

EFICÁCIA DO REGIME TERAPÊUTICO EMPREGANDO A ASSOCIAÇÃO DE PANTOPRAZOL, CLARITROMICINA E AMOXICILINA, DURANTE UMA SEMANA, NA ERRADICAÇÃO DO *Helicobacter pylori* EM PACIENTES COM ÚLCERA PÉPTICA

Luiz Gonzaga Vaz COELHO¹, Ângelo Alves de MATTOS², Carlos Fernando Magalhães FRANCISCONI³, Luiz de Paula CASTRO¹ e Suraia Boaventura ANDRÉ⁴

RESUMO – Objetivo – Estudo multicêntrico, aberto, delineado para determinar a eficácia da associação de pantoprazol, claritromicina e amoxicilina, na erradicação do *Helicobacter pylori* em pacientes portadores de úlcera péptica. **Material e Métodos** – Setenta e um pacientes (36 mulheres, 35 homens, idade média 41,9 anos) provenientes de três centros universitários brasileiros (Belo Horizonte e Porto Alegre) com úlcera péptica confirmada à endoscopia e infecção por *H. pylori* comprovada por, no mínimo, dois testes diagnósticos. Os pacientes foram tratados com a associação de pantoprazol 40 mg, claritromicina 500 mg e amoxicilina 1,0 g, administrada duas vezes ao dia, durante 7 dias. **Resultados** – Ao final do tratamento, os pacientes foram reexaminados para avaliação dos sintomas gastrointestinais, presença de eventos adversos e aderência ao tratamento. Nova endoscopia com biopsias e teste respiratório com ¹³C-uréia foram repetidos 60 dias após o término do tratamento para determinação das taxas de erradicação do microrganismo. Foram considerados *H. pylori* negativos os pacientes com, pelo menos, o teste respiratório com ¹³C-uréia e mais um teste (teste da urease ou histologia) negativos. Ao final do estudo 60/69 (87%, 95% = 78,9-94,8) pacientes erradicaram o *H. pylori* na análise por protocolo e 60/71 (84,5%, 95% = 76-92,9) na análise por intenção de tratamento. Um paciente interrompeu o tratamento devido à diarreia. Doze pacientes (16,9%) apresentaram sintomas adversos e considerados de leve intensidade. **Conclusão** – A associação de pantoprazol, amoxicilina e claritromicina por 7 dias constitui alternativa eficaz e bem tolerada para a erradicação do *H. pylori* em portadores de úlcera péptica no Brasil.

DESCRIPTORIOS – Úlcera péptica. Infecções por *Helicobacter*. Antiulcerosos. Antibióticos combinados. Amoxicilina. Benzimidazóis. Claritromicina. Sulfóxidos.

INTRODUÇÃO

A relação etiopatogênica entre o *Helicobacter pylori*, a gastrite crônica e a úlcera péptica tem sido amplamente demonstrada⁽⁶⁾. Nesta última, a erradicação do microrganismo

se acompanha de redução drástica das recorrências clínicas e de suas complicações⁽²³⁾.

Os esquemas terapêuticos atualmente preconizados para a erradicação do *H. pylori* incluem um inibidor de bomba protônica em combinação com dois antibióticos⁽⁴⁾. A inclusão

¹ Este estudo foi patrocinado pela Byk Gulden, Konstanz, Alemanha.

¹ Serviço de Gastroenterologia, Nutrição, Cirurgia Geral e do Aparelho Digestivo do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG; ² Serviço de Gastroenterologia Clínica e Cirúrgica da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre; ³ Serviço de Gastroenterologia e Unidade de Endoscopia Digestiva do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS; ⁴ Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP.

Endereço para correspondência: Dr. Luiz Gonzaga Vaz Coelho – Rua dos Otoni, 705 – ap. 601 – 30150-270 – Belo Horizonte, MG. E-mail: lcoelho@gold.com.br

de uma droga anti-secretora nos regimes terapêuticos induz uma elevação do pH intra-gástrico com diminuição do volume da secreção gástrica. Como o crescimento do *H. pylori* é mais pronunciado em uma faixa estreita de pH (entre 5 e 7), esta terapêutica adjuvante, além de promover melhor atividade dos antimicrobianos pH-dependentes, irá facilitar a replicação bacteriana, fase esta em que os microrganismos se tornam mais vulneráveis à ação de alguns antibióticos, como, por exemplo, a claritromicina, que interfere na síntese protéica, e a amoxicilina que age na parede celular⁽²⁷⁾. A redução do volume da secreção gástrica pelos anti-secretores também contribui para uma ação mais eficaz dos antimicrobianos ao aumentar sua concentração na mucosa gástrica^(12, 17). Entre os antibióticos mais freqüentemente empregados, destacam-se a claritromicina, a amoxicilina e o metronidazol. Estudos recentes realizados em países desenvolvidos, envolvendo o pantoprazol associado à claritromicina e amoxicilina, têm demonstrado índices elevados de erradicação em pacientes portadores de úlcera péptica ou dispepsia funcional^(8, 10, 11, 19). Existem poucos estudos avaliando este regime terapêutico em países em desenvolvimento, com perfil de resistência bacteriana potencialmente diferente daquele observado nos países desenvolvidos⁽²⁴⁾.

O presente estudo teve por objetivo verificar a eficácia da associação de pantoprazol 40 mg, claritromicina 500 mg e amoxicilina 1.000 mg, duas vezes ao dia, por 7 dias, na erradicação do *H. pylori*, em pacientes brasileiros portadores de úlcera péptica.

PACIENTES E MÉTODOS

Pacientes

Os pacientes, com faixa etária de 18 a 75 anos, foram recrutados nos ambulatórios de gastroenterologia de três centros universitários de duas cidades brasileiras, Porto Alegre, na região sul, e Belo Horizonte, na região sudeste. Em todos os pacientes havia confirmação endoscópica de úlcera duodenal ou gastroduodenal, sendo a presença de *H. pylori* confirmada por, pelo menos, dois dos seguintes métodos diagnósticos: teste rápido da urease, histologia e teste respiratório com ¹³C-uréia. Não foram incluídos no estudo pacientes com úlceras complicadas, com esofagite de refluxo graus II a IV da classificação de Savary-Miller, com síndrome de Zollinger-Ellison, mulheres grávidas ou em lactação e aquelas em idade fértil que não estavam em uso de métodos contraceptivos seguros há, pelo menos, 3 meses antes do início do estudo. Também não foram admitidos no estudo pacientes com tratamento prévio para *H. pylori* e aqueles em uso de inibidores da bomba protônica, antagonistas dos receptores H₂, antibióticos ou preparações contendo bismuto por período superior a 3 dias nos 30 dias precedentes ao início do estudo. Não foi também permitido o emprego concomitante de corticosteróides,

antiinflamatórios não-esteróides ou drogas cuja absorção fosse pH dependente. Para os pacientes sintomáticos, o emprego de antiácidos foi permitido apenas no período entre a primeira visita e a inclusão no estudo.

O protocolo do estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa das três Instituições envolvidas no estudo e todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Métodos

Delineamento do estudo

Estudo aberto multicêntrico em pacientes ambulatoriais. Na primeira visita, os pacientes foram submetidos ao teste respiratório com ¹³C-uréia e endoscopia digestiva com biopsias para pesquisa de *H. pylori*, através do teste rápido da urease e histologia. Os pacientes incluídos no estudo eram reexaminados após 7 dias de tratamento antibacteriano para avaliação dos sintomas gastrointestinais, presença de eventos adversos e aderência ao tratamento. Nova endoscopia com biopsias e teste respiratório com ¹³C-uréia foram repetidos 60 dias após o final do tratamento para determinação das taxas de erradicação do microrganismo. Foram considerados *H. pylori* positivos os pacientes que revelassem resultado positivo em pelo menos dois dos três testes realizados (teste da urease, histologia e teste respiratório com ¹³C-uréia). Foram considerados *H. pylori* negativos os pacientes com, pelo menos, o teste respiratório e mais um (teste da urease ou histologia) negativos.

Sintomatologia

Os sintomas clínicos gerais e gastrointestinais eram registrados em ficha clínica antes da inclusão no estudo e nas duas visitas subsequentes, sendo sua intensidade classificada em leve, moderada ou intensa. Foram considerados como leves os sintomas dificilmente percebidos, com comprometimento leve do bem-estar, como moderados aqueles percebidos claramente, mas toleráveis e sem necessidade de alívio imediato, e intensos, aqueles com desconforto intenso, com necessidade de alívio imediato. Seguindo as normas de Boa Prática Clínica todos os sintomas referidos após o início do tratamento foram registrados como eventos adversos.

Endoscopia

Esofagogastroduodenoscopia foi realizada em todos os pacientes à admissão no estudo e 60 dias após o final do tratamento. No exame endoscópico foram coletadas seis amostras de biopsias gástricas, sendo três do antro e três do corpo gástrico. Um espécime do antro e um do corpo foram utilizados para a realização do teste rápido da urease. Os quatro fragmentos restantes foram acondicionados em

frascos com fixador de formaldeído a 10% e corados com hematoxilina-eosina e Giemsa modificada para estudo histopatológico e pesquisa de *H. pylori*.

Teste respiratório com ¹³C-uréia

Todos os pacientes realizaram o teste respiratório com ¹³C-uréia à admissão no estudo e 60 dias após o final do tratamento. Os exames foram realizados em um único centro (BH), sendo as amostras de Porto Alegre enviadas por via aérea. Foi empregado um espectrômetro infravermelho (IRIS, Wagner Analysen Technik, Bremen, Alemanha). O teste respiratório com ¹³C-uréia foi previamente validado no Brasil, considerando-se positivas as amostras com DOB (delta-over-baseline) acima de 4%⁽²⁾.

Exames de sangue

Todos os pacientes realizaram antes do início do estudo e 60 dias após o final do tratamento os seguintes exames complementares: hemograma e determinações de uréia, creatinina, bilirrubinas, fosfatase alcalina, gama-glutamil transferase e transaminases (AST e ALT) no sangue periférico, através de punção de veia cubital.

Terapêutica anti-*H. pylori*

Todos os pacientes usaram, conjuntamente, um comprimido de revestimento entérico de 40 mg de pantoprazol, duas cápsulas de 500 mg de amoxicilina e uma drágea de 500 mg de claritromicina, duas vezes ao dia, durante 7 dias. Os pacientes foram instruídos a usarem a medicação rigorosamente nos horários previstos (12 em 12 horas), com os comprimidos ingeridos inteiros, com água. Todas as embalagens usadas eram devolvidas ao final do estudo para verificação de adesão ao protocolo.

Análise estatística

Os testes estatísticos empregados foram o teste *t* de Student, teste exato de Fisher e teste de Wilcoxon para amostras pareadas, o teste de Friedman para a avaliação dos sintomas ao longo do estudo e teste do sinal para comparação dos resultados da pesquisa de *H. pylori*. Em todas as análises foi adotado nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Setenta e três pacientes foram inicialmente incluídos no estudo. Dois deles abandonaram-no antes de iniciarem o tratamento: um após a primeira visita devido à ocorrência de evento adverso, e dois não compareceram à última visita. Assim, 71 pacientes foram considerados para a avaliação dos resultados por intenção de tratamento e 69 por protocolo. A idade média foi de 41,9 anos, variando de 19 a

71 anos, sendo 36 mulheres e 35 homens. A Tabela 1 apresenta os dados demográficos dos pacientes estudados. Em 27 (39,1%) pacientes a crise atual constituía a primeira ocorrência de úlcera, com 11 (16,4%) pacientes já tendo apresentado previamente complicações.

TABELA 1 – Dados demográficos dos 71 pacientes incluídos no estudo

Idade média em anos ± DP (mín-máx)	41,9 ± 12,2 (19-71)
Altura em cm ± DP (mín-máx)	165,4 ± 10,5 (140-185)
Peso em kg ± DP (mín-máx)	65,5 ± 11 (40-97)
Mulher/homem	36/35
Hábito de fumar (%)	35,2

Ao final do estudo 60/69 (87%, 95% = 78,9-94,8) pacientes erradicaram o *H. pylori* na análise por protocolo e 60/71 (84,5%, 95% = 76-92,9) na análise por intenção de tratamento (Tabela 2). Não foi observada diferença estatisticamente significativa nas taxas de erradicação entre homens (85,7%) e mulheres (83,3%) e, embora no grupo de não-fumantes a taxa de erradicação tenha sido maior (91,3%) do que no grupo dos fumantes (72,7%), esta diferença não foi estatisticamente significativa ($P = 6%$). A Tabela 3 exibe as taxas de erradicação por protocolo (82,9% x 93,3% x 92,3%) e por intenção de tratamento (79,1% x 93,3% x 92,3%), nos três diferentes centros participantes do estudo, não havendo diferenças estatisticamente significantes entre elas ($P < 0,05$).

Um paciente interrompeu o tratamento devido à diarreia. No total, 89 eventos adversos foram observados em 44 (62%) pacientes. Em 12 deles (16,9%) os eventos foram definitivamente relacionados às medicações. Alteração do paladar, diarreia, náuseas e sialorréia foram os sintomas mais frequentemente observados. Em sua maioria, tais sintomas foram considerados de leve intensidade. Apenas dois pacientes apresentaram pequena alteração de ALT após o final do tratamento (Tabela 4).

TABELA 2 – Sumário dos resultados

Pacientes analisados	
por intenção de tratamento	71
por protocolo	69
Achados endoscópicos	
úlcera duodenal cicatrizada	93,3%
úlcera duodenal em cicatrização	5%
úlcera duodenal ativa	1,7%
Erradicação do <i>H. pylori</i>	
intenção de tratamento	60/69 87% (IC 95% = 78,9-94,8)
por protocolo	60/71 84,5% (IC 95% = 76-92,9)

TABELA 3 – Taxas de erradicação de *H. pylori* nos três centros participantes do estudo

	Análise por protocolo*		Análise por intenção de tratamento**	
	Positivo n (%)	Negativo n (%)	Positivo n (%)	Negativo n (%)
Centro 1	7 (17,1)	34 (82,9)	9 (20,9)	34 (79,1)
	n = 41		n = 43	
Centro 2	1 (6,7)	14 (93,3)	1 (6,7)	
	n = 15		n = 15	
Centro 3	1 (7,7)	12 (92,3)	1 (7,7)	12 (92,3)
	n = 13		n = 13	

* $P > 0,05$

** $P > 0,05$

Centro 1: Belo Horizonte

Centro 2: Porto Alegre (Santa Casa)

Centro 3: Porto Alegre (Hospital das Clínicas)

TABELA 4 – 91 eventos adversos observados em 44/71 pacientes

Evento adverso	n (%)
Alteração do paladar	23 (25,8)
Diarréia	23 (25,8)
Náuseas	4 (4,5)
Sialorréia	4 (4,5)
Tontura	3 (3,4)
Cefaléia	3 (3,4)
Elevação ALT	2 (2,8)
Outros	29 (32,1)

DISCUSSÃO

Este estudo multicêntrico realizado no Brasil confirma achados realizados em outras regiões do mundo, demonstrando que a associação de pantoprazol com amoxicilina e claritromicina por 1 semana induz à erradicação do *H. pylori* em 87% dos pacientes analisados por protocolo e em 84,5% por intenção de tratamento^(8, 10, 11, 19). Apesar de recomendado como regime preferencial a ser empregado na terapêutica anti-*H. pylori*, poucos estudos têm sido realizados entre nós. VIEIRA et al.⁽²⁹⁾, em Belo Horizonte, analisando 70 pacientes com úlcera péptica e infecção por *H. pylori*, encontraram taxas de erradicação de 89% e 97%, quando analisadas por intenção de tratamento e por protocolo, respectivamente, ao empregarem a associação de lansoprazol, claritromicina e amoxicilina

durante 10 dias. PINHEIRO et al.⁽²⁵⁾, em Porto Alegre, ao compararem a associação de subcitrato de bismuto coloidal, tetraciclina e metronidazol durante 14 dias, com a associação de omeprazol, claritromicina e amoxicilina por 7 dias, encontraram taxas de erradicação semelhantes (87,5% e 88,1%, respectivamente), analisadas por protocolo em 101 pacientes ulcerosos. Ao estudar 25 crianças e adolescentes em São Paulo, KAWAKAMI et al.⁽¹⁵⁾ encontraram índices de erradicação inferiores (64%) com a associação de omeprazol, claritromicina e amoxicilina durante 7 a 10 dias.

Os achados da presente série adquirem maior relevância no continente latino-americano, onde a elevada resistência aos derivados imidazólicos, restringe esta outra importante opção terapêutica para a erradicação do *H. pylori*^(3, 7). Como alternativa ao emprego do metronidazol, estudos nacionais têm demonstrado que a associação de furazolidona e inibidores prótonicos pode se constituir em alternativa eficaz quando empregada com macrolídeos (claritromicina e azitromicina)^(4, 5, 9) e, em terapia quádrupla, com tetraciclina e bismuto⁽²²⁾. Embora com menor custo financeiro e com índices de erradicação semelhantes àqueles observados com os regimes empregando amoxicilina e claritromicina, deve-se salientar a maior prevalência de efeitos adversos nos regimes empregando furazolidona.

Considerando as dimensões continentais do Brasil, é importante salientar que os resultados foram similares em todos os centros envolvidos e que as duas cidades participantes encontram-se a 1.700 quilômetros de distância entre si, o que sugere que tais resultados possam expressar a realidade do país como um todo.

Com uma única exceção, todos os pacientes completaram o estudo, sendo os eventos adversos considerados leves na maioria deles. Diarréia e alteração do paladar ocorreram em ¼ dos pacientes, achados compatíveis com estudos anteriores envolvendo penicilinas de amplo espectro e claritromicina, respectivamente^(20, 21). Embora recomendações recentes sugiram que a duração do tratamento anti-*H. pylori* deva ser estendida a 10 ou 14 dias^(16, 18), os achados da presente série confirmam estudos comparando regimes de 7, 10 ou 14 dias, demonstrando que a duração de 1 semana é adequada, especialmente na população ulcerosa^(1, 14). Embora não delineado como estudo comparativo, os resultados deste estudo sugerem que, pelo menos na população ulcerosa, a dose de 500 mg de claritromicina, 2 vezes ao dia, foi adequada, confirmando os achados recentes de estudo de meta-análise realizada por HUANG e HUNT⁽¹³⁾. Em investigação anterior*, ao se empregar em pacientes ulcerosos a associação de pantoprazol 40 mg, metronidazol 400 mg e claritromicina 250 mg, duas vezes ao dia por 7 dias, os índices de erradicação obtidos na investigação preliminar dos primeiros 47 pacientes (52%) foram considerados inaceitáveis, o que determinou a interrupção do estudo.

* Dados não publicados

Os resultados deste estudo foram também semelhantes àqueles empregando amoxicilina e claritromicina associados a outros inibidores da bomba protônica^(14, 18, 20, 21), demonstrando que, embora existam entre eles diferenças em seu metabolismo, elas são irrelevantes do ponto de vista clínico. Confirmando estas observações, estudo de meta-análise recente⁽²⁸⁾, envolvendo 78 trabalhos publicados, encontrou taxas de erradicação semelhantes em regimes empregando terapêutica tríplice com diferentes inibidores de bomba protônica.

CONCLUSÃO

A associação de pantoprazol, amoxicilina e claritromicina por 7 dias constitui alternativa eficaz e bem tolerada para a erradicação do *H. pylori* em portadores de úlcera péptica no Brasil.

AGRADECIMENTOS

Aos profissionais que participaram direta ou indiretamente do estudo, encaminhando pacientes ou realizando os exames endoscópicos:

Araby Nacul
Cristiane Tovo Both
Cristina Arruda
Cristina Flores
Everton Hadlish
Fernando Tatsch
Flávio José de Castro
Guilherme Sander
Helenice Breyer
Idílio Zamin Júnior
Ilton Stella
Ismael Maguilnik
Jorge Olavo Pitta Pinheiro
José Mauro Messias Franco
Luiz Edmundo Mazzoleni
Maria do Carmo Friche Passos
Sérgio Barros
Sirlei Dittrich
Washington Luiz dos Santos Vieira

Coelho LGV, Mattos AA, Francisconi CFM, Castro LP, André SB. Efficacy of the dosing regimen of pantoprazole 40 mg, amoxicillin 1000 mg and clarithromycin 500 mg, twice daily for 7 days, in the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with peptic ulcer. *Arq Gastroenterol* 2004;41(1):71-76.

ABSTRACT – Aim – This is an open label, multicenter trial to determine the efficacy of the association of pantoprazole, clarithromycin and amoxicillin to eradicate *Helicobacter pylori* in patients with peptic ulcer. **Material and Methods** – Seventy-one patients (36 females, 35 males, average age 41.9 years) from three Brazilian university centers (located in the cities of Belo Horizonte and Porto Alegre), with peptic ulcers confirmed by endoscopy, and infections by *H. pylori* proven by at least two diagnostic testings were admitted in the trial. An association of pantoprazole 40 mg, clarithromycin 500 mg and amoxicillin 1.0 g was administered to patients twice daily for 7 days. **Results** – By the end of treatment all patients were examined for digestive symptoms, presence of adverse events, and treatment adherence. Sixty days after the end of the treatment a new endoscopy with biopsies and respiratory function testing with ¹³C-urea breath test was performed in order to determine the eradication rates of that microorganism. Patients showing negative results at least in the ¹³C-urea breath test and in one other test (urease or histology) were considered *H. pylori*-negative. By the end of the trial, 60/69 (87%, CI 95% = 78.9-94.8) patients had the *H. pylori* eradicated in the per protocol analysis and 60/71 (84.5%, CI 95% = 76-92.9) in the intention-to-treat analysis. One patient was withdrawn from the trial due to a diarrhea. Twelve (16.9%) patients showed adverse symptoms that were deemed as mild symptoms. **Conclusion** – Our conclusion is that the association of pantoprazole, amoxicillin and clarithromycin administered during 7 days is an effective and well-tolerated alternative as regards the eradication of *H. pylori* in patients with peptic ulcer in Brazil.

HEADINGS – Peptic ulcer. *Helicobacter* infections. Anti-ulcer agents. Antibiotics, combined. Amoxicillin. Benzimidazoles. Clarithromycin. Sulfoxides.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bazzoli F, Bianchi Porro GB, Fiocca R. Efficacy of omeprazole plus amoxicillin or amoxicillin plus clarithromycin for 1 week or 2 weeks in the *Helicobacter pylori* eradication in patients with duodenal ulcer. *Gut* 2000;47 (Suppl 1):A79.
2. Coelho LG, Reber M, Passos MC, Aguiar RO, Casaes PE, Bueno ML, Yazaki FR, Castro FJ, Vieira WL, Franco JM, Castro LP. Application of isotope-selective non-dispersive infrared spectrometry for the evaluation of the ¹³C-urea breath test: comparison with three concordant methods. *Braz J Med Biol Res* 1999;32:1493-7.
3. Coelho LG, León-Barúa R, Quigley EM. Latin-American Consensus Conference on *Helicobacter pylori* Infection. Latin-American National Gastroenterological Societies affiliated with the Inter-American Association of Gastroenterology (AIGE). *Am J Gastroenterol* 2000;95:2688-91.
4. Coelho LGV, Vieira WLS, Passos MCF, Chausson Y, Castro FJ, Franco JMM, Moretzsohn LD, Yazaki FR, Costa ACT, Andrade JM, Castro LP. Azithromycin, furazolidone and omeprazole: a promising low-dose, short-term, anti-*H. pylori* triple therapy. *GED Gastroenterol Endosc Dig* 2002;21:117-22.
5. Coelho LGV, Martins GM, Passos MCF, Bueno ML, Sanches BSF, Lopes LG, Miranda CHD, Castro LP. Once-daily, low-cost, highly effective *Helicobacter pylori* treatment to family member of gastric cancer patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:131-6.
6. Cohen H. Peptic ulcer and *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin N Am* 2000;29:775-89.
7. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. European *Helicobacter pylori* Study Group. *Gut* 1997;41:8-13.
8. Dajani AI, Awad S, Ukabam S, Nounou MA, Abdul Rasheed Z, Gautam S, Abdul Aal G, Nayal S. One-week triple regime therapy consisting of pantoprazole, amoxicillin and clarithromycin for cure of *Helicobacter pylori*-associated upper gastrointestinal diseases. *Digestion* 1999;60:298-304.
9. Dani R, Queiroz DM, Dias MG, Franco JM, Magalhães LC, Mendes GS, Moreira LS, de Castro LP, Toppa NH, Rocha GA, Cabral MM, Salles PG. Omeprazole, clarithromycin and furazolidone for the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1647-52.

10. Frevel M, Daake H, Janisch HD, Kellner HU, Krezdorn HG, Tanneberger D, Wack R. Eradication of *Helicobacter pylori* with pantoprazole and two antibiotics: a comparison of two short-term regimens. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1151-7.
11. Goh KL, Parasakthi N, Cheah P, Ranjeev C, Rosmawati M, Tan Y, Chin S. Efficacy of a 1-week pantoprazole triple therapy in eradicating *Helicobacter pylori* in Asian patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:910-4.
12. Graham KS, Graham DY. Contemporary diagnosis and management of *H. pylori*-associated gastrointestinal diseases. 2nd ed. Newtown, Pennsylvania: Handbooks in Health Care; 2002.
13. Huang J, Hunt RH. The importance of clarithromycin dose in the management of *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis of triple therapies with a proton pump inhibitor, clarithromycin and amoxicillin or metronidazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:719-29.
14. Karatapanis S, Georgopoulos S, Papakonstantinou L, Papamarkos D, Mentis A, Artikis V. Rabeprazole 7-days vs rabeprazole 10-days triple therapy in the eradication of *H. pylori* infection – A randomized study. *Gut* 2000;47 (Suppl 1):A107.
15. Kawakami E, Ogata SK, Portorreal AC, Magni AM, Pardo ML, Patricio FR. Triple therapy with clarithromycin, amoxicillin and omeprazole for *Helicobacter pylori* eradication in children and adolescents. *Arq Gastroenterol* 2001;38: 203-6.
16. Laine L, Estrada R, Trujillo M, Fukunaga K, Neil G. Randomized comparison of differing periods of twice-a-day triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:1029-33.
17. Lambert JR, Arena G. Mucosal antibiotic levels. In: Hunt RH, Tytgat GNJ, editors. *Helicobacter pylori*. Basic mechanisms to clinical cure. Dordrecht: Kluwer Academic; 1994. p.538-49.
18. Lamouliatte H, Forestier S, Perié F. Lansoprazole 30 mg or 60 mg combined with two antibiotics (amoxicillin or clarithromycin) to eradicate *Helicobacter pylori*. *Gut* 1998;43 Suppl 2:A80.
19. Lamouliatte H, The Aquitaine Gastro Association, de Mascarel A, Mégraud F, Samoyeau R. Double vs single dose of pantoprazole in combination with clarithromycin and amoxicillin for 7 days, in eradication of *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13: 1523-30.
20. Lind T, Veldhuyzen van Zanten S, Unge P, Spiller R, Bayerdörffer E, O'Morain C, Bardhan KD, Bradette M, Chiba N, Wrangstadh M, Cederberg C, Idström JP. Eradication of *Helicobacter pylori* using one-week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials: the MACH1 study. *Helicobacter* 1996; 1:138-44.
21. Lind T, Mégraud F, Unge P, Bayerdörffer E, O'Morain C, Spiller R, Veldhuyzen van Zanten S, Bardhan KD, Hellblom M, Wrangstadh M, Zeijlon L, Cederberg C. The MACH2 study: role of omeprazole in eradication of *Helicobacter pylori* with 1-week triple therapies. *Gastroenterology* 1999;116:248-53.
22. Magalhães AF, Macedo C, Hauck JR, Carvalhaes A, De Nucci G, Magna LA, Pedrazzoli Jr J. Acid suppression with ranitidine plus oral triple therapy improves ulcer healing but not *Helicobacter pylori* eradication. *Hepatogastroenterology* 1998;45:2161-4.
23. Malfertheiner P, Leodolter A. Cure of *Helicobacter pylori*-associated ulcer disease through eradication. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000;14:119-32.
24. Mendonça S, Ecclissato C, Sartori MS, Godoy AP, Guerzoni RA, Degger M, Pedrazzoli J. Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole, clarithromycin, amoxicillin, tetracycline, and furazolidone in Brazil. *Helicobacter* 2000;5:79-83.
25. Pinheiro JOP, Both CT, Dittrich S, Zamin Jr I, Raymondi RP, Muretti I, Mattos AA. Tratamento do *Helicobacter pylori*: comparação de dois esquemas terapêuticos. *GED Gastroenterol Endosc Dig* 1999;18:97-101.
26. Sachs G, Athmann C, Weeks D, Scott D. Gastric consequences of proton pump inhibitor therapy and *Helicobacter pylori* eradication. In: Hunt RH, Tytgat GNJ, editors. *Helicobacter pylori*. Basic mechanisms to clinical cure Dordrecht: Kluwer Academic; 2000. p.397-408.
27. Sachs G, Meyer-Rosberg K, Scott DR, Melchers K, Shin JM, Besançon M. Acid secretion and *Helicobacter pylori*. *Digestion* 1997;58 Suppl 1:8-13.
28. Ulmer H. Pantoprazole, lansoprazole and omeprazole in combination with two antibiotics are of comparable efficacy in *H. pylori* eradication: a meta-analytical approach. *Gastroenterology* 2001;120 (Suppl 1):A120.
29. Vieira WLS, Coelho LGV, Castro FJ, Passos MCF, Franco JMM, Moretzsohn LD, Trindade OR, Carvalho SC, Castro LP. Terapia tripla com lansoprazol, claritromicina e amoxicilina, por 10 dias, na erradicação do *Helicobacter pylori* em pacientes com úlcera duodenal. *GED Gastroenterol Endosc Dig* 2001;20:201-7.

Recebido em 3/10/2002.
Reapresentado em 24/6/2003.
Aprovado em 3/7/2003.