

The logo for CATES (Centro Colaborador do SUS) features the word "CATES" in a bold, white, sans-serif font. The letter "C" is stylized with a teal-colored outline and a white fill, while the remaining letters "ATES" are solid white. The logo is set against a dark blue rectangular background.

CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE

NOTA TÉCNICA
NT 02/2014

Diretrizes para diagnóstico e erradicação do *H.Pylori*
utilizando medicamentos da Atenção Primária (SUS)

Guidelines for diagnosis and eradication of H.Pylori using
Primary Care Medicines (Unified Health System)

Belo Horizonte - MG
Março - 2014

Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.cates.org.br

UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS



UFMG



2014. CCATES.

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

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoeconômicos e Epidemiológicos” que tem o apoio da Secretaria de Estado de Minas Gerais e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Lívia Lovato Pires de Lemos

CCATES/UFMG

Augusto Afonso Guerra Júnior

CCATES/UFMG

Francisco de Assis Acurcio

CCATES/UFMG

Mário Antônio N. Nascimento

CCATES/UFMG

NOTA TÉCNICA 02/2014

*Epígrafe: disponibilizar aos prescritores e aos demais profissionais de saúde informações importantes quanto ao tratamento da infecção por *Helicobacter pylori* com os medicamentos amoxicilina 500 mg, claritromicina 500 mg, metronidazol 250 mg e omeprazol 20 mg, disponibilizados aos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS) em Minas Gerais pelo Componente Básico da Assistência Farmacêutica.*

Situação – problema

O medicamento claritromicina 500 mg foi incluído no rol de medicamentos disponibilizados para o tratamento da infecção por *Helicobacter pylori* por meio da publicação da Deliberação CIB-SUS/MG n° 1.392, de fevereiro de 2013 que estabeleceu a Relação Estadual de Medicamentos para o Programa Farmácia de Minas: Atenção Primária à Saúde. Dessa forma, são disponibilizados quatro medicamentos, quais sejam:

- Amoxicilina 500 mg (cápsulas);
- Claritromicina 500 mg (comprimidos);
- Metronidazol 250 mg (comprimidos); e
- Omeprazol 20 mg (cápsulas).

Com essa nova inclusão, faz-se necessário esclarecimento sobre os regimes de tratamento para a infecção por *H. Pylori*.

Metodologia de Busca da Literatura

Para a condução dessa Nota Técnica buscou-se recomendações e diretrizes oficiais brasileiras na Biblioteca Virtual em Saúde (BIREME), no banco de estudos da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS), e nos websites do Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Agência de Saúde Suplementar dentre outros. Buscaram-se também por revisões sistemáticas recentes e/ou ensaios clínicos. Buscaram-se, também, por Consensos da Federação Brasileira de Gastreenterologia e complementarmente por Consensos estrangeiros.

Introdução

O *H. pylori* é uma bactéria gram-negativa que coloniza a mucosa gástrica (Figura 1), e como não possui nenhum competidor importante, uma vez estabelecida forma uma monocultura no estômago. A infecção por *H. pylori* é a mais comum entre os seres humanos e está relacionada com alguns processos patogênicos do sistema gastrointestinal superior, neoplásicos e inflamatórios ¹. A prevalência de *H. pylori* é maior em países

subdesenvolvidos e em desenvolvimento podendo atingir até 50% das crianças já aos cinco anos de idade e acima de 70% aos 10 anos de idade. Esse valor elevado na infância, expressa a condição de vida dos indivíduos nessa fase da vida, uma vez que a aquisição da infecção pelo *H. pylori* ocorre principalmente neste período, e, de forma geral, o indivíduo passa a albergar a bactéria por toda sua vida ². A transmissão do *H.pylori* ocorre normalmente de pessoa para pessoa, pela rota oral-oral, por meio de vômito e possivelmente saliva, e talvez pela rota oro-fecal. Transmissão pela água, provavelmente por contaminação fecal, pode ser uma importante fonte de infecção, especialmente em populações expostas à água não tratada ³.

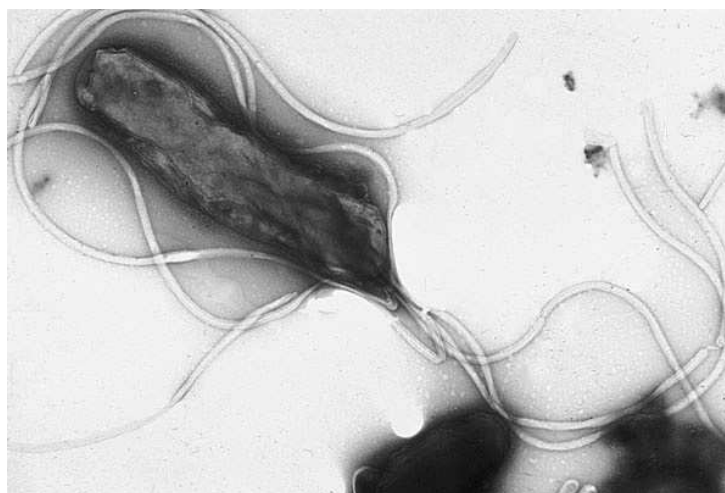


Figura 1. *Helicobacter pylori*.

Fonte: WikiCommon

Desde 1994 o *H. pylori* é considerado cancerígeno do grupo 1 (definido) pela Agência Internacional para Pesquisa do Câncer (*International Agency for Research on Cancer – IARC*) da Organização Mundial de Saúde ⁴. A infecção por *H. pylori* é o principal fator de risco para o desenvolvimento de adenocarcinoma, especialmente o câncer gástrico distal, aumentando o risco em até 21 vezes ⁵. Fatores relacionados com a natureza polimórfica da colônia bacteriana em cada hospedeiro, o genótipo do hospedeiro e a exposição ambiental (ingestão de nitratos, que estão em abundância em embutidos e carnes defumadas) estão envolvidos com o desenvolvimento do adenocarcinoma ^{6,7}. A erradicação do *H. Pylori* reduz ou regride alguns tipos de lesões pré-cancerosas, mas o tempo ótimo para a erradicação é antes desse tipo de lesão surgir. O linfoma MALT (*Mucosa Associated Lymphoid Tissue*) é um tipo raro de linfoma não-Hodgkin. O tipo gástrico representa um terço dos linfomas MALT, sendo a erradicação do *H. pylori* a primeira linha de tratamento ⁵.

A infecção por *H. pylori* está claramente envolvida com o desenvolvimento de úlceras gástrica e duodenal, gastrite e câncer gástrico, que causam a chamada dispepsia orgânica ¹. A erradicação do *H. pylori* na Dispepsia Funcional (DF), que abrange Síndrome do desconforto pós-prandial e Síndrome da dor epigástrica ⁸, por sua vez ainda é controversa. Segundo Diretriz Clínica da Agência Nacional de Saúde Complementar (ANS) ⁹, elaborada pela Federação Brasileira de Gastreenterologia, a prevalência de infecção por *H. pylori* em pacientes

com DF é menor que em pacientes com dispepsia orgânica. Apesar disso, é recomendável a erradicação do agente infeccioso na DF, visto a relação entre esse agente e o desenvolvimento de câncer gástrico ⁵.

Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)

- K25.- Úlcera gástrica
- K26.- Úlcera duodenal
- K27.- Úlcera péptica de localização não especificada
- K28.- Úlcera gastrojejunal
- K29.3 Gastrite superficial crônica
- K29.4 Gastrite atrófica crônica
- K29.5 Gastrite crônica, sem outra especificação
- K29.7 Gastrite não especificada
- K30 Dispepsia

Diagnóstico

A Federação Brasileira de Gastroenterologia recomenda a pesquisa do *H. pylori* nos seguintes casos ^{5,10}:

- Dispepsia funcional
- Doença do Refluxo Gastroesofágico em contexto de uso crônico de Inibidores de Bomba de Prótons;
- Úlcera gastroduodenal, ativa ou cicatrizada;
- Linfoma MALT de baixo grau;
- Pós-cirurgia para câncer gástrico avançado, em pacientes submetidos a gastrectomia parcial;
- Parentes de primeiro grau de portadores de câncer gástrico;
- Pós-resssecção de câncer gástrico precoce (endoscópica ou cirúrgica);
- Gastrite ativa intensa, gastrite crônica ativa e gastrite atrófica do corpo gástrico);
- Antes de iniciar tratamento crônico com anti-inflamatórios não esteroidais.
- Doenças extra-gástricas (Anemia por deficiência de ferro de etiologia não determinada e púrpura trombocitopenia idiopática)

Os métodos de diagnóstico de *H. pylori* podem ser divididos entre testes que requerem e que não requerem endoscopia. Segundo o Consenso da *American College of Gastroenterology*, nenhum teste pode ser considerado padrão-ouro ¹. A escolha do teste mais apropriado depende do quadro clínico do paciente, da probabilidade do teste detectar a infecção, assim como da disponibilidade de recursos. O Sistema Único de

Saúde oferece opções de testes endoscópicos e uma opção de teste não endoscópico, todos com valor diagnóstico confirmado (especificidade e sensibilidade elevadas) (Quadro 1).

Para o caso de dispepsia funcional, o III Consenso Brasileiro sobre *Helicobacter pylori* avalia que o padrão-ouro para o diagnóstico seja o teste respiratório com ureia marcada com C¹³ por apresentar sensibilidade e especificidade superiores a 95%. No caso de indisponibilidade desse teste, o teste de antígeno nas fezes é o método não invasivo de escolha ⁵.

Quadro 1. Exames diagnósticos para infecção por *H.pylori*, suas vantagens, desvantagens e disponibilidade no SUS

Teste endoscópico	Vantagens	Desvantagens	Disponibilidade no SUS
Histológico	Sensibilidade e especificidade excelentes	Requer infraestrutura e pessoal treinado	Disponível
Teste rápido de urease	Excelente especificidade e sensibilidade muito boa em pacientes selecionados. É rápido.	Sensibilidade bastante reduzida em pacientes já tratados	Indisponível
Cultura	Excelente especificidade. Permite a condução de antibiograma	Difícil condução, pouco disponível. Sensibilidade marginal	Disponível
Reação em cadeia da polimerase (PCR)	Sensibilidade e especificidade excelentes	Método não padronizado entre laboratórios, muito pouco disponível	Indisponível
Teste não endoscópico	Vantagens	Desvantagens	Disponibilidade no SUS
Testes de anticorpos (quantitativo e qualitativo)	Muito bom valor preditivo negativo	Valor preditivo positivo depende da prevalência de <i>H. pylori</i> do local. Não recomendado pós-tratamento	Disponível
Teste respiratório com ureia marcada com C ¹³ (teste do sopro)	Identifica infecção ativa. Valor preditivo positivo e valor preditivo negativo excelentes, independente da prevalência de <i>H. pylori</i> . Útil antes e após o tratamento	Pouco disponível	Indisponível
Teste de antígeno nas fezes	Identifica infecção ativa. Valor preditivo positivo e valor preditivo negativo excelentes, independente da prevalência de <i>H. pylori</i> . Útil antes e após o tratamento	Teste policlonal menos validado em comparação ao teste respiratório com ureia marcada. Teste monoclonal parece confiável antes e após o tratamento	Indisponível

Adaptado de: CHEY AND WONG, 2007; Disponibilidade no SUS: SIGTAP (<http://sigtap.datasus.gov.br/>, acessado em 24/02/2014)

Tratamento

O Consenso brasileiro recomenda como primeira linha de tratamento da infecção por *H. pylori* a associação de um inibidor de bomba de prótons (em dose padrão) à claritromicina 0,5 g e à amoxicilina 1,0 g (Terapia Tripla) administrados duas vezes ao dia por 07 dias. No Brasil, esse regime terapêutico rende taxa de

erradicação de 80%^{5,11}. Segundo o consenso europeu, no caso de alergia a amoxicilina pode ser trocada por metronidazol¹². Segundo o Consenso americano, no caso de intolerância ao omeprazol, este pode ser trocado por ranitidina em dose padrão¹. A duração do tratamento pode ser de até 14 dias como apontado por revisão Cochrane atualizada em 2012¹³ que revelou que prolongar o tratamento com Terapia Tripla de 7 para 10 dias e de 10 para 14 dias foi associado à uma taxa de erradicação mais elevada.

Esquema terapêutico para adultos
Omeprazol 20 mg + claritromicina 500 mg + amoxicilina 1000 mg, duas vezes ao dia
Ou
Omeprazol 20 mg + claritromicina 500 mg + metronidazol 500 mg, duas vezes ao dia
Tempo de tratamento
7 a 14 dias
No caso de intolerância ao omeprazol, ranitidina pode ser utilizada

A **claritromicina** é um antibiótico do grupo dos macrolídeos que se liga à subunidade específica de ribossomos de organismos suscetíveis, inibindo a síntese de proteínas dependente de RNA pela bactéria^{14, 15}. A **amoxicilina** é um antibiótico semissintético da classe dos antibióticos beta-lactâmicos que inibe a biossíntese do mucopolipeptídeo da parede celular^{14, 16}. O **metronidazol** é um antimicrobiano da família dos nitro-5-imidazóis, que apresenta espectro de atividade antimicrobiana que abrange exclusivamente microorganismos anaeróbios. Seu mecanismo de ação completo não foi totalmente elucidado, mas parece envolver uma reação de redução que priva o microrganismo de substratos essenciais^{14, 17}. A Terapia Tripla com amoxicilina ou metronidazol parecem render mesmas taxas de erradicação^{18, 19}.

O **omeprazol** é um inibidor da bomba de prótons seletivo e irreversível. Ele suprime a secreção de ácido gástrico por inibição específica da hidrogênio- potássio adenosina trifosfatase, sistema enzimático encontrado na superfície das células parietais secretoras. O efeito inibitório é relacionado com a dose. O omeprazol inibe tanto a secreção basal quanto a estimulada de ácido independentemente do tipo de estímulo^{14, 20}. Na Terapia Tripla, ele age sinergicamente à claritromicina e amoxicilina ao elevar o pH gástrico²¹. O omeprazol também apresenta atividade antimicrobiana *in vitro* e *in vivo* contra *H. pylori*, por inibição seletiva da *H. pylori* urease, que é necessária para a colonização gástrica²²⁻²⁷.

A **ranitidina** é um antagonista do receptor de histamina II, agindo como antissecretor de ácido gástrico^{14, 28}. Uma metanálise de 11 estudos revelou que, apesar de não possuir atividade antimicrobiana intrínseca, a Terapia Tripla com ranitidina rendeu os mesmos resultados que a Terapia Tripla com inibidor da bomba de prótons. O estudo sugere que a isso se deve ao fato de que o efeito antissecretor é o mais importante papel dessas drogas na terapia para erradicação do *H. pylori*²⁹.

Monitorização

Os mais importantes fatores preditores de falha de tratamento são o não cumprimento do regime medicamentoso e a resistência bacteriana. É muito importante que os profissionais da saúde enfatizem a necessidade da administração dos medicamentos nos horários corretos, sem faltas e a necessidade de se fazer o tratamento até o final. Os pacientes também devem ser informados quanto aos principais eventos adversos. Eventos adversos leves são muito comuns, e eventos graves podem ocorrer em 5-20% dos pacientes ¹ (Quadro 2). Informações específicas sobre interações medicamentosas, reações adversas e aspectos farmacocinéticos podem ser encontradas no Formulário Terapêutico Estadual ³⁰.

Quadro 2. Reações adversas comuns e reações adversas sérias dos medicamentos amoxicilina, claritromicina, metronidazol, omeprazol e ranitidina. *Continua*

Reações adversas comuns	Reações adversas sérias
Amoxicilina	
Dermatológicos: <i>Rash</i> cutâneo Gastrointestinal: Diarreia, náusea, vômitos Neurológicos: cefaleia Sistema reprodutivo: Vulvovaginite fúngica	Dermatológicos: Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica Gastrointestinal: Diarreia por <i>Clostridium difficile</i> Imunológicos: Anafilaxia, hipersensibilidade
Claritromicina	
Gastrointestinais: dor abdominal, diarreia, alteração do paladar, indigestão, náusea e vômitos Neurológicos: Cefaleia	Cardiovascular: Síndrome do QT longo Dermatológicos: Púrpura Henoch-Schönlein, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica
Metronidazol	
Gastrointestinais: Desconforto abdominal, alteração no paladar (gosto metálico), diarreia, náusea Imunológico: Reação de Jarisch Herxheimer Neurológico: Tontura Sistema reprodutivo: Candidíase genital, corrimento vaginal, irritação vaginal, vaginite	Efeitos adversos graves: Dermatológicos: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica Hematológico: leucopenia Neurológicos: meningite asséptica, encefalopatia, neuropatia periférica, convulsões Oftálmico: Transtorno do nervo óptico Otológico: Ototoxicidade Renal: Síndrome hemolítico-urêmica
Omeprazol	
Gastrointestinais: Dor abdominal, diarreia, flatulência, náusea, vômito Neurológico: cefaleia	Dermatológicos: eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica Gastrointestinais: Diarreia por <i>Clostridium difficile</i> , pancreatite Hematológicos: Agranulocitose, anemia hemolítica Hepatológicos: Encefalopatia hepática, necrose hepática, falência hepática Imunológico: Anafilaxia Musculoesquelético: Fratura óssea, fratura de bacia, rabdomiólise Renais: Nefrite intersticial aguda

Fonte: MICROMEDEX ¹⁴

Quadro 2. Reações adversas comuns e reações adversas sérias dos medicamentos amoxicilina, claritromicina, metronidazol, omeprazol e ranitidina. *Continuação*

Ranitidina	
Gastrointestinais: Dor abdominal, constipação, diarreia Neurológico: cefaleia	Cardiovascular: Bradiarritmia Dermatológicos: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica Gastrointestinal: Pancreatite Hematológicos: Agranulocitose, anemia aplásica, pancitopenia, trombocitopenia Hepáticos: Hepatite, falência hepática, teste hepáticos anormais

Fonte: MICROMEDEX¹⁴

Segundo o Consenso brasileiro e europeu, a confirmação da erradicação do *H. pylori* deve ser feita no mínimo quatro semanas após o término do tratamento, por meio do teste respiratório com ureia marcada com C¹³, e no caso de indisponibilidade, o teste de antígeno nas fezes^{5, 12}. No caso da indisponibilidade de ambos pode ser utilizada a endoscopia com biópsia para teste histológico e o teste da urease. O controle da erradicação deve ser feito nos pacientes com úlcera gastroduodenal, linfoma MALT gástrico, após ressecção precoce do câncer e nos pacientes com persistência dos sintomas nos quais se adotou a estratégia de “testar e tratar” (não foi feita endoscopia). Sempre que possível o controle deve ser feito em todos os pacientes⁵.

Retratamento

No caso de falha terapêutica, o Consenso brasileiro recomenda outras opções⁵. Dentre elas a seguinte é disponibilizada pelo SUS:

Esquema terapêutico para adultos
Omeprazol 20 mg + claritromicina 500 mg + amoxicilina 1000 mg, + metronidazol 500 mg duas vezes ao dia
Tempo de tratamento 10 a 14 dias
Importante: Repetir tratamento com claritromicina deve ser evitado, a menos que o antibiograma esteja disponível.

Os esquemas mostrados no Quadro 3 são opções possíveis, entretanto, a levofloxacina, a furazolidona e o subcitrato de bismuto coloidal não estão listados na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) de 2008³¹ e carecem de avaliações para incorporação pelo SUS conforme determinado pela Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011³².

Quadro 3. Opções de retratamento para erradicação de *H. pylori*

Opção	Esquema terapêutico	Duração
1	Omeprazol 20 mg (2x/dia) + levofloxacina 500 mg (1x/dia) + amoxicilina 1.000 mg (2x/dia)	10 dias
2	Omeprazol 20 mg (2x/dia) + levofloxacina 250 mg (2x/dia) + furazolidona 200 mg (2x/dia)	sete dias
3	Omeprazol 20 mg (2x/dia) + amoxicilina 1.000 mg (ou doxicilina 100 mg) (2x/dia) + furazolidona 200 mg + subcitrato de bismuto coloidal 240 mg (2x/dia)	10-14 dias

Conclusões

A relação direta entre infecção por *H. pylori* e o desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico ressalta a importância do tratamento. A taxa de erradicação com a Terapia Tripla é elevada, de 80%, entretanto é fundamental que todo o paciente seja orientado sobre a importância de cumprir o esquema terapêutico como prescrito e do início ao fim para evitar a ocorrência de resistência bacteriana. Dessa forma, o envolvimento de profissionais de saúde capacitados a orientar sobre as doenças e sobre as possíveis reações adversas ao tratamento é fundamental.

Referências

- 1 CHEY, W. D.; WONG, B. C. Y. American College of Gastroenterology Guideline on the Management of *Helicobacter pylori* Infection. **Am J Gastroenterol**. v. 102, p. 1808-1825, 2007
- 2 PARENTE, J. M. L.; PARENTE, M. P. P. D. P. Contexto epidemiológico atual da infecção por *Helicobacter pylori*. **Gastroenterol Endosc Dig**. v. 29, n. 3, p. 86-89, 2010
- 3 BROWN, L. M. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. **Epidemiol Rev**. v. 22, n. 2, p. 283-297, 2000
- 4 International Agency for Research on Cancer – World Health Organization. **List of classifications by Group**. 2014. Disponível em: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>. Acesso em: 8 de março de 2014
- 5 COELHO, L. G.; MAGUINILK, I.; ZATERKA, S.; PARENTE, J. M.; PASSOS, M. C. F.; MORAES-FILHO J. P. P. 3rd Brazilian Consensus on *Helicobacter pylori*. **Arq Gastroenterol**. v. 50, n. 2, p. 110-110, 2013
- 6 PEEK JR, R. M. and BLASER, M. J. *Helicobacter Pylori* and Gastrointestinal Tract Adenocarcinomas. **Nat Rev Cancer**. v. 2, n. 1, p. 28–37, 2002
- 7 FORMAN, D.; BURLEY V. J. Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. **Best Pract Res Cl Ga**. V. 20, n. 4, p. 633-649, 2006
- 8 DROSSMAN, D. A.; DUMITRASCU, D. L. Rome III: New Standard for Functional Gastrointestinal Disorders. **J Gastrointestin Liver Dis**. v. 15, n. 3, p. 237-241, 2006
- 9 AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR, ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA (Org). **Primeiras diretrizes clínicas na saúde suplementar – versão preliminar**. Rio de Janeiro: ANS, 2009. p. 273. Dispepsia Funcional e *Helicobacter Pylori*. p. 29-41
- 10 COELHO, L. G. V.; ZATERKA, S. II Consenso Brasileiro sobre *Helicobacter pylori*. **Arq. Gastroenterol**. v. 42, n. 2, 2005
- 11 SUZUKI, H.; NISHIZAWA, T.; TOSHIFUMI HIBI, T. *Helicobacter pylori* eradication therapy. **Future Microbiol**. v. 5, n. 4, p.639–648, 2010
- 12 MALFERTHEINER, P.; MEGRAUD F.; O’MORAIN, C. A.; ATHERTON, J.; AXON, A. T. R.; BAZZOLI, F. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. **Gut**. v. 61, p. 646 – 664, 2012
- 13 YUAN, Y.; FORD, A. C.; KHAN, K. J.; GISBERT, J. P.; FORMAN, D.; LEONTIADIS, G. I.; TSE, F.; CALVET, X.; FALLONE, C.; FISCHBACH, L.; ODERDA, G.; BAZZOLI, F.; MOAYYEDI, P. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. v. 12. art. no.: CD008337. DOI: 10.1002/14651858.CD008337.pub2, 2013
- 14 KLASCO, R.K. (Ed.) DRUGDEX System [database on the Internet]. Greenwood Village (Colorado): Thompson MICROMEDEX; 1974-2014 Disponível em: <http://www.periodicos.capes.gov.br>. Acesso em: 27de fevereiro de 2014

- 15 CLARITROMICINA. Miriam Onoda Fujisawa. Medley Indústria Farmacêutica Ltda., Campinas, São Paulo, Brasil. Bula de medicamento. Disponível em: http://www.medley.com.br/portal/src/genericos_medley.asp. Acesso em: 14 de março de 2014
- 16 AMOXIL®: amoxicilina. Edinilson da Silva Oliveira. GlaxoSmithKline Brasil Ltda., Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil. Bula de medicamento. Disponível em: <http://www.gsk.com.br/produtos-prescricao.asp>. Acesso em: 14 de março de 2014
- 17 FLAGYL: metronidazol. Antonia A. Oliveira. Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda., São Paulo, São Paulo, Brasil. Bula de medicamento. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em: 14 de março de 2014
- 18 LIND, T.; VAN ZANTEN, S. V.; UNGE, P.; SPILLER, R.; BAYERDORFFER, E.; O'MORAIN, C.; BARDHAN, K. D.; BRADETTE, M.; CHIBA, N.; WRANGSTADH, M.; CEDERBERG, C. AND LDSTROM J-P. Eradication of Helicobacter pylori Using One-week Triple Therapies Combining Omeprazole with Two Antimicrobials: The MACH I Study. **Helicobacter**. v. 1, n. 3, p. 138-144, 1996
- 19 BOCHENEK, W. J.; PETERS, S.; FRAGA, P. D.; WANG, W.; MACK, M. E.; OSATO, M. S.; EL-ZIMAITY, H. M. T.; DAVIS, K. D.; AND GRAHAM, D. Y. Eradication of Helicobacter pylori by 7-Day Triple-Therapy Regimens Combining Pantoprazole with Clarithromycin, Metronidazole, or Amoxicillin in Patients with Peptic Ulcer Disease: Results of Two Double-Blind, Randomized Studies. **Helicobacter**. v. 8, n. 6, p. 626-642, 2003
- 20 LOSEC MUPS®: omeprazol magnésico. Daniela M. Castanho. AstraZeneca do Brasil Ltda., Cotia, São Paulo, Brasil. Bula de medicamento. Disponível em: www.astrazeneca.com.br/azws006/upload/home/bulas/losecmups.doc. Acesso em: 14 de março de 2014
- 21 LIND, T.; MÉGRAUD, F.; UNGE, P.; BAYERDÖRFFER, E.; O'MORAIN, C.; SPILLER, R. The MACH2 study: Role of omeprazole in eradication of Helicobacter pylori with 1-week triple therapies. **Gastroenterology**. v. 116, n. 2, p. 248–253, 1999
- 22 NAGATA, K.; SATOH, H.; IWAHI, T.; SHIMOYAMA, T.; TAMURA, T. Potent inhibitory action of the gastric proton pump inhibitor lansoprazole against urease activity of Helicobacter pylori: unique action selective for H. pylori cells. **Antimicrob Agents Chemother**. v. 37, n. 4, p.769-74, 1993
- 23 KUMIKO NAGATA, K.; SATOH, H.; IWAHI, T.; SHIMOYAMA, T.; and TAMURA, T. Potent Inhibitory Action of the Gastric Proton Pump Inhibitor Lansoprazole against Urease Activity of Helicobacterpylori: Unique Action Selective for H. pyloni Cells. **Antimicrob Agents Chemother**. v. 37, n. 4, p. 769-774, 1993
- 24 MCGOWAN, C. C.; COVER, T. L.; BLASER, M. J. The proton pump inhibitor omeprazole inhibits acid survival of Helicobacter pylori by a urease-independent mechanism. **Gastroenterology**, v. 107, n. 5, p. 1572, 1994
- 25 STOSCHUS, B.; DOMÍNGUEZ-MUÑOZ, J. E.; KALHORI, N.; SAUERBRUCH, T.; MALFERTHEINER, P. Effect of omeprazole on Helicobacter pylori urease activity in vivo. **Eur J Gastroenterol Hepatol**. v. 8, n. 8, p. 811-3, 1996
- 26 PETERSON, W. L. The role of antisecretory drugs in the treatment of Helicobacter pylori infection. **Aliment Pharmacol Ther**. v. 11, supl. 1, p. 21-25, 1997
- 27 MIRSHAHI, F.; FOWLER, G.; PATEL, A.; SHAW, G. Omeprazole may exert both a bacteriostatic and a bacteriocidal effect on the growth of Helicobacter pylori (NCTC 11637) in vitro by inhibiting bacterial urease activity. **J Clin Pathol**. v. 51, p. 220-224, 1998
- 28 ANTAK®: cloridrato de ranitidina. Edinilson da Silva Oliveira. GlaxoSmithKline Brasil Ltda., Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil. Bula de medicamento. Disponível em: <http://www.gsk.com.br/produtos-prescricao.asp>
- 29 GRAHAM, D. Y.; HAMMOUD, F.; EL-ZIMAITY, H. M. T.; KIM, J. G.; OSATO, M. S. and EL-SERAG, H.B. Meta-analysis: proton pump inhibitor or H2-receptor antagonist for Helicobacter pylori eradication. **Aliment Pharmacol Ther**. v. 17, p. 1229–1236, 2003
- 30 MINAS GERAIS. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Secretário de Estado de Saúde de Minas Gerais. Superintendência de Assistência Farmacêutica. Formulário Terapêutico Estadual – Medicamentos para Atenção Primária. Belo Horizonte: Secretaria de Estado de Saúde de Minas, 2009

- 31 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – Rename**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008.
- 32 BRASIL. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/>. Acesso em 17 de março de 2014