

JOSÉ LUIZ BERTOLI NETO

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO TRATAMENTO DO
Helicobacter pylori COM AMOXICILINA, CLARITROMICINA E
LANZOPRAZOL EM DOENTES GASTRECTOMIZADOS POR
ADENOCARCINOMA GÁSTRICO**

Tese apresentada à Universidade
Federal de São Paulo – Escola Paulista
de Medicina, para obtenção do Título de
Mestre em Ciências.

SÃO PAULO

2006

JOSÉ LUIZ BERTOLI NETO

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO TRATAMENTO DO
Helicobacter pylori COM AMOXICILINA, CLARITROMICINA E
LANZOPRAZOL EM DOENTES GASTRECTOMIZADOS POR
ADENOCARCINOMA GÁSTRICO**

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Laercio Gomes Lourenço

SÃO PAULO

2006

Bertoli Neto, José Luiz

Avaliação da eficácia do tratamento do *Helicobacter pylori* com amoxicilina, claritromicina e lansoprazol em doentes gastrectomizados por adenocarcinoma gástrico/ José Luiz Bertoli

Neto. --São Paulo, 2006.

x, 67f.

Tese (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Cirurgia.

Evaluation of the efficacy of the triple therapy regimen for *Helicobacter pylori* in gastrectomized patients for gastric adenocarcinoma

1. *Helicobacter pylori*. 2. Erradicação. 3. Tratamento clínico.
4. Câncer gástrico.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA**

Chefe do Departamento: Prof. Dr. Tarcisio Triviño

Coordenador do Curso de Pós-graduação: Prof. Dr. Delcio Matos

*Á José Bernardo Bertoli, meu pai e maior amigo,
companheiro que me ensinou que a vida vale a pena. Quis a vida que ele não
estivesse mais em minha presença, mas Deus o colocou sempre ao meu lado,
onde quer que eu esteja.*

*A minha esposa e filhos,
pela compreensão da ausência e pelo apoio indispensável.*

*Ao meu irmão e cunhada,
pela companhia, ajuda e carinho durante todos estes meses.*

Agradecimentos

A Deus;

Ao Prof. Dr. Laercio Gomes Lourenço, que não foi um orientador, mas um companheiro e um amigo que a vida me deu;

Ao Dr. Marcus Valadão, pela ajuda e amizade;

Ao Dr. Cícero Fernando Bertoli e Lírio César Bertoli, incentivadores e amigos, fundamentais na realização deste trabalho;

Aos colegas do Instituto de Gastroenterologia e Cirurgia de Foz do Iguaçu, parceiros diários e amigos de todas as horas;

Aos colegas Dr. Fábio Samsonowski Ulbrich e Dr. Antoninho Ricardo Sabbi, cirurgiões oncológicos do Hospital Ministro Costa Cavalcanti;

Ao colega Dr. Alexandre Galvão Bueno, patologista do Instituto de Patologia e Citopatologia de Cascavel/PR;

Ao Laboratório Medley[®], pelo apoio e doação dos medicamentos utilizados neste trabalho;

Aos funcionários da Pós-graduação, em especial à Claudia Joanete da Silva e Sidney Gonçalves Bárbara.

Sumário

Dedicatória.....	iv
Agradecimentos.....	vi
Listas.....	viii
Resumo.....	x
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Objetivos.....	3
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	4
3 MATERIAL E MÉTODO.....	11
4 RESULTADOS.....	20
5 DISCUSSÃO.....	33
6 CONCLUSÃO.....	42
7 ANEXOS.....	44
8 REFERÊNCIAS.....	51
Abstract	
Bibliografia Consultada	

Lista de figuras

Figura 1-	Local das biópsias no grupo controle.....	14
Figura 2-	Local das biópsias no grupo de estudo.....	14
Figura 3-	Teste ultra-rápido da urease.....	15
Figura 4-	Biópsia gástrica com a presença do HP.....	16
Figura 5-	Biópsia gástrica sem a presença do HP.....	16
Figura 6-	Local das biópsias no grupo controle após o tratamento.....	18
Figura 7-	Local das biópsias no grupo de estudo após o tratamento.....	18
Figura 8-	Positividade do HP no GC pelo teste da urease na primeira EDA.....	21
Figura 9-	Localização do HP no GC pelo teste da urease na primeira EDA.....	22
Figura 10-	Positividade do HP no GC pela histologia na primeira EDA.....	22
Figura 11-	Localização do HP no GC pela histologia na primeira EDA.....	23
Figura 12-	Taxa de erradicação do HP no GC.....	24
Figura 13-	Localização do HP no GC pela histologia na segunda EDA.....	24
Figura 14-	Localização do HP no GC pelo teste da urease na segunda EDA.....	25
Figura 15-	Positividade do HP no GE pelo teste da urease na primeira EDA.....	26
Figura 16-	Localização do HP no GE pelo teste da urease na primeira EDA.....	26
Figura 17-	Positividade do HP no GE pela histologia na primeira EDA.....	27
Figura 18-	Localização do HP no GE pela histologia na primeira EDA.....	27
Figura 19-	Taxa de erradicação do HP no GE.....	28
Figura 20-	Localização do HP no GE pela histologia na segunda EDA.....	29
Figura 21-	Localização do HP no GE pelo teste da urease na segunda EDA.....	29
Figura 22-	Comparação das taxas de erradicação entre os grupos.....	30
Figura 23-	Influência do sexo na eficácia de erradicação no GC.....	31
Figura 24-	Influência do sexo na eficácia de erradicação no GE.....	31

Lista de abreviaturas

HP	<i>Helicobacter pylori</i>
EDA	Endoscopia digestiva alta
SOBED	Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva Alta
GC	Grupo controle
GE	Grupo de estudo
IBP	Inibidor de bomba de prótons
OMS	Organização Mundial da Saúde
IARC	International Associate in Research in Cancer
PR	Paraná
C ¹³	Carbono 13
C ¹⁴	Carbono 14

Resumo

Objetivo: Determinar a eficácia da erradicação do *Helicobacter pylori* em doentes gastrectomizados por adenocarcinoma gástrico em comparação com doentes não gastrectomizados, com o mesmo esquema tríplice. **Métodos:** Vinte doentes gastrectomizados por adenocarcinoma gástrico com reconstrução em Y de Roux, infectados por *Helicobacter pylori* foram comparados com um grupo controle de quarenta doentes não gastrectomizados também infectados. A presença do *Helicobacter pylori* foi determinada pelo teste ultra-rápido da urease e histologia em material colhido por endoscopia. Ambos os grupos receberam o mesmo tratamento tríplice. **Resultados:** A taxa de erradicação do *Helicobacter pylori* no grupo de estudo foi de 90% e no grupo controle foi de 85%. O sexo, a idade e o tempo de pós-operatório não influenciaram na taxa de erradicação. **Conclusões:** Não houve diferença estatística na eficácia da erradicação entre os dois grupos, portanto, o tratamento tríplice é eficaz na erradicação do *Helicobacter pylori* em doentes gastrectomizados à Y de Roux.

1 INTRODUÇÃO

A associação entre bactéria e doença gástrica vem sendo estudada há muito tempo, culminando com a descoberta do *Helicobacter pylori* (HP) no final do século passado⁽¹⁾. Desde então, inúmeros pesquisadores têm relacionado o HP a várias doenças gástricas, inclusive ao câncer gástrico^(2,3). Por este motivo, um dos temas mais estudados é a forma de erradicação desta bactéria, culminando em consensos utilizados atualmente⁽⁴⁾. A grande maioria das pesquisas publicadas sobre o tema versa sobre a erradicação do HP em estômagos não operados, sendo pequeno o número de trabalhos que investigam doentes gastrectomizados, sobretudo com reconstrução à Y de Roux^(5,6). Sabe-se que a eficácia dos antibióticos na erradicação do HP depende de vários fatores como o pH gástrico, nível de concentração do antibiótico na mucosa gástrica e resistência adquirida^(7,8). Por esta razão, parece cabível que possa ocorrer algum tipo de alteração na eficácia da erradicação do HP quando se utiliza a medicação em um estômago parcialmente ressecado.

Sabe-se que a origem do câncer do coto gástrico é multifatorial, estando o HP implicado como um destes fatores⁽⁹⁾. A erradicação do HP diminui a recorrência de câncer gástrico em doentes gastrectomizados^(10,11), por isso considerou-se de fundamental importância realizar um estudo que verifique se o esquema utilizado atualmente tem eficácia semelhante para doentes gastrectomizados ou não.

Este estudo foi realizado com o intuito de comparar a eficácia da erradicação do HP com esquema tríplice (Claritromicina, Amoxicilina e Lansoprazol) em doentes gastrectomizados e não gastrectomizados, tendo como hipótese a alteração da eficácia do tratamento decorrente das diferenças anatômicas e fisiológicas do estômago operado, o que pode significar uma abordagem terapêutica diferente nestes doentes.

1.1 Objetivo

Determinar a eficácia da erradicação do *Helicobacter pylori* em doentes gastrectomizados por adenocarcinoma gástrico em comparação com doentes não gastrectomizados, com o mesmo esquema tríplice.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 *Helicobacter pylori*

A relação entre doenças gástricas e as bactérias é motivo de estudo há muito tempo, desde a demonstração da presença de colônias de bactérias na margem de úlceras gástricas feita por Bottcher e Letulle em 1875. Estes pesquisadores chegaram a atribuir o aparecimento da doença ulcerosa à infecção bacteriana, idéia que na época não prosperou, apesar do patologista Klebs ter demonstrado, em 1881, a presença de um microorganismo semelhante a um bacilo no lúmen das glândulas gástricas. Examinando-se os relatos de Klebs, percebe-se que ele identificou a presença de uma infiltração inflamatória, embora sem nenhum comentário específico. Contudo, poder-se-ia questionar: não foi esta a primeira descrição de gastrite em consequência ao HP?⁽¹⁾

Em 1889, Walery Jaworski, professor de Medicina da Jagiellonian University, em Cracóvia (Polônia), foi responsável pela primeira descrição detalhada de organismos espiralados em sedimentos de lavados gástricos. Dentre estes, identificou a presença de um com características espiraladas o qual foi denominado de *Vibrio rugula*, porém, supôs que estes microorganismos fossem raros, portanto sem valor patológico⁽¹⁾.

As observações de Bottcher e Letulle sugeriam uma causa bacteriana para a doença ulcerosa, quando em 1888, Letulle introduziu uma cultura de *Staphylococcus* por via oral em cobaias, levando a formação de gastrite aguda, sendo na época, duramente questionado. Contudo, este trabalho foi o precursor de muitos outros na busca da associação entre bactérias e doença ulcerosa. Bizzozero (1893), auxiliado por Camilo Golgi no estudo da anatomia das glândulas gástricas dos vertebrados, identificou a presença de espiroquetas na mucosa gástrica de cães. Três anos mais tarde, Salomon identificou estas espiroquetas em cães, gatos e ratos, conseguindo reproduzir a experiência de Letulle através da colonização de estômagos de ratos brancos com estes microorganismos, produzindo uma gastrite aguda⁽¹⁾.

No início do século XX, em 1906, Krienitz identificou a presença de espiroquetas no conteúdo gástrico de doentes com carcinoma gástrico de pequena curvatura. Em pesquisas posteriores, outros autores concluíram que

estes microorganismos raramente eram encontrados em indivíduos sem carcinoma gástrico. Em 1908, Turcke produziu doença ulcerosa em cães que ingeriram culturas de *Bacillus coli*. Em 1917, Dragstedt, na busca da causa da doença ulcerosa gastroduodenal, estudou a importância da virulência das bactérias presentes nas úlceras, conseguindo isolar várias delas, sem, contudo, conseguir estabelecer uma relação causal entre elas. Em 1924, Luck descobriu a presença da urease na mucosa gástrica, motivando pesquisas posteriores que culminaram com o entendimento do papel da amônia e do suco gástrico no processo digestivo. Poucos anos mais tarde, em 1930, Berg demonstrou uma diminuição da colonização bacteriana de úlceras gástricas pós-vagotomias. Gorham, em 1940, postulou a presença de uma bactéria como fator de cronicidade da doença ulcerosa. Em 1954, Palmer questionou a presença de espiroquetas no estômago, realizando exames histológicos em 1.180 biópsias gástricas, com mínima presença destas. Este autor concluiu, na época, que os trabalhos anteriores estavam evidenciando a presença de bactérias colonizadas *post-mortem*. Em 1975, Steer, estudando migração de polimorfonucleares em biópsias de úlceras gástricas, identificou uma bactéria em íntimo contato com o epitélio gástrico e sugeriu que leucócitos migrariam em resposta a esta bactéria. Neste estudo, ele demonstrou claramente, por microscopia eletrônica, a fagocitose de um HP⁽¹⁾.

Robin Warren, um patologista do Royal Perth Hospital (Austrália), durante anos observava a presença de bactérias no estômago de doentes com gastrite, acreditando que esta relação tinha importância na patogênese desta doença. Em 1982, Barry Marshall, um jovem gastroenterologista na procura por um projeto de pós-graduação, deparou-se com a hipótese de Warren, despertando-lhe grande interesse. Em parceria, iniciaram sua pesquisa encontrando muita dificuldade de aceitação na classe médica. Mesmo assim, conseguiram publicar seus primeiros resultados no Lancet, quando ainda se referiam à bactéria como *Campylobacter*⁽¹⁾. Seguindo as etapas de sua pesquisa, em 1983, Marshall conseguiu cultivar a bactéria em meio de cultura e em 1985, para provar sua patogenicidade, ingeriu uma amostra da mesma. Após 14 dias passou a apresentar sintomas típicos de gastrite aguda sendo

realizada endoscopia digestiva alta com biópsia gástrica que confirmou o diagnóstico. Em 1987, um pós-graduando australiano chamado Morris realizou experiência semelhante ingerindo cultura de HP, tendo como consequência uma gastrite muito severa, necessitando do uso de bismuto para a erradicação bacteriana, sendo, provavelmente, o primeiro caso documentado de erradicação do HP. Marshall também descreveu o papel da urease na sobrevivência do HP no meio ácido e trabalhos posteriores mostraram a diminuição da recorrência da úlcera duodenal após erradicação bacteriana. Após 20 anos do início das pesquisas, em 2005, estes pesquisadores foram agraciados com o prêmio Nobel de Medicina demonstrando a importância cada vez maior do HP.

2.2 *Helicobacter pylori* x Câncer gástrico

O HP tem sido implicado na gênese de muitas doenças gástricas, mais notadamente no câncer gástrico^(12,13). Muitos fatores tentam explicar a carcinogênese induzida pelo HP, porém, a tese que apresenta melhor sustentação na literatura advoga sobre a toxicidade da resposta inflamatória induzida pelo HP^(14,15,16). A enzima fosfolipase, presente na infecção pelo HP, danifica a camada de muco protetor, degradando a membrana de fosfolípidios⁽¹⁷⁾ e levando a diminuição da produção de muco. A consequência deste evento é uma maior exposição do epitélio ao ácido, que começa sofrer com a amônia produzida pela bactéria e com o refluxo biliar, culminando com o aparecimento de gastrite causada pelo HP^(15,18,19). A continuidade deste evento leva à perda gradual de glândulas gástricas⁽²⁰⁾. Esta gastrite atrófica pode evoluir para metaplasia intestinal, displasia e adenocarcinoma, principalmente do tipo intestinal⁽²¹⁾. Por este motivo, o Órgão Internacional para a Pesquisa sobre o Câncer (IARC)⁽²²⁾, em concordância com a Organização Mundial de Saúde (OMS), classificou a infecção pelo HP como carcinógeno classe 1 e fator definido para o câncer gástrico. O risco do câncer gástrico em doentes submetidos a gastrectomias, seja por doenças benignas ou não, ainda é um tema muito estudado, tendo como variáveis importantes o tempo de pós-

operatório, o tipo e o local do câncer que motivou a cirurgia, o sexo e a infecção pelo HP^(14, 23, 24). Esta apresenta uma prevalência maior em países com baixo padrão de desenvolvimento sócio-econômico, sendo que países como o México, Colômbia e Peru apresentam sua população adulta praticamente toda infectada^(25,26). Na América Latina, a prevalência de infecção pelo HP tem uma média de 60% , variando de 30% a 90% de acordo com as condições sócio-econômicas da região⁽²⁷⁾. Em países com alta incidência de câncer gástrico a infecção é adquirida na infância⁽²⁶⁾, sendo que esta relação de tempo de infecção e câncer é bem demonstrada na literatura⁽²⁸⁾. Estudos demonstram que a atrofia e a metaplasia intestinal surgem por volta dos 25 anos de idade e que com o passar do tempo ficam mais freqüentes^(28,29), sendo que no Japão mais de 90% dos indivíduos com mais de 50 anos de idade apresentam sinais de atrofia leve ou moderada⁽³⁰⁾.

2.3 *Helicobacter pylori* x Gastrectomias

O refluxo biliar interfere na colonização pelo HP. Sabe-se que cirurgias que propiciam o refluxo biliar dificultam a colonização pelo HP no coto gástrico, assim sendo, as reconstruções à Billroth II apresentam uma menor presença do HP em relação às reconstruções à Billroth I, que normalmente apresentam um refluxo biliar menor⁽³¹⁾. Além do refluxo biliar, outros fatores influenciam na presença do HP no coto gástrico como a idade do doente e o tempo da cirurgia, sendo que em doentes mais idosos e com um longo tempo de pós-operatório o HP é encontrado em menor freqüência⁽³²⁾.

A relação do HP com a carcinogênese em estômagos operados assim como sua erradicação vem sendo questionada^(9,33). Sua relação com a gênese da úlcera gástrica e/ou de boca anastomótica em gastrectomizados também é motivo de controvérsia, havendo trabalhos mais antigos com afirmações antagônicas sobre este assunto^(34,35). Atualmente sabe-se da relação entre o HP e o câncer gástrico em doentes gastrectomizados, sendo que nestes casos sua erradicação é consenso⁽²²⁾.

2.4 *Helicobacter pylori* x Métodos diagnósticos

O diagnóstico da infecção pelo HP pode ser feito através de métodos invasivos ou não-invasivos. Os testes invasivos requerem a realização de EDA para a obtenção de fragmentos de mucosa gástrica e são: cultura, teste da urease, teste ultra-rápido da urease, histologia e esfregaço⁽³⁶⁾. Os testes não-invasivos são: teste respiratório com uréia marcada com C¹³ e C¹⁴, testes sorológicos e pesquisa de antígeno fecal. A literatura mostra uma ampla variedade de valores em relação à especificidade e sensibilidade dos testes disponíveis, assim sendo, recomenda-se que sejam realizados pelo menos dois testes para a detecção do HP⁽³⁷⁾. A histologia mostra uma sensibilidade que varia de 92% a 100% e uma especificidade de 81% a 100%^(36,38,39). O teste ultra-rápido da urease apresenta uma sensibilidade de 86% a 93% e uma especificidade de 98% a 100%^(36,38,40).

A prevalência e a densidade da infecção pelo HP variam de acordo com o local do estômago, sendo maior no antro⁽⁴¹⁾. Nos doentes gastrectomizados a prevalência do HP tem íntima relação com o tipo de reconstrução adotado⁽³¹⁾. Em doentes com reconstrução à Billroth I, com pós-operatório inferior a cinco anos e com idade inferior a 60 anos, a prevalência é de 80,3%⁽³⁵⁾. Estudos mostram que a prevalência do HP com reconstrução em Y de Roux varia de 62% a 92% e doentes com reconstrução à Billroth I ou à Billroth II com nova reconstrução em Y de Roux apresentaram um aumento na prevalência do HP, sugerindo uma recolonização do coto gástrico⁽⁴²⁾. Todas as variações mostradas anteriormente devem ser levadas em consideração na determinação do local e número de biópsias para um diagnóstico correto.

2.5 *Helicobacter pylori* x Erradicação

A erradicação do HP vem sendo estudada desde a identificação desta bactéria. Vários esquemas terapêuticos foram utilizados no passado com eficácias variadas^(43, 44). Os esquemas aceitos atualmente para a erradicação do HP variam de acordo com as combinações de antibióticos e IBP que são

utilizados, apresentando uma gama muito grande de opções como omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, claritromicina, amoxicilina, metronidazol, tinidazol, dentre outras^(4,6,27,39,43-46). Sabe-se que a eficácia está intimamente ligada ao padrão sócio-econômico dos doentes e à resistência bacteriana, apresentando variações de acordo com as diferentes regiões geográficas⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾. O II Consenso Brasileiro Sobre *Helicobacter pylori*, realizado em 2004, assim como o Consenso Latino-Americano de 1999, recomendaram o uso de lansoprazol 30 mg associado a amoxicilina 1,0g e claritromicina 500mg, em duas tomadas ao dia, durante sete dias, como opção de tratamento para a erradicação do HP^(27,43). Este esquema terapêutico apresenta índices de erradicação acima de 85% em doentes não submetidos à gastrectomias^(9,44). Para doentes submetidos a reconstrução à Billroth I e II, este mesmo esquema terapêutico mostrou eficácia que variou de 41% a 90%^(9,45). Usando-se somente amoxicilina associada ao omeprazol para erradicação do HP em reconstruções à Billroth I, com dosagens diferentes de amoxicilina, os índices de erradicação variaram de 42,1% a 84,6%, de acordo com a dosagem de amoxicilina utilizada, sugerindo que a dosagem ótima seria acima de 15,6 mg/kg/dia⁽⁴⁶⁾.

3 MATERIAL E MÉTODO

O projeto de pesquisa foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, tendo sido aprovado e protocolado sob o número 1627/04 (Anexo 1).

Todos os doentes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 2).

Foram estudados 76 doentes recrutados do Sistema Único de Saúde, em Foz do Iguaçu-PR. Todos realizaram endoscopia digestiva alta (EDA) no Instituto de Gastroenterologia e Cirurgia de Foz do Iguaçu. Foram selecionados 20 casos para o grupo de estudo e 40 para o grupo controle. Os critérios de inclusão para os grupos foram: idade entre 30 e 75 anos, ambos os sexos, sintomatologia que justificasse a realização de EDA e infecção pelo HP. Foram critérios de exclusão para ambos os grupos: interrupção do tratamento em qualquer fase, uso de inibidor de bomba de prótons (IBP), antiinflamatórios, antiácidos e/ou antibióticos há menos de 90 dias da realização da EDA, doença ulcerosa gastroduodenal, neoplasia gástrica e abandono da pesquisa em qualquer etapa. No grupo de estudo, foram excluídos os doentes com pós-operatório, quimioterapia e/ou radioterapia realizados a menos de 120 dias, assim como os portadores de úlcera de boca anastomótica.

A metodologia aplicada para o desenvolvimento deste trabalho pode ser didaticamente dividida em quatro fases:

3.1 Determinação dos grupos de estudo

O **grupo de estudo** foi formado por 20 doentes com adenocarcinoma gástrico, tratados cirurgicamente no Serviço de Cirurgia Oncológica do Hospital Ministro Costa Cavalcanti, Foz do Iguaçu-PR, segundo protocolo deste serviço (Anexo 3).

O **grupo controle** foi formado por 40 doentes sem cirurgia gástrica.

3.2 Técnica para a detecção do HP

O método diagnóstico foi igual para ambos os grupos e consistiu na realização de EDA para coleta de biópsias gástricas, que foram submetidas ao teste ultra-rápido da urease e exame histológico como descrito a seguir.

O equipamento de videoendoscopia alta utilizado foi o Fujinon-200[®] e um fibroendoscópio XQ20. Os exames foram realizados segundo padronização sugerida pela Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva Alta (SOBED):

1. Jejum de 12 horas
2. *Antiespumantes* (Dimeticona gotas via oral, 10 minutos previamente ao exame, em dosagem de 75 a 300 mg);
3. *Anestésicos tópicos* (Lidocaína Spray a 10%, não ultrapassando a dosagem máxima de 200 mg);
4. *Sedativos* (Midazolam 2 a 5mg intravenoso ou Propofol 10 a 20mg intravenoso em caso de contra-indicação ao Midazolam);
5. Realização da EDA e coleta das biópsias gástricas (Figuras 1 e 2).

As biópsias para pesquisa do HP respeitaram o seguinte padrão:

No **grupo controle** foram colhidas quatro biópsias. Duas de antro, na região pré-pilórica, 1 a 2 cm de distância deste. No corpo, duas biópsias na grande curvatura (Figura 1).

No **grupo de estudo** também foram colhidas quatro biópsias. Duas no corpo, 1 a 2 cm distantes da boca anastomótica e duas no fundo gástrico (Figura 2).

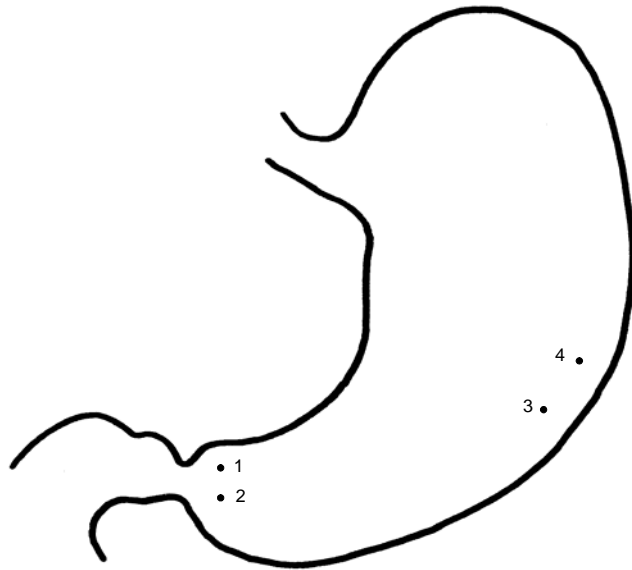


Figura 1 – Local das biópsias (grupo controle)

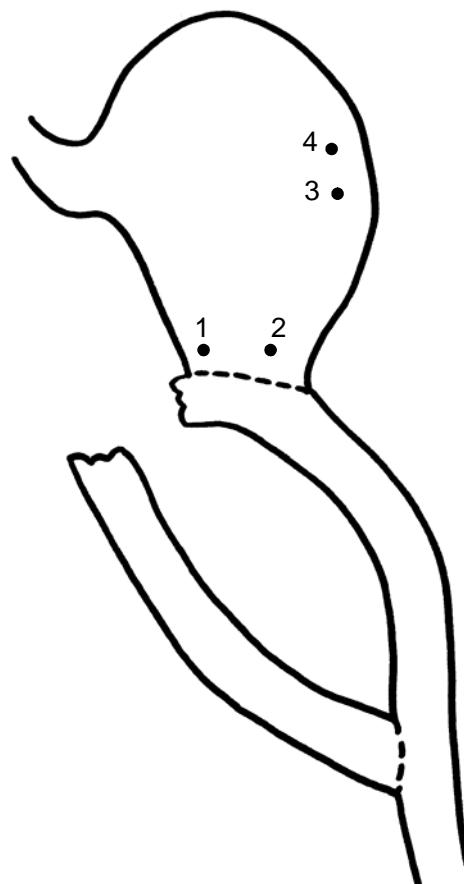


Figura 2 – Local das biópsias (grupo de estudo)

Os métodos para detecção do HP foram realizados como descrito a seguir:

O **teste ultra-rápido da urease** foi realizado em uma biópsia de antro e em uma do corpo no grupo controle. No grupo de estudo foi realizado em uma biópsia de corpo e uma de fundo (Figura 3).

O **exame histológico** obedeceu à mesma sistematização, sendo as biópsias colocadas em formalina neutra tamponada a 10% e enviadas ao laboratório para exame, utilizando-se as colorações de hematoxilina-eosina e Giensa (Figuras 4 e 5) (Anexo 4).

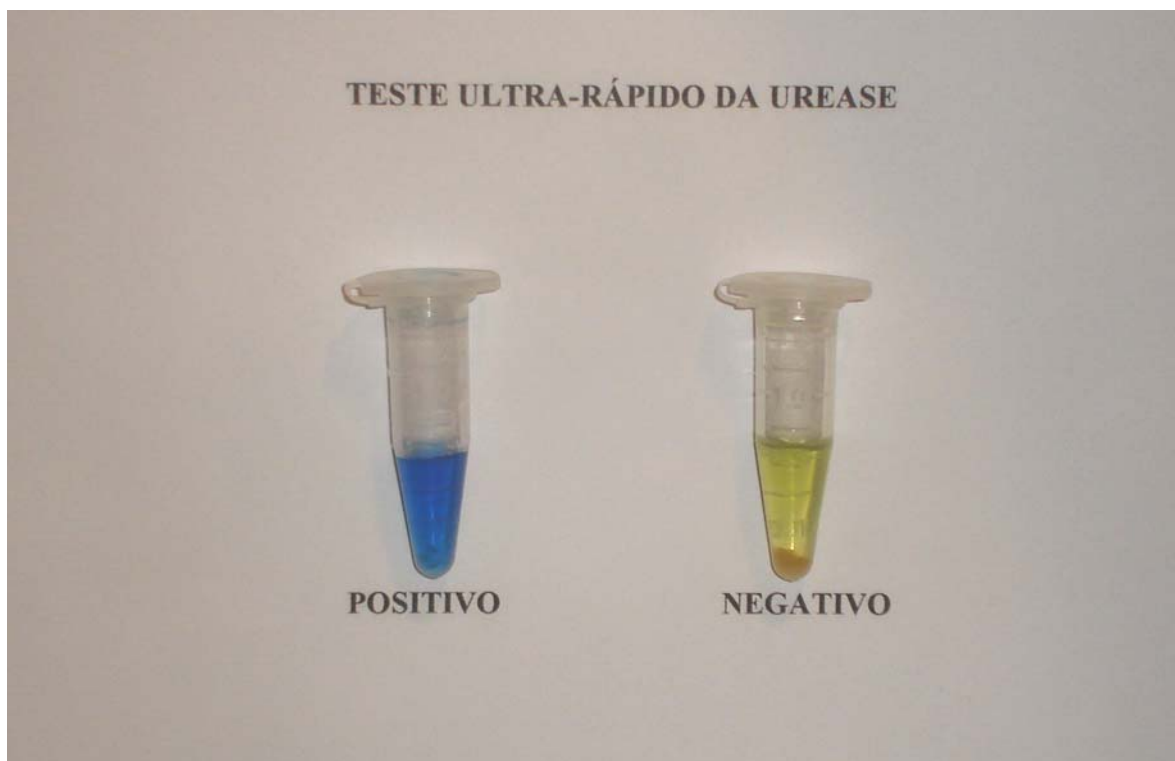


Figura 3 – Teste ultra-rápido da urease.

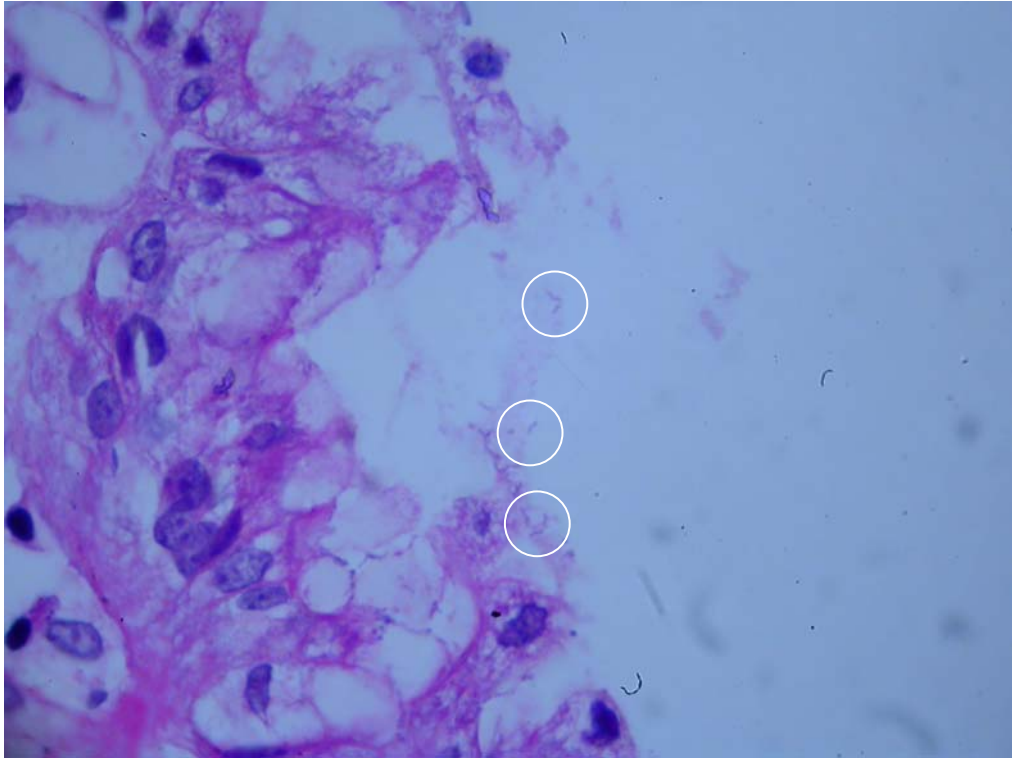


Figura 4 – Biópsia gástrica mostrando a presença do HP.

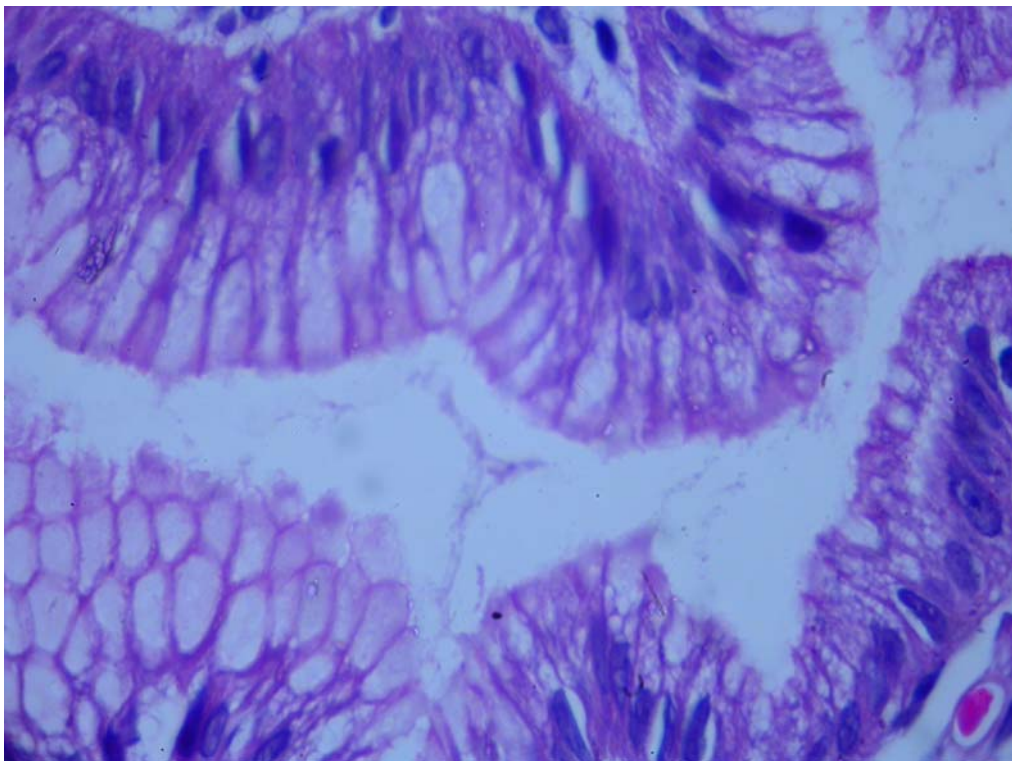


Figura 5 – Biópsia gástrica sem a presença do HP.

Foram considerados HP positivo os doentes que apresentaram qualquer um dos testes positivo.

3.3 Método de erradicação do HP

O esquema terapêutico utilizado para a erradicação do HP foi o mesmo para os dois grupos e consistiu em sete dias de tratamento com tomadas a cada 12 horas de: lansoprazol uma cápsula de 30 mg, claritromicina um comprimido revestido de 500 mg e duas cápsulas de 500 mg de amoxicilina (Pyloripac® - Medley®).

O medicamento foi fornecido sem ônus aos participantes do trabalho.

A erradicação do HP iniciou-se no dia da realização da EDA quando o teste ultra-rápido da urease foi positivo. Em caso contrário, a erradicação foi iniciada após o exame histológico mostrar a presença do HP, o que ocorreu no máximo sete dias após a EDA.

3.4 Controle da erradicação do HP

Após três meses do término do tratamento, com variação de 90 a 96 dias em ambos os grupos, todos foram submetidos à nova EDA para coleta de novas biópsias e realização dos testes diagnósticos como descrito a seguir:

No **grupo controle** foram colhidas oito biópsias, sendo quatro na região pré-pilórica e quatro no corpo, conforme a primeira EDA (Figura 6).

No **grupo de estudo** também foram colhidas oito biópsias, quatro no corpo e quatro no fundo, de acordo com os critérios de localização da primeira EDA (Figura 7).

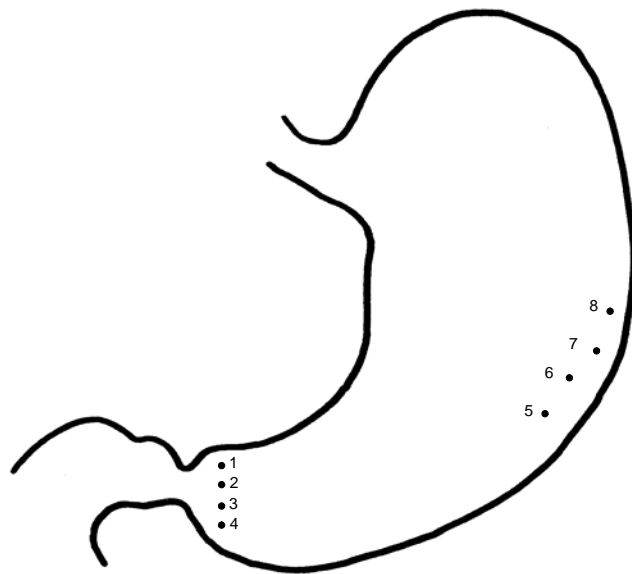


Figura 6 – Local das biópsias após uso da medicação (grupo controle)

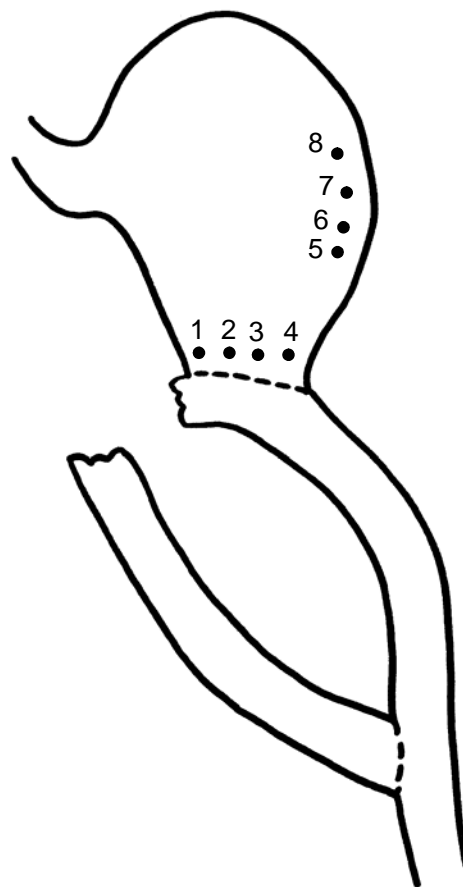


Figura 7 – Local das biópsias após uso da medicação (grupo de estudo)

O **teste ultra-rápido da urease** foi realizado com duas biópsias de antro em um frasco e duas de corpo em outro, no grupo controle. No grupo de estudo, duas biópsias de corpo em um frasco e duas de fundo em outro.

O **exame histológico** foi realizado seguindo o mesmo padrão para os dois grupos em relação ao teste ultra-rápido da urease.

O critério de positividade foi o mesmo utilizado na fase de detecção.

3.5 Análise estatística

Os resultados foram analisados usando-se os testes: teste de Fisher, teste de homogeneidade e teste do Qui-quadrado (correção de Yates), com valor $P < 0,05$ considerado significativo. Foram utilizados os programas estatísticos Bio-Estat 2.0[®] e Estatística 6.0[®] para Windows XP[®]. O teste do Qui-quadrado em tabelas de contingência de dupla entrada foi utilizado para verificação da associação entre as variáveis. Este teste faz um estudo de relação entre as variáveis, determinando a dependência ou independência entre as mesmas pela análise da diferença entre frequências esperadas e observadas. Caso as frequências esperadas na tabela 2 x 2 sejam pequenas (menor que 10 em cada casela), o valor do Qui-quadrado pode estar falsamente aumentado. Neste caso, aplica-se a correção de Yates ou correção de continuidade. O teste exato de Fisher foi calculado para tabelas com caselas com valores menores que 5.

4 RESULTADOS

Todos os doentes que participaram do trabalho, em ambos os grupos, tomaram a medicação corretamente. Nenhum doente foi retirado do trabalho.

4.1 Grupo controle

Dos 48 doentes inicialmente estudados, 40 eram HP positivo (83,3%). Destes, 18 eram do sexo masculino (45%) e 22 de sexo feminino (55%). A idade variou de 30 a 61 anos, com média de 45,5. O HP foi positivo em 32 doentes (80%) no teste da urease simultaneamente em antro e corpo, com oito falso negativos. A histologia mostrou HP positivo em 36 doentes (90%), sendo 28 simultaneamente em antro e corpo e oito somente no corpo, com quatro falso negativos (Figuras 8, 9,10 e 11).

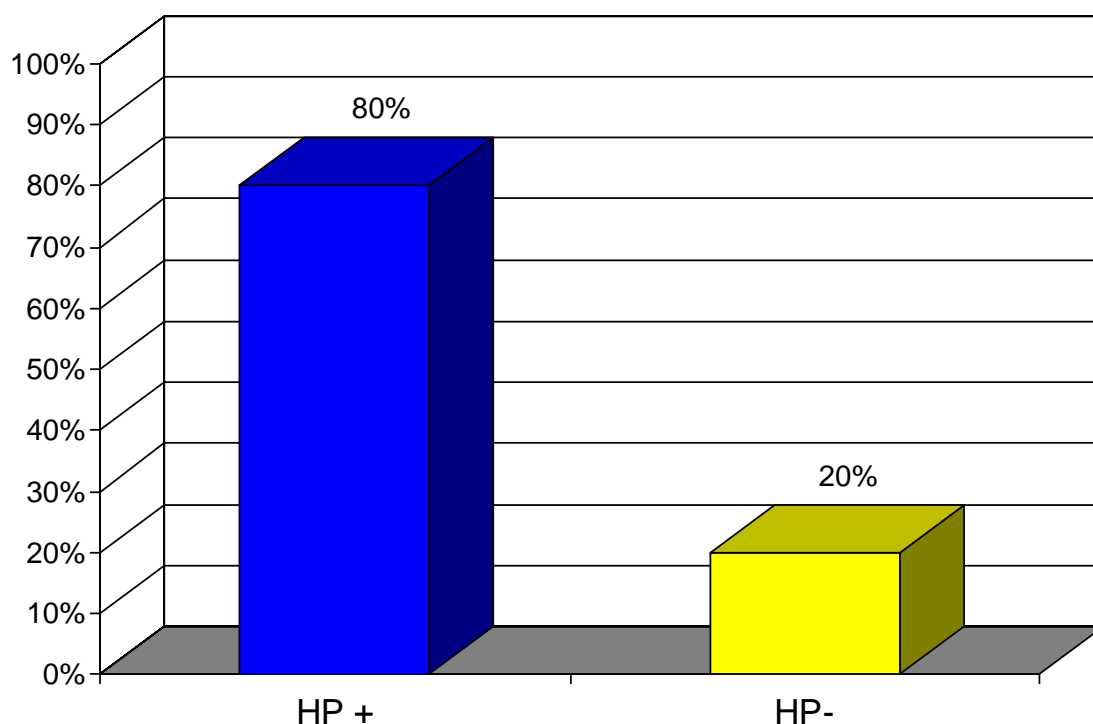


Figura 8 – Positividade do HP no grupo controle pelo teste da urease na 1ª EDA.

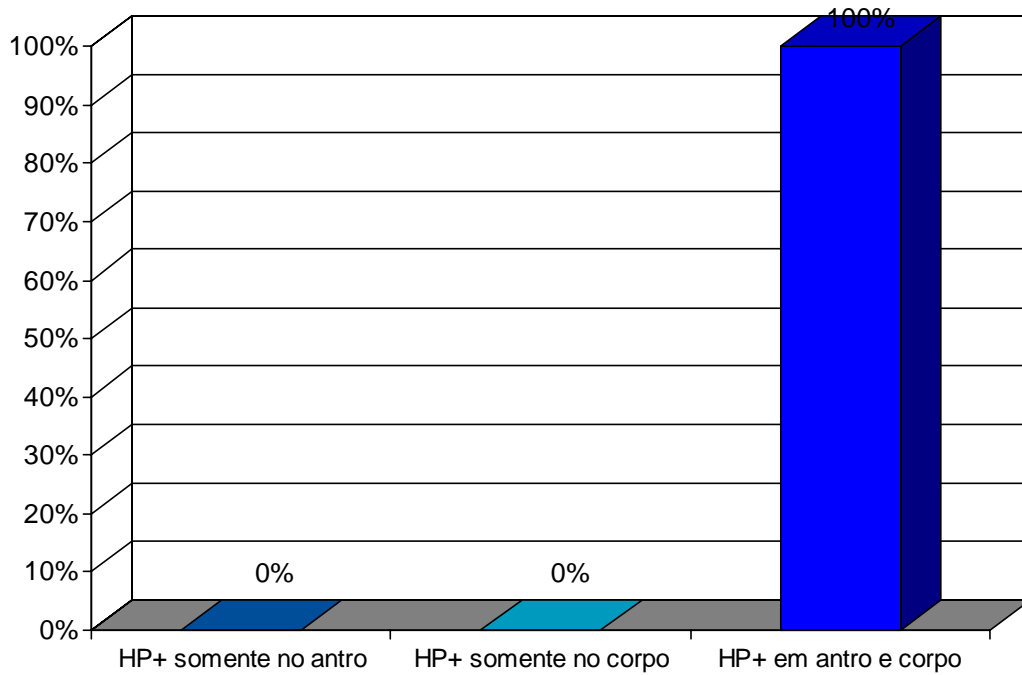


Figura 9 – Localização do HP no grupo controle pela urease na 1ª EDA.

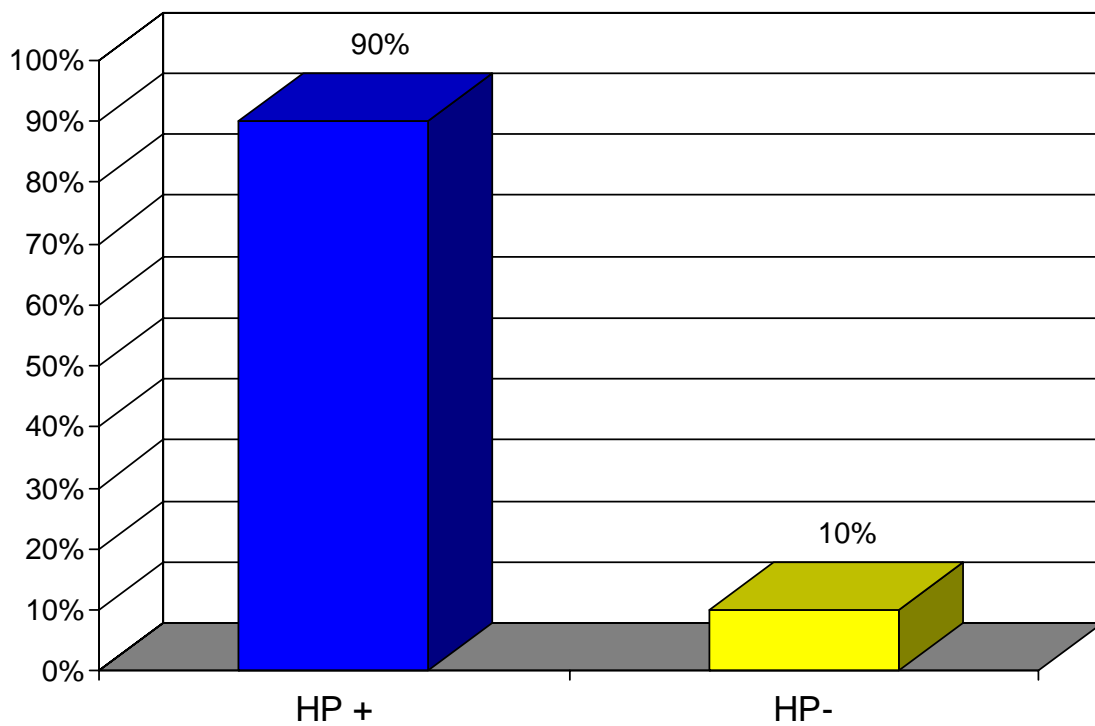


Figura 10 – Positividade do HP no grupo controle pela histologia na 1ª EDA.

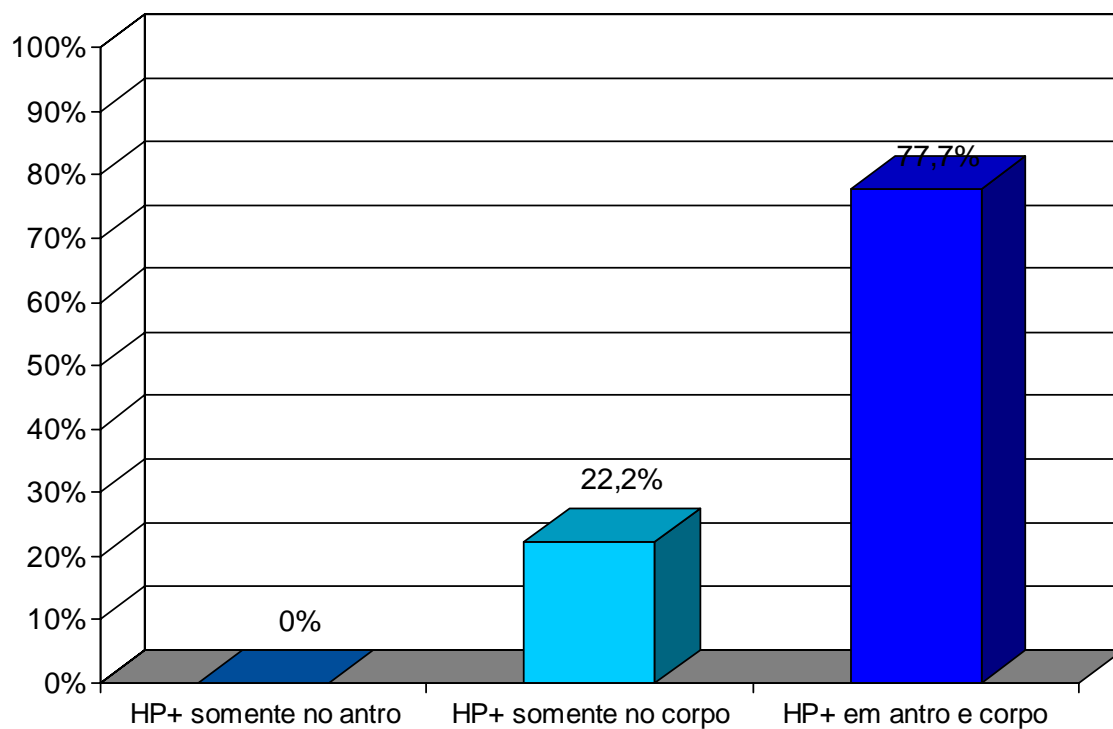


Figura 11 – Localização do HP no grupo controle pela histologia na 1ª EDA.

Após tratamento, demonstrou a persistência do HP em seis doentes, com um índice de erradicação de 85%. A histologia diagnosticou os seis doentes com o HP positivo, no antro em dois casos e no corpo em quatro. O teste ultra-rápido da urease mostrou HP positivo em dois casos, ambos no corpo, com quatro falsos negativos (Figuras 12, 13 e 14).

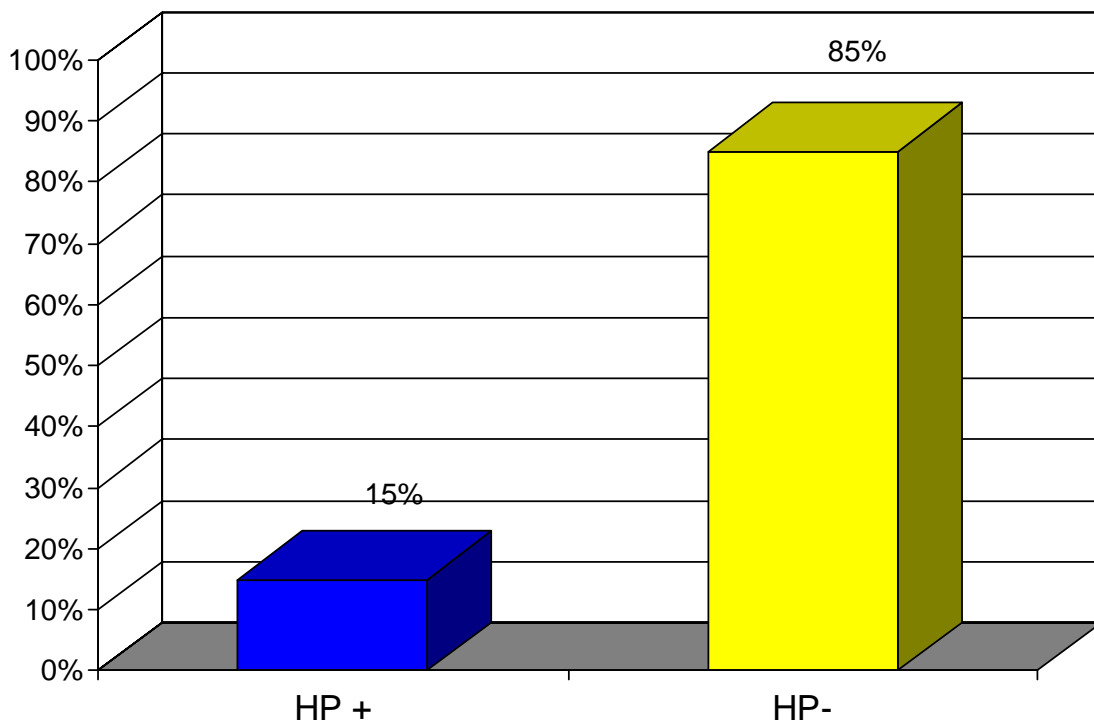


Figura 12 – Taxa de erradicação no grupo controle.

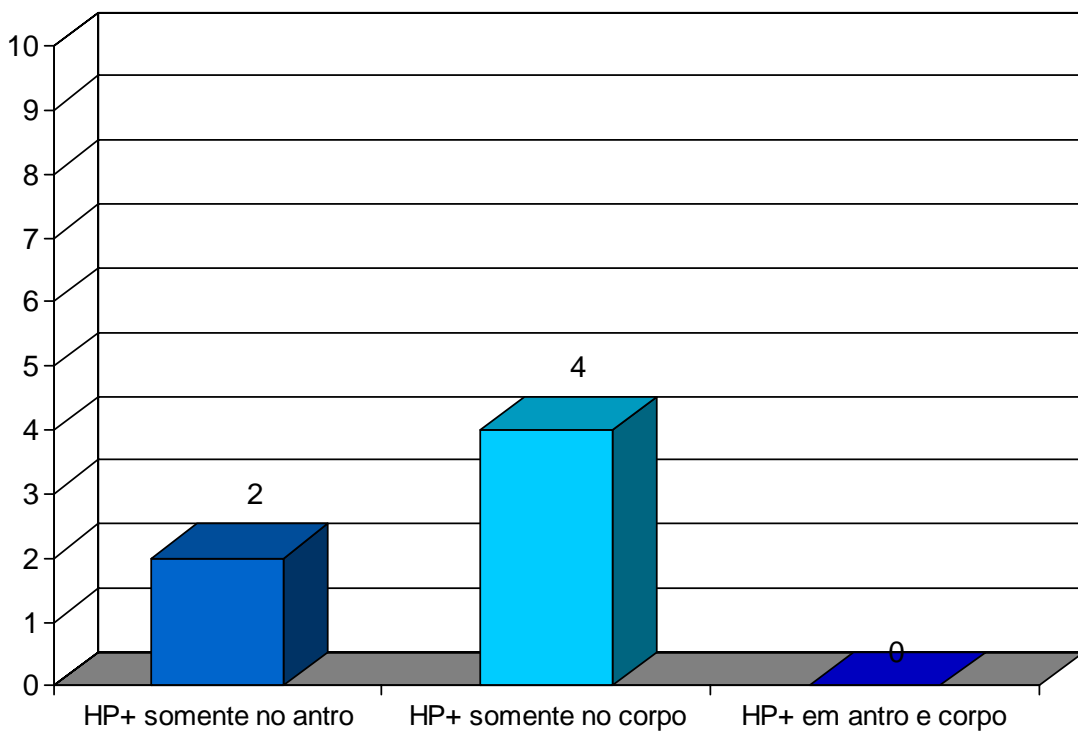


Figura 13 – Localização do HP no grupo controle pela histologia na 2ª EDA.

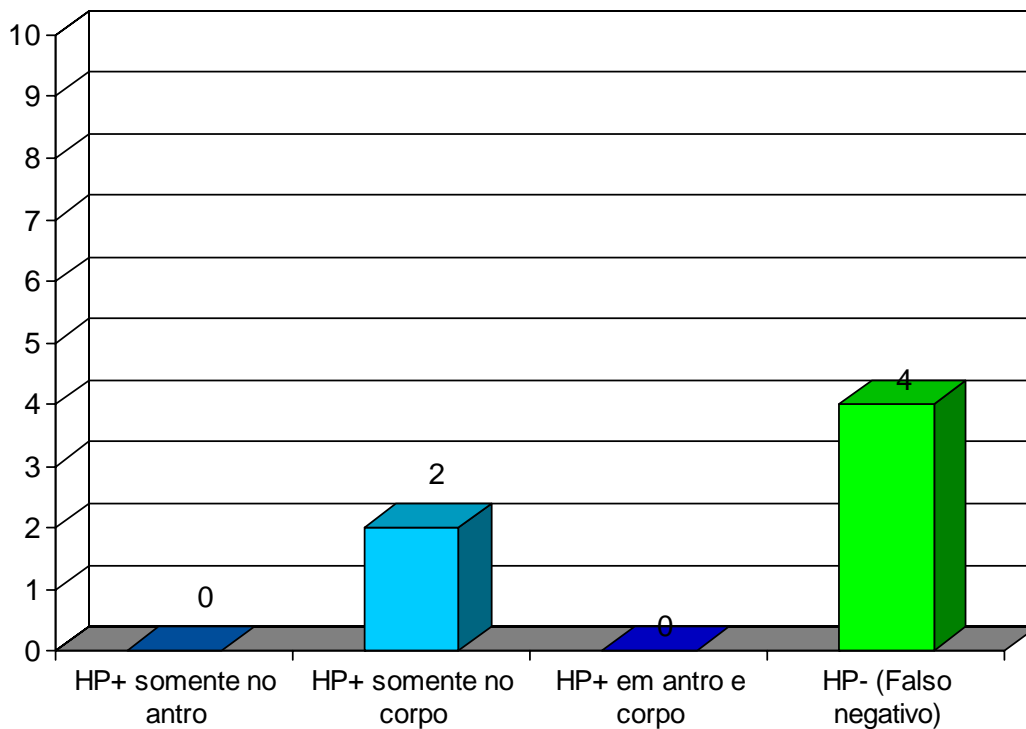


Figura 14 – Localização do HP no grupo controle pela urease na 2ª EDA.

4.2 Grupo de estudo

Neste grupo, foram investigados 28 doentes, destes, 20 foram HP positivo (71,4%). Doze eram masculinos (60%) e 08 femininos (40%). A idade variou de 45 a 72 anos com média de 59 anos.

O HP foi positivo em 16 doentes no teste ultra-rápido da urease (80%), estando presente no corpo e fundo em 12 casos, somente no fundo em três casos e somente no corpo em um caso. Houve quatro falso negativos. A histologia foi positiva em 18 casos (90%), sendo nove em corpo e fundo, sete somente no fundo e dois somente no corpo. Houve dois falso negativos (Figuras 15,16,17 e 18).

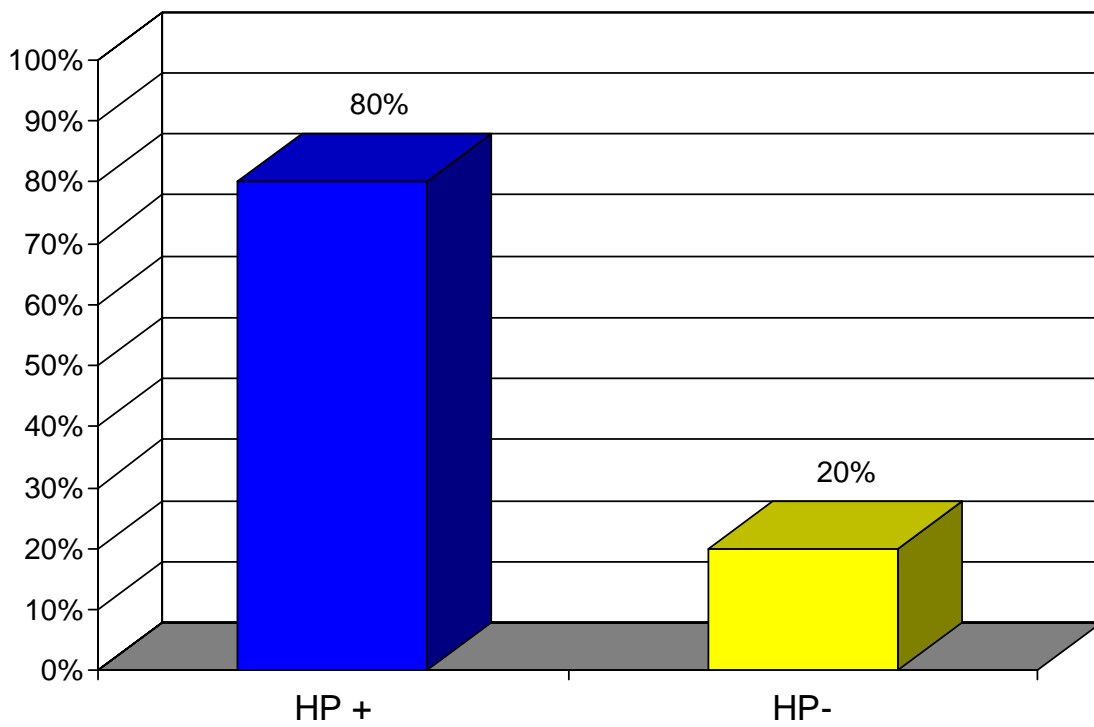


Figura 15 – Positividade do HP no grupo estudo pelo teste da urease na 1ª EDA.

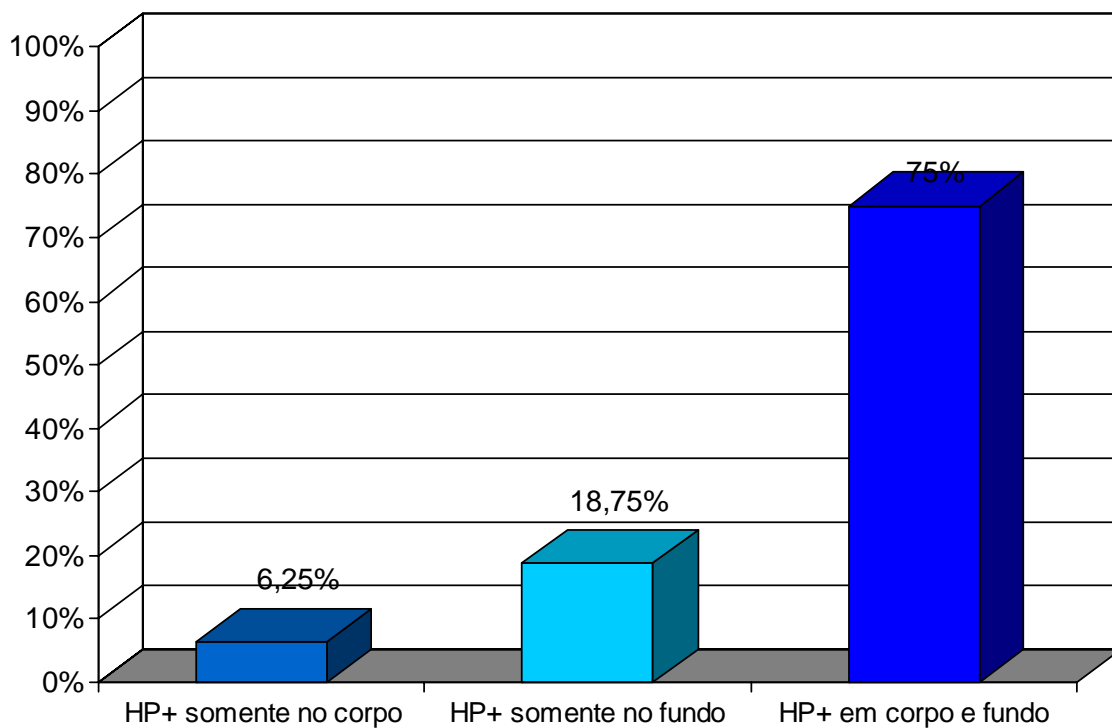


Figura 16 – Localização do HP no grupo de estudo pelo teste da urease na 1ª EDA.

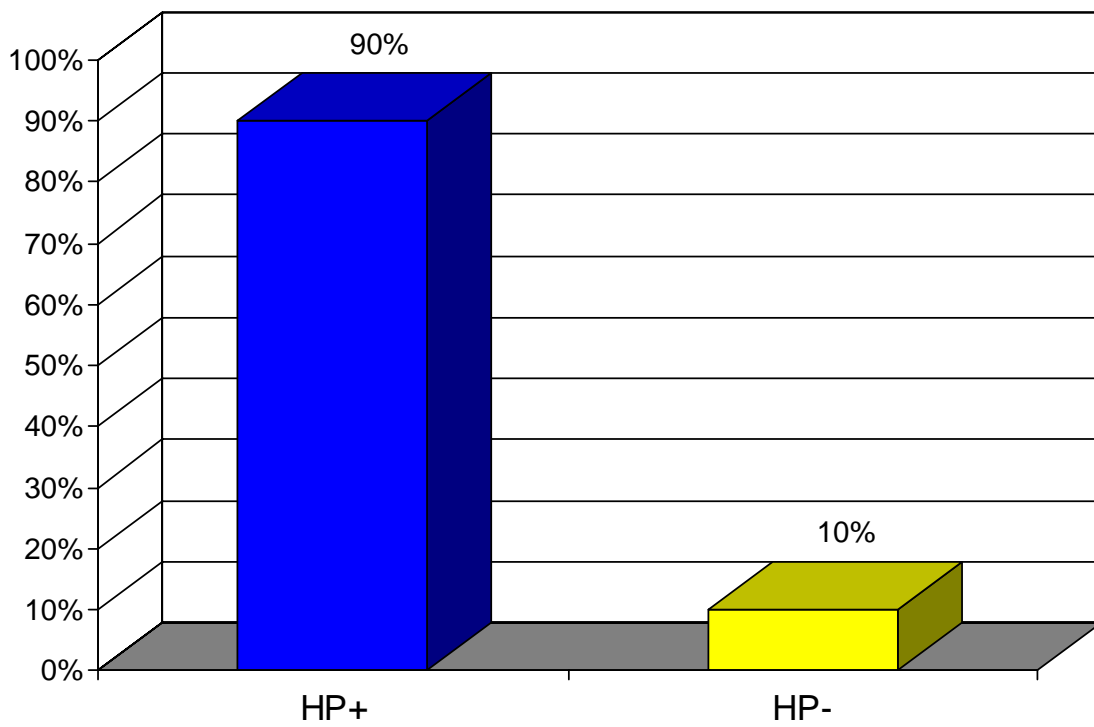


Figura 17 – Positividade do HP no grupo de estudo pela histologia na 1ª EDA.

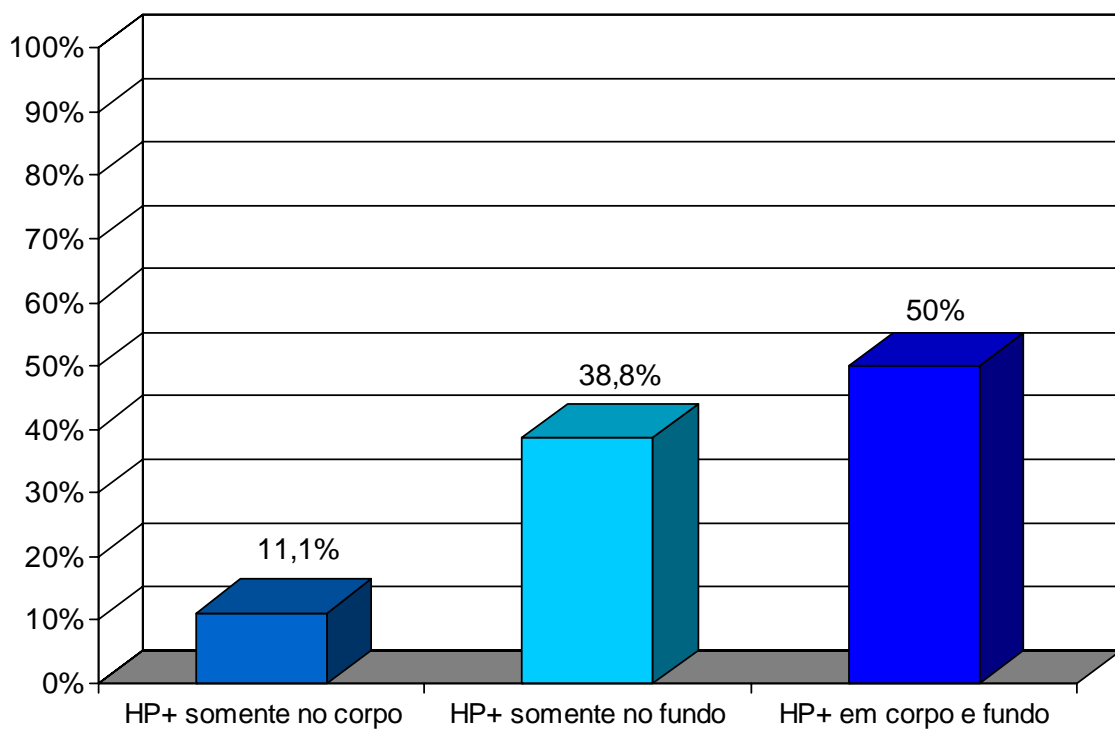


Figura 18 – Localização do HP no grupo de estudo pela histologia na 1ª EDA.

Após o tratamento, o HP permaneceu positivo em dois doentes com taxa de erradicação de 90%. A histologia diagnosticou os dois casos com HP presente, em corpo e fundo em um deles e somente no fundo no outro. O teste ultra-rápido da urease foi positivo em um caso, somente no fundo, com um falso negativo (Figuras 19, 20 e 21).

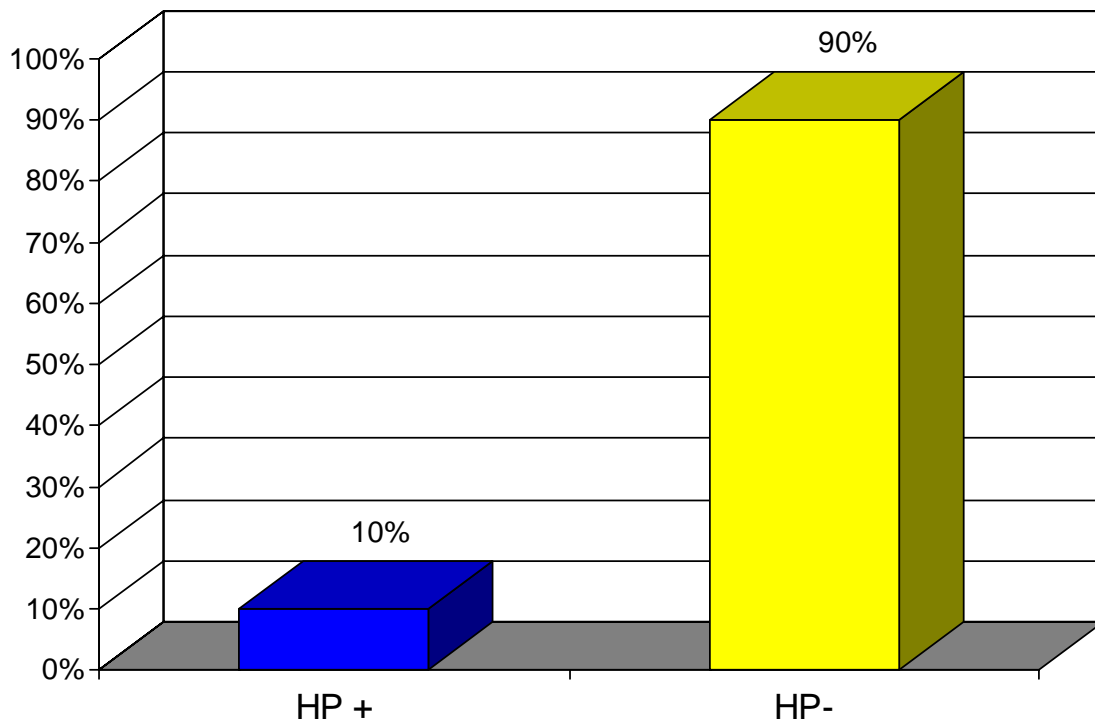


Figura 19 – Taxa de erradicação do HP no grupo de estudo.

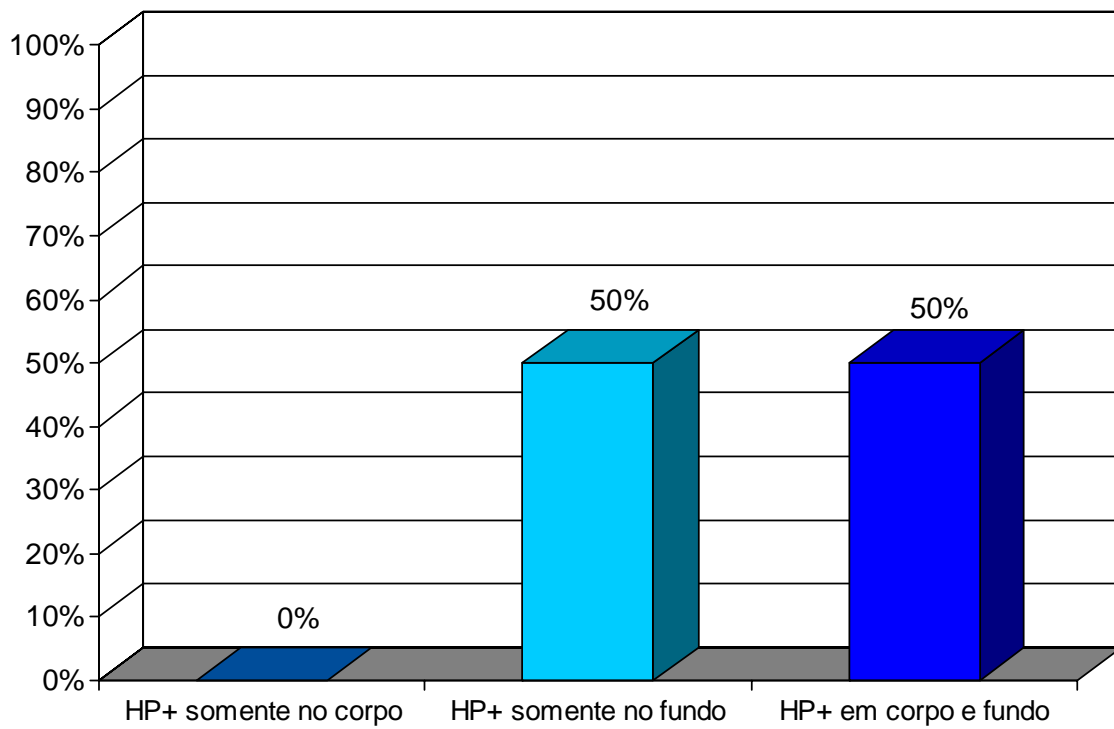


Figura 20 – Localização do HP no grupo de estudo pela histologia na 2ª EDA.

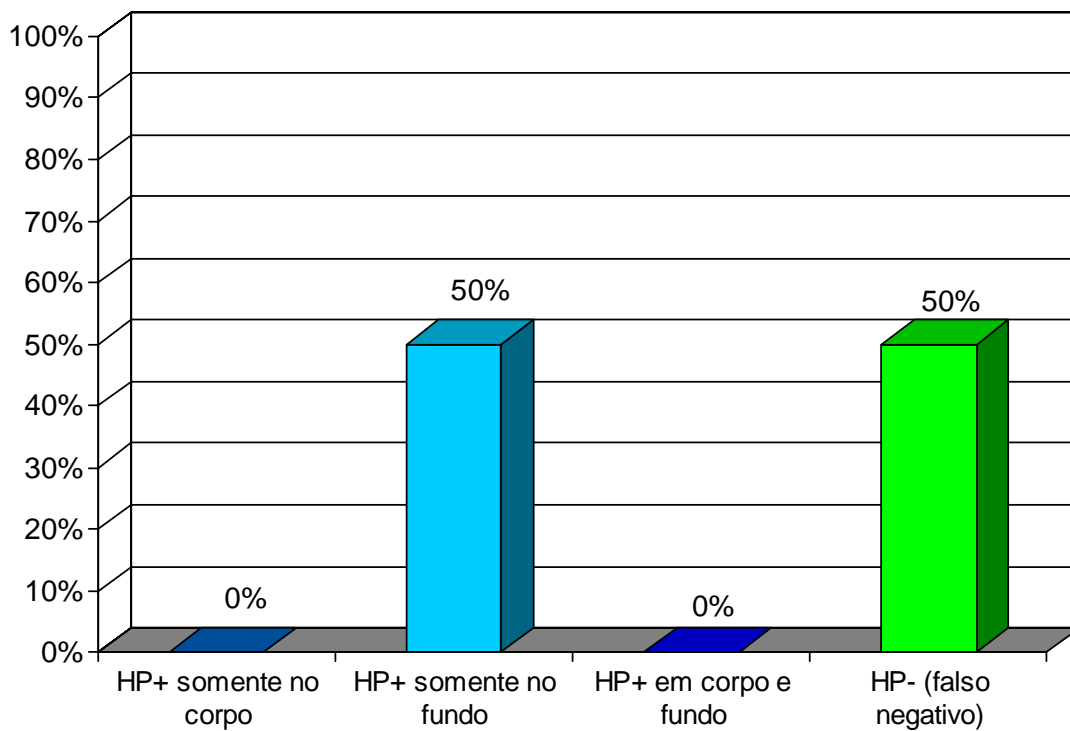


Figura 21 – Localização do HP no grupo de estudo pelo teste da urease na 2ª EDA.

4.3 Comparação dos grupos

Quando se comparou as taxas de erradicação entre os grupos controle e de estudo, com 85% e 90% respectivamente, verificou-se não haver diferença estatisticamente significativa ($p=0,70$) (Figura 22).

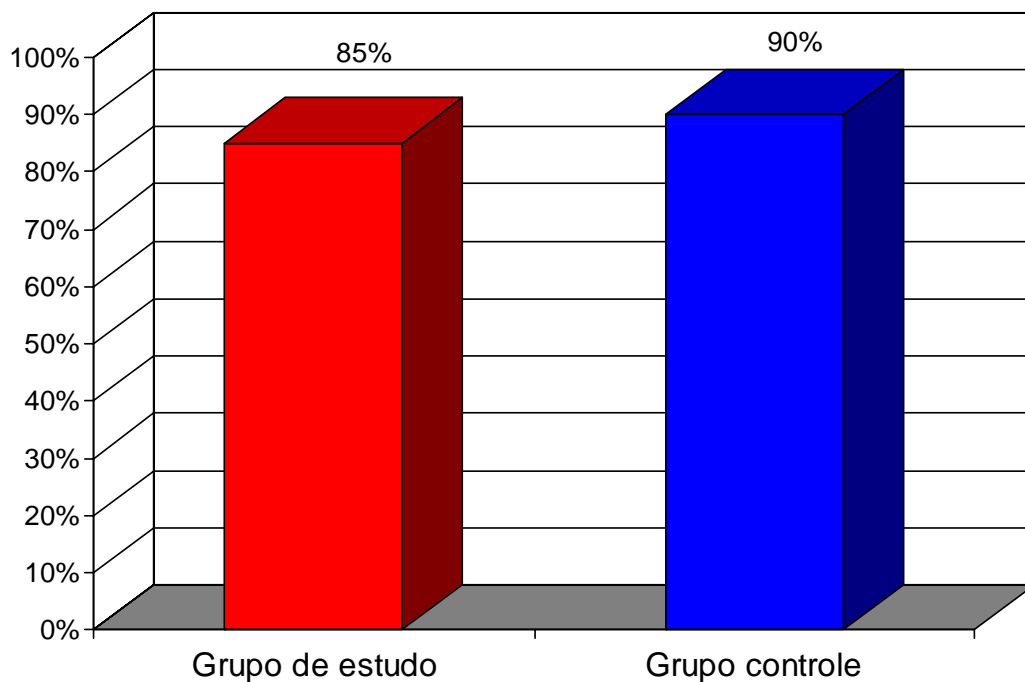


Figura 22 – Comparação das taxas de erradicação entre os grupos ($p=0,70$).

Ao se avaliar a influência do sexo nos resultados, observou-se que a droga foi eficaz em 35% nos homens do grupo controle e 55% no grupo de estudo. O sexo feminino mostrou eficácia de 50% no grupo controle e 35% no grupo de estudo.

Comparando as eficácias, considerando o sexo dos doentes no mesmo grupo, tanto no controle quanto no de estudo, não se encontrou diferença estatisticamente significativa ($p=0,58$ e $p=0,63$, respectivamente) (Figuras 23 e 24).

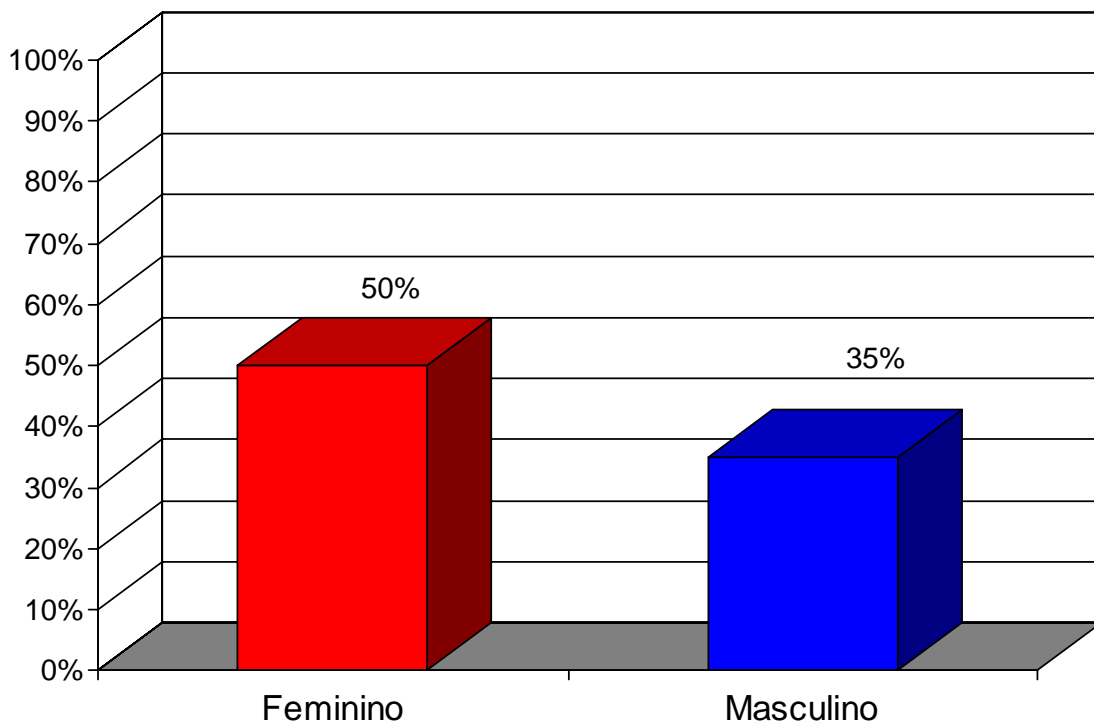


Figura 23 – Influência do sexo na eficácia da erradicação no grupo controle ($p=0,58$).

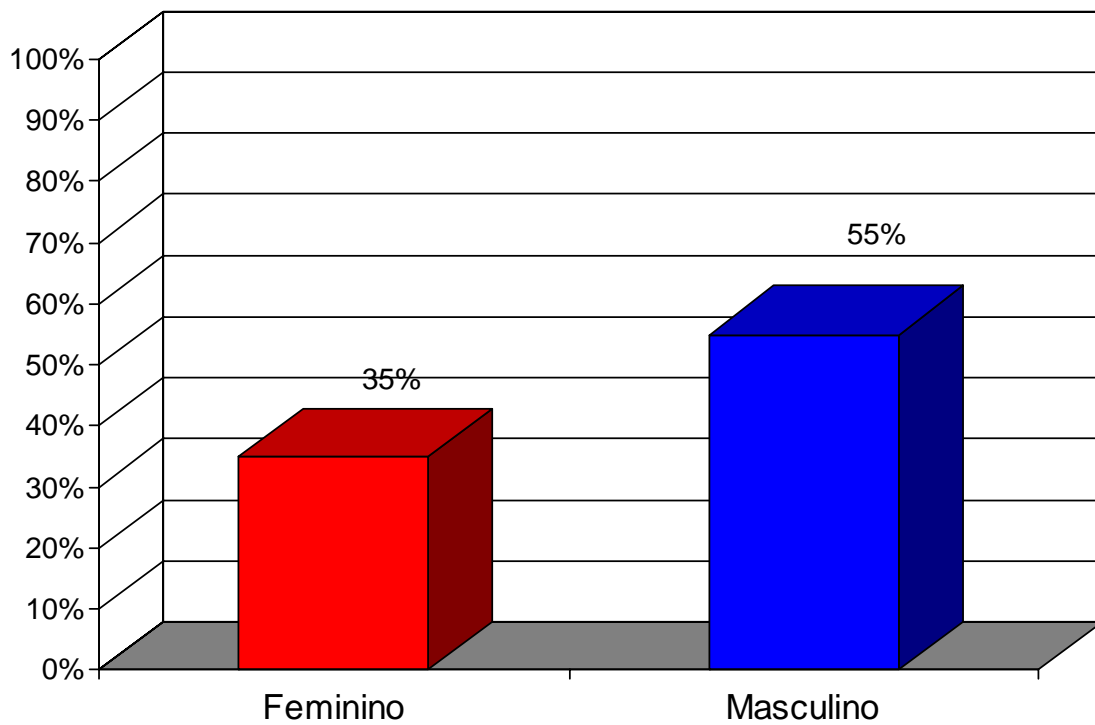


Figura 24 – Influência do sexo na eficácia de erradicação no grupo de estudo ($p=0,63$).

Distribuindo o tempo de pós-operatório, por classes, constatou-se que estas não apresentaram diferenças entre si ($p=0,47$), assim o tempo de pós-operatório não apresentou relevância para os dados apresentados.

Em relação à influência da idade no grupo de estudo, subdividindo-o em três classes, pode-se verificar que estas se mantiveram homogêneas quanto a eficácia ($p=0,11$).

5 DISCUSSÃO

Ao se estudar o HP, percebe-se que a literatura é farta em publicações, porém, vários temas ainda merecem atenção como os métodos diagnósticos, de controle, a terapia de erradicação e a patogenicidade desta bactéria, o que proporcionará, num futuro próximo, novos conhecimentos e novas formas de abordagem a esta afecção.

O diagnóstico do HP pode ser feito por métodos invasivos ou não. Os vários métodos disponíveis variam de acordo com sua sensibilidade e especificidade. Quando a endoscopia digestiva alta é indicada, o método de escolha é o da urease, ultra-rápida ou não, por ser um método rápido, sensível, específico e barato, através de biópsias gástricas. O teste da urease baseia-se na capacidade do microorganismo produzir grandes quantidades de urease. A urease catalisa a degradação da uréia e amônia em bicarbonato, levando a aumento do pH do meio, o que pode ser detectado através de um indicador de pH. O primeiro teste da urease foi descrito por McNulty e Wise em 1985, empregando caldo de uréia de Christensen a 2%, sendo o Clo-test[®] o primeiro comercial a ser empregado na clínica. Com o intuito de diminuir o tempo de leitura do teste, foram surgindo modificações até o desenvolvimento do teste ultra-rápido da urease, descrito por Thillainayagam et al em 1991⁽⁴⁰⁾. O teste da urease apresenta sensibilidade que varia de 88% a 95% com especificidade variando de 95% a 100%^(36,38). O teste ultra-rápido da urease apresenta especificidade e sensibilidade semelhantes, sendo, por isso, utilizado na prática diária em larga escala⁽³⁶⁾. A infecção pelo HP também pode ser diagnosticada por histologia, cultura ou esfregaço⁽³⁸⁾. A histologia é um método muito utilizado por seu baixo custo e por ter boa sensibilidade, que varia de 92% a 100%, assim como uma boa especificidade (81% a 100%)^(36,38). Um fator muito importante no diagnóstico do HP através da histologia é a experiência do patologista assim como a técnica de coloração empregada. Inicialmente, colorações de prata foram utilizadas, porém, o conhecimento adquirido sobre a distribuição do microorganismo na mucosa gástrica impulsionou os patologistas a desenvolverem métodos para detectar o microorganismo através da utilização da hematoxilina-eosina⁽³⁸⁾. Esta coloração é, atualmente, a mais utilizada por ser também um método simples

de detectar o microorganismo e barato, porém, como a sensibilidade do método não é adequada, nos casos duvidosos deve-se associar outros métodos como a coloração de Giensa ou carbol-fusina⁽⁴¹⁾. Esta associação é particularmente necessária quando a prevalência da bactéria é menor (como após a erradicação), ficando o diagnóstico vulnerável devido à baixa sensibilidade da hematoxilina-eosina⁽⁴¹⁾. Neste trabalho, optou-se pela associação de hematoxilina-eosina e Giensa para o diagnóstico histológico do HP, pois, o desenho da pesquisa expôs os doentes às variáveis acima citadas. Com o objetivo de se conseguir uma interpretação única e uniforme, as lâminas foram preparadas e lidas por somente um patologista. Com esta metodologia, confia-se ao método de pesquisa uma acurácia maior.

Quando a endoscopia digestiva alta não é realizada, o método diagnóstico mais indicado é o teste respiratório com uréia marcada com C¹³ ou C¹⁴, por ser um método rápido, sensível, específico e principalmente não invasivo⁽³⁶⁾. Este método também é o mais apropriado para o controle após a erradicação do HP⁽³⁶⁾. Ainda há opções como a sorologia (ELISA) e pesquisa de antígeno fecal⁽³⁹⁾. Acreditamos que a utilização do teste respiratório com uréia marcada com C¹³ ou C¹⁴ seria o mais indicado para a metodologia do estudo, porém, dois fatores foram determinantes na escolha do método utilizado: os doentes apresentavam indicação médica para a realização de EDA e nossa cidade ainda não dispõe deste meio diagnóstico.

Pelo exposto acima e na intenção de aumentar a acurácia no diagnóstico do HP, associou-se dois métodos diagnósticos. Esta conduta atende a recomendação da SOBED, e para tanto utilizou-se o teste ultra-rápido da urease e o exame histológico⁽⁴⁸⁾.

O controle da erradicação foi realizado utilizando-se os mesmos métodos que foram utilizados para a detecção, ou seja, teste ultra-rápido da urease e histologia noventa dias após o término da medicação. A escolha dos mesmos métodos utilizados para o diagnóstico e controle objetivou evitar a possibilidade de se incorrer em viés utilizando-se métodos com sensibilidade e especificidades diferentes.

Qualquer teste para avaliar o controle da erradicação do HP deve ser realizado com um período mínimo de quatro semanas após o término do tratamento^(4,27,36-39). O número de falso-negativos tende a diminuir com um tempo maior entre o término do tratamento e o controle sendo o período entre seis a oito semanas o recomendado⁽⁴⁷⁾. Testes realizados muito precocemente podem levar a percentuais muito altos de falso negativo^(37,49). O II Consenso Brasileiro sobre *Helicobacter pylori* realizado em 2004 assim como o Consenso Latino-Americano realizado em 1999 recomendam o controle, no mínimo, oito semanas após o final da medicação para a erradicação do HP através de teste respiratório com uréia marcada com C¹³ ou C¹⁴, quando não houver indicação para EDA. Na eventualidade do exame endoscópico, devem ser realizados os testes da urease e histologia. Os IBP devem ser suspensos 7 a 10 dias antes dos exames de controle, pois, sabe-se que doentes em uso deste medicamento apresentam sensibilidade bastante diminuída no exame histológico⁽³⁹⁾. Este trabalho obedeceu a todas as recomendações acima, optando pela EDA devido à impossibilidade de utilização dos testes respiratórios, como relatado anteriormente.

Estudos prévios mostram que a prevalência e a densidade gástrica do HP variam na dependência da localização no estômago⁽⁴¹⁾, sendo assim, o número e o local das biópsias são fundamentais para que o diagnóstico seja feito corretamente. Na reunião que estabeleceu o sistema Sydney de classificação de gastrites, foi recomendada a realização de cinco biópsias: duas no antro, duas no corpo e uma na incisura angularis para o diagnóstico histológico⁽⁴⁷⁾. Esta recomendação foi referendada no I e II Consenso Brasileiro sobre *Helicobacter pylori*. Este grande número de biópsias é importante na investigação científica e para avaliar corretamente não só a presença do HP, mas também a intensidade e o tipo de inflamação da mucosa gástrica⁽⁴⁷⁾. Esta questão está longe de ser definitiva, tendo vários trabalhos que recomendam números menores de biópsias, com resultados semelhantes em termos de eficiência diagnóstica⁽⁴⁹⁾. Com relação a estômagos operados, as dúvidas são ainda maiores, pois até o momento, não há nenhuma menção na literatura de consensos que se refiram ao número ou locais de biópsias indicados nesta

situação. Neste trabalho, realizou-se em ambos os grupos, quatro biópsias para a detecção do HP e oito para controle após o tratamento. Considerou-se este número de biópsias satisfatório, levando-se em conta que se utilizou dois métodos diagnósticos combinados e que não tinha o objetivo de estudar alterações histológicas da mucosa gástrica.

A prevalência do HP no Brasil varia de 62,3% a 85%⁽⁴³⁾ e apresenta íntima relação com o padrão de desenvolvimento sócio-econômico da população. Na América Latina, a média de prevalência é de 60%, variando de 30% a 90%⁽²⁷⁾. A prevalência encontrada neste trabalho, no grupo controle, foi de 83,3%, o que vai de encontro ao que literatura mostra. Acredita-se que a concordância encontrada seja por se tratar de uma amostra de pessoas de baixo padrão sócio-econômico que exemplificam adequadamente a população brasileira. A prevalência do HP pós-gastrectomias varia de acordo com inúmeros fatores como o tempo de pós-operatório, a técnica de reconstrução e a idade^(31,32,42,50). A técnica de reconstrução tem íntima relação com a presença ou não do refluxo biliar. Estudos mostram que a reconstrução à Billroth II é a técnica que propicia o maior refluxo biliar, seguida pela reconstrução à Billroth I e em Y de Roux⁽⁵¹⁾. A influência do refluxo biliar na colonização gástrica pelo HP parece estar definida, havendo vários trabalhos que demonstram uma menor prevalência do HP em doentes com esta condição, mais notadamente quando a reconstrução é do tipo Billroth II, com taxas de prevalência variando de 0% a 58%^(31,32,35,42,52,53). Doentes com reconstrução à Billroth II que apresentavam refluxo biliar e pequena prevalência de HP tiveram recolonização após conversão para Y de Roux, demonstrando firmemente que o refluxo biliar é deletério ao HP⁽⁴²⁾. Quando a reconstrução é tipo Billroth I, a prevalência varia de 36,9% a 80,3%, reiterando a importância do refluxo biliar na presença do HP^(31,32,35,53). Não se pode deixar de mencionar que, apesar dos fatos relatados, existem autores que discordam das afirmações acima, não encontrando significância entre refluxo biliar e prevalência do HP⁽⁵¹⁾. Por se tratarem de doentes submetidos à reconstrução em Y de Roux, os doentes deste estudo deveriam estar menos sujeitos ao refluxo biliar, e conseqüentemente, com uma prevalência elevada, porém, a despeito desta condição, a prevalência

encontrada foi de 71,4% (relativamente baixa em função da questão apresentada). Este achado pode ser explicado como sendo conseqüência da associação de um possível tratamento prévio à cirurgia e a um tempo pós-operatório relativamente curto. Devido ao baixo nível sócio-cultural dos doentes, não foi possível confirmar se o tratamento do HP prévio à cirurgia foi realizado e/ou se foi realizado adequadamente, a despeito de fazer parte do protocolo do Serviço de Cirurgia. Para se minimizar o efeito do tratamento prévio, excluiu-se os doentes com pós-operatório inferior a quatro meses.

O tempo de pós-operatório também apresenta influência na prevalência do HP^(35,50). Questiona-se que a influência do refluxo biliar, com o passar do tempo cause diminuição da prevalência do HP e atrofia da mucosa gástrica, o que seria um fator a mais para a diminuição do HP, visto que o mesmo não teria um meio ambiente adequado para seu desenvolvimento⁽³²⁾. Por outro lado, alguns autores discordam desta teoria, demonstrando não haver diferença significativa na prevalência do HP com o tempo de pós-operatório⁽⁵⁴⁾. Por se tratar de uma técnica que apresenta pouco refluxo biliar, o Y de Roux utilizado nos doentes deveria ter uma influência menor do tempo de pós-operatório, com uma prevalência alta, o que não foi observado na prática, e que pode ser explicado pelo pós-operatório relativamente curto, de 20,8 meses em média.

Um outro fator de influência na prevalência do HP é a idade^(32,35,50). Sabe-se que doentes gastrectomizados com idade superior a 60 anos apresentam prevalência menor de HP em relação aos mais jovens. Uma das explicações para esta situação pode se dever ao fato de que os doentes já tenham sido erradicados na época do tratamento cirúrgico ou pela utilização de antibióticos de rotina nas cirurgias gástricas. Outra possibilidade que justificaria este fato seria um desaparecimento espontâneo do HP em doentes com um longo período de pós-operatório⁽³²⁾, porém, a explicação mais aceita é a que advoga uma diminuição das glândulas gástricas com a idade devido à progressão da metaplasia intestinal⁽³²⁾. Isto também pode ser confirmado pela menor taxa de positividade do HP em gastrectomizados com metaplasia gástrica, sugerindo que a positividade do HP poderia diminuir em doentes com

mais de 60 anos⁽⁵⁵⁾. Os doentes deste trabalho apresentaram média de idade de 59 anos, o que segundo a literatura, deveria influenciar para uma prevalência mais alta do que a encontrada. Como nossa média de tempo de pós-operatório é relativamente curta (20,8 meses) poderia se argumentar que houve erradicação do HP antes da gastrectomia, o que não pôde ser comprovado em nosso trabalho devido ao baixo grau sócio-econômico e cultural de nossos doentes como exposto anteriormente.

A relação do HP com doenças gástricas é fato concreto e o câncer gástrico representa a conseqüência mais grave desta associação. A literatura é farta em trabalhos que demonstram o potencial carcinogênico do HP em cobaias^(2,12,56). Existem também vários autores que demonstraram a relação do HP com o câncer gástrico em humanos^(3,13,57,58), sendo considerado como carcinógeno classe I e fator definido para o câncer gástrico pela OMS. No caso de doentes gastrectomizados, por câncer ou por doenças benignas, o HP também apresenta um papel importante. Como dito anteriormente, existem variáveis que devem ser consideradas nesta situação como idade, tipo de cirurgia realizada e tempo de pós-operatório. A prevalência do HP nesta situação varia, dependendo dos fatores acima citados, porém, os efeitos da bactéria continuam a ocorrer no estômago operado, assim como sua erradicação parece impedir a progressão dos mesmos, tanto em cobaias como em humanos^(11,58).

A carcinogênese do HP ocorre como conseqüência da toxicidade da resposta inflamatória produzida por sua infecção⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. A fosfolipase presente na infecção pelo HP danifica a camada de muco protetor, degradando a membrana de fosfolipídios, levando a diminuição da produção de muco⁽¹⁷⁾. Como conseqüência, o epitélio começa a sofrer com a exposição ao ácido, com a amônia produzida pela bactéria e com o refluxo biliar, culminando com o aparecimento da gastrite causada pela bactéria^(15,18,19). A continuidade deste evento leva a perda gradual de glândulas gástricas, ocasionando gastrite atrófica que pode evoluir para metaplasia intestinal, displasia e adenocarcinoma, principalmente do tipo intestinal de Lauren^(20,21). Como dito anteriormente, estes eventos também continuam a ocorrer nos estômagos

operados infectados pelo HP e, tomando como base que a erradicação da bactéria impede a progressão do dano descrito^(11,58), o Consenso de Maastricht, em 1997, recomendou a erradicação do HP em doentes gastrectomizados por câncer gástrico.

A escolha do esquema terapêutico para a erradicação do HP é um passo fundamental para o sucesso do tratamento, visto que as drogas disponíveis apresentam graus variados de eficácia, resistência e tolerabilidade. O II Consenso Brasileiro sobre *Helicobacter pylori* recomendou três esquemas para a erradicação do HP, e entre eles, o esquema utilizado neste trabalho, a saber: lansoprazol 30mg + amoxicilina 1,0g + claritromicina 500mg, duas vezes ao dia, durante sete dias. O Consenso acima citado têm grande importância, pois, a prevalência do HP tem íntima relação com o nível sócio-econômico da população em questão, sendo assim, não se pode tratar da mesma forma doentes tão diferentes com relação a estes aspectos, como europeus, norte-americanos e latino-americanos. Para ilustrar o que foi citado, em 1999, o “Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* infection” já alertava para resistência crescente ao metronidazol (54%) nos Estados Unidos. Também evidenciava uma resistência a claritromicina de 10% na França, demonstrando a importância de uma abordagem regionalizada para o problema. No Japão, o uso de lansoprazol 30 mg associado a 1,5g de amoxicilina e 400 mg de claritromicina ao dia durante sete dias, mostrou uma taxa de erradicação de mais de 80%⁽⁵⁹⁾. No Brasil, esse esquema, apresentou uma taxa de erradicação de 85,1% e 89%, em São Paulo e Minas Gerais, respectivamente^(27,44), que é muito semelhante à encontrada no presente estudo (85%), tendo sido realizado em Foz do Iguaçu, na região sul do país. O objetivo do trabalho não foi verificar a eficácia do esquema terapêutico utilizado na população, e sim, comparar sua eficácia em dois tipos diferentes de doentes de uma mesma região, porém, optando-se por realizar um grupo controle, que mostrou a eficácia destes medicamentos na erradicação do HP na população do estudo, abrindo mão de achados prévios da literatura, e conseqüentemente aumentando a confiabilidade da pesquisa.

Quando se fala de erradicação em doentes gastrectomizados, não se deve esquecer das variáveis citadas anteriormente como idade, tempo de pós-operatório e tipo de reconstrução utilizada. Estes fatores influenciam de forma importante na taxa de erradicação, implicando em grande variação dos resultados(entre 37,1% e 90%) ^(9,45,53). Os trabalhos disponíveis demonstram, em sua grande maioria, alocação de doentes submetidos a vários tipos de técnicas de reconstrução em um mesmo grupo, incorrendo em falha metodológica^(6,9). Ao se estudar doentes que foram operados pelo mesmo método, teve-se a intenção de eliminar este viés de seleção.

Uma das questões que se impõe ao se tratar de doentes gastrectomizados é se a nova condição do estômago operado altera ou não a farmacocinética das medicações utilizadas na terapia do HP. A anatomia do estômago residual fica consideravelmente alterada, o que pode resultar em passagem dos medicamentos muito rápida pelo estômago remanescente⁽⁴⁵⁾. A desvascularização provocada pela cirurgia diminui o fluxo sanguíneo do órgão remanescente levando a diminuição da secreção de muco, e desta forma, contribuindo para diminuição da absorção das drogas no coto gástrico ⁽⁴⁵⁾. Por tudo o que foi citado, acha-se importante o estudo de esquemas terapêuticos que levem em consideração estes fatores, podendo proporcionar uma eficácia aceitável aos doentes gastrectomizados. Algumas publicações demonstraram melhor taxa de erradicação do HP utilizando-se IBP associado a amoxicilina e claritromocina em comparação ao esquema terapêutico que utilizou apenas IBP e amoxicilina (90% versus 70%), analisando-se doentes gastrectomizados submetidos a diferentes técnicas operatórias⁽⁹⁾. Outros trabalhos comparam dosagens de amoxicilina combinadas à mesma dose de IBP, obtendo ampla variação de taxas de erradicação (entre 42,1% e 84,6%), chegando-se à conclusão de que a dosagem ideal de amoxicilina para a erradicação do HP é de 15,6mg/kg/dia^(46,53,59). Deve-se levar em consideração que os trabalhos foram realizados com doentes gastrectomizados com vários métodos de reconstrução. Neste trabalho, obteve-se taxa de erradicação de 90% nos doentes gastrectomizados, comparável aos trabalhos da literatura que utilizaram este esquema terapêutico com outras derivações cirúrgicas.

6 CONCLUSÃO

Não houve diferença na eficácia da erradicação do *Helicobacter pylori* em doentes gastrectomizados por adenocarcinoma gástrico, em comparação com doentes não gastrectomizados, utilizando-se o mesmo esquema terapêutico.

Anexo 1 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital São Paulo

São Paulo, 18 de fevereiro de 2005.
CEP 1627/04

Ilmo(a). Sr(a).
Pesquisador(a) JOSÉ LUIZ BERTOLI NETO
Disciplina/Departamento: Gastroenterologia Cirúrgica/Cirurgia da
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

Ref: Projeto de pesquisa intitulado: **“Avaliação da eficácia do tratamento do helicobacter pylori com esquema triplíce em doentes gastrectomizados por adenocarcinoma gástrico”.**

Prezado(a) Pesquisador(a),

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU** e **APROVOU** o projeto de pesquisa acima referenciado.

Conforme resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde são deveres do pesquisador:

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.
4. Apresentar primeiro relatório parcial em **17/agosto/2005**.
5. Apresentar segundo relatório parcial em **13/fevereiro/2006**.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo

“Ressaltamos que é de essencial importância que seja verificado, antes da divulgação dos processos e/ou resultados obtidos nesta pesquisa, se os mesmos são potencialmente patenteáveis ou passíveis de outras formas de proteção intelectual/industrial. A proteção por meio do depósito de patente, ou de outras formas de proteção da propriedade intelectual, evita a ação indevida de terceiros e confere maior segurança quando da publicação dos resultados da pesquisa.”

Anexo 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO TRATAMENTO DO HELICOBACTER PYLORI COM ESQUEMA TRÍPLICE EM DOENTES GASTRECTOMIZADOS POR ADENOCARCINOMA GÁSTRICO

Estas informações estão sendo fornecidas para a participação voluntária neste estudo, para verificar a eficácia do tratamento do *Helicobacter pylori* em pacientes clínicos e cirúrgicos, com medicamentos comumente usados para este fim. O objetivo do estudo é saber se o tratamento é eficaz em pacientes clínicos e também em operados do estômago.

Nos participantes do estudo serão realizadas duas endoscopias (endoscopia digestiva alta), uma para verificar a presença da bactéria (*Helicobacter pylori*) e outra noventa dias após para verificar se o tratamento foi eficaz. Nas duas endoscopias serão realizadas biópsias gástricas para verificar a presença da bactéria no estômago. As endoscopias serão realizadas no I.G.C. (Instituto de Gastroenterologia e Cirurgia de Foz do Iguaçu), pelo Dr. Cícero Fernando Bertoli com uso de anestesia local (Xilocaína spray) e sedação (Midazolam endovenoso).

A endoscopia causa um desconforto leve durante a aplicação dos medicamentos anestésicos, porém, é indolor podendo ocorrer pequenos sangramentos locais (gástricos) que param espontaneamente.

A medicação para o tratamento da bactéria será fornecida de forma gratuita devendo ser tomada por via oral conforme orientação do coordenador da pesquisa (Dr. José Luiz Bertoli Neto).

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimentos de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. José Luiz Bertoli Neto que pode ser encontrado no Instituto de Cirurgia e Gastroenterologia de Foz do Iguaçu, localizado na Rua Marechal Floriano Peixoto, 735 em Foz do Iguaçu-Pr. em horário comercial atendendo pelo telefone 572-0404. Se você tiver alguma dúvida sobre a pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)- Rua Botucatu, 572 1º andar-cj 14, 5571-1062, Fax: 5539-7162 E-mail: cepunifesp@epm.br.

É garantida a liberdade de retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

Não será divulgada a identificação de qualquer participante da pesquisa.

O participante da pesquisa tem o direito de se manter atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa quando estes forem de conhecimento dos pesquisadores.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

O Dr. José Luiz Bertoli Neto se compromete em utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, sobre a pesquisa que será realizada. Discuti com o Dr. José Luiz Bertoli Neto sobre minha decisão em participar deste estudo ficando claros para mim os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de sigilo e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário.

Concordo em participar como voluntário deste estudo e poderei retirar meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.

_____ / ____ / ____
Assinatura do paciente

_____ / ____ / ____
Dr. José Luiz Bertoli Neto

Anexo 3 – Protocolo de tratamento do Câncer Gástrico do Serviço de Oncologia do Hospital Ministro Costa Cavalcanti-Paraná

O estadiamento pré-operatório metuculoso é parte importante no planejamento cirúrgico e fundamental para a abordagem terapêutica multidisciplinar.

Consiste de história, exame físico detalhado, endoscopia digestiva alta com biópsia, radiografia de tórax e tomografia do abdome.

Erradicação do *Helicobacter pylori* com claritomicina, amoxicilina e lansoprazol, quando presente, conforme normas da SOBED.

O tratamento com intenção curativa é eminentemente cirúrgico, objetivando uma completa ressecção do tumor com adequada margem de segurança (R0). Esse tipo de ressecção é um dos fatores prognósticos mais importantes nos portadores de câncer gástrico submetidos à cirurgia.

Tumores do 1/3 distal – é realizada a gastrectomia subtotal desde que com margem de segurança de no mínimo 5 cm de distância do tumor. A reconstrução é em Y de Roux com a enteroanastomose a 40 cm da anastomose gastro-jejunal.

A esplenectomia está indicada nas lesões que infiltram o baço por contigüidade (T4) e na presença de linfonodos clinicamente comprometidos no hilo esplênico. O baço também deve ser ressecado em cirurgia curativa (R0) para tumores proximais, pelo elevado comprometimento metastático do hilo esplênico.

A única indicação para ressecção da cauda do pâncreas durante a gastrectomia é a invasão direta do órgão por tumores da parede gástrica posterior. Em todos os outros casos, a linfadenectomia da cadeia da artéria esplênica deve ser realizada com preservação pancreática.

EXTENSÃO DA LINFADENECTOMIA

As linfadenectomias D1 envolvem a dissecação dos linfonodos perigástricos (cadeias 1 a 6), enquanto as linfadenectomias D2 acrescentam a dissecação das cadeias art. gástrica esquerda (cadeia 7), artéria hepática comum (cadeia 8), tronco celíaco (cadeia 9), artéria esplênica (cadeia 11) e para tumores proximais, hilo esplênico (cadeia 10). A linfadenectomia do hilo hepático (cadeia 12) é realizada de rotina principalmente em tumores distais. Em nosso serviço realizamos de rotina a linfadenectomia D2.

ESQUEMA COMBINADO – RADIO E QUIMIOTERAPIA NA ADJUVÂNCIA EM CÂNCER DE ESTÔMAGO APÓS RESSECÇÃO CURATIVA

Esse é o esquema de adjuvância combinada.

Iniciando do 20º ao 40º dia após a cirurgia, preferencialmente.

São 3 fases:

Fase 1: 1 ciclo de quimioterapia por 5 dias.

Fase 2: 28 dias depois inicia a radioterapia e faz no seu início e fim quimioterapia.

Fase 3: um mês após o término da radioterapia repete-se mais 2 ciclos. Intervalo entre esse de 28 dias.

Fase 1

5-Fluorouracil 425mg/m² D1 ao D5

Leucovorin (ácido folínico) 20mg/m² D1 ao D5

Fase 2

No D28 inicia a radioterapia: 4500 cGy, doses diárias de 180cGy, total de 5 semanas.

Concomitante ao início da radioterapia faz-se:

5-Fluorouracil 400 mg/m² D1 ao D4

Leucovorin (ácido folínico) 20mg/m² D1 ao D4

Nos últimos 3 dias da radioterapia faz-se:

5-Fluorouracil 400 mg/m² D1 ao D3

Leucovorin (ácido folínico) 20mg/m² D1 ao D3

Fase 3:

1 mês após o término da radioterapia faz-se mais:

5-Fluorouracil 425mg/m² D1 ao D5

Leucovorin (ácido folínico) 20mg/m² D1 ao D5

Após 28 dias repete-se:

5-Fluorouracil 425mg/m² D1 ao D5

Leucovorin (ácido folínico) 20mg/m² D1 ao D5

Anexo 4 – Técnica de preparação de lâmina para exames histológicos do HP

1. Colocação imediata do material biopsiado em formalina neutra tamponada a 10%
 2. No laboratório de anatomia-patológica as biópsias serão colocadas em álcool absoluto por 1 hora, repetindo-se este processo por mais quatro vezes;
 3. Colocação da peça em Xilol por 1 hora, repetindo-se o processo mais duas vezes;
 4. Embebição em parafina líquida por 2 horas após para a inclusão do material em bloco de parafina até endurecer quando será cortado em micrótomo com espessura de quatro micras;
 5. Feitura dos corte e montagem das lâminas que serão desparafinadas na estufa a 60° C por 20 minutos, a seguir as lâminas voltam para a estufa por mais 10 minutos em Xilol sendo lavadas em álcool absoluto duas vezes e água corrente a seguir;
 6. Colorações, Giensa e Hematoxilina-Eosina. Na primeira o corante de Giensa é colocado sobre a lâmina por 3 a 5 minutos com lavagem em água corrente após e desidratação rápida em álcool quando então se passa em Xilol e monta-se com bálsamo e lamínula estando pronta para a identificação no microscópio ótico. A segunda coloração utilizada será feita em outra lâmina utilizando-se a Hematoxilina por 5 minutos, lava-se em água corrente, cora-se com Eosina por 1 a 2 minutos, lava-se em 4 álcoois absolutos, passa-se Xilol e monta-se com bálsamo e lamínula para ser avaliada em microscópio ótico.
-

8 REFERÊNCIAS

1. Modlin IM, Sachs G. *Helicobacter pylori*. In: Modlin IM, Sachs G. Acid Related Diseases biology and treatment. 2a ed. Milano:Verlag GmbH D-Konstanz;1998.p.316-27.
 2. Sugiyama A, Maruta F, Ikeno T, Ishida K, Kawasaki S, Katsuyama T, et al. *Helicobacter pylori* infection enhances N-methyl-N-nitrosourea-induced stomach carcinogenesis in Mongolian gerbils. *Cancer Res* 1998;58:2067-9.
 3. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784-9.
 4. The European *Helicobacter pylori* study group. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. *Gut* 1997;41:8-13.
 5. Nagahata Y, Kawakita N, Azumi Y, Numata , Yano M, Saitoh Y. Etiological involvement of *Helicobacter pylori* in "reflux" gastritis after gastrectomy. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2130-4.
 6. Rino Y, Imada T, Shiozawa M, Takahashi M, Fukuzawa K, Hasuo K, et al. *Helicobacter pylori* of the remnant stomach and its eradication. *Hepatogastroenterology* 1999;46:2069-73.
 7. Glupczynski Y. In vitro susceptibility of *Helicobacter pylori* to antibiotics and bismuth salts and the importance of acquired resistance to antibiotics in treatment failures of *H. pylori* infection. In: Malfertheiner P, H. Ditschuneit (ed.), *Helicobacter pylori*, gastritis and peptic ulcer. Berlin: Springer-Verlag KG; 1990. p.49-58.
 8. Megrau F, R. Cayla, H. Lamouliatte, S. Bouchard and V. Darmaillac. Surveillance of *Helicobacter pylori* resistance to macrolides and nitroimidazole compounds at a nation level. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1368.
 9. Matsukura N, Tajiri T, Kato S, Togashi A, Masuda G, Fujita I, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy for the remnant stomach after gastrectomy. *Gastric Cancer* 2003;6:100-7.
 10. Uemura N, Mukai T, Okamoto S, Yamaguchi S, Mashiba H, Taniyama K, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:639-42.
 11. Saito K, Arai K, Mori M, Kobayashi R, Ohki I. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on malignant transformation of gastric adenoma. *Gastrointest Endosc* 2000;52:27-32.
-

12. Takeshi W, Mayumi T, Hirofumi N, Satoshi S, Masafumi N. *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in Mongolian gerbils. *Gastroenterology* 1998;115:642-8.
 13. Eslick GD, Lim LL, Byles JE, Xia HH, Talley NJ. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2373-9.
 14. Parsonnet J. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:89-103.
 15. Dixon MF. Pathophysiology of *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:7-10.
 16. Wyatt JI. Histopathology of gastroduodenal inflammation: the impact of *Helicobacter pylori*. *Histopathology* 1995;26:1-15.
 17. Marshall BJ. Virulence and pathogenicity of *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:121-4.
 18. Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, Fusamoto H, Kamada T, Sato N. Mechanisms of gastric mucosal damage by ammonia. *Gastroenterology* 1992;102:1881-8.
 19. Ladas SD, Katsogridakis J, Malamou H, Giannopoulou H, Kesse-Elia M, Raptis AS. *Helicobacter pylori* may induce bile reflux: link between *H. pylori* induced injury to gastric epithelium. *Gut* 1990;38:19-22.
 20. Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N, Vogelstein JH. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997;40: 297-301.
 21. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process—first American cancer society award lecture on cancer epidemiology and prevention. *Cancer Res* 1992;52:6735-40.
 22. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *Helicobacter pylori*. In: Schistosomes, Liver Flukes and *Helicobacter pylori*: Views and Expert Opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Lyon:IARC,1994, pp. 177-240.
 23. Tersmette AC, Offerhaus GA, Tersmette KWF, Giardiello FM, Moore GW, Tytgat GNJ, et al. Meta-Analysis of the risk of gastric stump cancer: detection of high risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions. *Cancer Res* 1990;50:6486-89.
 24. Fisher SG, Davis F, Nelson R, Weber L, Goldberg J, Haenzel W. A cohort study of stomach cancer risk in men after gastric surgery for benign disease. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1303-10.
-

25. Perez-Perez GI, Taylor DN, Bodhidatta L, Wongsrichanalai J, Base WB, Dunn BE, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infections in Thailand. *J Infect Dis* 1990;1237-41.
 26. Correa P, Fox J, Fontham E, Ruiz B, Lin Y, Zavala D, et al. *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma. Serum antibody prevalence in populations with contrasting cancer risks. *Cancer* 1990a;66:2569-74.
 27. Coelho LGV, León-Barúa R, Quigley EMM, and representatives of the Latin-American National Gastroenterological Societies affiliated with the Inter-American Association of Gastroenterology(AIGE). Latin-American consensus conference on *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2688-91.
 28. Blaser JM, Chyou PH, Nomura A. Age at establishment of *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma, gastric ulcer and duodenal ulcer risk. *Cancer Res* 1995;55:562-5.
 29. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Zavala D, Fonthan E, Zarama G, et al. Gastric precancerous process in a high risk populations: cross-sectional studies. *Cancer Res* 1990b;50:4731-6.
 30. Kawaguchi H, Haruma K, Komoto K, Yoshihara M, Sumii K, Kajiyama G. *Helicobacter pylori* infection is the major risk factor for atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:959-62.
 31. Tomtitchong P, Onda M, Matsukura N, Tokunaga A, Kato S, Matsuhisa T, et al. *Helicobacter pylori* infection in the remnant stomach after gastrectomy: with special reference to the difference between billroth I and II anastomoses. *J Clin Gastroenterol* 1998;27:154-8.
 32. Onoda N, Maeda K, Sawada T, Wakasa K, Arakawa T, Chung KH. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in gastric remnant after distal gastrectomy for primary gastric cancer. *Gastric Cancer* 2001;4:87-92.
 33. Andrade HH. Relación de *Helicobacter pylori* con el estómago operado por úlcera péptica. *Rev Gastroenterol Mex* 1998;63:187-97.
 34. Leivonen M, Nordling S, Haglund C. The course of *Helicobacter pylori* infection after partial gastrectomy for peptic ulcer disease. *Hepato-Gastroenterol* 1998;45:587-91.
 35. Katsube T, Ogawa K, Hamaguchi K, Murayama M, Konno S, Shimakawa T, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* in the residual stomach after gastrectomy for gastric cancer. *Hepato-Gastroenterol* 2002;49:128-32.
 36. Morais M, Macedo EP, Silva Jr MR, Rohr MRS, Ferraz MLG, Castro RBO, et al. Comparação entre testes invasivos para o diagnóstico da infecção pelo *Helicobacter pylori*. *Arq Gastroenterol* 1997;34:207-11.
-

37. Katelaris PH, Jones DB. Testing for *Helicobacter pylori* infection after antibiotic treatment. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1245-7.
 38. Cohen H, Laine L. Endoscopic methods for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:3-9.
 39. Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2330-38.
 40. Thillainayagam AV, Arvind AS, Farthing MJG. Diagnostic efficiency of an ultrarapid endoscopy room test for *Helicobacter pylori*. *Gut* 1991;32:467-9.
 41. El-Zimaity HMT, Graham DY. Evaluation of gastric mucosal biopsy site and number for identification of *Helicobacter pylori* or intestinal metaplasia: role of the Sydney System. *Hum Pathol* 1999;30:72-7.
 42. O'Connor H. *Helicobacter pylori* and Roux-en-Y diversion. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:361-2.
 43. Coelho LGV, Zaterka S. II Consenso Brasileiro sobre *Helicobacter pylori*. *Arq Gastroenterol* 2005;42:128-32.
 44. Bellelis P, Samano EST, Nunes RC, Ribeiro LM, Cheter EZ, Catapani WR. Efficacy of a triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in a well-developed urban area in Brazil. *Sao Paulo Med J* 2004;122:73-5.
 45. Kubota K, Shimizu N, Nozaki K, Takeshita Y, Ueda T, Imamura K, et al. Efficacy of triple therapy plus cetraxate for the *Helicobacter pylori* eradication in partial gastrectomy patients. *Dig Dis Sci* 2005;50:842-6.
 46. Rino Y, Imada T, Kabara T, Takahashi M, Shiozawa M, Ohshima T, et al. How to eradicate *Helicobacter pylori* using amoxicillin and omeprazole in the remnant stomach. *Hepato-Gastroenterol* 2003;50:2267-9.
 47. Carvalhaes A, Magalhães AFN. Pesquisa do "*Helicobacter pylori*". In: Carvalhaes A, Magalhães AFN. *Endoscopia Digestiva diagnóstica e terapêutica*. 4a ed. Rio de Janeiro: Revinter;2005.p.311-4.
 48. Queiroz DMM. Testes invasivos para o diagnóstico da infecção pelo *Helicobacter pylori*. *Arq Gastroenterol* 1997;34:205-6.
 49. El-Zimaity HMT, Al-Assi MT, Genta RM, Graham DY. Confirmation of successful therapy of *Helicobacter pylori* infection: Number and site of biopsies or a rapid urease test. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1962-4.
 50. Kim ES, Park DK, Hong SH, Chung MG, Kwon OS, Kim SS, et al. *Helicobacter pylori* infection in the remnant stomach after radical subtotal gastrectomy. *Korean J Gastroenterol* 2003;42:108-14.
-

51. Lee Y, Tokunaga A, Tajiri T, Masuda G, Okuda T, Fujita I, et al. Inflammation of the gastric remnant after gastrectomy: mucosal erythema is associated with bile reflux and inflammatory cellular infiltration is associated with *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol* 2004;39:520-26.
 52. Kato T, Motoyama H, Akiyama N. *Helicobacter pylori* infection in gastric remnant cancer after gastrectomy. *Nippon Rinsho* 2003;61:30-5.
 53. Rino Y, Imada T, Shiozawa M, Saeki H, Kabara T, Tanaka J, et al. *Helicobacter pylori* of remnant stomach and optimal dose of amoxicillin for eradicating *Helicobacter pylori*. *Hepato-Gastroenterol* 2000;32:567-70.
 54. Kurihara N, Kubota T, Hayashi N, Ishizuka H, Hoshiya Y, Sakurai Y, et al. Gastritis in the residual stomach and *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol endosc* 1995;37:2441-5.
 55. Endo I, Sugiyama M, Yamamoto T, Katamura H. The role of *Helicobacter pylori* on gastritis occurring in the gastric stump. *Therapeut Res* 1992;13:2653-6.
 56. Honda S, Fujioka T, Tokieda M, Satoh R, Nishizono A, Nasu M. Development of *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinoma in mongolian gerbils. *Cancer Res* 1998;58:4255-59.
 57. Loffeld RJLF, Willems I, Flendrig JA, Arends JW. *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma. *Histopathology* 1990;17:537-41.
 58. Shimizu N, Ikehara Y, Inada K, Nakanishi H, Tsukamoto T, Nozaki K, et al. Eradication diminishes enhancing effects of *Helicobacter pylori* infection on glandular stomach carcinogenesis in mongolian gerbils. *Cancer Res* 2000;60:1512-14.
 59. Miwa H, Nagahara A, Sato K, Ohkura R, Murai T, Shimizu H, et al. *Helicobacter pylori*: diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:317-21.
-

Abstract

Background. The cause of cancer in the gastric stump is multifactorial and the *Helicobacter pylori* (HP) is one of these factors. It's eradication has been recommended, however there are few studies about the eradication of the HP in gastrectomized patients. **Methods.** Twenty gastrectomized patients for gastric adenocarcinoma and reconstruction in Roux-Y (study group), infected by HP were compared with forty patients (control group) not gastrectomized also infected by the HP. The presence of the HP was determined by the ultra-quick urease test and an histological sample obtained by endoscopy. Both the groups received the same triple therapy regimen. **Results.** The rate of eradication of the HP in the group of study was of 90% and in the control group was of 85%. Sex, age or post-operative time did not influence in the rate of eradication. **Conclusions.** There were no differences in the efficacy of the eradication between the two groups, therefore, the triple therapy regimen is efficient in the eradication of the HP in gastrectomized patients with Roux-en-Y diversion technic.

Bibliografia consultada

Ferreira ABH. Dicionário Aurélio Eletrônico – Século XXI, versão 3.0 – Novembro/1999. Versão integral do Novo Dicionário Aurélio – Século XXI, Editora Nova Fronteira.

Rother ET e Braga MER - Como elaborar sua tese: estrutura e referências. 2^a ed. São Paulo, 2005.

Apêndice

Original article

Evaluation of the efficacy of the triple therapy regimen for *Helicobacter pylori* in gastrectomized patients with gastric adenocarcinoma

Jose Luiz Bertoli Neto¹, Laercio Gomes Lourenço², Cícero Fernando Bertoli³, Fábio Samsonowski Ulbrich⁴, Antoninho Ricardo Sabbi⁴ and Alexandre Galvão Bueno⁵

¹Department of Surgery, Fellow of Universidade Federal de São Paulo - Escola-Paulista de Medicina, São Paulo, Brazil

²Department de GI Surgery of Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, São Paulo, Brazil

³Institute of Gastroenterology and Surgery of Foz do Iguaçu, Brazil

⁴Department of Oncology Surgery, Hospital Ministro Costa Cavalcanti, Foz do Iguaçu, Brazil.

⁵Institute of Pathology and Cytopathology, Cascavel, Brazil

Abstract

Background. The cause of cancer in the gastric stump is multifactorial and the *Helicobacter pylori* (HP) is one of these factors. It's eradication has been recommended, however there are few studies about the eradication of the HP in gastrectomized patients. *Methods.* Twenty gastrectomized patients with gastric adenocarcinoma and reconstruction in Roux-Y (study group), infected by HP were compared with forty patients (control group) not gastrectomized also infected by the HP. The presence of the HP was determined by the ultra-quick urease test and an histological sample obtained by endoscopy. Both the groups received the same triple therapy regimen. *Results.* The rate of eradication of the HP

in the group of study was of 90% and in the control group was of 85%. Sex, age or post-operative time did not influence in the rate of eradication. *Conclusions.* There were no differences in the efficacy of the eradication between the two groups, therefore, the triple therapy regimen is efficient in the eradication of the HP in gastrectomized patients with Roux-en-Y diversion technic.

Key words: *Helicobacter pylori*. Eradication. Triple therapy. Gastric cancer.

Offprint requests to: Bertoli Neto, JL

Rua Marechal Floriano Peixoto 735

Centro – Foz do Iguaçu – Paraná

Brazil – cep 85851-020

joseluiz@igcfoz.com.br

Introduction

The association between bacteria and gastric illness has been studied for a long time, discovering the participation of the *Helicobacter pylori* (HP) in this question at the end of the last century by Marshall and Warren. Since then, studies have related the HP to several gastric illnesses including gastric cancer [1,2]. The eradication of this bacteria is one of the subjects most studied [3,4]. Most of the published studies are about the eradication of the HP in non-operated stomachs, however in gastrectomized patients are few references even in the Roux-en-Y diversion [5]. As far as we know the efficacy of antibiotics in the eradication of the HP depends on several factors: the pH gastric, concentration level of the drug in the gastric mucosa and acquired resistance [6]. These are some reason that can developed some type of alteration in the efficacy of the eradication of the HP when medication is used in a partially removed stomach.

The cause of gastric stump cancer is multifactorial and the HP seems to be one of these factors [7]. The eradication of the HP decrease the risk of developing gastric stump cancer [8]. Therefore, it's considered of fundamental importance to carried out a clinical study that could verify the efficacy of the triple therapy regimen in gastrectomized patients. This study was carried out to compare the efficacy of the eradication of the HP with triple therapy regimen (Clarithromycin, Amoxicillin and Lansoprazole) in gastrectomized patients and non-gastrectomized, having as an hypothesis the alteration of the efficacy of the treatment, due to physiological and anatomical differences of the gastrectomized stomach, which would mean a new therapeutic conduct.

Patients and Methods

Patients

In the group control, a total of 40 patients, 18 male (45%) and 22 female (55%), with age between 30 and 61 years with an average of 45,5 years. The study group had a total of 20 patients submitted to the sub-total gastrectomy with a Roux-en-Y diversion, due to gastric adenocarcinoma, 12 male (60%) and 8 female (40%) with age between 45 and 72 years and an average of 59 years. The patients of both the groups were HP positive and presented symptomatology that justified the performance of upper gastrointestinal endoscopy (endoscopy). The criteria of exclusion for both the groups was: use of anti-inflammatories, antibiotics, anti-acids and inhibitors of proton pump within the last 90 days, as well as patients who have gastric ulcer and/or neoplastic carriers. Patients that carried out chemotherapy and radiotherapy in the last 120 days were excluded.

Methods

In both groups, the HP was identified by the ultra-quick urease test and an histological sample obtained by endoscopy biopsy exam, initially four biopsies in each group. In the control group, a biopsy of the antrum and one of the corpus were submitted to the urease ultra-quick test in separate flasks, while the other two biopsies were histologically examined, also in separate flasks. In the study group the procedure was the same the only difference were the localities of the biopsies one from corpus and the other from the fundus. The ultra-quick test was carried out in the endoscopy room. We used Giensa and Hematoxylin-eosin staining for the histological exam. The patients that presented any of the tests positive, were considered HP carriers. The treatment for HP was initiated as soon as the infection was detected, the two groups, followed a seven day treatment, taking Lansoprazole 30 mg (po), Amoxicillin 1,0 g (po) and Clarithromycin 500 mg (po) every 12 hours.

Ninety days after the term of the treatment, the same approach was used, however, here were eight biopsies taken from each group. In the control group, two biopsies were taken from the antrum and two from the corpus and divided in two different flask, under going the urease ultra-quick test. The same approach was used for the histological exam. In the study group the only difference was the localities of the biopsies. The patients were considered cured, when it showed no presence of the bacteria in both tests,

The statistical analysis was carried out using the Chi square test, Fischer test and homogeneity test, p was considered significant when less than 0.05. Bio-estat 2.0 and Statistics 6.0 for Windows XP were the programs used for this matter.

Results

In the control group the urease ultra-quick test diagnosed the presence of the HP in both the antrum and corpus of 32 patients (80%), with eight false negative film strip. The histological exam was positive for the HP in 36 patients (90%), twenty-eight in antrum and corpus and only eight in the corpus, with four false negative film strip. After treatment, six patients remained HP positive, showing an index of eradication of 85%. Histologically only two were found in the antrum and four in the corpus. The ultra-quick urease test showed four false negative film strip, diagnosing HP only in two patients, both in the corpus.

In the study group the urease ultra-quick test showed the presence of the HP in 16 patients (80%), twelve were simultaneously in corpus and fundus, three in the fundus and in the corpus, with four false negative film strip. The histological exam was positive in 18 patients (90%), nine simultaneously in corpus and fundus, seven in the fundus and only two in the corpus, showing two false negative film strip.

After treatment, two patients remained HP positive, with an index of eradication of 90%. Histological diagnoses showed the HP simultaneously in corpus and fundus, one only in the fundus and the another in the corpus. The ultra-quick urease test showed the presence of the HP in the fundus of one patient, with a false negative slide. The comparison of the efficacies of eradication of the groups, does not show statistically significant difference ($p=0.7068$). Evaluating the influence of gender the medication was efficient in men 35% of the control group and 55% in the study group. For female the triple therapy was efficient 50% in the control group and 35% in the study group. Considering the gender of the patients we found no significant difference in the control group ($p=0.58$) neither in the study group ($p=0.63$). Distributing the time of post-operative, by classes, we establish no differences between them ($p=0.47$). We establish that the post-operative period did not show relevance for the presented facts.

In the analysis of the study group, subdivided in three classes, we were able to verify that is homogeneous and regardless of efficacy ($p=0.11$).

Discussion

In spite of the lack of a respiratory tests, we opted in using the ultra-quick urease test and histological exam for the diagnosis of the HP. The ultra-quick urease test presents high sensibility and specificity [9], as well as the histological exam [10-12], that was carried out using two different staining methods, Hematoxylin-eosin and Giensa decreasing the chances of false negative results[11,12]. The association of two approaches for detection of the HP was design make the diagnose accurate, therefore after treatment there is a lower bacterium population, diminishing the sensibility of the diagnosis approaches [13]. The period of ninety days between the eradication and the control test seems to be satisfying[14], since eight weeks or lower periods are subjects to false negative [15]. Prior studies show that the predominance and the density of the HP depend of gastric location [16], determining the importance in the number and in the localities of the biopsies [17]. Our option for four biopsies for diagnosis and eight for control was based in proof found in the literature carried out, however, we could not find standardization for biopsies in gastrectomized patients. The predominance of the HP in Brazil varies of 62.3% to 85%[18]. In the control group we find a predominance of 83,3%, that is in accordance with the literature. We believe that this congruity must be originated in the control group from a socio-economic standard of the patients. The predominance of the HP in gastrectomized varies according to several factors: post-operative period, employed technique, age of the patient between others [19-22]. The predominance of the HP in Billroth I gastrectomized varies of 36.9% to 80.3%[5,19,20], while that in the Billroth II gastrectomized it varies from 0% to 58%[19,20,23]. There are few references in the literatura concerning Roux-en-Y diversion , however, this technique should provide a high rate of predominance having in mind the biliar reflux, is damaging to HP [20-23]. The study group presented a predominance of 71,4%. We believe that this predominance was not bigger due to the short post-operative period and to a possible prior treatment to the surgery. The outlines used for the bacterium eradication is recommended by the general opinion [24], it is not the purpose of this paper to determine the efficacy of a treatment, but compare two patients groups. In Brazil, it's showed that therapeutic treatment efficacies 85.1% and 89% in different regions regarding the socio-economic level [25]. In our paper the rate of eradication in the control group was of 85% coinciding with values priorly found. The literature shows a broad range regarding rates of eradication of the HP in gastrectomized patients, however, those numbers refer to operated patients by several techniques, all located in a same group

[5,7,22]. The patients of our study group were submitted to the same surgical technique, from our point of view, becomes more adequate and homogeneous for the study group. The rate in this group of eradication was 90%. Comparing the efficacy of the treatment in the two groups it show no statistical difference. When evaluating the influence of gender in the treatment no statistical significant was found to admit the influence of this factor in the results. The post-operative period also did not show statistical relevance. We conclude that the triple treatment is efficient for the eradication of the HP in gastrectomized patients with Roux-en-Y diversion. We believe that new studies must be carried out, with these operated patients, to evaluate the recurrence of the infection and resistance of the bacterium.

References

1. Sugiyama A, Maruta F, Ikeno T, Ishida K, Kawasaki S, Katsuyama T, et al. *Helicobacter pylori* infection enhances N-methyl-N-nitrosourea-induced stomach carcinogenesis in Mongolian gerbils. *Cancer Res* 1998;58:2067-9.
2. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784-9.
3. The European *Helicobacter pylori* study group. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. *Gut* 1997;41:8-13.
4. Miwa H, Nagahata A, Sato K, Ohkura R, Murai T, Shimizu H, et al. Efficacy of 1 week omeprazole or lansoprazole-amoxicillin-clarithromycin therapy for *Helicobacter pylori* infection in the Japanese population. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:317-21.
5. Rino Y, Imada T, Shiozawa M, Takahashi M, Fukuzawa K, Hasuo K, et al. *Helicobacter pylori* of the remnant stomach and its eradication. *Hepatogastroenterology* 1999;46:2069-73.

6. Megraud F, Cayla R, Lamouliatte H, Bouchard S, Darmaillac V. Surveillance of *Helicobacter pylori* resistance to macrolides and nitroimidazole compounds at a nation level. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1368.
7. Matsukura N, Tajiri T, Kato S, Togashi A, Masuda G, Fujita I, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy for the remnant stomach after gastrectomy. *Gastric Cancer* 2003;6:100-7.
8. Saito K, Arai K, Mori M, Kobayashi R, Ohki I. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on malignant transformation of gastric adenoma. *Gastrointest Endosc* 2000;52:27-32.
9. Thillainayagam AV, Arvind AS, Cook RS, Harrison IG, Tabaqchali S, Farthing MJG. Diagnostic efficiency of an ultrarapid endoscopy room test for *Helicobacter Pylori*. *Gut* 1991;32:467-9.
10. Morais M, Macedo EP, Silva Jr MR, Rohr MRS, Ferraz MLG, Castro RRO, et al. Comparison of invasive tests for *Helicobacter pylori* infection diagnosis. *Arq Gastroenterol* 1997;34:207-11.
11. Cohen H, Laine LA. Endoscopic methods for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Therapeut* 1997;11 (suppl 1):3-10.
12. Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2330-8.
13. Queiroz DMM. Invasive tests for *Helicobacter pylori* infection diagnosis. *Arq Gastroenterol* 1997;34:205-6.
14. Katelaris PH, Jones DB. Testing for *Helicobacter pylori* infection after antibiotic treatment. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1245-7.
15. El-Zimaty HMT, Al-Assi MT, Genta RM, Graham DY. Confirmation of successful therapy of *Helicobacter pylori* infection: Number and site of biopsies or a rapid urease test. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1962-4.
16. Carvalhaes A, Magalhães AFN. Pesquisa do *Helicobacter pylori*. In: Manual da Sobed; 2005. p.311-14.

17. El-Zimaty HMT, Graham DY. Evaluation of gastric mucosal biopsy site and number for identification of *Helicobacter pylori* or intestinal metaplasia: role of the Sydney Sistem. Hum Pathol 1999;30:72-7.
18. Coelho LGV, Zarqueta S, and representatives of the Brazilian Federation of Gastroenterology and Brazilian Nucleus for the Study of *Helicobacter*. Second Brazilian Consensus Conference on *Helicobacter pylori* Infection. Arq Gastroenterol 2005;42(2):128-32.
19. Onoda N, Maeda K, Sawada T, Wakasa K, Arakawa T, Hirakawa K. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in gastric remnant after distal gastrectomy for primary gastric cancer. Gastric Cancer 2001;4:87-92.
20. Tomtitchong P, Onda M, Matsukura N, Tokunaga A, Kato S, Matsuhisa T, et al. *Helicobacter pylori* infection in remnant stomach after gastrectomy: whit special reference to the difference between Billroth I and II anastomosis. J Clin Gastroenterol 1998;27:S154-8.
21. O`Connor HJ. *Helicobacter pylori* and Roux-en-Y diversion. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004;16:361-2.
22. Kim ES, Park DK, Hong SH, Chung MG, Kwon OS, Kim SS, et al. *Helicobacter pylori* infection in the remnant stomach after radical subtotal gastrectomy. Korean J Gastroenterol 2003;42(2):108-14.
23. Katsube T, Ogawa K, Hamaguchi K, Murayama M, Konno S, Shimakawa T, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* in the residual stomach after gastrectomy for gastric cancer. Hepatogastroenterology 2002;49:128-32.
24. Coelho LGV, León-Barúa R, Quigley EMM, and representatives of the Latin-American National Gastroenterological Societies affiliated with the Inter-American Association of Gastroenterology (AIGE). Am J Gastroenterol 2000;95:2688-91.
25. Bellelis P, Samano EST, Nunes RC, Ribeiro LM, Chehter EZ, Catapani WR. Efficacy of a triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in a well-developed urban area in Brazil. Sao Paulo Med J 2004;122(2):73-5.