

TRATAMENTO DAS INFECÇÕES POR *HELICOBACTER PYLORI*: REVISÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS

Treatment of Helicobacter pylori infections: review of clinical trials

Caio Constantini Rosa¹, Jessé Rodrigues de Moraes²

^{1,2}Serviço de Clínica Médica. Hospital Universitário São Francisco na Providência de Deus - HUSF. Bragança Paulista - SP.

Resumo

Introdução: A *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) é uma bactéria gram-negativa que habita o ambiente gástrico de 60,3% da população mundial. Está bem estabelecido que este microrganismo está relacionado ao desenvolvimento de distúrbios gastroduodenais, dos quais se destacam a gastrite crônica, a úlcera péptica, o linfoma associado à mucosa, e o adenocarcinoma gástrico. No entanto, desde a década de 1980, evidências crescentes associaram essa infecção a várias manifestações extra gástricas. **Objetivo:** Por meio de uma revisão de ensaios clínicos, sintetizar as evidências sobre o tratamento das infecções por *H. pylori*. **Método:** Trata-se de um estudo exploratório, baseado no método de revisão da literatura. A base de dados escolhida para seleção dos trabalhos foi a PUBMED, utilizando a seguinte estratégia de busca: "*helicobacter pylori*"[title] AND *treatment*[title]. Foram avaliados estudos publicados no ano de 2022 e qualquer trabalho que discutisse o tema proposto e fosse um ensaio clínico foi inicialmente incluído na amostra. **Resultados:** Inicialmente foram identificados nove trabalhos que atenderam a estratégia de busca citada. Após a leitura dos títulos e resumos, nenhum texto foi excluído. **Conclusão:** De modo geral, a efetividade de regimes duplos de altas doses é comparável à regimes triplos e quádruplos, com a vantagem de induzirem menos efeitos adversos nos pacientes. Além disso, o uso de probióticos foi efetivo na substituição do bismuto em regimes quádruplos, levando a maior erradicação da *H. pylori*. Porém, sua administração para prevenir alterações da microbiota intestinal permanece controversa. Por fim, a administração de nitazoxanida em substituição ao metronidazol em terapias triplas se mostrou mais efetiva, principalmente devido à resistência adquirida pela *H. pylori* ao metronidazol.

Palavras-chave: *Helicobacter pylori*, Tratamento, Revisão, Ensaios Clínicos.

Abstract

Background: *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is a gram-negative bacterium that inhabits the gastric environment of 60.3% of the world's population. It is well established that this microorganism is related to the development of gastroduodenal disorders, of which chronic gastritis, peptic ulcer, mucosa-associated lymphoma and gastric adenocarcinoma stand out. However, since the 1980s, increasing evidence has associated this infection with various extragastric manifestations. **Aim:** Through a review of clinical trials, to synthesize the evidence on the treatment of *H. pylori* infections. **Method:** This is an exploratory study, based on the literature review method. The database chosen for the selection of papers was PUBMED, using the following search strategy: "*helicobacter pylori*"[title] AND *treatment*[title]. Studies published in the year 2022 were evaluated and any work that discussed the proposed theme and was a clinical trial was initially included in the sample. **Results:** Initially, nine studies were identified that met the aforementioned search strategy. After reading the titles and abstracts, no text was excluded. **Conclusion:** In general, the effectiveness of high-dose dual regimens is comparable to triple and quadruple regimens, with the advantage of inducing fewer adverse effects in patients. Furthermore, the use of probiotics was effective in replacing bismuth in quadruple regimens, leading to greater eradication of *H. pylori*. However, its administration to prevent changes in the intestinal microbiota remains controversial. Finally, the administration of nitazoxanide replacing metronidazole in triple therapies proved to be more effective, mainly due to the resistance acquired by *H. pylori* to metronidazole.

Keywords: *Helicobacter pylori*, Treatment, Review, Clinical Trials

Introdução

Helicobacter pylori (*H. pylori*) é uma bactéria gram-negativa que habita o ambiente gástrico de 60,3% da população mundial e sua prevalência é particularmente alta em países com condições socioeconômicas inferiores, ultrapassando 80% em algumas regiões do globo (COELHO et al., 2018;



SANTOS et al., 2020). Esse fenômeno ocorre, entre outros motivos, devido ao saneamento básico insatisfatório e às altas aglomerações de pessoas observadas em muitas nações subdesenvolvidas, cenários que favorecem as transmissões oral-oral e fecal-oral da *H. pylori* (SJOMINA et al., 2018). Está bem estabelecido que este microrganismo está relacionado principalmente ao desenvolvimento de distúrbios gastroduodenais, dos quais se destacam a gastrite crônica, a úlcera péptica, o linfoma do tecido linfoide associado à mucosa e o adenocarcinoma gástrico (AHMED et al., 2006; GODERSKA; AGUDO PENA; ALARCON, 2018; LEJA et al., 2019; URITA et al., 2013). No entanto, desde a década de 1980, evidências crescentes associaram essa infecção a várias manifestações extra gástricas (MLADENOVA; DURAZZO, 2018).

Nesse contexto, a infecção por *H. pylori* parece influenciar o aparecimento e a gravidade de doenças de múltiplos sistemas orgânicos, comportando-se como fator de risco para uma série de distúrbios (GRAVINA et al., 2018). Em relação às principais doenças que afetam outros órgãos além do estômago no trato gastrointestinal (TGI), a infecção por *H. pylori* parece estar associada à doença inflamatória intestinal (DII), doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), carcinoma hepático, colelitíase e colecistite (MLADENOVA; DURAZZO, 2018). Também, sabe-se que as deficiências séricas de vitamina B12 e ferro são agravadas ou mesmo causadas pela infecção por *H. pylori*. Além disso, doenças oculares, dermatológicas, metabólicas, cardiovasculares e neurológicas podem estar relacionadas a esse microrganismo (GRAVINA et al., 2018; SANTOS et al., 2020; STRACHAN, 1989).

Nas últimas duas décadas, o tratamento recomendado para a erradicação da *H. pylori* é a terapia tripla padrão (GODERSKA; AGUDO PENA; ALARCON, 2018; PAPASTERGIOU; GEORGOPOULOS; KARATAPANIS, 2014; SANTOS et al., 2020), usando um inibidor da bomba de prótons ou citrato de ranitidina e bismuto, combinado com claritromicina e amoxicilina ou metronidazol. Durante a década de 90, devido ao fato desses tratamentos atingirem altas taxas de erradicação (mais de 90%) juntamente com o perfil de segurança, essas terapias triplas tiveram uma aceitação muito alta entre os médicos (MALFERTHEINER et al., 2007). Porém, a eficácia desses esquemas triplos diminuiu recentemente para taxas inferiores a 70%, devido à resistência do *H. pylori* aos principais antibióticos, principalmente claritromicina, mas também metronidazol e levofloxacina (GODERSKA; AGUDO PENA; ALARCON, 2018; SANTOS et al., 2020). Essas baixas taxas de tratamento bem-sucedido não são aceitáveis de acordo com o consenso de Maastricht, que aponta que taxas consistentemente abaixo de 80% por intenção de tratar não são aceitáveis para o tratamento de *H. pylori* (GRAHAM; LU; YAMAOKA, 2007). Além disso, informações sobre resistência local a antibióticos devem ser levadas em consideração antes de estabelecer um plano de tratamento para o paciente para evitar tratamentos repetidos e várias exposições a tratamentos com antibióticos podem resultar em mais efeitos colaterais e uma diminuição na porcentagem de resistência aos antibióticos (GODERSKA; AGUDO PENA; ALARCON, 2018).

Existem também terapias de segunda linha para a erradicação da *H. pylori* focadas em terapia sequencial e terapia quádrupla (SANTOS et al., 2020). Entretanto, devido ao aumento da resistência aos antibióticos, alguns estudos passaram a focar nos probióticos, como abordagem terapêutica (GODERSKA; AGUDO PENA; ALARCON, 2018). Os probióticos são definidos como espécies microbianas vivas que possuem mecanismos anti-inflamatórios e antioxidantes que podem melhorar a microecologia intestinal e a saúde geral (LU et al., 2016). Os probióticos são microrganismos vivos, que quando administrados em quantidades adequadas conferem benefício à saúde do hospedeiro. As bactérias probióticas mais utilizadas são *Lactobacillus spp.* e *Bifidobacterium spp.* (RUGGIERO, 2014). Dentro deste contexto e principalmente devido ao aumento de resistência da *H. pylori* aos antibióticos geralmente utilizados em sua erradicação, este trabalho tem por objetivo a síntese de informações sobre o tratamento de infecções por *H. pylori* vistas em ensaios clínicos publicados no ano de 2022. Com isto, temos o intuito de participar da formação continuada de médicos em relação ao assunto abordado.

Objetivo

Por meio de uma revisão de ensaios clínicos do ano de 2022, sintetizar as evidências relacionadas ao tratamento das infecções por *H. pylori*.

Método



Trata-se de um estudo exploratório, baseado no método de revisão da literatura com síntese de evidências. A base de dados escolhida para seleção dos trabalhos foi a PUBMED, utilizando a seguinte estratégia de busca: "*helicobacter pylori*"[title] AND *treatment*[title]. Foram avaliados estudos publicados no ano de 2022, e qualquer trabalho que discutisse o tema proposto e fosse um ensaio clínico foi inicialmente incluído na amostra.

Resultados

A busca foi realizada em novembro de 2022, e inicialmente foram identificados nove trabalhos que atenderam a estratégia de busca citada. Após a leitura dos títulos e resumos, nenhum texto foi excluído. Os nove trabalhos foram lidos, resumidos, e apresentados na próxima seção em ordem cronológica de publicação.

Discussão

Viazis et al. (2022), avaliaram se a adição de probióticos a um esquema de erradicação da *H. pylori* aceito globalmente reduziria as taxas de efeitos colaterais e aumentaria as taxas de erradicação da bactéria. Para tanto, foi realizado um estudo prospectivo, randomizado e controlado por placebo de pacientes que receberam terapia de erradicação para *H. pylori* em oito centros clínicos. Todos os pacientes receberam um inibidor da bomba de prótons por 10 dias mais um regime terapêutico quádruplo sem bismuto para erradicação da *H. pylori* (omeprazol 20 mg, amoxicilina 1 g, claritromicina 500 mg e metronidazol 500 mg, todos duas vezes ao dia por via oral) e foram randomizados para receber probióticos (grupo A) ou placebo (grupo B). O probiótico usado combinou quatro microrganismos, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactiplantibacillus plantarum*, *Bifidobacterium lactis* e *Saccharomyces boulardii*. Os dados foram analisados para 329 pacientes no grupo A e 335 pacientes no grupo B. Cinquenta e seis (17,0%) pacientes no grupo A e 170 (50,7%) pacientes no grupo B relataram a ocorrência de *H. pylori* associada ao tratamento, ao surgimento de novos sintomas ou ao agravamento de um sintoma preexistente. A *H. pylori* foi erradicada com sucesso em 303 pacientes do grupo A (92,0%) e 291 pacientes do grupo B (86,8%). Para os autores, a adição de probióticos ao regime concomitante de 10 dias de erradicação quádrupla da *H. pylori* sem bismuto aumentaria a taxa de erradicação e diminuiria os efeitos adversos.

Guan e colaboradores (2022), comentaram que a terapia quádrupla contendo bismuto para a erradicação da *H. pylori* tinha uma taxa relativamente alta de efeitos adversos e alto custo, portanto, a opção de uma terapia dupla de alta dose, com alta taxa de erradicação e menos efeitos adversos deveria ser considerada. No entanto, os estudos de terapia dupla ainda eram escassos e realizados usualmente em um centro clínico único, sendo necessários estudos multicêntricos e de grande escala. Dentro deste contexto, os pesquisadores investigaram e compararam a eficácia, os eventos adversos, a adesão do paciente e os custos da terapia dupla de alta dose com os da terapia quádrupla contendo bismuto em pacientes virgens de tratamento e infectados pela *H. pylori* em um estudo prospectivo, multicêntrico, aberto, controlado e aleatório. Para tanto, pacientes virgens de tratamento infectados com *H. pylori* foram aleatoriamente designados para receber terapia dupla de alta dose (esomeprazol 20 mg 4 vezes ao dia e amoxicilina 1000 mg 3 vezes ao dia, por 14 dias) ou terapia quádrupla contendo bismuto (esomeprazol 20 mg, amoxicilina 1.000 mg, claritromicina 500 mg e citrato de bismuto e potássio 220 mg, todos duas vezes ao dia por 14 dias). A eficácia, eventos adversos, adesão do paciente e custos de ambos os grupos foram comparados. Um total de 700 pacientes foram incluídos e o grupo de terapia dupla de alta dose (N = 350) alcançou taxas de erradicação de 89,4% (intenção de tratar), 90,4% (intenção de tratar modificada) e 90,6% (por protocolo), que foram semelhantes às taxas no grupo de terapia quádrupla contendo bismuto (N = 350), 84,6%, 88,0% e 88,2%, respectivamente. O grupo de terapia dupla de alta dose apresentou menor taxa de eventos adversos (12,9% versus 28,1%) e custos mais baixos (¥ 590,2 versus ¥ 723,22) em comparação com o grupo de terapia quádrupla, respectivamente. A adesão de ambos os grupos foi satisfatória (97,7% de alta dose dupla versus 96,8% de terapia quádrupla). Para os autores, a terapia dupla de alta dose para erradicação de *H. pylori* teve eficácia e adesão semelhantes, menos eventos adversos e custos mais baixos do que a terapia quádrupla contendo bismuto para pacientes virgens de tratamento.

Shawky et al. (2022), avaliaram a eficácia dos novos regimes de tratamento à base de nitazoxanida para infecção por *H. pylori* versus os regimes atuais à base de metronidazol com o intuito de abordar o problema do aumento da resistência da bactéria ao metronidazol. Para tanto, realizaram um ensaio clínico randomizado que envolveu 100 pacientes com infecção por *H. pylori*. Os pacientes foram aleatoriamente designados para um dos dois grupos: o grupo I recebeu terapia tripla à base de



nitazoxanida (nitazoxanida, inibidor da bomba de prótons e claritromicina) por 14 dias, enquanto o grupo II recebeu tratamento padrão (metronidazol, omeprazol e claritromicina) por 14 dias. Na inscrição e após seis semanas de tratamento, todos os pacientes foram submetidos a uma anamnese cuidadosa, exame clínico completo, investigações laboratoriais (hemograma completo, testes de função hepática e renal) e teste de antígeno de fezes para *H. pylori*. Dos pacientes, 92% no grupo nitazoxanida e 84% no grupo metronidazol se recuperaram da infecção, sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Os pacientes no grupo nitazoxanida apresentaram um risco 54% menor de infecção resistente do que aqueles no grupo metronidazol. Para os autores, o regime terapêutico à base de nitazoxanida produziu taxas de erradicação mais elevadas do que o tratamento padrão. No entanto, a diferença não foi substancial neste grupo particular de pacientes.

Bi e colaboradores (2022), compararam a eficácia e a segurança da terapia dupla de alta dose e da terapia quádrupla contendo bismuto para tratamento de resgate de *H. pylori*. Para tanto, foi realizado um estudo prospectivo, randomizado, multicêntrico e de não inferioridade com pacientes que falharam no tratamento anterior e foram recrutados de oito centros clínicos. Os sujeitos foram alocados aleatoriamente (1:1) para dois grupos de erradicação: HDDT (esomeprazol 40 mg e amoxicilina 1.000 mg três vezes ao dia) e terapia quádrupla contendo bismuto (esomeprazol 40 mg, citrato de bismuto e potássio 220 mg e furazolidona 100 mg duas vezes ao dia, combinado com tetraciclina 500 mg três vezes ao dia; o grupo tetraciclina, furazolidona, esomeprazol e bismuto [TFEB]) por 14 dias. O *endpoint* primário foi a taxa de erradicação da *H. pylori*. Os *endpoints* secundários foram os efeitos adversos, taxas de melhora dos sintomas e adesão do paciente. Um total de 658 pacientes que preencheram os critérios foram incluídos neste estudo. O grupo HDDT alcançou taxas de erradicação de 75,4% (248/329), 81,0% (248/306) e 81,3% (248/305), conforme determinado pela intenção de tratar, intenção de tratar modificada e análises por protocolo, respectivamente. As taxas de erradicação foram semelhantes às do grupo TFEB: 78,1% (257/329), 84,2% (257/305) e 85,1% (257/302). O limite inferior do intervalo de confiança de 95% foi maior do que a margem de não inferioridade pré-definida de -10%, estabelecendo uma não inferioridade do grupo HDDT *versus* o grupo TFEB. A incidência de eventos adversos no grupo HDDT foi significativamente menor do que no grupo TFEB (11,1% *versus* 26,8%). As taxas de melhora dos sintomas e adesão dos pacientes foram semelhantes entre os dois grupos. Para os autores, uma terapia dupla de alta dose de quatorze dias não era inferior à terapia quádrupla contendo bismuto, com menos efeitos adversos e boa adesão ao tratamento, sugerindo a terapia dupla de alta dose seria uma alternativa para tratamento de resgate de *H. pylori*.

Choi et al. (2022), examinaram a eficácia e a segurança do tegoprazan como parte da terapia tripla de primeira linha para a erradicação da *H. pylori*. Para tanto, foi realizado um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado para avaliar se a terapia tripla (TPZ) baseada em tegoprazan (50 mg) não era inferior à terapia tripla (LPZ) baseada em lansoprazol (30 mg) (com amoxicilina 1 g e claritromicina 500 mg; todos administrados duas vezes ao dia por sete dias) para o tratamento da *H. pylori*. O *endpoint* primário foi a taxa de erradicação da *H. pylori*. As análises de subgrupo foram realizadas de acordo com o genótipo 2C19 do citocromo P450 (CYP), a concentração inibitória mínima (CIM) de amoxicilina e claritromicina e doenças gástricas subjacentes. No total, 350 pacientes positivos para *H. pylori* foram alocados aleatoriamente para o grupo TPZ ou LPZ. As taxas de erradicação de *H. pylori* nos grupos TPZ e LPZ foram 62,86% (110/175) e 60,57% (106/175) em uma análise de intenção de tratar e 69,33% (104/150) e 67,33% (101/150) em uma análise por protocolo, respectivamente. As análises de subgrupo de acordo com a CIM ou CYP 2C19 não mostraram diferenças notáveis na taxa de erradicação. Ambas as terapias triplas de primeira linha foram bem toleradas sem diferenças notáveis. Para os autores, a TPZ era tão eficaz quanto a terapia tripla baseada em inibidores da bomba de prótons e era tão segura quanto a terapia de erradicação da *H. pylori* de primeira linha, mas não supera a resistência da bactéria à claritromicina observada na Coreia do Sul.

Dore e colaboradores (2022), avaliaram as modificações da microbiota devido a uma terapia quádrupla de baixa dose com bismuto ou *Lactobacillus reuteri* para o tratamento da *H. pylori*. Para tanto, 46 pacientes infectados com *H. pylori* foram incluídos prospectivamente em um estudo controlado randomizado de centro único para receber duas vezes ao dia, juntamente com refeições, uma terapia quádrupla de baixa dose consistindo de rabeprazol 20 mg e bismuto (duas cápsulas de Pylera® mais 250 mg cada de tetraciclina e metronidazol) por 10 dias, ou a mesma dose de rabeprazol e antibióticos mais Gastrus® (*L. reuteri*), um comprimido duas vezes ao dia durante 27 dias. Amostras de fezes foram coletadas na inscrição, no final e 30 dias após o tratamento. A composição da microbiota intestinal foi investigada com o sequenciamento do gene 16S rRNA. A taxa de erradicação



por intenção de tratar foi de 78% em ambos os grupos, e por análise de protocolo de 85,7% e 95,5% para o grupo Gastrus® e bismuto, respectivamente. A diversidade alfa e beta diminuiu no final do tratamento e foi associada a uma redução de gêneros bacterianos benéficos para a homeostase intestinal, que foi resgatada 30 dias depois em ambos os grupos, sugerindo um impacto semelhante dos dois regimes em desafiar a complexidade da comunidade bacteriana gastrointestinal. Para os autores, a terapia quádrupla com baixas doses de bismuto mostrou-se eficaz com menores custos e quantidade de antibióticos e bismuto. Além disso, o *L. reuteri* poderia ser uma opção para pacientes com contra-indicações ao bismuto, porém, a bactéria foi incapaz de neutralizar significativamente a disbiose induzida por antibióticos. Por fim, os pesquisadores comentaram que a administração de probióticos para prevenir alterações da microbiota intestinal permanecia uma questão em aberto.

Han et al. (2022a), comentaram que devido a vários problemas, tratamentos padrão para *H. pylori* não eram recomendados para pacientes assintomáticos com trombocitopenia imune moderada (TIM). Sendo assim, uma vez que as respostas plaquetárias eram relatadas em alguns pacientes com TIM positiva para *H. pylori* após a erradicação, os pesquisadores realizaram um estudo multicêntrico de fase 3 para avaliar a segurança e a eficácia da erradicação sequencial estabelecida para esses pacientes com TIM. Para tanto, pacientes com TIM persistente ou crônica com contagem de plaquetas ($30 \times 10^3 - 80 \times 10^3/\mu\text{L}$) e infecção ativa confirmada por *H. pylori* foram aleatoriamente designados para um tratamento e um grupo de controle. O primeiro grupo recebeu tratamento sequencial de 10 dias e a erradicação foi avaliada pelo teste respiratório da ureia três meses após o tratamento. O *endpoint* primário foi a taxa de resposta plaquetária geral em três meses no grupo de tratamento de erradicação e no grupo de controle. Os desfechos secundários foram o tempo de resposta plaquetária, a taxa de sucesso na erradicação da *H. pylori*, etc. A inscrição dos pacientes foi encerrada antecipadamente devido à mudança do seguro nacional e das diretrizes de tratamento para pacientes positivos para *H. pylori* na Coreia do Sul durante o estudo. Dos 28 pacientes com TIM positivos para *H. pylori*, 17 foram randomizados para o grupo de tratamento, e a erradicação foi alcançada em 15 (88,2%) no decorrer de três e sete meses no grupo de controle após a retirada. Estatisticamente, observou-se diferença significativa nas taxas de resposta plaquetária entre os dois grupos. Para os autores, seu estudo verificou que a erradicação da *H. Pylori* foi um tratamento eficaz para TIM em pacientes com a doença moderada em associação à *H. pylori*. Para eles, este regime de erradicação sequencial mostrou não apenas uma alta taxa de erradicação da bactéria, mas também uma notável resposta plaquetária para pacientes com TIM.

Seo e colaboradores (2022), compararam a eficácia e a custo-efetividade da terapia quádrupla de 14 dias à base de bismuto *versus* a terapia tripla intensificada com metronidazol de 14 dias para a infecção de *H. pylori* com resistência genotípica. Para tanto, foi realizado um estudo multicêntrico, randomizado e controlado. Um total de 782 pacientes com *H. pylori* examinada usando testes de mutação pontual de resistência à claritromicina baseados em sequenciamento foram recrutados entre dezembro de 2018 e outubro de 2020 em quatro instituições na Coreia do Sul. Pacientes com mutações pontuais significativas (A2142G, A2142C, A2143G, A2143C e A2144G) foram aleatoriamente designados para receber terapia quádrupla baseada em bismuto por 14 dias (n=102) ou terapia tripla intensificada por metronidazol por 14 dias (n=99). A taxa de resistência genotípica global à claritromicina foi de 25,7% de acordo com o método de sequenciamento. A taxa de erradicação da terapia quádrupla de 14 dias à base de bismuto não foi significativamente diferente na análise de intenção de tratar (80,4% *versus* 69,7%), mas foi significativamente maior do que a da terapia tripla intensificada com metronidazol de 14 dias na análise por protocolo (95,1% *versus* 76,4%). Não houve diferenças significativas na incidência de efeitos colaterais. Além disso, a terapia quádrupla de 14 dias à base de bismuto foi mais custo-efetiva do que a terapia tripla intensificada por metronidazol de 14 dias. Para os autores, a terapia quádrupla baseada em bismuto de 14 dias mostrou eficácia comparável à terapia tripla intensificada por metronidazol de 14 dias, e foi mais custo-efetiva no contexto da infecção por *H. pylori* resistente à claritromicina.

Por fim, Han et al. (2022b), compararam a eficácia, os eventos adversos e a adesão do paciente a três diferentes regimes duplos de altas doses em pacientes virgens de tratamento com infecção por *H. pylori*. Para tanto, foi realizado um estudo prospectivo, multicêntrico, aberto, randomizado e controlado que incluiu pacientes infectados por *H. pylori* virgens de tratamento em 12 hospitais terciários na China. Os indivíduos elegíveis receberam terapia dupla de altas doses de amoxicilina e esomeprazol em diferentes regimes. Eles foram aleatoriamente designados para o grupo A (esomeprazol 20 mg mais amoxicilina 750 mg, quatro vezes ao dia por 14 dias), grupo B (esomeprazol 40 mg duas vezes ao dia mais amoxicilina 1 g três vezes ao dia por 14 dias) ou grupo C (esomeprazol



20 mg mais amoxicilina 1 g, três vezes ao dia por 14 dias). As taxas de erradicação, eventos adversos e adesão dos pacientes dos três grupos foram comparadas. Entre abril de 2021 e janeiro de 2022, um total de 1.080 indivíduos foram triados e 945 foram randomizados. As taxas de erradicação nos grupos A, B e C foram de 88,6%, 84,4% e 86,7%, respectivamente, com base na análise de intenção de tratar; 90,3%, 85,5% e 87,8%, respectivamente, de acordo a análise de intenção de tratar modificada; e 90,4%, 85,8% e 88,3% na análise por protocolo. Um histórico de uso de antibióticos em dois anos reduziu o efeito de erradicação no grupo B e as taxas modificadas de erradicação por intenção de tratar foram de 81,4% *versus* 90,0% entre aqueles com ou sem história de uso de antibióticos no grupo B. As taxas de eventos adversos foram de 13,7%, 12,7% e 12,1% nos grupos A, B e C, respectivamente. A adesão dos pacientes dos três grupos foi semelhante. Para os autores, dois regimes duplos otimizados de amoxicilina e inibidores de bomba de prótons (esomeprazol 40 mg duas vezes ao dia ou 20 mg três vezes ao dia mais amoxicilina 1 g três vezes ao dia por 14 dias) tiveram eficácia, segurança e adesão semelhantes em comparação com o regime duplo clássico (esomeprazol 20 mg mais amoxicilina 750 mg quatro vezes ao dia por 14 dias) em pacientes virgens de tratamento infectados por *H. pylori*.

Conclusão

De modo geral, a efetividade de regimes duplos de altas doses é comparável a regimes triplos e quádruplos, com a vantagem de induzirem menos efeitos adversos nos pacientes. Além disso, o uso de probióticos foi efetivo na substituição do bismuto em regimes quádruplos, levando a maior erradicação da *H. pylori*. Porém, sua administração para prevenir alterações da microbiota intestinal permanecia controversa. Por fim, a administração de nitazoxanida em substituição ao metronidazol em terapias triplas se mostrou mais efetiva, principalmente devido à resistência adquirida pela *H. pylori* ao metronidazol.

Referências

- AHMED, K. S. et al. Prevalence study to elucidate the transmission pathways of *Helicobacter pylori* at oral and gastroduodenal sites of a South Indian population. **Singapore Medical Journal**, v. 47, n. 4, p. 291-296, abr. 2006.
- BI, H. et al. Efficacy and safety of high-dose esomeprazole-amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori* rescue treatment: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial. **Chinese Medical Journal**, v. 135, n. 14, p. 1707-1715, 20 jul. 2022.
- CHOI, Y. J. et al. Triple Therapy-Based on Tegoprazan, a New Potassium-Competitive Acid Blocker, for First-Line Treatment of *Helicobacter pylori* Infection: A Randomized, Double-Blind, Phase III, Clinical Trial. **Gut and Liver**, v. 16, n. 4, p. 535-546, 15 jul. 2022.
- COELHO, L. et al. IVTH BRAZILIAN CONSENSUS CONFERENCE ON HELICOBACTER PYLORI INFECTION. **Arquivos de gastroenterologia**, v. 55, n. 2, jun. 2018.
- DORE, M. P. et al. Metagenomic Changes of Gut Microbiota following Treatment of *Helicobacter pylori* Infection with a Simplified Low-Dose Quadruple Therapy with Bismuth or *Lactobacillus reuteri*. **Nutrients**, v. 14, n. 14, p. 2789, 6 jul. 2022.
- GODERSKA, K.; AGUDO PENA, S.; ALARCON, T. *Helicobacter pylori* treatment: antibiotics or probiotics. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 102, n. 1, p. 1-7, 2018.
- GRAHAM, D. Y.; LU, H.; YAMAOKA, Y. A report card to grade *Helicobacter pylori* therapy. **Helicobacter**, v. 12, n. 4, p. 275-278, ago. 2007.
- GRAVINA, A. G. et al. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: A review. **World Journal of Gastroenterology**, v. 24, n. 29, p. 3204-3221, 7 ago. 2018.
- GUAN, J.-L. et al. Comparison of high-dose dual therapy with bismuth-containing quadruple therapy in *Helicobacter pylori*-infected treatment-naive patients: An open-label, multicenter, randomized controlled trial. **Pharmacotherapy**, v. 42, n. 3, p. 224-232, mar. 2022.

HAN, B. et al. Sequential eradication of *Helicobacter pylori* as a treatment for immune thrombocytopenia in patients with moderate thrombocytopenia: a multicenter prospective randomized phase 3 study. **Annals of Hematology**, v. 101, n. 7, p. 1435-1445, jul. 2022a.

HAN, Y. Y. et al. Optimized dual therapy for treatment-naive patients of *Helicobacter pylori* infection: A large-scale prospective, multicenter, open-label, randomized controlled study. **Helicobacter**, v. 27, n. 5, p. e12922, out. 2022b.

LEJA, M. et al. Review: Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. **Helicobacter**, v. 24 Suppl 1, p. e12635, set. 2019.

LU, C. et al. Probiotic supplementation does not improve eradication rate of *Helicobacter pylori* infection compared to placebo based on standard therapy: a meta-analysis. **Scientific Reports**, v. 6, p. 23522, 21 mar. 2016.

MALFERTHEINER, P. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. **Gut**, v. 56, n. 6, p. 772-781, jun. 2007.

MLADENOVA, I.; DURAZZO, M. Transmission of *Helicobacter pylori*. **Minerva Gastroenterologica E Dietologica**, v. 64, n. 3, p. 251-254, set. 2018.

PAPASTERGIOU, V.; GEORGOPOULOS, S. D.; KARATAPANIS, S. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: meeting the challenge of antimicrobial resistance. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 29, p. 9898-9911, 7 ago. 2014.

RUGGIERO, P. Use of probiotics in the fight against *Helicobacter pylori*. **World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology**, v. 5, n. 4, p. 384-391, 15 nov. 2014.

SANTOS, M. L. C. et al. *Helicobacter pylori* infection: Beyond gastric manifestations. **World Journal of Gastroenterology**, v. 26, n. 28, p. 4076-4093, 28 jul. 2020.

SEO, S. I. et al. Bismuth-Based Quadruple Therapy versus Metronidazole-Intensified Triple Therapy as a First-Line Treatment for Clarithromycin-Resistant *Helicobacter pylori* Infection: A Multicenter Randomized Controlled Trial. **Gut and Liver**, v. 16, n. 5, p. 697-705, 15 set. 2022.

SHAWKY, D. et al. Nitazoxanide-based therapeutic regimen as a novel treatment for *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents: a randomized trial. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 26, n. 9, p. 3132-3137, maio 2022.

SJOMINA, O. et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. **Helicobacter**, v. 23 Suppl 1, p. e12514, set. 2018.

STRACHAN, D. P. Hay fever, hygiene, and household size. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 299, n. 6710, p. 1259-1260, 18 nov. 1989.

URITA, Y. et al. Role of infected grandmothers in transmission of *Helicobacter pylori* to children in a Japanese rural town. **Journal of Paediatrics and Child Health**, v. 49, n. 5, p. 394-398, maio 2013.

VIAZIS, N. et al. A Four-Probiotics Regimen Combined with A Standard *Helicobacter pylori*-Eradication Treatment Reduces Side Effects and Increases Eradication Rates. **Nutrients**, v. 14, n. 3, p. 632, 1 fev. 2022.