

LUIZ ANTONIO FIORELLI

**ASSOCIAÇÃO DO SUBNITRATO DE BISMUTO À TERAPIA
OMEPRAZOL E AMOXACILINA NA ERRADICAÇÃO DO
*Helicobacter pylori***

**MESTRADO EM FARMACOLOGIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**

- 1998 -

LUIZ ANTONIO FIORELLI

ASSOCIAÇÃO DO SUBNITRATO DE BISMUTO À TERAPIA
OMEPRAZOL E AMOXACILINA NA ERRADICAÇÃO DO
Helicobacter pylori

*Dissertação de Mestrado apresentado ao
Curso de Pós-Graduação em
Farmacologia da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de
Campinas, para obtenção do título de
mestre em Ciências na área de
Farmacologia*

Orientador:
PROF. DR. JOSÉ PEDRAZZOLI
JÚNIOR

MESTRADO EM FARMACOLOGIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

- 1998 -

UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	
V.	Ex
TOMBO B/	3738
PROC.	229/99
C	☐ 0 ☒
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	03/06/99
N.º CPD	

CM-00123777-0

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

F512a

Fiorelli, Luiz Antonio

Associação do subnitrato de bismuto à terapia omeprazol e amoxicilina na erradicação do *Helicobacter pylori* / Luiz Antonio Fiorelli. Campinas, SP : [s.n.], 1998.

Orientador : José Pedrazzoli Júnior

Tese (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

I. XXXXXX. 2. CCCCCCCC. 3. KKKKKKK. I. José Pedrazzoli Júnior. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.



UNICAMP

Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador: PROF. DR. JOSÉ PEDRAZZOLI JÚNIOR

Membros:

1. PROF. DR. JOSÉ PEDRAZZOLI JÚNIOR
2. PROF. DR. JOSÉ MURILO ROBILOTTA ZEITUNE
3. PROF^ª. DRA. SILVANA APARECIDA CALAFATTI DE CASTRO

Handwritten signatures:
José Pedrazzoli Júnior
José Murilo Robilotta Zeitune
Silvana Aparecida Calafatti de Castro

Curso de Pós-Graduação em Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas.

Data: 1/10/98

*A meus pais,
Angelin (in memoriam) e Carmen.
A meus filhos Érica e Júnior.*

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. José Pedrazzoli Júnior, pela orientação, paciência e confiança, que tornou este trabalho possível.

Aos professores e amigos do Departamento de Clínica Médica do HUSF, pelo estímulo e apoio recebido.

Ao professor Carlos Alberto Pessoa Rosa pela amizade e ensinamentos que sempre me acompanharão.

À Vanessa e à minha irmã Damaris pela fé e apoio incondicional para realização desse trabalho.

Aos meus tios José e Norma que sempre estiveram presentes na minha formação.

A Claudia Regina pelo apoio e cooperação na realização desse trabalho.

*"Confia ao Senhor as tuas obras,
e terão bom êxito os teus projetos."
Prov. XVI. 3.*

ÍNDICE

	pág
RESUMO	10
1. INTRODUÇÃO	11
1.1. <i>Helicobacter pylori</i>	11
1.2. Epidemiologia	12
1.3. Virulência e patogenicidade	13
1.4. Manifestações clínicas	16
1.5. Diagnóstico	19
1.6. Tratamento	22
1.7. Critérios de seleção para terapia de erradicação	24
1.8. Esquemas Terapêuticos	25
1.9. Amoxicilina	30
1.10. Omeprazol	31
1.11. Bismuto	32
2. OBJETIVOS	37
3. MÉTODOS	38
3.1. Critérios de inclusão	39
3.2. Critérios de exclusão	39
3.3. Randomização	40
3.4. Pesquisa do <i>Helicobacter Pylori</i>	40
3.5. Esquemas Terapêuticos	40
3.6. Seguimento	41
3.7. Análise estatística	41
4. RESULTADOS	42
5. DISCUSSÃO	49
6. CONCLUSÃO	52
7. SUMMARY.	53
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54
9. APÊNDICE	87

LISTA DE TABELAS

	pg
TABELA 1 – Perfil dos pacientes de ambos os grupos antes de iniciar a terapia	43
TABELA 2 – Achados endoscópicos antes da terapia	43
TABELA 3 – Efeitos na terapia na erradicação do <i>Helicobacter pylori</i> e melhora das lesões pépticas	48

LISTA DE FIGURAS

	pg
Figura 1 – <i>Ocorrência de efeitos colaterais</i>	44
Figura 2– <i>Taxa de erradicação</i>	45
Figura 3 – <i>Tratamento de base</i>	46
Figura 4 – <i>Cicatrização da úlcera</i>	47

LISTA DE ABREVIATURAS

UBT -	Teste da uréia marcada
DRGE -	Doença do refluxo gastroesofágico
PMNs -	Polimorfonucleares
GRP -	Peptídeo liberador da gastrina
SOD -	Superoxido desmutase
MALT -	Tecido linfóide associado à mucosa
H&E -	Hematoxilina-eosina

RESUMO

Avaliamos se a adição de subnitrato de bismuto ao tratamento com a terapia dupla, utilizando omeprazol e amoxicilina, aumentaria a taxa de erradicação do *Helicobacter pylori*.

Cinquenta pacientes *Helicobacter pylori* positivos foram incluídos e randomizados em dois grupos, sendo administrado o seguinte esquema terapêutico:

Grupo A :	Subnitrato de bismuto	(300 mg, 4 vezes ao dia)
	Omeprazol	(20 mg, 2 vezes ao dia)
	Amoxicilina	(500 mg, 4 vezes ao dia)
Grupo B :	Omeprazol	(20 mg, 2 vezes ao dia)
	Amoxicilina	(500 mg, 4 vezes ao dia)

Ambos os grupos (n=25) receberam a medicação por duas semanas. A avaliação para verificação da taxa de erradicação do *Helicobacter pylori* foi realizada 30 dias após o término do tratamento.

Seis pacientes que não retornaram para seguimento foram excluídos do estudo (3 pacientes de cada grupo). Um paciente do grupo B foi retirado do estudo por apresentar efeitos colaterais à terapêutica.

A adição de subnitrato de bismuto ao omeprazol e amoxicilina, mostrou uma melhora significativa na taxa de erradicação do *Helicobacter pylori*, com 72% (18/25) de erradicação no grupo A contra 52% (13/25) no grupo B ($p=0,027$). A adição do subnitrato de bismuto à terapia com omeprazol e amoxicilina melhorou a cicatrização de úlcera péptica quando comparada à terapia dupla (100% (8/8) vs. 58% (4/7); $p=0,021$).

Nossos resultados demonstram que a associação do subnitrato de bismuto à terapia dupla melhorou a taxa de erradicação do *Helicobacter pylori* e a cicatrização da úlcera péptica.

INTRODUÇÃO

1996), teste respiratório de uréia marcada e como antígeno para detecção sorológica (GRAHAM & KLEIN,1991), pode ser fundamental para colonização bacteriana. O *Helicobacter pylori* apresenta tropismo pelo epitélio gástrico, inclusive pelas áreas de metaplasia gástrica. (LOGAN et al.,1996). Um número muito pequeno de *Helicobacter pylori* pode ser encontrado no meio intracelular, mas seu significado em relação à resposta inflamatória e evasão da terapia antimicrobiana ainda é obscuro. Desde que a infecção não seja curada, o *Helicobacter pylori* provoca intensa resposta inflamatória e imunológica que perduram por toda a vida (TUFANO et al.,1994;EVANS et al.,1995).

1.2 Epidemiologia

Embora mais da metade da população mundial seja portadora do *Helicobacter pylori*, somente uma proporção irá desenvolver doença clinicamente significativa (GO et al., 1997).

A infecção é tipicamente adquirida e transmitida na infância, em grupos familiares com crianças (DRUMM et al.,1990; MALATY & GRAHAM,1994). O fator de risco mais importante para que ocorra a infecção é a condição sócioeconômica (MENDALL et al.,1992; FIEDORSK et al.,1991). Em países em desenvolvimento a maioria das crianças é infectada até volta dos dez anos de idade, diferentemente do que ocorre em países desenvolvidos, onde há um aumento da prevalência relacionado à idade (DOOLEY et al.,1989; GRAHAM et al.,1986).

A susceptibilidade genética à infecção foi confirmada em estudos com gêmeos. Entre os gêmeos monozigóticos, criados juntos ou separados, quando comparados com gêmeos dizigóticos na mesma idade, ocorria uma taxa mais alta de concordância de infecção (KLEIN et al.,1991; MALATY et al.,1994).

A frequência de infecção não difere entre homens e mulheres, exceto pela maior agressividade da infecção do *Helicobacter pylori* em homens portadores de úlcera péptica e câncer gástrico (GO et al.,1997).

As manifestações clínicas da doença resultam de uma complexa interação entre a agressividade bacteriana, as condições ambientais e o conjunto de respostas imunes do hospedeiro (GO et al.,1997).

1.3 - Virulência e patogenicidade

Ao reagir com a uréia no suco gástrico, a urease produz bicarbonato e amônia que envolvendo o *Helicobacter pylori*, possibilita uma passagem segura através da barreira ácida e consequente estabelecimento na mucosa gástrica, principalmente a região antral, tendo predileção pelas células secretoras de muco (MARSHALL et al.,1990).

A combinação da forma espiralada e flagelo monopolar revestido permite ao *Helicobacter pylori* mover-se rapidamente do lúmen do estômago, onde o pH é baixo, através da mucosa, para uma área onde o pH é aproximadamente neutro, o que possibilita um rápido crescimento bacteriano. A importância da motilidade pode ser evidenciada pela observação de que cepas mutantes de *Helicobacter pylori* imóveis não colonizam estômagos de cobaias (EATON et al.,1989).

Embora o organismo tenha desenvolvido mecanismos efetivos de sobrevivência em pH baixo, seus mecanismos de sobrevivência em pH alto não são eficazes (Mc GOWAN et al.,1996). A urease preveniria a alcalinização excessiva do organismo a partir da amônia gerada pela hidrólise da uréia (MEICHERS et al.,1995).

Entre os fatores de lesão tissular, os lipopolissacárides (glicolípídeos) encontrados no envoltório celular de muitas bactérias gram-

negativas, incluindo o *Helicobacter pylori*, através de seu componente lipídico A, além de apresentar propriedades endotóxicas que podem levar à perda da integridade da mucosa, inibição da síntese de mucina e estimulação da secreção de pepsinogênio, estimulam a liberação de citocinas (MORAN et al.,1996; SLOMIANY et al.,1991).

O *Helicobacter pylori* produz inúmeras proteínas com propriedades quimiotáticas que recrutam monócitos e neutrófilos para a lâmina própria e ativam o processo inflamatório (MAI et al.,1991; EVANS et al.,1995). Entre elas inclui-se a proteína ativadora de neutrófilos, expressa pelo gene nap A, e as purinâs imunologicamente ativas (TUFANO et al.,1994; EVANS et al.,1995).

Aproximadamente 50% das cepas de *Helicobacter pylori* produzem uma substância que induz à formação de vacúolos em células epiteliais da mucosa (LEUNK et al.,1988). A proteína responsável pela vacuolização (Vac A) foi purificada, e seu gene codificador clonado (BLASER et al., 1996). Todas as cepas de *Helicobacter pylori* possuem o gene VacA, mas somente cerca de 50% expressam a toxina madura (TELFORD et al.,1994). Outra toxina associada com a citotoxina vacuolar é o Cag A, uma proteína altamente antigênica (BLASER et al., 1996). Cepas com Cag A também foram relatadas em associação com uma maior densidade de células bacterianas, inflamação intensa e maior produção de interleucinas (ATHERTON et al.,1994). Estudos associam sua presença a um risco maior de neoplasia gástrica e úlcera péptica (BLASER et al.,1996).

Na literatura, sugere-se que as citotoxinas vacuolares promovem dano às células epiteliais da mucosa, talvez permitindo a saída de nutrientes para submucosa (MARSHALL et al.,1994)

Na maioria dos pacientes portadores de úlcera duodenal com presença de *Helicobacter pylori*, isolam-se citotoxinas vacuolares (TUMMURU et al.,1993). Alguns investigadores sugerem que o Vac A

potencialize os efeitos da amônia (RICCI et al., 1994).

A aderência do organismo à mucosa gástrica pode ser importante para direcionar toxinas e fatores quimiotáticos para os leucócitos no epitélio do hospedeiro (LOGAN et al., 1996; CROWE et al., 1995). Uma hemaglutinina fibrilar foi descrita para o *Helicobacter pylori* (EVANS et al., 1988; GOLD et al., 1995). A adesão fibrilar da bactéria ao receptor carboidrato das células da mucosa resulta na formação de uma lesão que por sua vez leva a polimerização da actina e desorganização das células epiteliais (EL SHOURA et al., 1995; DYTOC et al., 1993).

Um importante aspecto da aderência, além de auxiliar o organismo a colonizar o hospedeiro, está relacionado a uma eficiente transferência das toxinas bacterianas para as células hospedeiras (SMOOT et al., 1997).

A reação do hospedeiro ao *Helicobacter pylori*, devido ao grande número de neutrófilos e linfócitos atraídos pela bactéria, com liberação de interleucinas (IL-1, IL8) fator de necrose tumoral e síntese de metabólitos reativos ao oxigênio, talvez seja a causa mais importante da falência da mucosa. Com a adesão de neutrófilos ocorrem mudanças na permeabilidade microvascular e degranulação mastocitária. (MAI et al., 1991; SALIM et al., 1993).

A resposta inflamatória, talvez pela produção de superóxido desmutase (SOD) e catalase que dificulta a fagocitose pelos neutrófilos, parece ser ineficiente para erradicação do *Helicobacter pylori* (MARSHALL et al., 1994).

Níveis de gastrina sérica em indivíduos normais infectados, em jejum, são maiores em 35% a 45% quando comparados com controles de não infectados (PETERSON et al., 1993; EL OMAR et al., 1995). A infusão do peptídeo liberador da gastrina (GRP) para se avaliar a concentração média da gastrina plasmática em indivíduos normais infectados com *Helicobacter pylori* foi 3 vezes maior do que são observados em controles

de não infectados (EL OMAR et al.,1995). Este achado sugere que a infecção por *Helicobacter pylori*, de alguma forma, interfere na inibição normal da liberação de gastrina em pH baixo, talvez através da redução de liberação da somatostatina.

Nenhuma diferença foi observada entre pacientes normais infectados e não infectados quanto a secreção ácida estimulada por alimento e medida por titulação *in vivo* em pH alto (5,0 - 7,0) foi verificada (PETERSON et al.,1993; TARNASKY et al.,1993). Porém, medições no pH de 2,5 mostram que indivíduos infectados têm uma resposta ácida significativamente mais alta à alimentação do que controles de não infectados (TARNASKY et al.,1993). Isso reflete a falência da inibição da secreção ácida em pH baixo nos indivíduos infectados, situação análoga àquela observada com a gastrina sérica.

A secreção do pepsinogênio gástrico é decrescente em proporção a severidade da gastrite por *Helicobacter pylori* (FELDMAN et al., 1996).

Amostras de biópsia antral de indivíduos cronicamente infectados com *Helicobacter pylori* apresentam lesão celular epitelial focal e infiltrado inflamatório na lâmina própria (PETERSON et al.,1988), constituído de leucócitos polimorfonucleares, eosinófilos e células mononucleares (linfócitos B e T), organizando-se, as últimas células, em folículos linfóides (GENTA et al.,1993). O componente linfocítico é referido como tecido linfóide associado a mucosa (MALT). Indivíduos não infectados podem apresentar PMNs e agregados de linfócitos ocasionais, mas não apresentam os folículos linfóides (GENTA et al.,1993).

1.4- Manifestações clínicas

Essencialmente, mais de 90% das úlceras duodenais são causadas por *Helicobacter pylori*. Quando um paciente portador de úlcera duodenal

não é infectado pelo *Helicobacter pylori*, outras etiologias, como síndrome de Zollinger-Ellisson e o uso de antiinflamatórios não hormonais, devem ser investigadas (SONNENBERG & TOWNSEND, 1991).

Aproximadamente 50% dos pacientes com dispepsia não ulcerosa são infectados pelo *Helicobacter pylori* (LEE & O'MORAIN, 1997).

Em alguns indivíduos, a gastrite superficial crônica pelo *Helicobacter pylori* progride com o tempo para a gastrite atrófica, o que leva a três tipos de gastrite atrófica: predominantemente no corpo (tipo A), predominantemente no antro (tipo B) e gastrite tanto de corpo como de antro (tipo AB). Estudos mostram que as proporções relativas a esses padrões são 31%, 45% e 24%, respectivamente (KARNES & SAMLOFF et al., 1991). Com a progressão da atrofia, a presença do *Helicobacter pylori* diminui nas gastrites atróficas dos tipos A ou AB. Isso pode ser resultado da hipocloridria, que criaria um meio desfavorável para o organismo (Mc GOWAN et al., 1996; CLYNE et al., 1995). Embora a capacidade de se detectar, histologicamente, o *Helicobacter pylori* nesses pacientes seja menor, a prevalência de anticorpos permanece alta sugerindo infecção prévia ou em curso (KARNES & SAMLOFF et al., 1991).

A gastrite atrófica do tipo A pode estar associada à anemia perniciosa. Pacientes afetados têm anticorpos direcionados contra a bomba protônica, pepsinogênio e fator intrínseco (MARDH & SONG, 1989). Neles, a perda da função secretória começa com o ácido seguida pelo pepsinogênio e, finalmente pelo fator intrínseco (POLINER & SPIRO, 1958). A anemia perniciosa é, portanto, um marcador para as formas mais severas e terminais de gastrite atrófica do tipo A.

Existe uma associação epidemiológica entre o e adenocarcinoma de corpo e antro gástrico, mas não com o da cárdia (PARSONNET et al., 1991; FORMAN & EUROGAST STUDY GROUP, 1993). Vários estudos têm indicado que fatores ambientais são a causa de neoplasia gástrica

(HOWSON et al.,1986; MUNOZ & CONNELLY,1971; MUNOZ et al.,1968). Acredita-se que o desenvolvimento da neoplasia gástrica seja reflexo de uma série de eventos que ocorrem durante décadas, estando os hábitos alimentares associados aos fatores ambientais. O declínio da incidência de neoplasia gástrica, paralelamente às mudanças de hábitos alimentares, higiene e saneamento básico contribuem para essa afirmação (MAYERS et al., 1987).

Está provado que o *Helicobacter pylori* é a causa mais comum de gastrite superficial crônica (GRAHAM,1989; DOOLEY et al., 1989) . Evidências indicam que a infecção pelo *Helicobacter pylori* é a maior causa de gastrite atrófica do tipo B (IHAMAKI et al.,1985) e associada à presença de metaplasia intestinal (CRAANEN et al.,1992). Pesquisas procuram provar a relação da gastrite preexistente com neoplasia gástrica (PARSONNET et al.,1991; JASKIEWICZ & LOUWRENS,1991).

Não se sabe ainda se a erradicação do *Helicobacter pylori* durante a evolução da gastrite atrófica causa regressão a longo prazo ou reduz o risco de desenvolvimento de neoplasia gástrica (PEURA et al.,1997).

O linfoma associado ao tecido linfóide da mucosa gástrica (MALT) é um tumor raro. Estudos epidemiológicos mostram que 95% dos tumores de baixo grau estão associados a infecção pelo *Helicobacter pylori*. Sua erradicação produz, clínica e histologicamente, remissão na maioria dos casos, não se sabendo se essas alterações a longo prazo levam à resolução da doença (PEURA et al.,1997).

Alguns grupos de pesquisadores sugeriram que a hiperfibrinogenemia induzida pela infecção crônica do *Helicobacter pylori* poderia estar relacionado com a doença arterial coronariana. Foi relatada essa associação mesmo depois de corrigir outros fatores de risco cardiovasculares (MORGANDO et al.,1995; PATEL et al.,1995).

1.5- Diagnóstico

Na prática corrente, em função de fatores culturais que levam à automedicação, o gastroenterologista somente avalia uma pequena porcentagem de pacientes com sintomas dispépticos. Apenas um quarto dos pacientes dispépticos consultam um clínico geral e cerca de 20% deles são encaminhados para um especialista (JONES et al.,1990; JONES & LYDEARD, 1989). As evidências sugerem que as técnicas usadas para verificar a presença da infecção pelo *Helicobacter pylori* deveriam ser acessíveis aos médicos que dão o primeiro atendimento ao paciente (LEE & O'MORAIN,1997).

O grupo de métodos para a detecção da infecção por *Helicobacter pylori* representa uma situação modelo para o diagnóstico de uma doença infecciosa. O diagnóstico pode ser feito através de métodos invasivos, bem como de procedimentos não invasivos. As amostras biológicas podem consistir em espécimes de biópsia de mucosa, sangue, saliva ou amostras de respiração. A detecção do *Helicobacter pylori* também pode ser feito na urina e/ou fezes por meios diretos (MÉGRAUD et al.,1997).

A análise histológica da mucosa para verificação da presença do *Helicobacter pylori* em material de biópsia é considerada o melhor padrão para o diagnóstico do *Helicobacter pylori*. Recomendações melhorar o diagnóstico incluem o uso de pinças maiores para obtenção de pelo menos três amostras de tecido (da curvatura menor, da curvatura maior antral e da curvatura maior do corpo), montagem e preparação própria das amostras, além da coloração apropriada (GENTA et al.,1994).

A coloração hematoxilina-eosina é excelente para determinar histologicamente inflamação crônica ou crônica ativa (gastrite) e demonstra o *Helicobacter pylori* desde que organismos em número suficiente estejam presentes (GENTA et al.,1994). Se a população bacteriana for pequena, a

coloração de prata (Warthin-Starry) poderá demonstrar o organismo, mas não é a técnica mais indicada para avaliar amostras histológicas de tecidos. Atributos de ambas as colorações são encontradas na coloração de Genta (GENTA et al., 1994).

A sensibilidade e a especificidade do diagnóstico histológico são altas, aproximadamente 95%, devemos lembrar que esses dados sofrem influência da experiência do patologista na preparação e análise (CHRISTENSEN et al., 1992).

As amostras de biópsias de mucosa podem ser testadas pela presença de urease através do teste de urease rápida (Pylori Tek lido no máximo em 2 horas e em Agar-Gel lido até em 24 horas) (CUTLER et al., 1995).

Testes de urease rápida consistem em um meio rico em uréia com uma coloração sensível ao pH. Se a urease estiver presente, ela catalisa a hidrólise da uréia em amônia e dióxido de carbono. O aumento resultante do pH. no meio, com a geração da amônia, muda a cor do indicador (MOBLEY et al., 1996).

Há uma maior especificidade do que sensibilidade no teste de urease rápida; os baseados em Agar-Gel alcançam uma maior sensibilidade (MÉGRAUD, 1997).

É possível melhorar os resultados por processos de incubação a 37°C ou aumento do inoculum (introdução de 2 amostras de biópsias no mesmo indicador) (LAINE et al., 1996).

Testes que permitem maior rapidez de diagnóstico e alta sensibilidade estão sendo pesquisados. Atualmente, temos o "Strip Test", com excelente especificidade e sensibilidade, que pode ser lido dentro de 1 hora (ROGGE et al., 1995; YOUSFI et al., 1996).

A infecção crônica por *Helicobacter pylori* desencadeia uma resposta de anticorpos IgG que podem ser quantificados pelo teste de ELISA (PEREZ-PEREZ et al., 1988; TALLEY et al., 1991).

Os exames sorológicos são tão sensíveis e específicos, como aqueles baseados em material de biópsia. Modificados para serem realizados em sangue, permitem um diagnóstico rápido em consultório (CROWE et al., 1995). Avaliações realizadas mostram a inferioridade do teste em relação aos realizados em laboratórios (MOAYYEDI et al., 1995; SCHRIER et al., 1996). Os testes sorológicos são úteis para o diagnóstico inicial da infecção pelo *Helicobacter pylori*, mas menos úteis para confirmar a cura após a terapia antimicrobiana (CUTLER & PRASAD, 1996).

A cultura é outra técnica baseada na biópsia, sendo a sua principal indicação o reconhecimento de agentes antimicrobianos suscetíveis a infecção, bem como a orientação nos casos de retratamento (MARSHALL, 1993).

Outro meio não invasivo de se detectar o *Helicobacter pylori* é o teste da uréia marcada (UBT). Através dele, a uréia marcada com carbono 13 ou carbono 14 é ingerida. Se a urease estiver presente no estômago, como consequência da infecção, dióxido de carbono marcado será liberado e absorvido na circulação e sua presença será determinada pela análise do ar expirado (GRAHAM & KLEIN, 1991).

A sensibilidade do UBT é comparada as técnicas baseadas em biópsias (cultura e histologia), os resultados mostraram uma sensibilidade de 86% comparada com 94% da histologia e 89% da cultura com uma especificidade de 100% (MÉGRAUD, 1997).

Sugere-se que o melhor teste para a erradicação do *Helicobacter pylori* é o UBT (MÉGRUAD, 1997). O tempo necessário para a avaliação da erradicação do *Helicobacter pylori* é de, no mínimo, quatro semanas após a terapia adequada (HOPKINS et al., 1996).

É de grande importância não avaliar somente a sensibilidade e especificidade dos testes utilizados mas também em que período do

tratamento (antes e após a terapia) (MÉGRAUD, 1997).

1.6- Tratamento

Atualmente pelo menos 8 países europeus elaboraram diretrizes nacionais e, mais recentemente, o Grupo Europeu para o Estudo do *Helicobacter pylori* também destacou diretrizes baseadas na força das evidências disponíveis de quem deveria ser tratado para a infecção pelo *Helicobacter pylori* (LEE & O'MORAIN, 1997).

A força das evidências da literatura apoiando a terapia de erradicação foi graduada como “inequívoca”, de suporte ou “equivocável” para cada diagnóstico/condição. A força de recomendações foi correspondentemente documentadas como “fortemente recomendada”, “aconselhável”, ou “incerta” (LEE & O'MORAIN, 1997).

As condições para as quais a terapia de erradicação do *Helicobacter pylori* foi “fortemente recomendada” com base em evidências “inequívoca” incluíram doença péptica ulcerosa e linfoma MALT gástrico de baixo grau de malignidade (LEE & O'MORAIN, 1997).

É aceito universalmente que pacientes com infecção por *Helicobacter pylori* e ulceração duodenal não complicada devem receber terapia de erradicação. Isso serve tanto para casos novos como para pacientes que tenham úlcera duodenal previamente confirmada e apresentam sintomas persistentes ou recorrentes. Em geral, a verificação de rotina da presença do *Helicobacter pylori* é considerada desnecessária quando uma úlcera duodenal tiver sido previamente diagnosticada. (LEE & O'MORAIN, 1997). Há agora considerável evidência que, ao erradicarmos o *Helicobacter pylori* em pacientes que apresentam úlcera péptica hemorrágica, obtêm-se uma redução no risco de sangrar (ROKKAS et al., 1995; JASPERSEN et al., 1995).

A análise de amostras cirúrgicas contendo linfoma MALT do estômago mostrou gastrite por *Helicobacter pylori* em mais de 90% dos casos (EIDT et al., 1994; WOTHERSPOON et al., 1991). A regressão do linfoma MALT de baixo grau de malignidade tem sido observada após a terapia de erradicação (WOTHERSPOON et al., 1993; BAYERDORFFER et al., 1995). Em casos com período de acompanhamento superior a 24 meses, mais de 74% dos pacientes apresentaram remissão completa, e 10%, remissão parcial (BAYERDORFFER et al., 1996).

A terapia de erradicação foi “fortemente recomendada” com evidências “de suporte” nos casos de gastrite com anormalidades severas e após ressecção precoce de neoplasia gástrica (LEE & O’MORAIN, 1997).

Em 132 pacientes em estágio inicial de neoplasia gástrica com ressecção endoscópica, 65 deles receberam a terapia de erradicação. Durante o seguimento não houve recidiva de neoplasia no grupo tratado, mas 99% dos pacientes que não receberam o tratamento tiveram recidiva em região diferente do local da ressecção inicial (UEMURA et al., 1996).

Foi considerado “aconselhável”, com evidência “de suporte”, que o *Helicobacter pylori* deveria ser erradicado quando a doença de refluxo gastroesofágico (DRGE) fosse tratada com inibidores da bomba protônica por períodos prolongados e após cirurgia gástrica por doença péptica ulcerosa (LEE & O’MORAIN, 1997).

Pesquisas atuais sugerem que o *Helicobacter pylori* não tem papel algum na patogênese da DRGE (O’CONNOR & CUNNANE, 1994; LEE et al., 1996). No entanto, há evidência preliminar de que pacientes com infecção por *Helicobacter pylori* que necessitem de terapia supressora da secreção ácida para o tratamento do DRGE podem estar arriscados a desenvolverem gastrite atrófica (KUIPERS et al., 1996).

Também foi considerada “aconselhável” com evidência “equivocável” a erradicação na dispepsia funcional (após investigação

completa) quando há história familiar de neoplasia gástrica, foi planejada a terapia com antiinflamatórios não hormonais, ou o paciente solicitar terapia de erradicação. Uma recomendação “incerta” com evidência “equivocável” foi dada para indivíduos assintomáticos, com doença fora do trato digestivo, prevenção de neoplasia gástrica na ausência de fatores de risco e em pacientes pediátricos com dor abdominal recorrente (LEE & O’MORAIN, 1997).

1.7- Critérios de seleção para a terapia de erradicação (PENSTON & McCOLL, 1997)

Eficácia - A análise deve ser restrita somente aos pacientes que completaram o tratamento e retornaram para o seguimento posterior. De similar importância é o número total de pacientes tratados. Excluindo sérios efeitos tóxicos, a eficácia é o mais importante critério para a terapia. As análises demonstram claramente as diferentes taxas de erradicação entre várias terapias para infecção do *Helicobacter pylori*.

Efeitos Colaterais - É considerado de primeira importância se resultar em sérios efeitos adversos. São pequenas as evidências de que efeitos colaterais brandos reduzem a aderência ao tratamento e influenciam a seleção da terapia de erradicação se ocorrer aplicação de outros critérios de eficácia equivalente e menos efeitos colaterais.

Simplicidade - Envolve o menor número de comprimidos tomados a cada dia, preferencialmente em dose única, por um curto período de tempo. Infelizmente todos os tratamentos de erradicação envolvem várias doses diárias, ocorrendo uma acentuada diferença entre os vários tratamentos

propostos para a erradicação do *Helicobacter pylori*, o que deve influenciar a seleção terapêutica.

Adesão - Embora seja percebida durante o tratamento, os dados analisados não suportam essa opinião, este critério não é de valor para a escolha do tratamento.

Custo - Existe uma extensa variação de custo nas terapias aplicadas, sendo um dado de considerável importância na seleção do tratamento.

1.8- Esquemas terapêuticos

É de conhecimento geral que a monoterapia para erradicação do *Helicobacter pylori* é ineficaz. Estudos com sais de bismuto mostram um resultado pobre com erradicação ao redor de 20%. O subcitrato de bismuto parece ser mais eficaz que o subsalicilato de bismuto. Os antagonistas dos receptores H_2 são ineficazes. Os inibidores de bomba protônica, a despeito do seu efeito anti- *Helicobacter pylori* *in vitro*, têm se mostrado tardio. Usados isoladamente os resultados com antibióticos têm sua eficácia limitada. A claritromicina é o fármaco mais efetivo, embora deva ser usada em altas doses (2g/dia por 2 semanas), mas sua capacidade em erradicar o *Helicobacter pylori* não ultrapassa 50% (POUNDER & WILLIAMS et al., 1997).

Ao analisarmos a terapia dupla, os mais extensos estudos utilizam o omeprazol associado à amoxicilina no tratamento. Dos 121 estudos realizados, 53% foram randomizados (PENSTON et al., 1994; HARRIS & MISIEWICZ et al., 1995), obtendo-se a erradicação do *Helicobacter pylori* em 5725 pacientes (61%). Na análise de intenção de tratamento em 4132

pacientes (59%).

Em geral, a taxa de erradicação aumentou com a elevação da dose diária de omeprazol. Porém, elevando-se a dose diária de 40mg para 80mg/dia, houve um aumento de somente 3% na capacidade de erradicação, enquanto o custo dobrou. Pouca diferença foi observada entre a dose única diária de omeprazol 40 mg e 20 mg, 2 vezes ao dia.

O total da dose diária de amoxicilina parece ser mais importante na determinação da erradicação. O aumento da amoxicilina de menos 2g/dia para mais 2g/dia melhorou a resposta em cerca de 20% (PENSTON & McCOLL, 1997).

A terapia dupla em período menor que duas semanas apresentou baixa erradicação em relação a períodos de pelo menos duas semanas. Observou-se ainda que o pré-tratamento com omeprazol antes da introdução da amoxicilina reduziu substancialmente a erradicação (PENSTON & McCOLL, 1997).

Efeitos adversos, como reações alérgicas, são relatados em aproximadamente 5% dos casos e sintomas gastrointestinais 10% na terapia dupla (UNGE, 1997).

Alguns estudos com substituição da amoxicilina pela claritromicina na terapia dupla, apresentam taxa média de erradicação em 70% (POUNDER & WILLIAMS, 1997).

A associação de Cimetidina e Amoxicilina falhou na erradicação do *Helicobacter pylori* em dois pequenos estudos (PENSTON & McCOLL, 1997).

Lanoprazol e amoxicilina apresentam taxas de erradicação de 48%, comparada com 55% do lanoprazol e claritromicina. Baixa eficácia também é observada com ranitidina e amoxicilina (46%).

Foram revisados 143 estudos com 163 grupos de tratamento. Apenas 37% foram randomizados (BOLOGNA et al., 1993; CATALANO et al.,

Luiz Antonio Fiorelli

1995; CIRILLO et al., 1994; COTTRIL et al., 1993; DE BOER & DRIESSEN, 1995; FERRANA et al., 1993; LABENZ et al., 1994; LABENZ et al., 1993; LAHAIE et al., 1995; LOBO et al., 1994; MASSARAT et al., 1994; NEVES et al., 1994; OLAFSSON et al., 1995; OZMEN et al., 1995; SUNG et al., 1995; TAN et al., 1995; WAGNER et al., 1992; ALAM et al., 1994; XIA et al., 1993), apresentando uma erradicação de 81% (7979 pacientes) por protocolo comparado com a intenção de tratamento de 78% (6677 pacientes) (PENSTON & McCOLL, 1997).

A combinação de bismuto, tetraciclina e metronidazol produziu uma alta erradicação (entre 75% e 95%), sendo que a terapia padrão com amoxicilina foi de 71% a 95%. A adição de inibidor de bomba protônica à tríplice terapia aumentou discretamente a erradicação, com esquema baseado na tetraciclina, 83% e com a combinação incluindo amoxicilina, 79% (PENSTON & McCOLL, 1997).

Não houve diferença na erradicação comparando-se a associação de antagonistas dos receptores H₂ e inibidores de bomba de prótons associados a terapia tríplice padrão (PENSTON & McCOLL, 1997).

Independentemente do fato de amoxicilina ou tetraciclina serem usadas em presença de anti-secretores, a erradicação dos casos depois de uma semana de tratamento não foi diferente do curso do seguimento em duas semanas (PENSTON & McCOLL, 1997).

Existe uma pequena evidência de variações de doses de antibióticos entre os estudos. Substancialmente, a erradicação dos casos produzida com a terapia tríplice padrão é a mesma obtida em combinação com anti-secretores (PENSTON & McCOLL, 1997).

Os efeitos adversos utilizando a terapia tríplice padrão variam entre 10% e 40% (UNGE, 1997).

A terapia tríplice com um inibidor de bomba protônica e dois

Luiz Antonio Fiorelli

antibióticos foi avaliada em 79 estudos, dos quais 39% foram randomizados (CAYLA et al.,1994; DELCHIER et al.,1995; FERULANO et al.,1994; G.I.S.U.,1995; GIBBONS et al.,1995; HIRSCHOWITZ et al.,1995; MASSARAT et al.,1994; NEVES et al.,1994; OZDEN et al.,1995; SPADACCINI et al.,1995; VA et al.,1995; CHIBA et al.,1994; DE VITA et al.,1995; DI NAPOLI et al.,1994; THAM et al.,1995; DE KORWIN et al.,1993; SOULE et al.,1995; GOLDDARD et al.,1995; LERANG et al.,1995; REILLY et al.,1995; ADAMEK et al.,1995; YOUSFI et al.,1995), o que mostrou uma alta taxa de erradicação na primeira semana de tratamento (>80%). A taxa de erradicação foi similar utilizando-se omeprazol 20 mg/dia ou 40 mg/dia (PENSTON & McCOLL, 1997).

A resistência à claritromicina pode ser um fator negativo para o sucesso terapêutico. Os efeitos adversos variam entre 5% e 20% (UNGE, 1997).

Estudos associando um inibidor de bomba protônica, amoxicilina e metronidazol revelam uma taxa de erradicação entre 79% e 83%. Uma menor eficácia é encontrada com doses de omeprazol menores que 40 mg/dia. Uma semana foi o período de erradicação encontrado com o uso de omeprazol duas vezes ao dia.(UNGE,1997)

A resistência ao metronidazol parece não ser significativa mas é um fator negativo para o sucesso da terapia. Os efeitos adversos variam entre 5% e 20% (UNGE, 1997).

Dados relativos à erradicação do *Helicobacter pylori* com antagonistas de receptores H2 em associação com dois antibióticos foram analisados. Somente 23 estudos, 63%, dos quais eram randomizados (G.I.S.U.,1995; LAHAIE et al.,1995; THAM et al.,1995; SPADACCINI et al., 1994; BLANCO et al.,1992; PONIEWERKA et al.,1993; MAIERON et al.,1994; SIGNORELLI et al.,1994; TRESPI et al., 1995; AL-ASSI et

Luiz Antonio Fiorelli

al.,1994; YOUSFI et al.,1995). A taxa de erradicação foi de 72% (814 pacientes); a intenção de tratamento mostrou uma erradicação de 80% (436 pacientes).

Foi observado uma eficácia menor associando-se amoxicilina, metronidazol e ranitidina comparado com omeprazol, porém, associando-se claritromicina, metronidazol e ranitidina obtinha-se similar resultado quando comparado com o uso de omeprazol e os mesmos antibióticos (PENSTON & McCOLL, 1997).

Embora os pacientes que receberam o tratamento com antagonistas de receptores H_2 na terapia tripla fossem em pequeno número, a duração da terapia foi de duas semanas ou mais (PENSTON & McCOLL, 1997).

Atualmente avalia-se a terapia quádrupla omeprazol/subcitrato de bismuto ou subsalicilato/metronidazol/tetraciclina ou amoxicilina. É um esquema extremamente efetivo, com uma taxa de erradicação entre 77% e 85% para a tetraciclina e 59% a 81% para a associação com a amoxicilina (UNGE, 1997).

Sugere-se que essa combinação é mais propensa a superar a resistência ao metronidazol (UNGE, 1997).

Dados sobre a associação de sulfacrate (protetor de mucosa) com dois antibióticos são limitados e a eficácia não está comprovada. A média global da taxa de cura é de 62% (UNGE, 1997) e no Brasil é de 4% (PEDRAZZOLI et al., 1996).

Define-se a cura quando a ausência do microorganismo for comprovada por testes realizados no mínimo durante 4 semanas após o término da terapia antimicrobiana. O uso de inibidores de bomba protônica deve ser descontinuado pelo menos uma semana antes da avaliação da eficácia terapêutica (SLEISENGER & FORDTRANIS, 1997).

As taxas de reinfecção em países desenvolvidos são baixas. Em um estudo, 173 pacientes cuja infecção foi “curada” foram observados durante

em média 5 anos (VAN DER HULST et al.,1996). A infecção recorrente foi diagnosticada em nove (5,2 %) após uma média de 8,7 meses.

A reinfecção nos países em desenvolvimento são substancialmente maiores (20% a 30%) (PENSTON et al.,1994).

Modelos animais estão sendo usados para desenvolvimento de vacinas, definindo os antígenos apropriados (urease, proteínas, vac A) e para que se encontrem adjuvantes efetivos e seguros (LEE & BUCK, 1996).

1.9- Amoxicilina

Penicilina semi-sintética (aminopenicilina), sensível à penicilinase, congênera química e farmacológico da ampicilina. A amoxicilina é estável em meio ácido e destina-se a uso oral. Sofre absorção mais rápida e completa do que ampicilina no trato gastrointestinal (NEU , 1979).

Seu espectro bactericida atinge bactérias gram positivas e gram negativas (NEU,1979).

As concentrações plasmáticas da amoxicilina são duas vezes e meio maiores do que a da ampicilina após a administração oral da mesma dose. Essas concentrações são obtidas em duas horas e atingem em média, cerca de 4 ug/ml quando se administram 250 mg. O alimento não interfere na absorção (NEU , 1979).

A ocorrência de diarreia com a amoxicilina é menor do que a encontrada com a ampicilina. Apesar da amoxicilina e a ampicilina ter meia vida semelhante (80 minutos), as concentrações plasmáticas eficazes da amoxicilina administrada por via oral são detectáveis por um período duas vezes maior (GORDON et al., 1972).

Cerca de 20% da amoxicilina liga-se às proteínas plasmáticas. A maior parte do antibiótico é excretada na urina sob a forma ativa

Luiz Antonio Fiorelli

(GORDON et al.,1972).

1.10 - Omeprazol

O omeprazol, com a fórmula molecular $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, é um fármaco quimicamente estável, apresentando-se como um sólido cristalino e destituído de atividade inibitória em pH neutro, mas rapidamente ativada em meio ácido (REGARDH et al.,1985). Os derivados benzoimidazólicos são capazes de inibir a enzima H^+K^+ -ATPase da célula parietal, impedindo o fluxo de H^+ e, conseqüentemente, não permitindo a produção de ácido clorídrico, reduzindo assim a secreção ácida gástrica através de um mecanismo altamente seletivo, onde produz inibição específica, dose dependente, da enzima H^+K^+ -ATPase nas células parietais (SACHS & WALLMARK,1989).

A ação farmacológica inibe a etapa final da formação de ácido no estômago, proporcionando uma inibição efetiva da secreção ácida basal. Esta inibição independe de estímulo histamínico, AMP cíclico, níveis de K^+ ou adição exógena de ATP, diferindo do mecanismo de ação dos antagonistas histamínicos dos receptores H_2 e agentes colinérgicos. A reatividade da secreção ácida após a administração de Omeprazol requer nova síntese da enzima H^+K^+ -ATPase na membrana lumial (BELL & HUNT,1992).

Cerca de 95% desse fármaco liga-se a proteínas plasmáticas (PRICHARD et al.,1985; REGARDH,1985). O omeprazol sofre metabolização hepática, com aproximadamente 80% dos seus metabólitos (sulfona e sulfide) sendo eliminados pela urina e os 20% restantes, após secreção biliar, pelas fezes. Os metabólitos são desprovidos de atividade inibitória da secreção gástrica (HENRY et al.,1984).

O omeprazol interage com o citocromo P450 e pode inibir o

Luiz Antonio Fiorelli

metabolismo oxidativo de alguns fármacos tais como diazepam, warfarin e fenitoína (ARONSON et al.,1992).

A secreção ácida atinge valores semelhantes ao pré-tratamento 4 a 5 dias após a interrupção do fármaco, presumivelmente o tempo necessário para a síntese da enzima H^+K^+ -ATPase (WALLMARK,1989).

1.11- Bismuto

O bismuto é um metal pesado com número atômico 83 e peso molecular de 208,9 daltons. Apresenta uma estrutura branca e cristalina com tons rosa e pode possuir duas valências (3+ e 5+) sendo que a forma trivalente é mais abundante e estável. Os sais inorgânicos de bismuto utilizados em medicina são pouco solúveis em água e dependente, entre outros fatores, da acidez do meio (SLIKKERVEER & WOLFF,1989). Sua solubilidade pode ser afetada também por outras substâncias como sorbitol, ácido cítrico ou ácido tartárico em pH baixo (PELLERIN et al., 1977; PELLERIN & MANCHERON, 1967). Quase todo bismuto ingerido é convertido no estômago nas formas óxido, hidróxido e oxidoclórico, que são insolúveis. Desta forma a maior parte dos sais de bismuto forma um precipitado de $BiOCl$. No cólon, os sais de bismuto são convertidos em sulfito de bismuto por ação de bactérias, o que confere coloração enegrecida às fezes. As bactérias responsáveis por esta transformação, também são encontradas na boca (MARSHALL,1991).

Os vários sais de bismuto utilizados são derivados do nitrato de bismuto, que por sua vez é resultante da ação do ácido nítrico sobre o bismuto livre. Após a separação do ácido, o nitrato de bismuto é hidrolizado em subnitrato de bismuto, que pode reagir em solução com sais básicos solúveis, para produzir subcarbonato, subgalato, subsalicilato ou

subcitrato de bismuto (MARSHALL, 1991).

A composição do subnitrato de bismuto é altamente variável, e ocorre em duas formas, a leve e a pesada. A forma leve é uma mistura de subnitrato e subcarbonato na razão de 20:80 ou 80:20, contendo 73% a 80% de bismuto; a forma pesada consiste apenas de subnitrato e contém 72% de bismuto (BILLON et al., 1976).

Compostos de subnitrato de bismuto começaram a ser utilizados, com fins medicinais, no tratamento de cólicas abdominais, na Grã-Bretanha, no final do século XVIII e início do século XIX. Já durante o século XIX, foi utilizado para o tratamento de sintomas dispépticos nos USA. Em 1868, seu uso no tratamento das úlceras gástricas foi sugerido por Kussmaul (CAMBERS et al., 1987; MARKSS & BEATTY, 1975).

Estudos utilizando voluntários sadios demonstram que a absorção de bismuto proveniente de medicamentos a base de nitrato ou subnitrato de bismuto é praticamente desprezível após administração única (456 mg) ou múltipla (100 mg e 500 mg. Além disso, estudo realizado com voluntários sadios durante a administração diária de 1500 mg durante dez dias, encontrou níveis sanguíneos máximos não superiores a 30ug/l (BEHRENDT et al., 1991; NWOKOLO et al., 1990), bem abaixo dos níveis considerados tóxicos (100ug/l) (HILLEMAND & COTTET, 1976; HILLEMAND et al., 1977).

Em estudo visando comparar a absorção de bismuto a partir de vários compostos utilizados no tratamento de doenças digestivas observou-se que, embora menos de 0,1% da dose administrada (200 mg) tenha sido absorvida, a absorção a partir do subnitrato de bismuto foi significativamente menor que a encontrada com subcitrato (0,004% vs 0,042% $p = 0,009$) (DRESOW et al., 1992). Apesar da quantidade de bismuto absorvida a partir do subcitrato ser pequena, estudo da farmacocinética realizado em pacientes com gastrite e doença ulcerosa

péptica encontrou, logo após a ingestão do mesmo, níveis sanguíneos de 120ug/l (RAEDSCH et al.,1990).

A absorção de bismuto proveniente de compostos de subnitrato/subgalato, após administração de dose única de 1200 mg, também não foi influenciada pela alimentação mantendo-se a concentração sérica por volta de 16,5ug/l, em dosagens realizadas 1 h antes e 1h após café da manhã (LEONHARDT & KLOTZ,1991).

A absorção de uma dose única de 897 mg de subnitrato de bismuto, também não foi alterada pela administração de ranitidina, ao contrário do que ocorreu com dose única de 216 mg de subcitrato de bismuto (NWOKOLO et al.,1991).

Estudos clínicos e experimentais, utilizando subcitrato de bismuto, sugerem que a absorção de partículas de bismuto se inicie no antro gástrico e continue no intestino (NWOKOLO et al.,1992; HESPE et al.,1993).

A forma química na qual o bismuto se encontra no sangue, após ser absorvido, ainda é desconhecida. As maiores concentrações são encontradas no rim (SLIKKERVEER & WOLFF,1989). Sua eliminação se dá preferencialmente por via renal e intestinal. Após aplicação endovenosa de nitrato de bismuto marcado em ratos, 38% do bismuto foi excretado em 4 dias, encontrando-se 21% na urina e 17% nas fezes (GREGUS & KLAASSEN,1986).

A toxicidade está relacionada principalmente com o comprometimento do SNC, levando ao desenvolvimento de encefalopatia. Tais casos ocorreram principalmente na França, de forma epidêmica, onde foi utilizado como verdadeira panacéia, durante a década de 1970, em doses diárias de mais de 20g de bismuto elementar por dia (LECHAT & KISCHR,1986). A avaliação dos dados obtidos durante estas "epidemias" revelou que o uso de doses elevadas (>1,5g de bismuto/dia) por tempo prolongado (meses e até anos) era, aparentemente necessário para

ocorrência de casos de toxicidade (LAGIER, 1980). Entretanto, um estudo epidemiológico não encontrou correlação entre a quantidade ou duração da ingestão de bismuto com o desenvolvimento de encefalopatia, assim como com a idade e sexo (MARTIN-BOUYER et al., 1981).

A encefalopatia por bismuto pode ser dividida em 3 fases: prodrômica, com duração de 2 a 6 semanas, quando ocorre um dos seguintes sintomas: alterações da marcha, postura ou fala, perda da memória, alterações comportamentais, insônia ou câibras; doença clínica caracterizada pelas alterações de percepção, astasia e/ou abasia e disartria; recuperação, que ocorre de 2 a 6 semanas, com os sintomas desaparecendo na ordem inversa de aparecimento (SLIKKERVEER & WOLFF, 1989). O tratamento baseia-se na suspensão da ingestão dos compostos de bismuto (SLIKKERVEER & WOLFF, 1989).

Compostos de sais de bismuto voltaram a apresentar papel relevante em gastroenterologia, após o reconhecimento da importância do *Helicobacter pylori* na etiopatogenia da doença ulcerosa péptica e de que a erradicação deste organismo levaria a uma alteração da história natural da doença, com redução significativa do número de recidivas (MARSHALL, 1994; GRAHAM & GO, 1993).

Vários esquemas terapêuticos tem sido utilizados. Sal de bismuto associados a 2 antimicrobianos é considerado mais eficaz (GRAHAM & GO, 1993; CHIBA et al., 1992). Tanto o subcitrato, como o subsalicilato e o subnitrato de bismuto apresentam atividade contra *Helicobacter pylori* (LAMBERT, 1990). O subnitrato é sugerido também como alternativa ao subcitrato e subsalicilato, geralmente mais utilizados para erradicação deste organismo (SODEMAN, 1990), apesar de não ter sido encontrada diferença, em estudos experimentais, na atividade anti- *Helicobacter pylori* entre os 3 compostos (PREWETT et al., 1992).

Estudos utilizando o subnitrato de bismuto como monoterapia,

Luiz Antonio Fiorelli

obtiveram resultados favoráveis, com melhora dos sintomas dispépticos (70%) e do quadro endoscópico (80%) em pacientes com gastrite antral, assim como menor índice de recidivas ulcerosas (17% vs 35%) quando comparado com cimetidina (LEONHARDT, 1992; TOPFMEIR et al., 1991).

A eficácia da associação de subnitrato de bismuto com dois antimicrobianos na erradicação do *Helicobacter pylori*, tem sido comprovada tanto em estudos experimentais (KARITA et al., 1993) quanto clínicos, tendo sido obtidas taxas de erradicação e cicatrização superiores a 90% ao se utilizar a combinação subnitrato de bismuto, metronidazol e tetraciclina, em pacientes com doença ulcerosa péptica (WIHELMSSEN et al., 1992; WIHELMSSEN et al., 1994).

Além de sua atividade antimicrobiana contra o *Helicobacter pylori*, o subnitrato de bismuto apresenta ainda prováveis efeitos citoprotetores, prevenindo o desenvolvimento de lesões ulceradas em estômagos de ratos a partir de lesão com etanol (PUGH et al., 1988) e estimulando a produção de prostaglandina na mucosa duodenal em pacientes com úlcera duodenal (PUGH & LEWIN, 1990).

OBJETIVOS

2 - OBJETIVOS

A eficácia da combinação da terapia com subnitrato de bismuto, omeprazol e amoxicilina na erradicação do *Helicobacter pylori* e cicatrização da úlcera péptica não foi totalmente explorada. Portanto, o objetivo deste estudo foi o de avaliar se a associação deste fármaco à uma terapia com omeprazol e amoxicilina é capaz de elevar a taxa de erradicação do *Helicobacter pylori*.

MÉTODOS

3 - MÉTODOS

Foram admitidos em estudo prospectivo e randomizado no Departamento de Medicina Interna do HUSF, cinquenta pacientes no período outubro de 1994 a junho de 1995, com dispepsia funcional definida como: dor ou desconforto abdominal ou retroesternal, azia, pirose, náuseas, vômitos e outros sintomas relacionados ao aparelho digestivo alto.

Os pacientes foram submetidos a endoscopia digestiva alta para avaliação da dispepsia. Todos eram *Helicobacter pylori* positivos quando avaliados pelo Teste de Urease Rápida (meio de Urease-Probac, São Paulo, Brasil) e exame Histológico (H&E e coloração de Giemsa).

3.1 - Critérios de Inclusão

Foram incluídos pacientes com quadro dispéptico, submetidos à endoscopia digestiva alta, sem lesões neoplásicas, cirurgia abdominal ou uso de bloqueadores de secreção ácida, antibióticos e antiinflamatórios não hormonais nos 30 dias anteriores à endoscopia. Estes pacientes apresentaram pesquisa positiva para *Helicobacter pylori* e concordaram em participar do estudo de qualquer sexo e idade entre 16 e 75 anos.

3.2 - Critérios de Exclusão

Foram excluídos pacientes com cirurgia gástrica ou duodenal prévia, uso de antibióticos, bloqueadores de secreção ácida, antiinflamatórios não hormonais nos 30 dias anteriores ao diagnóstico e portadores de neoplasias, gravidez e lactação.

Também foram excluídos os pacientes que não completaram o período de seguimento.

3.3- Randomização

Os pacientes foram aleatoriamente divididos em dois grupos (terapêutico - Grupo A e Controle - Grupo B), de acordo com sorteio ao início do tratamento. Não foi realizado estudo duplo cego.

3.4 - Pesquisa do *Helicobacter pylori*

Durante exame endoscópico (tanto diagnóstico como de controle) foram feitas 2 biópsias de mucosa antral a 2 cm do piloro para determinação, através da prova de urease rápida e histológica, a presença ou não da bactéria.

3.5 - Esquemas Terapêuticos

Grupo A:

Foram administrados 300 mg de subnitrato de bismuto, via oral, e 500 mg de amoxicilina uma hora antes das três principais refeições e ao deitar e Omeprazol 20 mg, via oral, após o café da manhã e jantar.

A duração do tratamento foi de 14 dias.

Grupo B:

Foram administrados amoxicilina 500 mg, via oral, após as três principais refeições e ao deitar e Omeprazol 20 mg, via oral, após o café da manhã e ao deitar.

A duração do tratamento foi de 14 dias.

Os pacientes assinaram termo de esclarecimento e consentimento

Luiz Antonio Fiorelli

previamente ao estudo. O protocolo clínico foi aprovado pelo Comitê de Ética Médica do Hospital Universitário São Francisco. O estudo foi realizado de acordo com a Declaração de Helsinki.

3.6- Seguimento

Os pacientes realizaram a endoscopia de controle 30 dias após o término do tratamento. Conceituamos erosão como uma lesão onde não se observava profundidade endoscópica e ulceração como uma lesão onde se observava profundidade endoscópica. A cura de lesão péptica foi definida como cicatrização de ulceração ou desaparecimento de erosões em mucosa previamente lesada. A melhora endoscópica para úlcera péptica era definida como sendo a redução em pelo menos 50% do diâmetro inicial da lesão ulcerada.

Os pacientes foram avaliados clinicamente ao fim do tratamento e após a realização da endoscopia de controle ambulatorial, ou quando necessário. Dados clínicos, queixas e dados endoscópicos foram anotados em formulários próprios.

A bactéria foi considerada erradicada quando o teste de urease rápida e análise histológica de material obtido pela endoscopia de controle mostravam-se negativos.

3.7- Análise estatística

Os dados foram analisados utilizando *Teste "t" de Student*. Os resultados foram considerados estatisticamente significantes quando se constatou um valor de p inferior a 0,05.

RESULTADOS

4. - RESULTADOS

Nossos resultados não mostraram diferenças entre os grupos quanto às características demográficas e o hábito de fumar (Tabela 1). Os achados endoscópicos foram semelhantes em ambos os grupos estudados antes do tratamento (Tabela 2). Dos 50 pacientes incluídos no estudo, três de cada grupo não retornaram aos controles clínicos endoscópicos. A ocorrência de efeitos adversos foram semelhantes em ambos os grupos (50% no grupo A vs. 63% no grupo B ns), apenas um paciente do grupo B desenvolveu reação exantemática. A erradicação do *Helicobacter pylori* foi observada em 82% (18/22) dos pacientes do Grupo A e em 62% (13/21) dos pacientes do grupo B. Esta diferença foi estatisticamente significativa ($P=0,035$). Resultados semelhantes foram obtidos ao analisar os pacientes quanto a intenção de tratar, com uma taxa de erradicação de 72% (18/25) no Grupo A e 52% (13/25) no Grupo B ($P=0,027$). Alta taxa de cicatrização de úlcera péptica foi observada no grupo A (100% 8/8) comparada com o Grupo B (58% 4/7) ($P=0,021$) (Tabela 3).

TABELA 1 – Perfil dos pacientes de ambos os grupos antes de iniciar a terapia.

	GRUPO A (N=25)	GRUPO B (N=25)	VALOR DE p
Idade (anos)	44 (20-64)	37 (20-72)	ns
Sexo Masculino	56% (14/25)	48% (12/25)	ns
Fumantes	40% (10/25)	48% (12/25)	ns

TABELA 2 – Achados endoscópicos antes da terapia.

	Grupo A (N=25)	Grupo B (N=25)
Gastrite não erosiva	12	13
Gastrite erosiva/duodenite	5	5
Úlcera péptica	8	7

A figura 1 mostra o estudo feito entre os dois diferentes grupos (A e B), no qual investiga-se os efeitos colaterais das terapias instituídas, sendo que a diferença percentual encontrada não foi estatisticamente significativa.

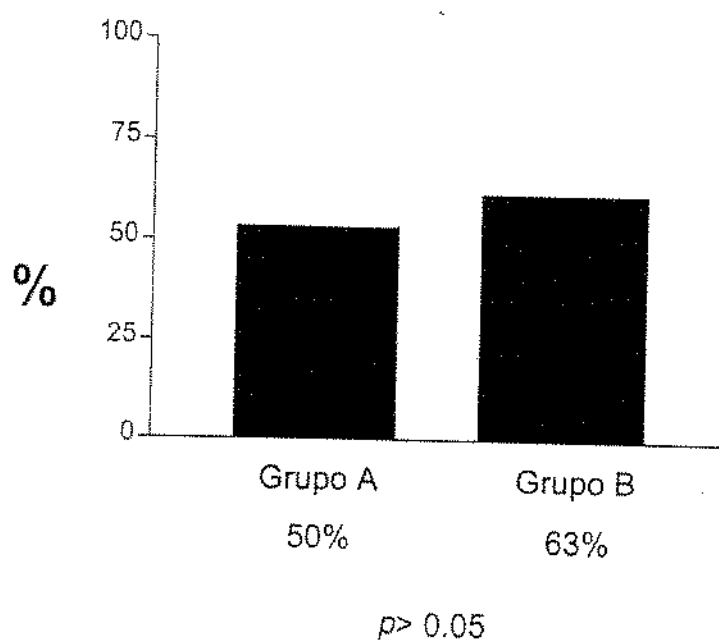


Figura 1 - Ocorrência de efeitos colaterais

A figura 2 evidencia uma diferença estatisticamente significativa ao adicionarmos o subnitrato de bismuto à terapia dupla amoxicilina/omeprazol na erradicação do *Helicobacter pylori*.

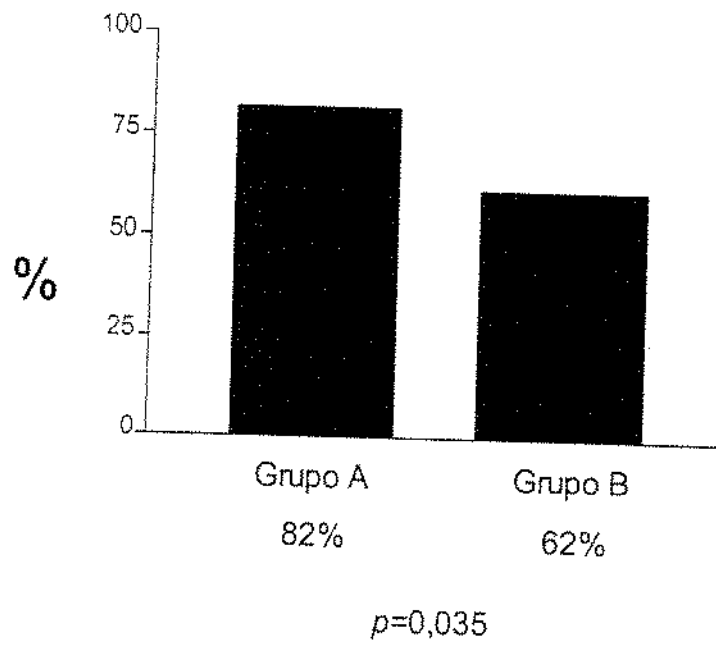


Figura 2 - Taxa de erradicação

Na figura 3 observa-se um percentual estatisticamente significativo ao compararmos o tratamento de base entre as duas terapias.

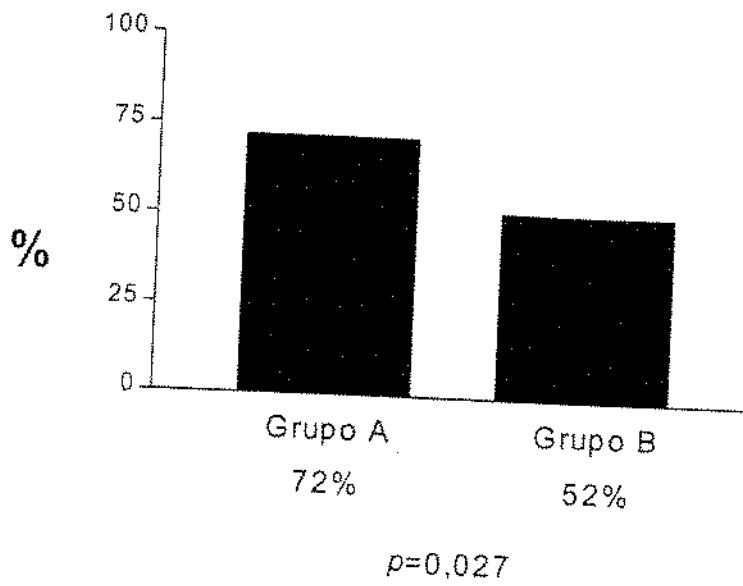


Figura 3 - Tratamento de base

Na figura 4, observamos uma elevada taxa de cicatrização da úlcera nos pacientes submetidos a terapia com o subnitrato de bismuto.

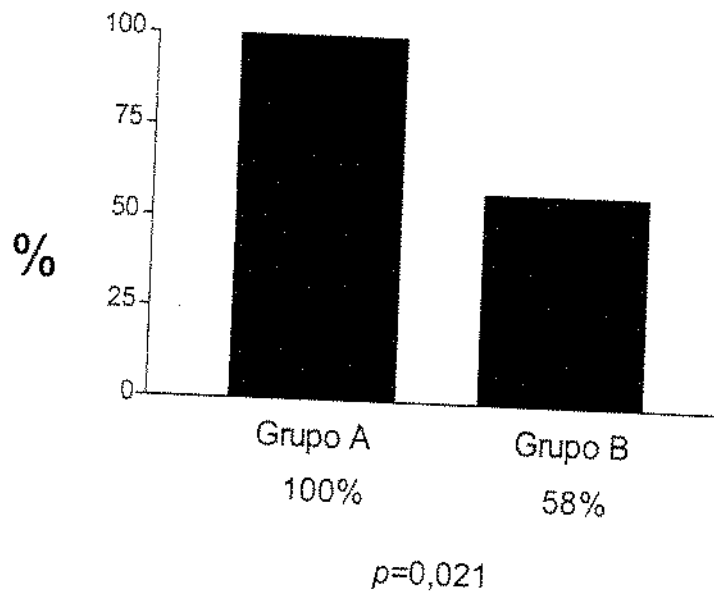


Figura 4 - Cicatrização da úlcera

TABELA 3 – Efeitos na terapia na erradicação do *Helicobacter pylori* e melhora das lesões pépticas.

	Grupo A		Grupo B		Valor de p
	Protocolo %	Intenção de Tratamento	Protocolo %	Tratamento	
Erradicação	82% (18/22)*	72% (18/25)**	62% (13/21)	52% (13/25)	* $p=0.035$ ** $p=0.027$
Melhora ou cura das lesões erosivas	80% (4/5)		80% (4/5)		ns
Melhora ou cura das lesões pépticas	100% (8/8)		58% (4/7)		$p=0.021$

DISCUSSÃO

5. - DISCUSSÃO

O tratamento da infecção pelo *Helicobacter pylori* requer a combinação de três ou mais medicamentos (MARSHALL , 1994 ; SUNG et al., 1995). Para tanto, três diferentes tipos de agentes terapêuticos têm sido empregados: antibióticos, compostos de bismuto e inibidores da secreção gástrica (ROSCH, 1987).

Como a associação desses medicamentos e tempo de tratamento prolongado (usualmente 14 dias), a terapia triplíce baseada no bismuto têm como resultado uma menor aderência do paciente e alta incidência de efeitos adversos. Portanto, a procura de um melhor esquema terapêutico, com melhor tolerabilidade, boa taxa de erradicação e simplicidade na administração são claramente justificados (GEORGE , et. al., 1990).

Observou-se que a adição de agentes bloqueadores da secreção ácida à terapia de erradicação, aumenta a eficácia dos antibióticos usados no tratamento da infecção do *Helicobacter pylori* (HOSKING et al., 1994), além de produzir melhora da sintomatologia do paciente portador da úlcera péptica (BORODY et al., 1995; McCOLM et al., 1996). Estas observações justificam o emprego inicial da terapia dupla constituída de um inibidor de bomba protônica mais amoxicilina ou claritromicina. Entretanto, a baixa taxa de erradicação com índices entre 50% a 70% tornaram a mesma inexecutável (LABENZ et al., 1993).

A adição de outro agente antimicrobiano foi proposta no esforço de aumentar a eficácia da erradicação do *Helicobacter pylori*.

Os estudos iniciais com inibidor de bomba protônica, claritromicina e metronidazol resultaram em aproximadamente 90% de taxa de erradicação, índice este considerado satisfatório (TRESPI et al., 1995; AXON et al., 1997). Recentemente a associação de um sal de bismuto e ranitidina (ranitidina citrato de bismuto) foi introduzida no tratamento da

Luiz Antonio Fiorelli

infecção por *Helicobacter pylori*, combinando um protetor de mucosa com ação antibacteriana e um anti-secretório. Como este composto sozinho foi incapaz de produzir uma taxa de erradicação desejável associou-se o mesmo com claritromicina, resultando em uma erradicação do *Helicobacter pylori* de 92% dos pacientes (LAMBERT et al., 1997).

Os compostos de bismuto têm, “*in vivo*” e “*in vitro*”, atividade contra *Helicobacter pylori* por inibição da síntese protéica da parede celular e da síntese de ATP (GOODWIN et al., 1988). É possível também prevenir o desenvolvimento de resistência a antibióticos (KONTUREK et al., 1988).

Além disso, os compostos de bismuto são descritos como tendo propriedades citoprotetoras (KONTUREK et al., 1987; PETERSON et al., 1997). Por essa razão nós avaliamos se a adição de subnitrato de bismuto na terapia dupla com amoxicilina e omeprazol, poderia elevar a erradicação do *Helicobacter pylori*.

O subnitrato de bismuto é pouco absorvido no interior do trato gastrointestinal, simultaneamente ao bloqueio ácido (DRESOW et al., 1992; NWOKOLO et al., 1991). Sua capacidade de erradicação do *Helicobacter pylori* é comparada a outros sais (WILHEMSEN et al., 1994; WILHEMSEN et al., 1992).

Nossos resultados mostraram que a adição de subnitrato de bismuto com omeprazol e amoxicilina é capaz de elevar a taxa de erradicação do *Helicobacter pylori*.

A despeito do número de doses não ser ideal este tratamento foi bem tolerado e de baixo custo. Por não encontrarmos relatos da não resistência dos sais de bismuto, a terapêutica escolhida nos pareceu atrativa.

Alta taxa de cicatrização foi observada em pacientes com úlcera péptica quando o subnitrato de bismuto foi associado a amoxicilina mais omeprazol. Embora, nosso objetivo não fosse avaliar a taxa de cicatrização, essa observação sugere que o tratamento com subnitrato de bismuto em

combinação com amoxicilina e omeprazol melhora a cicatrização das úlceras. O mecanismo envolvido nesse processo é passivo de outras investigações, mas tem sido relatado que o subnitrato de bismuto seria capaz de aumentar a produção endógena gástrica de prostaglandinas E2, portanto, possuiria uma ação citoprotetora (PUGH et al., 1988; PUGH & LEWIN, 1990).

Os sais de bismuto são derivados do nitrato de bismuto que por sua vez é resultante da ação do ácido nítrico sobre o bismuto livre. Portanto, outra possibilidade de efeito citoprotetor pode ser relatada pela produção ou liberação de óxido nítrico a partir da forma de subnitrato (ACG Comitee on FDA-Related Matters, 1991).

O óxido nítrico tem um papel importante na defesa da mucosa gástrica, regulando fluxo sanguíneo, produção de muco e cicatrização das ulcerações (WALLACE et al., 1996; FERRAZ et al., 1994). É observado um prejuízo na cicatrização de úlceras em trabalhos experimentais quando a síntese de óxido nítrico endógeno é inibida (KONTUREK et al., 1993). Além do mais, a aceleração na cicatrização de úlceras tem sido demonstrada experimentalmente quando a administração exógena de óxido nítrico em cobaias é empregada em determinados tipos de ulcerações gástricas (ELLIOTT et al., 1995).

CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

Os dados obtidos no presente trabalho, permitiram concluir que:

- a) A adição de subnitrato de bismuto aomeprazol e amoxicilina melhora significativamente a taxa de erradicação da infecção pelo *Helicobacter pylori*.
- b) O subnitrato de bismuto tem um efeito aditivo na cicatrização da úlcera péptica.

SUMMARY

7. SUMMARY

To evaluate whether the addition of bismuth subnitrate to a dual oral therapy (DOT) regimen with omeprazole plus amoxicillin could improve *Helicobacter pylori* eradication.

Fifty consecutive *Helicobacter pylori* positive patients were randomly enrolled to receive either (A) bismuth subnitrate (300 mg q.i.d.), omeprazole (20 mg q.i.d.) and amoxicillin (500 mg q.i.d.), or (B) omeprazole (20 mg q.i.d.) and amoxicillin (500 mg q.i.d.). Both groups (n=25 each) received the medication for 2 weeks. *Helicobacter pylori* status was reassessed 30 days following completion of the therapy in order to evaluate eradication rates.

Six patients were lost to follow up and therefore excluded from the study (3 patients from each group). One patient from Group B withdrew the study because of side effects. The addition of bismuth subnitrate to omeprazole and amoxicillin significantly improved its efficacy in eradicating *Helicobacter pylori*, with 72% (18/25) eradication in group A and 52% (13/25) in group B ($p=0.027$). The addition of bismuth subnitrate to DOT was also capable of improving the healing of peptic ulcers when compared with DOT alone (100%, 8/8 vs. 58%, 4/7; $p=0.021$).

Our results demonstrate that the association of bismuth subnitrate to DOT enhances *Helicobacter pylori* eradication, and improves healing of peptic ulcers.

REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMEK, R.J.; SZYMASKI, C.; PFAFFENBACH, B.; et al.- Short-term triple therapy of pantoprazole, clarithromycin and metronidazole for the healing of infection. **Deutsch**, 120:258-360, 1995.

ALAM, K.; ARLOW, F.L.; CHAN, K.; et al.- Decrease in ornithine decarboxylase activity after eradication of . **Am J Gastroenterol**, 89:888-892, 1994.

AL-ASSI, M.T.; GENTA, R.M.; KARTTUNEN, T.J.; GRAHAM, D.Y.- Claritromycin-amoxycillin therapy for infection. **Aliment Pharmacol Ther**, 8:453-456, 1994.

ARONSON, J.K.; HARDMAN, M.; REYNOLDS, D.J.M.- Phenytoin. **BMJ**, 305: 1215-1218, 1992.

ATHERTON, J.C.; PEEK, R.M.; THAM, K.T.; et al.- Quantitative culture of *Helicobacter pylori* in the gastric antrum: Association of bacterial density with duodenal ulcer status and infection with cag A positive bacterial strains, and negative association with serum IgG levels. **Am. J. Gastroenterol**, 89:1322, 1994.

AXON, A.T.R.; IRELAND, A.; LANCASTER, M.J.; et al.- Ranitidine bismuth citrate and claritromycin twice daily in the eradication of *Helicobacter pylori*. **Aliment Pharmacol Ther**, 11:81-87, 1997.

BAYERDORFFER, E.; MORGNER, A.; NEUBAUER, A.; RUDOLF, B.; THIEDE, C.; LEHN, N.; SEIFERT, E.; FREVEL, M.; SOMMER, A.; SCHULZ, H.; HEIDT, H.; GEITER, B.; ROHDE, P.; KLANN, H.; STOLTE, M.- Regression of primary gastric low grade MALT lymphoma after cure of *Helicobacter pylori* infection: German MALT lymphoma trial (abstr). **Gastroenterology**, **110**:A490, 1996.

BAYERDORFFER, E.; NEUBAUER, A.; RUDOLF, B.; THIEDE, C.; LEHN, N.; EIDT, S.; STOLTE, M.- MALT Lymphoma Study Group: regression of primary gastric lymphoma on mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. **Lancet**, **345**:1591-1594, 1995.

BELL, N.J.V. & HUNT, R.H. - Progress with proton pump inhibition. **J Biol Med**, **65**: 649-657, 1992.

BEHRENDT, W.A. et al. - A study relating to bioavailability and renal elimination of bismuth after oral administration of basic bismuth nitrate. **Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol**, **29**: 357-360, 1991.

BILLON, J.P. et al. - Quelques caracteristiques physicochimiques de sels de bismuth utilisés em pharmacie. **Ann Pharm Françaises**, **34**:161-171, 1976.

BLANCO, M.; ALCADE, M.; PAJARES, J.M.- Relationship between eradication of and duodenal ulcer relapse after three different therapies: long term follow-up. **Gastroenterology**, **102**: A43, 1992.

- BLASER, M.J.- Role of vac A and the cag A locus of *Helicobacter pylori* in human disease. **Aliment Pharmacol Ther**, 10 (suppl 1):73-77, 1996.
- BOLIN, I.; CARLING, S.; DANIELSON, A.; EKSTROM, P.; ENGSTRAND, L.; FADDRIKS, L.; GAD, A.; GLISE, H.; JAUP, B.; LUNDELL, L.; LOOF, L.; NILSSON, A.; NYREN, O.; OLBE, L.; SEENSALU, R.; SJOLUND, C.; UNGE, P.; WADSTROM, T.- Ny Klinisk Strategi Vid Peptisk Ulcussjukdom. Rad om elimination av *Helicobacter pylori*. **Lakartidningen**, 19:1925-1932, 1994.
- BOLOGNA, E.; PETRE, S.; RIZZI, R.; et al. - Eradication of *Helicobacter pylori* infection with omeprazole: is it worth it? **II United European Gastroenterology Week, Barcelona:A98**, 1993.
- BORODY, T.J.; ANDREWS, P.; FRANCCHIA, G.; BRANDI, S.; SHORTIS, N.P.; BAE, H. - Omeprazole enhances efficacy of triple therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. **Gut**, 37: 477-481, 1995.
- CAMBERS, T.K. - Lectures on the management of the digestion in disease. Lecture 5 on diarrhea. **Lancet**, 2:185-187, 1857.
- CATALANO, F.; TERRANOVA, R.; BROGNA, A.; et al. - *Helicobacter pylori* positive functional dyspepsia in elderly patients: comparison of two treatments. **Gastroenterology**, 108:A67, 1995.
- CAVE, D.R. - Epidemiology and transmission of *Helicobacter pylori* infection. **Gastroenterology**, 113:9, 1997.

CAYLA, R.; ZERBIB, F.; DE MASCAREL, A.; et al. - Dual therapy with high dose omeprazole versus triple therapy using omeprazole in combination with two antibiotics for eradication: results of a randomized controlled trial among 100 patients. **Am J Gastroenterol**, 89:1366, 1994.

CHIBA, N. et al. - A meta-analysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. **Am J Gastroenterol**, 87:1716-1727, 1992.

CHIBA, N.- Low-dose omeprazole and clarithromycin $\pm$ metronidazole in the eradication of : interim results. **Am J Gastroenterol**, 89: 1367, 1994.

CHRISTENSEN, A.H.; GJORUP, T.; HILDEN J. ; FENGER, C.; HENRIKSEN, B.; VYBERG, M.; OSTERGAARD, K.; HANSEN, B.F.- Observer homogeneity in the histologic diagnosis of *Helicobacter pylori*. Latent class analysis, kappa coefficient, and repeat frequency. **Scand J Gastroenterol**, 27:933-939, 1992.

CIRILLO, M.; DE FALCO, R.; PROTA, C.; et al. - Eradication: omeprazole and amoxycillin versus triple therapy: a randomized controlled trial. **World Congress of Gastroenterology; Los Angeles**:80p, 1994.

CLYNE, M.; LABIGNE, A.; DRUMM, B. - *Helicobacter pylori* requires na acidic environment to survive in the presence of urea. **Infect Immun**, 63:1669-1673, 1995.

- COTTRIL, M.R.B. - The detection of *Helicobacter pylori* in patients on long term H₂-receptor antagonist treatment and the evaluation of eradication using standard triple therapy compared with omeprazole and amoxycillin: a study in a single general practice. **Gut**, **34**(S1):S37, 1993.
- CRAANEN, M.E.; DEKKER, W.; BLOK, P.; FERWERDA, J.; TYTGAT, G.N.J. -Intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori*: na endoscopic bioptic study of the gastric antrum. **Gut**, **33**:16-20, 1992.
- CROWE, S.E.; ALVAREZ, L.; DYTOC, M.; et al. - Expression of Interleukin 8 and CD54 by human gastric epithelium after *Helicobacter pylori* infection in vitro. **Gastroenterology**, **108**:65-74, 1995.
- CUTLER, A .F. & PRASAD, V.M. - Long-term follow-up of *Helicobacter pylori* serology after successful eradication. **Am J Gastroenterol**, **91**:85-88, 1996.
- CUTLER, A.F.; HAVSTAD, S.; MA, C.K.; et al. - Accuracy of invasive and noninvasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection. **Gastroenterology**,**109**:136-141, 1995.
- DE BOER, W.A.& DRIESSEN, W.M.M.- Dual therapy of omeprazole plus amoxycillin versus quadruple therapy of omeprazole, bismuth, tetracycline and metronidazole for cure of infection in ulcer patients. **Gastroenterology**, **108**:A80, 1995.

- DE KORWIN, J.D.; JOUBERT, M.; BAZIN, N.; et al. - Lansoprazole versus lansoprazole plus antibiotics in the treatment of gastric infection. **Gastroenterology**, 104:A67, 1993.
- DE VITAS, I.; FESTA, V.; ANSI, M.; et al. - Two different short-term treatments in the eradication of in duodenal ulcer patients. **Gut**, 37(S2):A209 (UEGW), 1995.
- DELCHIER, J.C.; ELAMINE, I.; GOLDFAIN, D.; et al. - Comparison of omeprazole and amoxycillin versus omeprazole and clarithromycin in the eradication of - results for a randomized study involving 120 patients. **Gut**, 37(S1):A55, 1995.
- DI NAPOLI, A.; PETRINO, R.; MACCAGNO, G.; et al. - Infection: prevalence and management strategies in na Italian series. **World Congress of Gastroenterology, Los Angeles**, 676p, 1994.
- DOOLEY, C.P.; COHEN, H.; FITZGIBBONS, P.L.; BUER, M.; APPLEMAN, M.D.; PEREZ-PEREZ, G.I., BLASER, M.J. - Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons . **N Engl J Med**, 321:1562-1566, 1989.
- DRESOW, B.; FISCHER, R.; GABBE, E.E.; WENDEL, J.; HEINRICH, H.C. - Bismuth absorption from Bi-labelled pharmaceutical bismuth compounds used in the treatment of peptic ulcer disease. **Scand J Gastroenterol**, 27: 333-336, 1992.

DRUMM, B.; PEREZ-PEREZ, G.I.; BLASER, M.J.; SHERMAN, P.M.-
Intrafamilial clustering of *Helicobacter pylori* infection. **N Engl J Med**, 622:359-363, 1990.

DYTOC, M.; GOLD, B.D.; LOUIE, M.; et al. - Comparison of
Helicobacter pylori and attaching-effacing *Escherichia coli* adhesion to
eukaryotic cells. **Infect Immun**, 61:448-456, 1993.

EATON, K.A.; MORGAN, D.R.; KRAKOWKA, S. - *Campylobacter*
pylori virulence factors in gnotobiotic piglets. **Infect Immun**,
57:1119-1125, 1989.

EIDT, S.; STOLTE, M.; FISCHER, R. - *Helicobacter pylori* gastritis and
gastric non-Hodgkin's lymphoma. **J Clin Pathol**, 47:436-439, 1994.

ELLIOTT, S.N.; MCKNIGHT, W.; CIRINO, G.; WALLACE, J.L. - A
nitric oxide-releasing nonsteroidal anti-inflammatory drug accelerates
gastric ulcer healing in rats. **Gastroenterology**, 109: 524-530, 1995.

EL OMAR, E.M.; PENMAN, I.D.; ARDILL, J.E.S.; et al. - *Helicobacter*
pylori infection and abnormalities of acid secretion in patients with
duodenal ulcer disease. **Gastroenterology**, 109:681-691, 1995.

EL SHOURA, S.M. - *Helicobacter pylori*: I Ultrastructural sequences of
adherence, attachment, and penetration into the gastric mucosa.
Ultrastruct. Pathol, 19:323-333, 1995.

- EVANS, D.J.; EVANS, D.G.; KIRKPATRICK, S.S.; et al., - Characterization of the *Helicobacter pylori* urease and purification of its subunits. **Microb Pathog**, **10**:15-26, 1991.
- EVANS, D.G.; EVANS, D.J.; MOULDS, J.J. ; GRAHAM, D.Y.N- Acetylneuraminylactose-binding fibrillar hemagglutinin of *Campylobacter pylori*: A putative colonization factor antigen. **Infect Immun**, **56**:2896-2906, 1988.
- EVANS, D.J.; EVANS, D.G.; TAKEMURA, T.; et al. - Characterization of a *Helicobacter pylori* neutrophil-activating protein. **Infect Immun**, **63**:2213-2220, 1995.
- FELDMAN, M.; CRYER, B.; MCARTHUR, K.E.; LEE E. - Relationship between severity of *Helicobacter pylori* gastritis and gastric acid-pepsin secretion in man [Abstract]. **Gastroenterology**, **110**:A106, 1996.
- FERRANA, M.; BATAGLIA, G.; DOTTO, P.; et al. - Triple therapy is better than double in eradication of *Helicobacter pylori*. **Gut**, **24**:S45, 1993.
- FERRAZ, J.G.P.; TIGLEY, A.; WALLACE, J.L. - Paradoxical effects of L-arginine on gastric mucosal integrity. **Eur J Pharmacol**, **260**:107-111, 1994.

FERULANO, G.P.; DILILLO, S.; SABINO, N.; et al. - Omeprazole and amoxycillin versus omeprazole and amoxycillin and metronidazole in the eradication of *Helicobacter pylori*. **Gastroenterology**, **106**: A76, 1994.

FIEDORSK, S.C.; MALATY, H.M.; EVANS, D.L.; et al. - Factors influencing the epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in children. **Pediatrics**, **88**: 578-582, 1991.

FONTHAM, E.; ZAVALA, D.; CORREA, P.; RODRIGUEZ, E.; HUNTER, F.; HAENSZEL, W.; TANNENBAUM, S.R.- Diet and chronic atrophic gastritis: a case-control study. **J Natl Cancer Inst**, **76**:621-627, 1986.

FORMAN, D., and the Eurogast Study Group. In international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. **Lancet**, **341**:1359-1362, 1993.

G.I.S.U. - Alternative triple therapy for related duodenal ulcers. **Gut**, **37**(S2): A195(UEGW), 1995.

GENTA, R.M. & GRAHAM, D.Y.- Comparison of biopsy sites for the histopathologic diagnosis of *Helicobacter pylori*: A topographic study of density and distribution. **Gastrointest. Endosc**, **40**:342-345, 1994.

GENTA, R.M.; HAMMER, H.W.; GRAHAM, D.Y. -Gastric lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection: Frequency, distribution, and response to triple therapy. **Hum Pathol**, **24**: 577-583, 1993.

- GENTA, R.M.; ROBASON, G.O.; GRAHAM, D.Y. - Simultaneous visualization of *Helicobacter pylori* and gastric morphology: A new stain. **Hum Pathol**, **25**: 221-226, 1994.
- GEORGE, L.L.; BORODY, T.J.; ANDREWS, O.; et al. - Cure of duodenal ulcer after eradication of *Helicobacter pylori*. **Med J Aust**, **153**:145-149, 1990.
- GIBBONS, A.H.; BEALES, I.L.P.; BOULTON, R.; et al. - A randomized comparison of three omeprazole based eradication regimens in an inner-city area. **Gut**, **37**(S1): A90, 1995.
- GODDARD, A.F.; HAWKEY, C.J.; SPILLER, R.C. - Audit of a specialized treatment clinic. **Gut**, **37**(S2): A31 (BSG), 1995.
- GOLD, B.D.; DYTOC, M.; HUESCA, M.; et al. - Comparison of *Helicobacter mustelae* and *Helicobacter pylori* adhesion to eukaryotic cells in vitro. **Gastroenterology**, **109**:692-700, 1995.
- GO, H.F. - What are the host factors that place an individual at risk for *Helicobacter Pylori*. **Associated Disease**, **113**:15-17-19, 1997.
- GOODWIN, C.S.; MARSHALL, B.L.; BLINCOW, E.D.; WILSON, D.H.; BLACKBOURN, S.; PHILIPS, M. -Prevention of nitroimidazole resistance in *Campylobacter pylori* by coadministration of colloidal bismuth subcitrate: clinical and *in vitro* studies. **J Clin Pathol**, **41**:207-211, 1988.

- GOODWIN, C.S.; ARMSTRONG, J.A. - Microbiological aspects of *Helicobacter pylori*. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, 9:1-13,1990
- GORDON, R.C.; et al. - Comparative clinical pharmacology of amoxicillin and ampicillin administered orally. **Antimicrob Agents Chemother**, 46:504-507, 1972.
- GRAHAM, D.Y.; GO, M.F. - *Helicobacter pylori*: current status. **Gastroenterology**, 10: 279-282, 1993.
- GRAHAM, D.Y. - *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease. **Gastroenterology**, 96:615-625, 1989.
- GRAHAM, D.Y.- Evolution of concepts regarding *Helicobacter pylori*: from a cause of gastritis to a public health problem. **Am J Gastroenterol**, 89:469-472, 1994.
- GRAHAM, D.Y. & KLEIN P.D. - What you should know about the methods, problems, interpretations, and uses of urea breath tests. **Am J Gastroenterol**, 86:1118-1122, 1991.
- GRAHAM, D.Y.; ADAM, E.; REDDY, G.T.; et al. - Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in India: Comparison of developing and developed countries. **Dig Dis Sci**, 36:1084-1088, 1991.
- GREGUS, Z.; KLAASSEN, C.D. - Disposition of metals in rats: a comparative study of fecal, urinary and biliary excretion and tissue distribution of eighteen metals. **Toxicol Appl Pharmacol**, 85:24-38, 1986.

- GUGLER, R. & JENSEN, J.C.- Omeprazole inhibits elimination of diazepam. **Lancet**, **28**:969, 1984.
- HARRIS, A.W.; MISIEWICZ, J.J. - Eradication of *Helicobacter pylori* Ballières Clin. **Gastroenterol**, **9**:583-613, 1995.
- HAZELL, S.L.; LEE, A.; BRADY, L.; et al. - *Campylobacter pyloridis* and gastritis: Association with intercellular spaces and adaptation to na environment of mucus as important factors in colonization of the gastric epithelium. **J Infect Dis**, **153**:658-663, 1986.
- HENRY, D.A.; SOMMERVILLE, K.W.; KITCHINGMAN, G.; LANGMAN, M.- Omeprazole: effects on oxidative drug metabolism. **Br J Clin Pharmacol**, **18**:195-200, 1984.
- HESPE, W. et al. - The mechanism of bismuth absorption. **Gastroenterology**, **104**: 1242-1243, 1993.
- HILLEMAND, P.; COTTET, J. - A propos de la toxicite du sousnitrato de bismuth et des règles de son emploi en therapeutique digestive. **Bull l'Academ Nat Med**, **160**: 274-278, 1976.
- HILLEMAND, P. et al. - traitement bismuthique et bismuthemie. **Semaine des Hospitaux de Paris**, **53**:1663-1669, 1977.
- HIRSCHOWITZ, B.; MOHNEN, J.; SHAW, S. - Omeprazole with amoxycillin alone or with clarithromycin to treat . **Gastroenterology**, **108**:A115, 1995.

- HOPKINS, R.J.; GIRARDI, L.S.; TURNEY, E.A. - Relations between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: A review. **Gastroenterology**, **110**: 1244-1252, 1996.
- HOSKING, S.W.; LING, T.K.W.; CHUNG, S.C.S.; YUNG, M.Y.; CHUNG, A.F.B.; SUNG, J.J.Y.; et al. - Duodenal ulcer healing by eradication of *Helicobacter pylori* without anti-acid treatment: randomized controlled trial. **Lancet**, **343**: 508-510, 1994.
- HOWSON, C.P.; HIYAMA, T.; WYNDER, E.L. - The decline in gastric cancer: epidemiology of unplanned triumph. **Epidemiol Ver**, **8**:1-27, 1986.
- IHAMAKI, T.; KEKKI, M.; SIPPONEN, P.; SIURALA, M. - The sequelae and course of chronic gastritis during a 30 to 34 year bioptic follow-up study. **Scand J Gastroenterol**, **20**:485-491, 1985.
- JASKIEWICZ, K.; LOUWRENS, H.D. - Chronic atrophic gastritis in a population at risk for gastric carcinoma. **Anticancer Res**, **11**:835-839, 1991.
- JASPERSEN, D.; KOERNER, T.; SCHORR, W.; BRENNENSTUHL, M.; RASCHKA, C.; HAMMER, C.H. - *Helicobacter pylori* eradication reduces the rate of rebleeding in ulcer hemorrhage. **Gastrointest Endosc**, **41**:5-7, 1995.

JENSEN, J.C. & GUGLER, R.- Sensitive high-performance liquid chromatographic method for determination of metronidazole and metabolites. **J. of Chromatography**, 277:381-384, 1983.

JONES, R.H.; LYDEARD, S.E. - Prevalence of symptoms of dyspepsia in the community. **BMJ**, 298:30-32, 1989.

JONES, R.H.; LYDEARD, S.E.; HOBBS, F.D.; KENKRE, J.E.; WILLIAMS, E.L.; JONES, S.J.; REPPER, J.A; CALDOW, J.L.; DUNWOODIE, W.M. ;BOTTOMLEY, J.M. - Dyspepsia in England and Scotland. **Gut**, 31:401-405, 1990.

KARITA, M. et al. - Evaluation of methylene blue and triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in the nude mouse model. **Eur J Gastroenterol Hepatol** , 5 (suppl 1):S79-S83, 1993.

KARNES, W.E.; SAMLOFF, I.M.; SIURALA, M.; et al. - Positive serum antibody and negative tissue staining for *Helicobacter pylori* in subjects with atrophic body gastritis. **Gastroenterology**, 101:167-174, 1991.

KLEIN, P.D. - The Gastrointestinal Physiology Working Group. Graham DY, Gaillour A, Opekun AR, O'Brain Smith E. Water source as a risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. **Lancet**, 337:1503-1506, 1991.

KONTUREK, S.J.; BILSKI, J.; KWIECIEN, N.; et al. - De-Nol stimulates gastric and duodenal alkaline secretion through prostaglandin dependent mechanism. **Gut**, 28: 1557-1563, 1987.

Luiz Antonio Fiorelli

- KONTUREK, S.J.; KWIECIEN, N.; OBTULOWICZ, W.; HEZDA, Z.; OLESKY, J. - Effects of colloidal bismuth subcitrate on aspirin-induced gastric microbleeding, DNA loss, and prostaglandin formation in humans. **Scand J Gastroenterol**, 23:861-866, 1988.
- KONTUREK, S.J.; BRZOZOWSKI, T.; MAJKA, J.; PYTKO-POLONCZYK, J.; STACHURA, J. - Inhibition of nitric oxide synthase delays healing of chronic gastric ulcers. **Eur J Pharmacol**, 239:215-217, 1993.
- KUIPERS, E.J.; LUNDELL, L.; KLINKENBERG-KNOL, E.C.; HAVU, N.; FESTEN, H.P.; LIEDMAN, B.; LAMERS, C.B.; JANSSEN, J.B.; DALENBACK, J.; SNEL, P.; NELIS, G.F.; MEUWISSEN, S.G. - Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. **N Engl J Med**, 334:1018-1022, 1996.
- LABENZ, J.; GYENES, E.; RUHL, G.H.; BORSCH, G. - Amoxicillin plus omeprazole versus triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease: a prospective, randomized and controlled study. **Gut**, 34:1167-1170, 1993.
- LAGIER, G. - Encephalopathies bismuthiques: situations dans les pays autres que la France. **Therapie**, 35:315-317, 1980.
- LAHAIE, R.G.; LEMOYNE, M.; POITRAS, P.; et al. - A randomized trial of the efficacy of three different regimens for the eradication of . **Gastroenterology**, 108: A141, 1995.

- LAINE, L.; CHUN, D.; EL BEBLAWI, I.; SHARMA, V.; CHANDRASOMA, P. - The influence of size or number of biopsies on rapid urease test results: a prospective evaluation. **Gastrointest Endosc**, 43: 49-53, 1996.
- LAINE, L.; ESTRADA, R.; LEWIN, D.N.; COHEN, H. - The influence of warming on rapid urease test results: a prospective evaluation. **Gastrointest Endosc**, 44:429-432, 1996.
- LAMBERT, J.R. - Effect of antiulcer drugs on *Helicobacter pylori*. **Drug Invest**, 2 (suppl 1):52-55, 1990.
- LAMBERT, J.R.; MIDOLO, P. - The actions of bismuth in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. **Aliment Pharmacol Ther**, 11 (S1):37-33, 1997.
- LECHAT, P.; KISCH, R. - Bismuth-induced encephalopathies: Reappraisal of risks. **Gastroenterol Clin Biol**, 10:562-569, 1986.
- LEE, J.; BRESLIN, N.; O'MORAIN, C. - Is there na association between *Helicobacter pylori* infection and reflux oesophagitis? **Ir J Med Sci**, 165(suppl4):A10, 1996.
- LEE, A. & BUCK. F. Vaccination and mucosal responses to *Helicobacter pylori* infection. **Aliment Pharmacol Ther**, 10(suppl1):129-138, 1996.

- LEE, J. & O'MORAIN, C. - Who should be treated for *Helicobacter Pylori* infection? A review of consensus conferences and guidelines, **113:99-106**, 1997.
- LEONHARDT, H.; KLOTZ, U. - Einfluß von Mahlzeiten auf die Resorption von Wismut aus einem oralen Wismutgallat? wismutnitrat präparat. **Med Klin, 86:194-197**, 1991.
- LEONHARDT, H. - Therapeutische Wirkung von Wismutsubgallat und Wismutsubnitrat (Bismofalk) bei Patienten mit Gastritis B. **Z Klin Med, 47:194-199**, 1992.
- LERANG, F.; MOUM, B.; RAGNHILDSTVEIT, E.; et al. - Twice a day triple Therapy with omeprazole for cure of infection. **Gut, 37(S1): A86**, 1995.
- LEUNK, R.D.; JOHNSON, P.T.; DAVID, B.C.; et al. - Cytotoxic activity in broth-culture filtrates of *Campylobacter pylori*. **J. Med Microbiol, 26:93-99**, 1988.
- LOBO, A.J.; MCNULTY, C.A.M.; et al. - Preservation of gastric antral mucus is associated with failure of eradication of by bismuth, metronidazole and tetracycline. **Aliment Pharmacol Ther, 8:181-185**, 1994.
- LOGAN, R.P.H. - Adherence and *Helicobacter pylori*. **Aliment pharmacol Ther, 10(suppl1):3-15**, 1996.

- MAI, U.E.H.; PEREZ-PEREZ, G.I.; WAHL, L.M.; et al. - Soluble surface proteins from *Helicobacter pylori* activate monocytes/macrophages by lipopolysaccharide-independent mechanism. **J Clin Invest**, 87:894-900, 1991.
- MAIERON, R.; AVELLINI, C.; SCOTT, C.A.; et al. - Comparison between double and therapeutic modalities for *H. Pylori* eradication. **Am J Gastroenterol**, 89:1380, 1994.
- MALATY, H.M.; GRAHAM, D.Y. - Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of *Helicobacter pylori* infection. **Gut**, 35:742-745, 1994.
- MALATY, H.M.; ENGSTRAND, L.; PEDERSEN, N.L.; GRAHAM, D.Y.-*Helicobacter pylori* infection: Genetic and environmental influences. A study of twins. **Ann Intern Med**, 120: 982-986, 1994.
- MARDH, S.& SONG, Y. - Characterization of antigenic structures in autoimmune atrophic gastritis with pernicious anemia. **Acta Physiol. Scand.**, 136:581-587, 1989.
- MARSHALL, B.J. - Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis (letter). **Lancet**, 1:1273-1274, 1983.
- MARSHALL, B.J.; BARRETT, L.J.; PRAKASH, C.; et al. - Urea Protects *Helicobacter pylori* from the bactericidal effect of acid. **Gastroenterology**, 99:697-702, 1990.

MARSHALL, B.J. - The use of bismuth in gastroenterology. **Am J Gastroenterol**, 86: 16-25, 1991.

MARSHALL, B.J.- The use of bismuth in gastroenterology ACG Committee on FDA- Related Matters. **Am J Gastroenterol**, 86:16-25, 1991.

MARSHALL, B.J.- *Helicobacter pylori*. **Am J Gastroenterol**, 89 (suppl 199):S116-128, 1994.

MARKS, G.; BEATTY, W.K. - The precious metals of medicine. New York: **Charles Scribner's Sons**, 1975.

MARTIN-BOUYER, G. et al. - Epidemiological study of encephalopathies following bismuth administration per os. Characteristics of intoxicated subjects: comparison with a control group. **Clin Toxicol**, 35: 1277-1283, 1981.

MASSARAT, S.; ZARE, S.; et al. - Superiority of triple therapy over omeprazole and amoxicillin or amoxicillin and tinidazole and omeprazole for eradication of *H. pylori*. **Am J Gastroenterol**, 89:1380, 1994.

MATON, P.N. - Drug therapy. **N Eng J Med**, 324:965-975, 1991.

MAYERS, W.C.; DAMIANO, R.J.JR.; ROTORO, F.S.; POSTLETHWAIT, R.W.- Adenocarcinoma of the stomach: changing patterns over the last 4 decades. **Ann Surg**, 205:1-8, 1987.

- MCCOLM, A.A.; MCLAREN, A.; KLINGERT, G.; FRANCIS, M.R.; CONNOLLY, P.C.- Ranitidine bismuth citrate: a novel anti-ulcer agent with different physicochemical characteristics and improved biological activity to a bismuth citrate-ranitidine admixture. **Aliment Pharmacol Ther**, 10:241-250, 1996.
- MCGOWAN, C.C.; COVER, T.L.; BLASER, M.J. - Helicobacter pylori and gastric acid: Biologic and therapeutic implications. **Gastroenterology**, 110:926-938, 1996.
- MÉGRAUD, F.- Microbiological Characteristics of Campylobacter pylori. **European Journal of Gastroenterology and Hepatology** , 1:5-12, 1989.
- MEGRAUD, F. - Diagnosis and candidates for treatment of Helicobacter Pylori infection. **Gastroenterology**, 113:93-98, 1997.
- MEICHERS, K.; WEITZENEGGER, T.; STEINHILBER, W.; et al. - A novel P type ATPase cloned from Helicobacter pylori [abstract]. **Gastroenterology**, 108:A165, 1995.
- MENDALL, M.A.; GOGGIN, P.M.; MOLINEAUX, N.; et al. - Childhood living conditions and Helicobacter pylori seropositivity in adult life. **Lancet**, 339:896-897. 1992.
- MOAYYEDI, P.; CARTER, A.M.; HERPPELL, R.M.; CATTO, A.J.; GRANT, P.; AXON, A.T.R. - Validation of a rapid whole blood test for the diagnosis of helicobacter pylori infection (abstr). **Gut**, 37: 211, 1995.

- MOBLEY, H.L.T. - The role of *Helicobacter pylori* urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration. **Aliment Pharmacol Ther**, 10(suppl1):57-64, 1996.
- MORAN, A.P. - The role of lipopolysaccharide in *Helicobacter pylori* pathogenesis. **Aliment Pharmacol Ther**, 10(suppl1):39-50, 1996.
- MORGANDO, A.; SANSEVERINO, P.; PEROTTO, C.; et al. - *Helicobacter pylori* seropositivity in myocardial infarction [Letter]. **Lancet**, 345:1380, 1995.
- MUNOZ, N.; CONNELLY, R. - Time trends of intestinal and diffuse types of gastric cancer in the United States. **Int J Cancer**, 8:158-164, 1971.
- MUNOZ, N.; CORREA, P.; CUELLO, C.; DUQUE, E. - Histologic types of gastric cancer in high and low risk areas. **Int J Cancer**, 3:809-818, 1968.
- NEU, H.C. - Amoxicillin. **Ann. Intern. Med.**, 90:356-360, 1979.
- NEVES, B.; DUARTA, S.; LESTAO, J.; et al. - Eradicating in peptic ulcer disease. **Am J Gastroenterol**, 89:1384, 1994.
- NWOKOLO, C.U. et al. - Lack of bismuth absorption from bismuth subnitrate (roter) tablets. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, 2: 433-435, 1990.

- NWOKOLO, C.U.; PREWETT, E.J.; SAWYERR, A.M.; HUDSON, M.;
POUDER, R.E. - The effect of histamine H₂ – Receptor blockade on
bismuth absorption from three ulcer-healing compounds.
Gastroenterology, 101:889-894, 1991.
- NWOKOLO, C.U. et al. - Transmucosal penetration of bismuth particles in
the human stomach. **Gastroenterology**, 102: 163-167, 1992.
- O'CONNOR, H.J.; CUNNANE, K. - Helicobacter pylori and gastro-
oesophageal reflux disease: a prospective study. **Ir J Med Sci** 1994,
163:369-373, 1994.
- OLAFSSON, S.; MALM, D.; OLAFSSON, T. - Efficacy and side-effects
of bismuth-based triple therapy and dual therapy with omeprazole and
amoxycillin in eradication of in routine hospital practice. **Gut**,
37(S2):A54 (UEGW), 1995.
- OZDEN, A.; DONDERICI, O.; CETINKAYA, H.; et al. - Comparison of
dual (omeprazole and amoxycillin) and triple (omeprazole and
amoxycillin and metronidazole) therapy in eradication of . **Gut**,
37(S2):A242 (UEGW), 1995.
- OZMEN, M.M.; PATANKAR, R.V.; JOHNSON, C.D. - Efficacy of dual
versus triple therapy and symptom relief in patients with gastritis.
Gut, 37(S2):A167 (UEGW), 1995.

- PARSONNET, J.; VANDERSTEEN, D.; GOATES, J.; SIBLEY, R.K.; PRITIKIN, J.; CHANG, Y. - *Helicobacter pylori* infection in intestinal and diffuse type gastric adenocarcinomas. **J Natl Cancer Inst**, **83**:640-643, 1991.
- PARSONNET, J.; FRIEDMAN, G.D.; VANDERSTEEN, D.P.; et al. - *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. **N. Engl J Med**, **325**:1127-1131, 1991.
- PATEL, P.; MENDALL, M.A.; CARRINGTON, D.; et al. - Association of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. **BMJ**, **311**:711-714, 1995.
- PEDRAZZOLI, J. - Short-term sucralfate administration does not alter the absorption of metronidazole in healthy male volunteers. **International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, **34**(10):433-437, 1996.
- PELLERIN, F.& MANCHERON, D. - La formation de chélate nitrate de bismuth sorbitol. Son incidence dans les préparations pharmaceutiques. **Ann pharm françaises**, **25**:797-802, 1967.
- PELLERIN, F.; GOULLÉ, J.P.; DUMITRESCO, D. - La formation de complexes et chélates solubles de bismuth avec divers médicaments et aliments. **Detectcion par absortion atomique ann pharm françaises**, **35**:281-287, 1977.

- PENSTON, J.G. - Review article: *Helicobacter pylori* eradication: understandable caution but no excuse for inertia. **Aliment Pharmacol Ther**, 8:369-390, 1994.
- PENSTON, J.G.; MCCOLL, K. - Eradication of *Helicobacter pylori*: na objective assessment of curret therapies. **Br J Clin Pharmacol**, 43:223-231, 1997.
- PEREZ-PEREZ, G.I.; DWORKIN, B.M.; CHODOS, J.E.; BLASER, M.J. - *Campylobacter pylori* antibodies in humans. **Ann Intern Med**, 109:11-17, 1988.
- PETERSON, W.L. - The role of antisecretory drugs in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. **Aliment Pharmacol Ther**, 11 (S1): 21-25, 1997.
- PETERSON, W.L.; BARNETT, C.; EVANS, D.J.; et al. - Acid secretion and serum gastrin in normal subjects and patients with duodenal ulcer: The role of *Helicobacter pylori*. **Am J Gastroenterol**, 88:2038-2043, 1993.
- PETERSON, W.L.; LEE, E.; FELDMAN, M. - Relationship between *Campylobacter pylori* and gastritis in healthy humans after administration of placebo or indomethacin. **Gastroenterology**, 95:1185-1197, 1988.
- PEURA, D.A.- The report of disgestive health initiative international update conference on *Helicobacter Pylori*. **Gastroenterology**, 113:6, 1997.

- POLINER, I.J. & SPIRO, H.M. - Independent secretion of acid, pepsin, and intrinsic factor by the human stomach. **Gastroenterology**, **34**:106-109, 1958.
- PONIEWERKA, E.; MATYSIAK B.T.; GOSCINIAK, G. - Results of treatment of duodenal ulcer disease co-existing with infection of . **Acta Gastroenterol Belg**, **56**(suppl):143, 1993.
- POUNDER, R.E.; WILLIAMS, M.P. - The treatment of *Helicobacter pylori* infection. **Aliment Pharmacol Ther**, **11**(suppl 1):35-41, 1997.
- PREWETT, E.J.; LUK, Y.W.; FRASER, A.G. et al. - Comparison of one-day dosing with three bismuth compounds for the suppression of *Helicobacter pylori* assessed by the ¹³ C-urea breath test. **Aliment Pharmacol Therapy**, **6**:97-102, 1992.
- PRICHARD, P.J.; YEOMANS, N.D.; MIHALY, G.W.; JONES, B.D.; BUCKLE, P.J.; SMALLWOOD, R.A.; LOUIS, W.J. - Omeprazole: a study of its inhibition of gastric pH and oral pharmacokinetics after morning or evening dosage. **Gastroenterology**, **88**:64-69, 1985.
- PUGH, S.; WILLIAMS, S.E.; BARTON, T. et al. - Endogenous prostaglandin E2 synthesis preserved following cytoprotection by roter (bismuth subnitrate) in the rat alcohol model of gastric ulceration. **Br J Exp Path**, **69**: 833-838, 1988.

- PUGH, S.; LEWIN, M.R. - Mechanism of action of Roter (bismuth subnitrate) in patients with duodenal ulcer disease and healthy volunteers. **J Gastroenterol Hepatol**, 5:382-386, 1990.
- RAEDSCH, R. et al. - Pharmakokinetik von Wismut-Präparaten bei Patienten mit Gastritis und Ulkuskrankheit. **Klin Wochenschr**, 68:488, 1990.
- REGARDH, C.G.; GABRIELSSON, M.; HOFFMAN, K.J.; LOFBERG, I.; SCANBERG, I. - Pharmacokinetics and metabolism of omeprazole in animals and man - an overview. **Scand J Gastroenterol**, 20 (Suppl 108):79-94, 1985.
- REILLY, T.G.; POXON, V.; WALT, R.P. - The eradication of in practice: na audit of three years clinical experience with peptic ulcer patient. **Gut**, 37(S1):A87, 1995.
- RICCI, V.; SOMMI, P.; COVA, E.; et al. - Helicobacter pylori-induced cell vacuolation: Cytotoxin potentiates the action of ammonia. **Gastroenterology**, 106 (2 suppl.):165, 1994.
- ROGGE, J.D.; WAGNER, D.R.; CARRICO, R.J.; GLOWINSKI, E.A.; MAHONEY, S.J.; BOGUSLASKI, R.C.; GENTA, R.M. - Evaluation of a new urease strip for detection of Helicobacter pylori in gastric biopsy specimens. **Am J Gastroenterol**, 90: 1965-1968, 1995.
- ROKKAS, T.; KARAMERIS, A.; MAVROGEORGIS, A.; RALIS, E. - Eradication of Helicobacter pylori reduces the possibility of rebleeding in peptic ulcer disease. **Gastrointest Endosc**, 41:1-4, 1995.

- ROSCH, W. - Therapie des peptischen Ulkus und der chronischen Gastritis mit Wismutsalzen. **Z Gastroenterol**, **25** (suppl 4):34-36, 1987.
- ROSE, S.; JOHNSON, C.; CROWE, H.; et al. - Evaluation of a physician's office rapid serology test which detects *Helicobacter pylori* IgG antibodies with whole blood samples [Abstract] . **Gut**, **37** (suppl 1):1, 1995.
- SACHS, G. & WALLMARK, B. - The gastric H⁺K⁺ATPase: the site of action of Omeprazole. Scand. **J. Gastroenterol**, **24** (suppl 166):3-11, 1989.
- SALIM, A.S. - The relationship between *Helicobacter pylori* and oxygen-derived free radicals in the mechanism of duodenal ulceration. **Intern Med**, **32**:359-364, 1993.
- SCHRIER, W.; JASEPH, C.; STEPHENS, L.; SHEPARD, T.; CRANE, C.; SCHOENGOLD, R. - Flexsure hp: a whole blood test for IgG antibodies to. **Gut**, **39**: A107, 1996.
- SEGAL, E.D.; FALKOM, S.; TOMPKINS, L.S. - *Helicobacter pylori* attachment to gastric cells induces cytoskeletal rearrangements and tyrosine phosphorylation of host cell proteins. **Proc Natl Acad Sci USA**, **93**:1259-1264, 1996.

- SIGNORELLI, S.; SVANONI, F.; NEGRINI, F.; et al. - Dispeptic syndrome and eradication of *Helicobacter pylori*. **World Congress; Los Angeles**, 686p.,1994.
- SLEISENGER & FORDTRANIS - **Helicobacter Pylori**, 39: 613, 1997.
- SLIKKERVEER, A.D.;WOLFF, F.A. - Pharmacokinetics and toxicity of bismuth compounds. **Med. Toxicol adverse drug exp.**, 4:303-323, 1989.
- SLIKKERVEER, A.D.;WOLFF, F.A. - Pharmacokinetics and toxicity of bismuth compounds. **Med. Toxicol adverse drug exp.**, 4:303-323, 1989.
- SLOMIANY, B.L.; PIOTROWSKI, J.; SENGUPTA, S.; et al. - Inhibition of gastric mucosal laminin receptor by *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide. **Biochem Biophys Res Comm**, 175:963, 1991.
- SMOOT, D.T.- How does *Helicobacter Pylori* cause mucosal damage? Direct Mechanisms. **Gastroenterology**, 113:32, 1997.
- SODEMAN, W.A. - *Helicobacter pylori* and bismuth subnitrate. **Am J Gastroenterol**, 89: 1200-1201, 1990.
- SONNENBERG, A.; TOWNSEND, W.F. - Testing for *Helicobacter pylori* in the diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome. **Am J Gastroenterol**, 86:606-608, 1991.

- SOULE, J.C.; COURRIER, A.; BIRGARD, M.A.; et al. - Efficacy of lansoprazole plus one or two antibiotics for eradication. **Gastroenterology**, 108:A224, 1995.
- SPADACCINI, A.; DE FANIS, C.; SCIAMPA, G.; et al. - Duodenal ulcer positive: therapy with ranitidine and amoxycillin or ranitidine and amoxicillin and tinidazole. **World Congress of Gastroenterology; Los Angeles**, 78p., 1994.
- SPADACCINI, A.; DE FANIS, C.; SCIAMPA, G.; et al. - Double versus triple therapy in the eradication of : our results and reflections. **Gut**, 37(S2):A204 (UEGW), 1995.
- SSCHRIER, W.; JASEPH, C.; STEPHENS, L.; SHEPARD, T.; CRANE, C.; SCHOENGOLD, R.; FLEXSURE, H.P. - A whole blood test for IgG antibodies to Helicobacter Pylori. **Gut**, 39:A107, 1996.
- SUNG, J.Y.; LING, T.K.W.; SUEN, R.; et al. - Amoxycillin plus omeprazole versus triple therapy for eradication of and healing of duodenal ulcers. **Gut**, 37(S1):A6, 1995.
- TALLEY, N.; NEWELL, D.G.; ORMAND, J.E.; et al. - Serodiagnosis of Helicobacter pylori: Comparison of enzyme-linked immunosorbent assays. **J. Clin Microbiol**, 29:1635-1639, 1991.
- TAN, W.C.; HOGAN, J.; LOMBARDO, M.; KRASNER, N. - Eradication of with three different drug regimens. **Gut**, 37(S2):A4 (UEGW), 1995.

- TARNASKY, P.R.; KOVACS, T.O.G.; SYNTIK, B.; WALSH, J.H. - Asymptomatic *Helicobacter pylori* infection impairs pH inhibition of gastrin and acid secretion during second hour of peptone meal stimulation. **Dig Dis Sci**, 38:1681-1687, 1993.
- TELFORD, J.L.; GHIARA, P.; DELL'ORCO, M.; et al. - Gene structure of the *Helicobacter pylori* cytotoxin and evidence of its key role in gastric disease. **J. Exp. Med**, 179:1653-1658, 1994.
- THAM, T.C.K.; COLLINS, J.S.A.; MCCORMICK, C.; et al. - Ranitidine and omeprazole and their combination with antibiotics in the eradication of: a randomized controlled trial. **Gut**, 37:A55, 1995.
- TRESPI, E.; VILLANI, L.; BROGLIA, F.; et al. - High efficacy of a claritromycin-amoxicillin-omeprazole association for *Helicobacter pylori* eradication and treatment of ulcer-like or reflux-like dyspeptic symptoms. **Gut**, 37 (S1):A87, 1995.
- TOPFMEIR, P. et al. - Ulcer relapse rates following initial treatment with bismuth subnitrate as compared with cimetidine respectively. **Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol**, 29:437-440, 1991.
- TUFANO, M.A.; ROSSANO, F.; CATALANOTTI, P.; et al. - Immunobiological activities of *Helicobacter pylori* porins. **Infect Immun**, 62:1392-1399, 1994.

- TUMMURU, M.K.; COVER, T.L.; BLASER, M.J. - Cloning and expression of a high-molecular-mass major antigen of *Helicobacter pylori*: Evidence of linkage to cytotoxin production. **Infect Immun**, 61:1799-1809, 1993.
- UEMURA, N.; MUKAI, T.; OKAMOTO, S.; YAMAGUSHI, S.; MASHIBA, H.; TANIYAMA, K.; SASAKI, N.; HAMURA, K.; SUMII, K.; KAJIYAMA, G. - *Helicobacter pylori* eradication inhibits the growth of intestinal type of gastric cancer in initial stage (abstr). **Gastroenterology**, 110(suppl 4):A282, 1996.
- UNGE, P. - What other regimens are under investigation to treat *Helicobacter Pylori* infection? **Gastroenterology**, 113:131-148, 1997.
- VA, S.; NEVES, B.; DUARTE, C.; QUINA, M. - A comparison of dual and triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer. **Gut**, 37(S2):A50 (UEGW), 1995.
- VAN DER HULST, R.W.M.; KOYCU, B.; KELLER, J.; et al. - Reinfection after successful eradication analyzed by RAPD or RFLP [Abstract]. **Gastroenterology**, 110:A284, 1996.
- WAGNER, S.; BLECK, J.; GEBER, M.; BAR, W.; MANNS, M. - What treatment is best for gastric *Helicobacter pylori* infection? **Irish J Med Sci**, 16 (S10):16, 1992.
- WALLACE, J.L.; GRANGER, D.N. - The cellular and molecular basis of gastric mucosal defence. **FASEB J**, 10:731-740, 1996.

- WALLMARK, B. - Omeprazole: mode of action and effects on acid secretion in animals. **Scand. J. Gastroenterol**, 24(suppl 166):12-18, 1989.
- WILHELMSEN, I. et al. - Behandling av magesar med vismutsubnitrat, oksytetracyklin og metronidazol. **TidsskrNor Laegeforen**, 112:3197-3199, 1992.
- WILHELMSEN, I. - Helicobacter pylori eradication with bismuth subnitrate, oxytetracycline and metronidazole in patients with peptic ulcer disease. **Hepato-Gastroenterol**, 41:43-47, 1994.
- WILHEMSEN, I.; WEBERG, R.; BERSTAD, K.; HAUSKEN, T.; HUNDAL, O.; BERNSTAD, A.; et al. - Helicobacter pylori eradication with bismuth subnitrate, oxytetracycline and metronidazole in patients with peptic ulcer disease. **Hepato-Gastroenterol**, 41:43-47, 1994.
- WOTHERSPOON, A.C.; DOGLIONI, C.; DISS, T.C. - Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue after eradication of Helicobacter pylori. **Lancet**, 342:575-577, 1993.
- WOTHERSPOON, A.C.; ORTIZ-HIDALGO, C.; FALZON, M.R.; ISAACSON, P.G. - Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. **Lancet**, 338:1175-1176, 1991.
- XIA, H.; DAW, M.A.; SANT, S.; et al. - Clinical efficacy of triple therapy in associated duodenal ulcer. **Eur J Gastroenterol**, 5:141-144, 1993.

YOUSFI, M.M.; EL-ZIMAITY, H.M.T.; AL-ASSI, M.T.; et al. - Metronidazole, omeprazole and claritromycin: na effective combination therapy for infection. **Aliment Pharmacol Ther**, 9:209-212, 1995.

YOUSFI, M.M.; EL-ZIMAITY, H.M.T.; COLE, R.A.; et al. - Is omeprazole necessary in Bazzoli's metronidazole and clarithromycin combination for tratment of infection? **Am J Gastroenterol**, 90:1596, 1995.

YOUSFI, M.M.; EL-ZIMAITY, H.M.T.; GENTA, R.M.; GRAHAM, D.Y.- Evaluation of a new reagent strip rapid urease test for detection of *Helicobacter pylori* infection. **Gastrointest Endosc**, 44:519-522, 1996.

APÊNDICE

SUMMARY

Objective: To evaluate whether the addition of bismuth subnitrate to a dual oral therapy regimen with omeprazole plus amoxycillin could improve *Helicobacter pylori* eradication. **Methods:** Fifty consecutive *Helicobacter pylori*-positive patients were randomly enrolled to receive either (A) bismuth subnitrate (300 mg q.d.s.), omeprazole (20 mg b.d.) and amoxycillin (500 mg q.d.s.), or (B) omeprazole (20 mg b.d.) and amoxycillin (500 mg q.d.s.). Both groups (n = 25 each) received the medication for 14 days. *H. pylori* status was reassessed 30 days after completion of the therapy in order to evaluate eradication rates. **Results:** Six patients were lost follow-up and therefore excluded from the study (three patients from each group). One patient from Group B withdrew from the study because of side-effects. The addition of bismuth subnitrate to omeprazole and amoxycillin significantly improved its efficacy in eradicating *H. pylori*, with 72% (18/25) eradication in Group A and 52% (13/25) in Group B ($P = 0.027$). The addition of bismuth subnitrate to dual oral therapy was also capable of improving the healing of peptic ulcers when compared with dual oral therapy alone (100%, 8/8 vs. 58%, 4/7; $P = 0.021$). **Conclusion:** Our results demonstrate that the addition of bismuth subnitrate to dual oral therapy enhances *H. pylori* eradication, and improves healing of peptic ulcers.

INTRODUCTION

Eradication of *Helicobacter pylori* is highly effective in the treatment of peptic ulcer, being capable of modifying the natural history of the disease.¹⁻³ Anti-*H.pylori* treatment is indicated for all patients with *H. pylori* -related duodenal and gastric ulcers, which has led to a search for the best therapy for eradicating *H. pylori*.⁴⁻⁵ Several therapeutic regimens have been proposed, the most effective consisting of a combination of three or four drugs. A meta-analysis of trials for the treatment of peptic ulcer disease employing eradication of *H. pylori* found that the most effective triple drug-based regimen consisted of a combination of metronidazole, bismuth subcitrate and tetracycline, with a minimum 7-day duration of treatment.⁶ It was also observed that addition of omeprazole improved eradication to almost 100%.⁷⁻¹²

However, a high incidence of side-effects with complicated dosing schedules resulted in a lack of patient compliance, greatly affecting the efficacy of the treatment.¹³ Therefore, a simpler therapy, which can provide comparable eradication rates to those obtained with bismuth-based triple and quadruple therapy, is required. For example, a dual therapy consisting of omeprazole plus amoxycillin has been employed, but with inadequate (50-60%) eradication rates.¹³⁻¹⁵ The search for higher eradication rates than those obtained with omeprazole plus amoxycillin alone led initially to the substitution of clarithromycin for amoxycillin, resulting in 70 % eradication rates. A combination of a proton pump inhibitor plus two antibiotics was then proposed, and an even higher (85%) *H. pylori* eradication rate was achieved.¹⁵

Despite the fact that bismuth salts have been used as the basis of oral triple therapies, they can be effective in suppressing and eradicating *H.*

Luiz Antonio Fiorelli

pylori as monotherapy¹⁶⁻¹⁷ In addition, primary or acquired resistance of *H. pylori* has not been described for bismuth salts.¹⁸⁻¹⁹ The efficacy of a combination therapy consisting of a bismuth salt, omeprazole and amoxycillin in healing of peptic ulcers and eradicating *H. pylori* has not yet been explored. Therefore, the aim of this prospective, controlled, randomized study was to evaluate the efficacy of a triple therapy using bismuth subnitrate, omeprazole and amoxycillin in eradicating *H. pylori* , and to compare the results with a treatment regimen based on omeprazole plus amoxycillin.

METHODS

Fifty consecutive individuals undergoing evaluation of dyspeptic symptoms at the GI Outpatient Clinic, São Francisco University Medical Hospital, between October 1994 and June 1995 were enrolled in the study. They were subjected to upper gastrointestinal endoscopy for the investigation of dyspepsia. All patients were *H. pylori*-positive, as measured by the rapid urease test (meio de Urease: Probac, São Paulo, Brazil) and histological examination (H&E and Giemsa staining). Exclusion criteria were the presence of malignancy, prior gastroduodenal surgery or *H. pylori* treatment, use of antibiotics or gastric acid suppression drugs in the previous month, and pregnancy or lactation. Patients who did not return to follow-up were also excluded. The patients were randomly assigned to one of two treatment groups: (A) 300 mg bismuth subnitrate 1 h before meals and at bedtime, plus 500 mg of amoxycillin 1 h before meals and at bedtime plus omeprazole 20 mg after breakfast and dinner; and (B) similar treatment as Group A, but without bismuth subnitrate. The treatment period was 14 days. Each patient gave informed consent prior to entering the study. The protocol was approved by the local Ethics Committee and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

FOLLOW-UP

Patients were re-evaluated at the end of therapy, and were subjected to a second endoscopic examination 30 days after successful completion of the therapy in order to assess *H. pylori* eradication. The endoscopist was blinded to the treatment the patients had received, and two biopsies of the gastric antrum were taken to determine the presence of *H. pylori* by the rapid urease test and histological examination. Healing of peptic lesions was considered as the absence of erosions or ulcers in previously injured mucosa. Endoscopic improvement was defined as a reduction of at least 50% in its initial size.

STATISTICAL ANALYSIS

The data were analysed using Student's t-test. A P-value of less than 0.05 was taken to indicate significance.

RESULTS

There were no differences between the groups with respect to demographic characteristics and smoking. There were similar endoscopic findings in both groups studied prior to the treatment. Three patients from each study group were lost to follow-up, and occurrence of side-effects was similar in both groups (50% in Group A vs. 63% in Group B, N.S.). One patient assigned to Group B developed cutaneous allergic reaction.

Eradication of *H. pylori* was achieved in 82% (18/22) of patients from Group A, and in 62% (13/21) of patients from Group B. This difference was statistically significant ($P = 0.035$). Similar results were obtained when the patients were assessed on an intention-to-treat basis, with 72% eradication rates (18/25) in Group A and 52% (13/25) in Group B ($P = 0.027$). Significantly ($P = 0.021$) higher healing rates of peptic ulcers were observed in Group A (100%, 8/8) compared to Group B (58%, 4/7).

DISCUSSION

The treatment of *H. pylori* infection requires a combination of two or more drugs. Three different types of therapeutic agents have been employed, such as antibiotics, bismuth compounds and inhibitors of gastric acid secretion.^{12,15,20} However, the combination of these drugs, which requires multiple dosing over a long period of time (usually 14 days), as occurs in bismuth-based triple therapies, has resulted in poor patient compliance and a high incidence of adverse effects.¹⁵ Therefore, the search for an improved therapeutic regimen with better tolerability, good eradication rates and with simpler administration is clearly justified.

Recently, a novel compound containing a bismuth salt and ranitidine (ranitidine bismuth citrate) has been introduced for the treatment of *H. pylori* , combining the mucosal protective, antipepsin and antibacterial actions of bismuth with the gastric acid inhibitory properties of ranitidine.²¹ While this compound alone was unable to provide satisfactory eradication rates, its association with clarithromycin resulted in *H. pylori* eradication in 92% of patients.^{22,23}

Bismuth compounds have *in vivo* and *in vitro* activity against *H. pylori* by mechanisms including inhibition of protein and cell wall synthesis, membrane function and ATP synthesis.²³ It may also prevent the development of resistance to antibiotics.²⁴ Moreover, bismuth compounds are described as having cytoprotective properties.²⁵⁻²⁷ Therefore, we evaluated if the addition of bismuth subnitrate to a dual oral therapy consisting of amoxycillin plus omeprazole could improve the efficacy of *H. pylori* eradication. Bismuth subnitrate is poorly absorbed within the gastrointestinal tract, and simultaneous acid blockade does not affect its absorption rate.²⁸⁻³¹ Its ability to eradicate *H. pylori* is comparable to the other salts.^{32,33}

Our results indicate that the addition of bismuth subnitrate to

Luiz Antonio Fiorelli

omeprazole plus amoxycillin was able to improve *H. pylori* eradication rates to levels reported with omeprazole plus clarithromycin.^{12,15} Despite the dosing schedule not being ideal, this regimen was well tolerated and lower in cost. The fact that virtually no resistance to bismuth salts has been reported makes this therapeutic regimen even more attractive. Higher healing rates were also observed in peptic ulcer patients when bismuth subnitrate was added to amoxycillin plus omeprazole. Although our trial was not designed to evaluate healing rates, this observation suggests that treatment with bismuth subnitrate in combination with amoxycillin and omeprazole improves ulcer healing. The mechanisms involved in this process are currently under investigation, but it has been reported that bismuth subnitrate is capable of augmenting the gastric prostaglandin E₂ content under clinical and experimental conditions, thus possessing a cytoprotective action^{27,34,35.}

Interestingly, the various bismuth salts are derived from bismuth nitrate which, in turn, is produced by the action of nitric acid on free bismuth or bismuth ores. Thus, another possible cytoprotective effect could be related to the production and/or release of nitric oxide from the subnitrate form.³⁶ Nitric oxide plays a pivotal role in gastric mucosal defence, regulating gastric mucosal blood flow, mucus production and ulcer healing.^{37,38} Impaired healing of experimental ulcers was observed when endogenous nitric oxide synthesis was inhibited.³⁹ Moreover, acceleration of ulcer healing has been demonstrated experimentally when exogenous administration of nitric oxide donors was used in models of gastric ulceration.⁴⁰

In conclusion, our results demonstrate that the addition of bismuth subnitrate to omeprazole and amoxycillin significantly improves eradication rates in *H. pylori* infection, and that this compound has a beneficial effect in healing peptic ulcers.

REFERENCES

- 01 - Marshall BJ, Goodwin CT, Warren JR, et al. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. Lancet 1988;ii: 1437-41.
- 02 - George LL, Borody TJ, Andrews P, et al. Cure of duodenal ulcer after eradication of *Helicobacter pylori*. Med J Aust 1990; 153: 145-9.
- 03 - Coelho LGV, Passos MCF, Chusson Y, et al. Duodenal ulcer and eradication of *Helicobacter pylori* in a developing country. An 18-month follow-up study. Scand J Gastroenterol 1992; 27: 362-6.
- 04 - NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. J Am Med Assoc 1994; 272: 65-99.
- 05 - Peura DA, Graham DY. *Helicobacter pylori*: consensus reached. Peptic ulcer is on the way to becoming an historic disease. Am J Gastroenterol 1994; 89: 1137-9.
- 06 - Chiba N, Rao BV, Rademaker JW, Hunt RH. Meta-analysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol 1992; 1716-27.
- 07 - Hosking SW, Ling TKW, Yung MY, et al. Randomized controlled trial of short term treatment to eradicate *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer. Br Med J 1992; 305
- 08 - Graham DY, Lew GM, Evans DG, Evans DJ, Klein PD. Effect of triple therapy (antibiotics plus bismuth) on duodenal ulcer healing. A randomized controlled study. Ann Intern Med 1991; 115: 266-9.
- 09 - Logan RPH, Gummet PA, Schaufelberger HD, Greaves RR, Mendelson GM, Walker MM. Eradication of *Helicobacter pylori* with clarithromycin and omeprazole. Gut 1994; 35: 323-6.
- 10 - De Boer W, Driessen W, Jansz A, Tytgat G. Effect of acid suppression

- on efficacy of treatment for *Helicobacter pylori* infection. Lancet 1995; 345: 817-20.
- 11 - Borody TJ, Andrews P, Fracchia G, Brandl S, Shortis NP, Bae H. Omeprazole enhances efficacy of triple therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. Gut 1995; 37: 477-81.
- 12 - Pounder RE, Williams MP. The treatment of *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 1997; 11(Suppl. 1): 35-41.
- 13 - Labenz J, Gyenes E, Rhul GH, et al. Amoxycillin plus omeprazole versus triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease: a prospective randomized and controlled study. Gut 1993; 34: 1167-70.
- 14 - Labenz J, Rhul GH, Gyenes E, Borsch G. Amoxycillin plus omeprazole: a simple and effective therapeutic regimen to eradicate *Helicobacter pylori*. Eur J Gastroenterol Hepatol 1993; 5: 115-16.
- 15 - Penston JG, McColl KEL. Eradication of *Helicobacter pylori*: an objective assessment of current therapies. Br J Clin Pharmacol 1997; 43: 223-43.
- 16 - Rosch W. Therapie des peptischen Ulkus und der chronischen Gastritis mit Wismutsalzen. Z Gastroenterol 1987; 25(Suppl. 4): 34-6.
- 17 - Lambert JR, Borromeo J, Eaves ER, Hansky J, Korman M. Efficacy of different dosage regimens of bismuth in eradicating *Campylobacter pylori*. Gastroenterology 1988; 94: A248(Abstract).
- 18 - Haas CE, Nix DE, Schentag JJ. *In vitro* selection of resistant *Helicobacter pylori*. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 1637-41.
- 19 - Graham DY, Klein PD, Opekun AR, et al. *In vivo* susceptibility of *Campylobacter pylori*. Am J Gastroenterol 1989; 84: 233-8.
- 20 - Lind T, van Zanten V, Unge S, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* using one-week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials: the MACH 1 study. Helicobacter 1996; 1: 138-44.

- 21 - McColm AA, McLaren A, Klingert G, Francis MR, Connolly PC. Ranitidine bismuth citrate: a novel anti-ulcer agent with different physicochemical characteristics and improved biological activity to a bismuth citrate-ranitidine admixture. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 241-50.
- 22 - Axon ATR, Ireland A, Lancaster MJ, et al. Ranitidine bismuth citrate and clarithromycin twice daily in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 81-7.
- 23 - Lambert JR, Midolo P. The actions of bismuth in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11(Suppl. 1): 27-33.
- 24 - Goodwin CS, Marshall BJ, Blincow ED, Wilson DH, Blackburn S, Phillips M. Prevention of nitroimidazole resistance in *Campylobacter pylori* by coadministration of colloidal bismuth subcitrate: clinical and *in vitro* studies. *J Clin Pathol* 1988; 41: 207-11.
- 25 - Konturek SJ, Kwiecien N, Obtulowicz W, Hezda Z, Olesky J. Effects of colloidal bismuth subcitrate on aspirin-induced gastric microbleeding, DNA loss, and prostaglandin formation in humans. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 861-6.
- 26 - Konturek SJ, Bilski J, Kwiecien N, et al. De-Nol stimulates gastric and duodenal alkaline secretion through prostaglandin dependent mechanism. *Gut* 1987; 28: 1557-63.
- 27 - Pugh S, Lewin MR. Mechanism of action of Roter (bismuth subnitrate) in patients with duodenal ulcer disease and healthy volunteers. *J Clin Gastroenterol Hepatol* 1990; 5: 382-6.
- 28 - Beherendt WA, Groeger C, Kuhn D, et al. A study relating to bioavailability and renal elimination of bismuth after oral administration of basic bismuth nitrate. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1991; 29: 357-60.
- 29 - Dresow B, Fischer R, Gabbe EE, Wendel J, Heinrich HC. Bismuth

- absorption from ^{205}Bi -labelled pharmaceutical bismuth compounds used in the treatment of peptic ulcer disease. Scand J Gastroenterol 1992; 27: 333-6.
- 30 - Nwokolo CU, Prewett EJ, Sawyerr AM, Hudson M, Pounder RE. Lack of bismuth absorption from bismuth subnitrate (roter) tablets. Eur J Gastroenterol Hepatol 1990; 2: 433-5.
- 31 - Nwokolo CU, Prewett EJ, Sawyerr AM, Hudson M, Pounder RE. The effect of histamine H_2 -receptor blockade on bismuth absorption from three ulcer-healing compounds. Gastroenterology 1991; 101: 889-94.
- 32 - Wilhelmsen I, Weberg R, Berstad K, et al. *Helicobacter pylori* eradication with bismuth subnitrate, oxytetracycline and metronidazole in patients with peptic ulcer disease. Hepato-gastroenterology 1994; 41: 43-7.
- 33 - Wilhelmsen I, Hundal O, Berstad K, Bernstad A. Behandling av magesar med vismutsubnitrat, oksytetracyklin og metronidazol. Tidsskr Nor Laegeforen nr 25 1992; 112: 3197-9.
- 34 - Pugh S, Williams SE, Barton T, et al. Endogenous prostaglandin E_2 synthesis preserved following cytoprotection by roter (bismuth subnitrate) in the rat alcohol model of gastric ulceration. Br J Exp Path 1988; 69: 833-8.
- 35 - Pugh S, Lewin MR. Mechanism of action of Roter (bismuth subnitrate) in patients with duodenal ulcer disease and health volunteers. J Gastroenterol Hepatol 1990; 5: 382-6.
- 36 - ACG Commitee on FDA-Related Matters, Marshall BJ. The use of bismuth in gastroenterology. Am J Gastroenterol 1991; 86: 16-25.
- 37 - Wallace JL, Granger DH. The cellular and molecular basis of gastric mucosal defence. FASEB J 1996; 10: 731-40.
- 38 - Ferraz JGP, Tigley A, Wallace JL. Paradoxical effects of L-ar-ginine on gastric mucosal integrity. Eur J Pharmacol 1994; 260: 107-11.
- 39 - Konturek SJ, Brzozowski T, Majika J, Pytko-Polonczyk J, Stachura J.

Inhibition of nitric oxide synthase delays healing of chronic gastric ulcers.
Eur J Pharmacol 1993; 239: 215-17.

40 - Elliott SN, McKnight W, Cirino G, Wallace JL. A nitric oxide-releasing nonsteroidal anti-inflammatory drug accelerates gastric ulcer healing in rats. Gastroenterology 1995; 109: 524-30.