*. Gastroenterology, 2018. **155**(5): p. 1372-1382.e17.
2. Marcus, E.A., G. Sachs, and D.R. Scott, *Eradication of Helicobacter pylori Infection*. Curr Gastroenterol Rep, 2016. **18**(7): p. 33.
3. Malfertheiner, P., et al., *Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report*. Gut, 2017. **66**(1): p. 6-30.
4. Sugano, K., et al., *Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis*. Gut, 2015. **64**(9): p. 1353-67.
5. Gravina, A.G., et al., *Helicobacter pylori and extragastric diseases: A review*. World J Gastroenterol, 2018. **24**(29): p. 3204-3221.
6. Georgopoulos, S.D., et al., *Hellenic consensus on Helicobacter pylori infection*. Ann Gastroenterol, 2020. **33**(2): p. 105-124.
7. Alfarouk, K.O., et al., *The Possible Role of Helicobacter pylori in Gastric Cancer and Its Management*. Front Oncol, 2019. **9**: p. 75.
8. Chmiela, M., et al., *Host pathogen interactions in Helicobacter pylori related gastric cancer*. World J Gastroenterol, 2017. **23**(9): p. 1521-1540.
9. Hu, Y., Y. Zhu, and N.H. Lu, *Novel and Effective Therapeutic Regimens for Helicobacter pylori in an Era of Increasing Antibiotic Resistance*. Front Cell Infect Microbiol, 2017. **7**: p. 168.
10. Nakamura, S. and T. Matsumoto, *Helicobacter pylori and gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: recent progress in pathogenesis and management*. World J Gastroenterol, 2013. **19**(45): p. 8181-7.
11. Lopes, D., et al., *Eradication of Helicobacter pylori: Past, present and future*. J Control Release, 2014. **189**: p. 169-86.
12. Goderska, K., S. Agudo Pena, and T. Alarcon, *Helicobacter pylori treatment: antibiotics or probiotics*. Appl Microbiol Biotechnol, 2018. **102**(1): p. 1-7.
13. Lopo, I., et al., *Helicobacter pylori antibiotic resistance in Portugal: Systematic review and meta-analysis*. Helicobacter, 2018. **23**(4): p. e12493.
14. DGS. *Norma da Direção Geral de Saúde sobre Supressão Ácida*. 2011 [cited 2020 27-03]; Available from: <http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0362011-de-30092011-jpg.aspx>.
15. van der Hulst, R.W., et al., *Treatment of Helicobacter pylori infection: a review of the world literature*. Helicobacter, 1996. **1**(1): p. 6-19.

16. Graham, D.Y. and L. Fischbach, *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut*, 2010. **59**(8): p. 1143-53.
17. Almeida, N., et al., *Helicobacter pylori* antimicrobial resistance rates in the central region of Portugal. *Clin Microbiol Infect*, 2014. **20**(11): p. 1127-33.
18. Almeida, N., et al., *Beyond Maastricht IV: are standard empiric triple therapies for Helicobacter pylori still useful in a South-European country?* *BMC Gastroenterol*, 2015. **15**: p. 23.
19. Branquinho, D., et al., *Levofloxacin or Clarithromycin-based quadruple regimens: what is the best alternative as first-line treatment for Helicobacter pylori eradication in a country with high resistance rates for both antibiotics?* *BMC Gastroenterol*, 2017. **17**(1): p. 31.
20. Chey, W.D., et al., *ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection*. *Am J Gastroenterol*, 2017. **112**(2): p. 212-239.
21. Tsay, F.W., et al., *A Randomized Controlled Trial Shows that both 14-Day Hybrid and Bismuth Quadruple Therapies Cure Most Patients with Helicobacter pylori Infection in Populations with Moderate Antibiotic Resistance*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017. **61**(11).
22. Song, Z.Q. and L.Y. Zhou, *Hybrid, sequential and concomitant therapies for Helicobacter pylori eradication: A systematic review and meta-analysis*. *World J Gastroenterol*, 2016. **22**(19): p. 4766-75.
23. Georgopoulos, S.D., V. Papastergiou, and S. Karatapanis, *Treatment of Helicobacter Pylori infection: optimization strategies in a high resistance era*. *Expert Opin Pharmacother*, 2015. **16**(15): p. 2307-17.

Anexo

Anexo I - Parecer da Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

1 2  9 0	FACULDADE DE MEDICINA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
COMISSÃO DE ÉTICA DA FMUC	
Of. Refª 098-CE-2019	
Data <u>16</u> / <u>12</u> / 2019	
C/C aos Exmos. Senhores Investigadores e co-investigadores	Exmo. Senhor Prof. Doutor Carlos Robalo Cordeiro Director da Faculdade de Medicina de Universidade de Coimbra
Assunto: Pedido de parecer à Comissão de Ética - Projeto de Investigação autónomo (refª CE-098/2019).	
Investigador(a) Principal: Marília Pires Ferreira	
Co-Investigador(es): Nuno Miguel Peres de Almeida e João Pedro Estorninho Alves	
Título do Projeto: <i>"Terapêutica híbrida como tratamento de 1ª linha na irradicação de Helicobacter Pylori".</i>	
A Comissão de Ética da Faculdade de Medicina, após análise do projeto de investigação supra identificado, decidiu emitir o parecer que a seguir se transcreve:	
<i>"Tendo em consideração os esclarecimentos prestados, a Comissão de Ética emite parecer favorável ao desenvolvimento do estudo com dispensa de apresentação do Termo de Consentimento Informado".</i>	
Queira aceitar os meus melhores cumprimentos.	
O Presidente,	
	
Prof. Doutor João Manuel Pedroso de Lima	
HC	
SERVIÇOS TÉCNICOS DE APOIO À GESTÃO - STAG • COMISSÃO DE ÉTICA Polo das Ciências da Saúde • Unidade Central Azinhaga de Santa Comba, Celas, 3000-354 COIMBRA • PORTUGAL Tel.: +351 239 857 708 (Ext. 542708) Fax: +351 239 823 236 E-mail: comissaetica@fmed.uc.pt www.fmed.uc.pt	