



A erradicação do *Helicobacter pylori*

ISSN 1810-0791 Vol. 4, Nº 09
Brasília, agosto de 2007

Lenita Wannmacher*

Resumo

A identificação de *Helicobacter pylori* como agente causal ou associado a úlcera péptica, dispepsia funcional e câncer gástrico deu novo rumo ao tratamento e prevenção dessas condições. A terapia de erradicação é eficaz quando usada em esquema tríplice que combina dois antibacterianos e um inibidor da bomba de prótons, embora haja variações bacteriológicas e geográficas. Esquemas alternativos são necessários diante de resistência microbiana ou refratariedade ao tratamento. Em saúde pública, o uso de terapia de erradicação gera aumento de custo que é suportável. Entretanto a terapia pode associar-se a esofagite de refluxo, o que deve ser pesado na adoção de políticas de saúde destinadas à população em geral.



Introdução

Infecção por *Helicobacter pylori* associa-se a úlceras pépticas duodenais e gástricas, causadas ou não por uso de antiinflamatórios não-esteróides, e dispepsia funcional. A infecção tem curso clínico altamente variável, manifestando-se por gastrite, úlcera gástrica ou duodenal, atrofia da mucosa, carcinoma gástrico ou linfoma gástrico (*mucosa-associated lymphoreticular tissue* - MALT)¹.

O mecanismo pelo qual a bactéria predispõe à doença péptica não está completamente esclarecido. Como o *H. pylori* também é comum em indivíduos saudáveis, não é considerado elemento isolado na gênese daquela doença². A bactéria induz inflamação

crônica da mucosa gástrica com produção de superóxidos, citocinas e fatores de crescimento que contribuem para promoção da carcinogênese.

A infecção é detectada por cultura de material biopsiado endoscopicamente e teste respiratório não-invasivo da urease [¹⁴C-uréia]. Em locais em que foi detectada resistência aos antimicrobianos, é imprescindível fazer teste de sensibilidade aos antimicrobianos.

A doença péptica associada à presença da bactéria tem tratamento específico capaz de aliviar sintomas e acelerar a cicatrização de lesões. Entretanto, evitar a

*Lenita Wannmacher é médica e professora de Farmacologia Clínica, aposentada da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e da Universidade de Passo Fundo, RS. Atua como consultora do Núcleo de Assistência Farmacêutica da ENSP/FIOCRUZ para a questão de seleção e uso racional de medicamentos. É membro do Comitê de Especialistas em Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais da OMS, Genebra, para o período 2005-2009. É autora de quatro livros de Farmacologia Clínica.

recidiva da doença é mais difícil. Isso pareceu ser sanado com a descoberta da bactéria como agente causal ou, pelo menos, associado, e de sua erradicação com esquemas antimicrobianos apropriados. No entanto, os resultados clínicos são dependentes de variáveis bacteriológicas e geográficas. Vários esquemas de erradicação têm sido testados, sem que se tenha chegado a um regime ótimo universalmente aceito.

Há cerca de 10 anos, o desenvolvimento de vacina tem sido experimentado sem completo sucesso. Contemporaneamente, face à preocupação com a resistência disseminada a macrolídeos, comprometendo o tratamento, a vacina seria uma estratégia a considerar. Mais recentemente, tem-se tentado desenvolver um sistema de liberação de antígenos a partir de espécies vivas de *Helicobacter*³.

Apesar do reconhecimento de que *H. pylori* esteja associado à maioria das úlceras pépticas, e subjacente ao câncer gástrico, pouca atenção tem merecido das políticas de saúde pública, em termos de detecção e tratamento, apesar de estudos populacionais terem mostrado que a erradicação da infecção pode ser obtida a custo razoável⁴.

Análise de decisão mediante modelo comportamental⁵ pode ser realizada para quantificar o benefício de adotar política de saúde pública para erradicar *H. pylori* na população em geral. As influências testadas numa simulação foram ácido gástrico, infecção por *H. pylori*, úlcera péptica, dispepsia e doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). Se a contribuição da DRGE for duas vezes maior que a de úlcera péptica mais dispepsia na gênese global de sintomas abdominais altos na população, a erradicação deve ser desconsiderada. Abaixo desse nível, a estratégia pode melhorar o bem-estar geral. Individualmente, há sempre vantagem em erradicar a bactéria.

O impacto da erradicação tem sido avaliado nas diferentes situações.

A erradicação da bactéria é mais eficaz em prevenir a recorrência de **úlcera duodenal**, quando o NNT (número de pacientes que se necessita tratar) para obter a prevenção de uma recidiva em um ano é de 2⁶.

Revisão Cochrane⁷ de 56 ensaios clínicos randomizados, realizados em adultos com úlcera péptica e *H. pylori* positivos, comparou a terapia de erradicação por uma semana, outros medicamentos, placebo e não-tratamento sobre cicatrização da úlcera,

recorrência, alívio de sintomas e efeitos adversos. Para cicatrização de úlcera duodenal, a terapia de erradicação foi superior às demais medidas (RR = 0,66; IC95%: 0,58- 0,76). Na cicatrização de úlcera gástrica, não houve diferenças significantes entre terapia de erradicação e outros fármacos (14 estudos, 1572 pacientes; RR = 1,25; IC95% : 0,88-1,76). Na prevenção de recidivas de úlcera duodenal não houve diferenças significantes entre erradicação e terapia de manutenção com anti-secretores (4 ensaios, 319 pacientes; RR = 0,73; IC95%: 0,42-1,25), mas a erradicação foi superior a não-tratamento. Na prevenção de recorrência de úlcera gástrica, a terapia de erradicação foi superior a não-tratamento (11 ensaios, 1104 pacientes; RR = 0,29; IC95%: 0,20- 0,42).

Em **úlcera associada a uso de AINE**, metanálise⁸ de cinco ensaios clínicos (n=939 participantes) que compararam erradicação de *H. pylori* vs. não-erradicação ou erradicação vs. uso de inibidor da bomba de prótons mostrou menor ocorrência de úlcera péptica no grupo da erradicação em relação ao controle [34 (7.4%) vs. 64 (13.3%); OR = 0,43; IC95%: 0,20 - 0,93]. Em dois estudos (n=385), compararam-se erradicação vs. uso de um inibidor da bomba de prótons: cinco de 196 participantes (2,6%) versus zero de 189 participantes (0%) foram os resultados respectivos das intervenções (OR = 7,43; IC95%: 1,27-43,6). Assim, a erradicação de *Helicobacter pylori* reduziu a incidência de úlcera péptica em toda a população que recebeu AINE. No entanto, a erradicação mostrou-se menos eficaz que o tratamento de manutenção com o inibidor da bomba de prótons na prevenção de úlcera associada a AINE.

Em outro estudo⁹, a conclusão foi oposta. O efeito da erradicação em cicatrização e taxa de recidiva foi analisado em 115 pacientes com úlceras pépticas, associadas ou não ao uso de AINE e ácido acetilsalicílico, os quais foram randomizados para receber terapia quádrupla, terapia tripla, terapia dupla e inibidor de bomba de prótons mais placebo. A presença da bactéria associava-se a maior incidência de recidivas em relação aos pacientes que não a apresentavam (36% versus 5%; $P < 0,01$). O uso de antiinflamatórios associava-se a aumento da taxa de recidivas, mesmo em pacientes *H. pylori*-negativos, em comparação aos que não os recebiam (30% versus 2%; $P < 0,05$). A ocorrência de recidivas não diferia em pacientes *H. pylori*-positivos, quer usassem ou não AINE ou ácido acetilsalicílico.

Para os autores, a erradicação em pacientes *H. pylori*-positivos com úlcera gástrica ou duodenal foi suficiente, sem necessidade de suplementação com terapia anti-secretora. A cura da infecção reduziu recidivas em pacientes que não usavam AINE ou ácido acetilsalicílico.

Em **dispepsia funcional**, a erradicação tem motivado controvérsias devido a resultados contraditórios de ensaios clínicos. Em estudo controlado por placebo¹⁰, 158 pacientes com dispepsia e resultado positivo no teste de urease receberam esquema tríplice (omeprazol, claritromicina e amoxicilina) por 7 dias. Em um ano de seguimento, *H. pylori* foi erradicado em 81,01% e 5,06% nos grupos intervenção e placebo, respectivamente. A melhoria sintomática da dispepsia favoreceu significativamente o grupo da intervenção ($P = 0,0018$).

Outro ensaio clínico randomizado e controlado por placebo¹¹ avaliou o impacto da erradicação de *H. pylori* em sintomas e qualidade de vida de 1558 pacientes com dispepsia e teste positivo para a bactéria, dos quais 99% foram seguidos por dois anos. O grupo intervenção recebeu ranitidina-citrato de bismuto mais claritromicina por 14 dias. No grupo da erradicação, 35% menos participantes consultaram por dispepsia em dois anos comparativamente ao grupo placebo (55/787 vs. 78/771; OR: 0,65; IC95%: 0,46 – 0,94; $P = 0,021$; NNT = 30) e 29% menos participantes tiveram sintomas regularmente (OR = 0,71; IC95%: 0,56 – 0,90; $P = 0,05$). Não ocorreu diferença de qualidade de vida entre os dois grupos. Os benefícios devem ser cotejados com os custos da erradicação.

Estudo brasileiro¹² realizado em 91 pacientes com dispepsia não-ulcerosa e positividade para *Helicobacter pylori* mostrou apenas tendência na melhora de sintomas com a erradicação ($P = 0,164$) em comparação ao controle durante um ano de seguimento.

Revisão Cochrane¹³ de 21 ensaios clínicos randomizados e em paralelo evidenciou redução de risco relativo de 10% no grupo da erradicação (IC95%: 6%–14%) em comparação a placebo. O NNT para curar um caso de dispepsia foi 14 (IC95%: 10–25). Um modelo econômico sugeriu que esse modesto benefício ainda seja custo-efetivo, mas mais pesquisa se faz necessária.

O papel da infecção por *H. pylori* na **carcinogênese gástrica** também deve ser considerado no impac-

to do tratamento. A erradicação concorreria para redução na prevalência de câncer gástrico, segundo ensaio clínico randomizado realizado em pacientes sem lesões pré-cancerosas¹⁴. Mais recentemente, observou-se redução na expressão de um tipo de mucina (MUC6) em antro e corpo do estômago em indivíduos *H. pylori* positivos, o que é revertido com a erradicação da bactéria. Essa mucina tem também baixa expressão em pacientes com displasia e câncer gástrico, bem como naqueles com gastrite atrófica e metaplasia intestinal¹⁵. É essencial seguimento de longo prazo para avaliar o efeito anticâncer da terapia de erradicação.

O papel da infecção por *H. pylori* foi também demonstrado em anemia ferropriva não explicada por outras causas e púrpura trombocitopênica idiopática.

Além da questão do custo da terapia, há também preocupação com os malefícios da erradicação. O efeito protetor do *H. pylori* em refluxo gastresofágico tem sido largamente cogitado. As medidas de erradicação na população em geral previnem a ocorrência de dispepsia não-ulcerosa, úlcera péptica e câncer gástrico, mas aumentam a prevalência de DRGE.

Estudo brasileiro¹⁶ avaliou o risco de refluxo em 157 pacientes dispépticos em tratamento para infecção por *H. pylori*. Os pacientes foram randomizados para receber lanzoprazol, amoxicilina e claritromicina ou lanzoprazol e mais dois placebos (grupo controle). A erradicação ocorreu em 90% no grupo da antibioticoterapia e 1% no grupo controle. Após três meses de seguimento, esofagite foi diagnosticada em 3,7% do grupo intervenção e 4% no grupo controle ($P > 0,2$). Aos 12 meses, as diferenças entre os grupos continuaram não significativas ($P > 0,2$) em relação à esofagite de refluxo. Logo, esofagite de refluxo não se associou à erradicação de *H. pylori*.

Em outro estudo¹⁷ realizado em pacientes com doença renal em estágio final à espera de transplante, a erradicação com esquema tríplice (omeprazol, claritromicina e amoxicilina por 7 dias) não acarretou diferenças significativas em relação a gastrite erosiva hemorrágica em comparação a pacientes não-tratados ou nos que eram *H. pylori* negativos. Ao contrário, a terapia foi protetora contra o aparecimento de úlceras gástricas e duodenais em comparação a pacientes não-tratados (1 vs. 5; $P = 0,05$). Assim, a erradicação pode ser útil a pacientes imunodeprimidos após transplante renal.

Evidências sobre esquemas de erradicação

Inicialmente, usou-se monoterapia antibiótica que mostrou mínima eficácia sobre *H. pylori*. A terapia dupla, incluindo compostos de bismuto e inibidores da bomba de prótons, também atingiu taxas de cura insuficientes. Terapia tripla baseada em bismuto (primeiramente usada) ou associada a inibidores da bomba de prótons em combinação com dois antibióticos (amoxicilina, metronidazol ou claritromicina) tem sido a mais extensamente recomendada. Terapia quádrupla (bismuto, tetraciclina, metronidazol e anti-secretor gástrico) também é eficaz, mas sua associação com efeitos adversos limita a adesão. A terapia tripla é igualmente eficaz, mais bem tolerada e de menor custo total, pois é empregada em sete dias. O uso de inibidores da bomba de prótons parece superior ao de antagonistas H₂. Dentre os fatores que influenciam a falha de tratamento, encontra-se a resistência da bactéria a claritromicina e metronidazol¹⁸.

O tratamento da infecção por *H. pylori* não mudou significativamente na última década, embora outras promissoras alternativas tenham sido estudadas. Permanece como padrão-ouro o uso de amoxicilina, claritromicina e um inibidor da bomba de prótons¹⁹.

Algumas questões permanecem em aberto, sendo consideradas a seguir.

Papel dos antimicrobianos

Dois problemas são considerados com respeito à antibioticoterapia: refratariedade ao tratamento e resistência microbiana às terapias denominadas de primeira linha (tríplice) e segunda linha (quádrupla), executadas por 7 dias. Para melhorar a eficácia em pacientes refratários, propôs-se um novo esquema: levofloxacino, amoxicilina e inibidor da bomba por 10 dias. Terapia de terceira linha com rifabutina também foi proposto. Esses esquemas constituem alternativas para retratamento em casos de falha na erradicação²⁰.

A avaliação do esquema com levofloxacino (500 mg, 2 vezes/dia), amoxicilina (1 g, 2 vezes/dia) e omeprazol (20 mg, 2 vezes/dia) prescrito por 10 dias a 300 pacientes com úlcera péptica e dispepsia confirmou a erradicação entre 4 e 8 semanas após a terapia. O es-

quema foi bem tolerado, houve poucos e moderados efeitos adversos, e a adesão chegou a 97%²¹.

Alternativa consiste em manter terapia tripla com antibióticos diferentes dos previamente utilizados, administrando-os por 10-14 dias. O teste de sensibilidade deve guiar as escolhas. Vários estudos recomendam uso de rifabutina, levofloxacino ou furazolidona em combinação com amoxicilina na terapia de terceira linha. Bons resultados têm sido descritos, embora possam ocorrer leucopenia e trombocitopenia reversíveis. Em mais de uma falha terapêutica, medicamentos como lactoferrina e probióticos podem ser usados para melhorar a erradicação ou minimizar os efeitos adversos²².

A resistência microbiana é fator preponderante na falha da erradicação. Na Inglaterra e no País de Gales, de 2000 a 2005, observaram-se taxas de resistência da ordem de 28,6% para metronidazol e 8,3% para claritromicina. A resistência foi maior em homens e em indivíduos com mais de 45 anos.²³

Papel dos inibidores da bomba de prótons

Em relação a esses agentes, há divergência em relação a que representante escolher, em que esquema de administração (1 ou 2 vezes ao dia) e se é necessário tratamento de manutenção após terminar o ciclo da terapia de erradicação.

A comparação entre omeprazol (20 mg), pantoprazol (40 mg), rabeprazol (20 mg) e esomeprazol (40 mg), todos administrados oralmente, duas vezes ao dia, por uma semana, em combinação com claritromicina (500 mg, duas vezes ao dia) e amoxicilina (1 g, duas vezes ao dia) a 576 pacientes com comprovada infecção não mostrou diferenças significativas entre os quatro representantes em relação à erradicação. Porém, os efeitos adversos foram mais comuns com esomeprazol em comparação aos outros grupos ($P < 0,05$)²⁴.

Outro estudo²⁵ comparou a eficácia de rabeprazol (20 mg, duas vezes/dia) a esomeprazol (40 mg/dia) na terapia tripla da infecção por *H. pylori*. As taxas de erradicação foram 89,4% no grupo de esomeprazol e 90,5% no grupo de rabeprazol ($P = 0,72$). A avaliação de adesão confirmou ser ela de 100% e 99,5% nos grupos de esomeprazol e rabeprazol, respectivamente ($P = 0,32$). Os efeitos adversos ocorreram em 3,83% e 6,16% nos grupos de esomeprazol e rabeprazol, respectivamente ($P = 0,27$).

Papel dos antagonistas H2

Ensaio clínico randomizado²⁶ comparou ranitidina (300 mg, 2 vezes/dia) a omeprazol (20 mg, 2 vezes/dia) associados a claritromicina e metronidazol por 14 dias em 150 pacientes dispépticos infectados por *Helicobacter pylori*. As taxas de erradicação foram 91% vs. 76% para os grupos de ranitidina e omepra-

zol, respectivamente ($P < 0,02$). Isso foi atribuído a comportamento farmacocinético de metronidazol ser facilitado pelo uso de ranitidina.

Em três estudos incluídos em revisão sistemática Cochrane¹³, esquema de erradicação que incluía bismuto mostrou-se mais eficaz que antagonistas H2 e sucralfato no tratamento de dispepsia não ulcerosa.

Conclusões

- A terapia de erradicação de *H. pylori* é eficaz em suprimir ou melhorar as condições associadas à infecção por essa bactéria (úlcera péptica, dispepsia funcional e, possivelmente, câncer gástrico).
- O esquema de erradicação preferencial é a terapia tripla (amoxicilina, claritromicina e omeprazol), administrada por sete dias.
- Terapia quádrupla e outros esquemas alternativos são usados quando há refratariedade ou resistência microbiana ao esquema de primeira linha.
- Terapia de manutenção com inibidores da bomba de prótons não é necessária após a erradicação do *H. pylori*.
- Como adjuvantes da antibioticoterapia, inibidores da bomba de prótons têm sido preferidos atualmente, mas não se evidenciam diferenças significativas entre os vários representantes.
- A adoção de políticas públicas sobre a erradicação de *H. pylori* precisa quantificar o benefício em relação aos riscos (p.ex. esofagite e aumento da ocorrência de refluxo gastroesofágico).

Referências Bibliográficas

1. Brandão ABM. Fármacos usados em úlcera péptica e doença do refluxo gastroesofágico. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia Clínica. Fundamentos da Terapêutica Racional*. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004: 788-800.
2. Suerbaum. S, Michetti P. Medical Progress: *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 1.175-1.186.
3. Marshall B, Schoep T. *Helicobacter pylori* as a vaccine delivery system. *Helicobacter* 2007; 12 (Suppl 2): 75-79.
4. Axon A. How to influence health providers. *Helicobacter* 2007; 12 (Suppl 2): 80-84.
5. Sonnenberg A. What to do about *Helicobacter pylori*? A decision analysis of its implication on public health. *Helicobacter* 2002; 7 (1): 60-66.
6. Editorial. Who benefits from *Helicobacter pylori* eradication? *BMJ* 2006; 332:187-188.
7. Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2007. Oxford: Update Software.
8. Vergara M, Catalan M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21 (12): 1411-1418.
9. Arkkila PE, Seppala K, Kosunen TU, Sipponen P, Makinen J, Rautelin H, Farkkila M. *Helicobacter pylori* eradication as the sole treatment for gastric and duodenal ulcers. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17 (1): 93-101.
10. Ruiz Garcia A, Gordillo Lopez FJ, Hermosa Hernan JC, Arranz Martinez E, Villares Rodriguez JE. Effect of the *Helicobacter pylori* eradication in patients with functional dyspepsia: randomised placebo-controlled trial. *Med Clin (Barc)* 2005; 124 (11): 401-405.
11. Lane JA, Murray LJ, Noble S, Egger M, Harvey IM, et al. Impact of *Helicobacter pylori* eradication on dyspepsia,

- health resource use, and quality of life in the Bristol heli-
cobacter project: randomised controlled trial. *BMJ* 2006
332: 199-204.
12. Mazzoleni LE, Sander GB, Ott EA, Barros SG, Francesconi
CF, Polanczyk CA, et al. Clinical outcomes of eradication of
Helicobacter pylori in nonulcer dyspepsia in a population
with a high prevalence of infection: results of a 12-month
randomized, double blind, placebo-controlled study. *Dig Dis
Sci* 2006; 51(1): 89-98.
 13. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes
M, Oakes R, Wilson S, Roalfe A, Bennett C, Forman D.
Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia
(Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2007.
Oxford: Update Software.
 14. Ito M, Tanaka S, Kamada T, Haruma K, Chayama K. Causal
role of *Helicobacter pylori* infection and eradication therapy
in gastric carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2006; 12
(1): 10-16.
 15. Kang HM, Kim N, Park YS, Hwang JH, Kim JW, Jeong SH, et
al. Effects of *Helicobacter pylori* Infection on Gastric Mucin
Expression. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42 (1): 29-35.
 16. Ott EA, Mazzoleni LE, Edelweiss MI, Sander GB, Wort-
mann AC, et al. *Helicobacter pylori* eradication does not
cause reflux oesophagitis in functional dyspeptic patients: a
randomized, investigator-blinded, placebo-controlled trial.
Aliment Pharmacol Ther 2005; 21 (10): 1231-1239.
 17. Cocchiara G, Romano M, Buscemi G, Maione C, Maniaci
S, Romano G. Advantage of Eradication Therapy for He-
licobacter pylori Before Kidney Transplantation in Uremic
Patients. *Transplant Proc* 2007; 39 (10): 3041-3043.
 18. Gisbert JP, Pajares R, Pajares JM. Evolution of *Helicobacter
pylori* therapy from a meta-analytical perspective. *Helico-
bacter* 2007; 12 (Suppl 2): 50-58.
 19. Nimish V. New guidelines for *Helicobacter pylori*: applying
them to your practice. *Rev Gastroenterol Disord* 2007; 7 (3):
111-114.
 20. Vaira D, Ricci C, Lanzini A, Perna F, Romano A, Corinaldesi
R. How to proceed in *Helicobacter pylori*-positive chronic
gastritis refractory to first- and second-line eradication
therapy. *Dig Dis* 2007; 25 (3): 203-205.
 21. Gisbert JP, Bermejo F, Castro-Fernández M, Pérez-Aisa A,
Fernández-Bermejo M, Tomas A, et al; The H. pylori Study
Group of the Asociación Española de Gastroenterología.
Second-Line Rescue Therapy With Levofloxacin After H.
pylori Treatment Failure: A Spanish Multicenter Study of
300 Patients. *Am J Gastroenterol* 2007 Aug 31 [Epub ahead
of print]
 22. Di Mario F, Cavallaro LG, Scarpignato C. 'Rescue' therapies
for the management of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis
Sci* 2006; 24 (1-2): 113-130.
 23. Chisholm SA, Teare EL, Davies K, Owen RJ. Surveillance
of primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* at
centres in England and Wales over a six-year period (2000-
2005). *Euro Surveill* 2007; 12 (7): E3-4.
 24. Choi HS, Park DI, Hwang SJ, Park JS, Kim HJ, Cho YK,
Sohn CI, Jeon WK, Kim BI. Double-dose, new-generation
proton pump inhibitors do not improve *Helicobacter pylori*
eradication rate. *Helicobacter* 2007; 12 (6): 638-642.
 25. Wu IC, Wu DC, Hsu PI, Lu CY, Yu FJ, Wang TE, Chang WH,
Chen JJ, Kuo FC, Wu JY, Wang WM, Bair MJ. Rabeprazole-
versus esomeprazole-based eradication regimens for H.
pylori infection. *Helicobacter* 2007; 12 (6): 633-637.
 26. Pellegrini M, Urso R, Giorgi G, Bayeli PF, Marzocca G,
Cerretani D. Is a long-term ranitidine-based triple therapy
against *Helicobacter pylori* only a heritage of the past? A
prospective, randomized clinicopharmacological study. *Ali-
ment Pharmacol Ther* 2005; 22 (4): 343-348.

**Vol. 4, Nº 10 - Sangramento digestivo alto:
prevenção e tratamento**

© Organização Pan-Americana da Saúde/
Organização Mundial da Saúde - Brasil, 2007.
Todos os direitos reservados.

É permitida a reprodução total ou parcial desta obra,
desde que seja citada a fonte e não seja para venda
ou qualquer fim comercial.

As opiniões expressas no documento por autores
denominados são de sua inteira responsabilidade.

Endereço: OPAS/OMS, SEN lote 19
Brasília – DF, CEP 70800-400

Site: <http://www.opas.org.br/medicamentos>
E-mail: webmaster.hse@bra-ops-oms.org

Uso Racional de Medicamentos: Temas Selecionados é
uma publicação da Unidade Técnica de Medicamentos
e Tecnologias da Organização Pan-Americana da Saúde/
Organização Mundial da Saúde – Representação do
Brasil e do Departamento de Assistência Farmacêutica e
Insumos Estratégicos da Secretaria de Ciência, Tecnologia
e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde.

Representantes institucionais:

James Fitzgerald: Coordenador da Unidade Técnica de
Medicamentos e Tecnologia. OPAS/OMS.
Dirceu Brás Aparecido Barbano: Diretor do Departamento
de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos.
Ministério da Saúde.

Coordenação da publicação / Revisão de Texto:
Orenzio Soler (OPAS/OMS). **Texto e pesquisa:** Lenita
Wannmacher (UPF-RS/Membro Efetivo do Comitê
de Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais da
OMS). **Consultor de Comunicação:** Carlos Wilson de
Andrade Filho (OPAS/OMS). **Normalização:** Centro
de Documentação – CEDOC (OPAS/OMS). **Conselho
Editorial:** Adriana Maria Parreiras Marques (OPAS/
OMS); Adriana Mitsue Ivama (ANVISA); Cláudia Garcia
Serpa Osório de Castro (NAF/ENSP/FIOCRUZ);
Fabiola Sulpino Vieira (SE/MS); Paulo Sergio Dourado
Arrais (GPUIM/UFCE); Rafael Mota Pinheiro (FURB/
BLUMENAU) e Rogério Hoefler (CEBRIM/CFF).
Layout e Diagramação: Grifo Design Ltda.

Este Boletim é direcionado aos profissionais de saúde, com linguagem simplificada, de fácil compreensão. Representa a opinião de quem capta a informação em sólidas e éticas pesquisas disponíveis, analisa e interpreta criticamente seus resultados e determina sua aplicabilidade e relevância clínica no contexto nacional. Tal opinião se guia pela hierarquia da evidência, internacionalmente estabelecida e aceita. Assim, revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos de muito bom padrão metodológico são mais considerados que estudos quase-experimentais, estes, mais do que estudos observacionais (coortes, estudos de casos e controles, estudos transversais), e ainda estes, mais do que a opinião de especialistas (consensos, diretrizes, séries e relatos de casos). É pela validade metodológica das publicações que se fazem diferentes graus de recomendação de condutas.



**Organização
Pan-Americana
da Saúde**

Escritório Regional para as Américas da
Organização Mundial da Saúde

Ministério da Saúde ISSN 1810-0791