

ALESSANDRO LISBOA DA SILVA

**TRATAMENTO DA INFECÇÃO POR *Helicobacter pylori*:
ESTUDO DE UMA COORTE DE PACIENTES DA ZONA DA MATA DE
MINAS GERAIS, UTILIZANDO TÉCNICAS DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

VIÇOSA
MINAS GERAIS – BRASIL
2018

**Ficha catalográfica preparada pela Biblioteca Central da Universidade
Federal de Viçosa - Câmpus Viçosa**

T

S586t
2018

Silva, Alessandro Lisboa da, 1978-
Tratamento da infecção por *Helicobacter pylori* : estudo de
uma coorte de pacientes da Zona da Mata de Minas Gerais,
utilizando técnicas de inteligência artificial / Alessandro Lisboa
da Silva. – Viçosa, MG, 2018.
xv, 95 f. : il. (algumas color.) ; 29 cm.

Inclui anexos.

Orientador: Andréia Patrícia Gomes.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.

Inclui bibliografia.

1. *Helicobacter pylori*. 2. Epidemiologia - Brasil.
3. Terapêutica. 4. Estômago - Infecções. I. Universidade Federal
de Viçosa. Departamento de Medicina e Enfermagem. Programa
de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. II. Título.

CDD 22. ed. 616.33014

ALESSANDRO LISBOA DA SILVA

**TRATAMENTO DA INFECÇÃO POR *Helicobacter pylori*:
ESTUDO DE UMA COORTE DE PACIENTES DA ZONA DA MATA DE
MINAS GERAIS, UTILIZANDO TÉCNICAS DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 18 de junho de 2018.



Eugênio da Silva



Tiago Ricardo Moreira
(Coorientador)



Andréia Patrícia Gomes
(Orientadora)

*Somos a resultante do que aprendemos.
E diante de tantos professores valorosos e interessantes, não tive muito mais a
fazer que permanecer de olhos abertos, com os ouvidos atentos e o espírito
disponível.
Sou grato particularmente a Santa, que me ensinou a ler; a Márcio Ibrahim, que
além de me permitir caminhar, foi meu primeiro modelo na medicina; a Lúcia
Foscarini, que me ensinou que a coisa mais importante da medicina é o destino
do paciente; a Renato Dani e a José Mauro Messias Franco, que me
capturaram para a Gastroenterologia.
Mas se alguma escala de precedência é necessária ou se uma dedicatória se
torna obrigatória, resta-me então dedicar esta obra aos professores da minha
vida, começando pelos primeiros. Meu pai e minha mãe.*

“A ciência é o querer adaptar o menor sonho ao maior”
Fernando Pessoa

AGRADECIMENTOS

Sou grato às muitas pessoas que me ampararam, me aconselharam e me corrigiram durante a execução deste trabalho, com destaque para as aqui citadas.

À Andréia, minha orientadora, generosa por permitir que eu desenvolvesse este trabalho com liberdade, mas ao mesmo tempo firme, mantendo-me dentro dos preceitos do bom método científico.

Ao Rodrigo e ao Daniel, pela valiosa contribuição na construção da análise por mineração de dados e pela revisão crítica e cuidadosa deste texto.

Ao Paulo, pelas valiosas orientações nas fases iniciais deste projeto.

À Brunnella e ao Tiago, que me forneceram em seus cursos as ferramentas para que eu mesmo pudesse fazer as análises estatísticas previstas no projeto.

Ao João e ao Henrique, acadêmicos de iniciação científica, pelo compromisso e pela diligência na execução das tarefas de laboratório.

À Catarina, por abrir meus olhos e induzir o abandono de um projeto anterior muito bonito, mas inviável dentro da estrutura da UFV, a tempo que eu pudesse construir e desenvolver o presente projeto.

À Lidiane, Eliane e Josiane, minhas secretárias, que durante dois anos sofreram com os pacientes enfurecidos, exigindo vagas no consultório, fechadas por causa das demandas do mestrado.

À Flávia, por me aconselhar a manter as coisas simples e compatíveis com a realidade do pesquisador no Brasil e por me ajudar a manter o foco nos momentos de desorientação.

Aos colegas e à direção do Departamento de Medicina e Enfermagem, pelo apoio e pela oportunidade de cursar o mestrado.

À Universidade Federal de Viçosa, pela oportunidade de prosseguir na minha educação, mantendo o conforto de estar sempre em casa.

À minha família, meu esteio de tudo, que me apoia e me encoraja em todos os momentos.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	vii
LISTA DE FIGURAS.....	x
LISTA DE SIGLAS.....	xi
RESUMO.....	xii
ABSTRACT.....	xiv
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL E TÉCNICAS DE MINERAÇÃO DE DADOS ..	10
3. OBJETIVOS.....	16
3.1. Objetivo geral	16
3.2. Objetivos específicos.....	16
4. MÉTODO.....	17
4.1. Aspectos éticos.....	17
4.2. Desenho	18
4.3. Local do estudo	18
4.4. Critérios de inclusão e exclusão	19
4.5. Extração dos dados	20
4.6. Variáveis de estudo	21
4.7. Procedimentos estatísticos	22
4.8. Procedimentos de mineração de dados	24
5. RESULTADOS.....	25
5.1. Características gerais das amostras	25
5.2. Efetividade de esquemas de primeiro tratamento	27
5.3. Efetividade de esquemas de segundo tratamento	30
5.4. Efetividade de esquemas de terceiro tratamento	32
5.5. Análise univariada	33
5.5.1. Idade vs efetividade dos tratamentos para erradicação de <i>Helicobacter pylori</i>	34
5.5.2. Sexo vs efetividade dos tratamentos para erradicação de <i>Helicobacter pylori</i>	35
5.5.3. Escolaridade vs efetividade dos tratamentos para erradicação de <i>Helicobacter pylori</i>	37
5.5.4. Estado civil vs efetividade dos tratamentos para erradicação de <i>Helicobacter pylori</i>	38

5.5.5. Naturalidade vs efetividade dos esquemas para erradicação de <i>Helicobacter pylori</i>	41
5.5.6. Local de residência vs Efetividade dos esquemas para erradicação de <i>Helicobacter pylori</i>	43
5.5.7. Profissão vs efetividade dos esquemas para erradicação de <i>Helicobacter pylori</i>	44
5.6. Análise multivariada.....	47
5.6.1. Arquivo Manuscrito	47
5.6.2. Arquivo “RMD Clinic”	48
5.7. Análises realizadas utilizando algoritmos de aprendizado de máquina ..	49
5.7.1. Primeira análise: dados socioeconômicos	50
5.7.2. Segunda análise: baseada no primeiro tratamento	52
5.7.3. Terceira análise: baseada no segundo tratamento	53
5.7.4. Quarta análise: baseada no terceiro tratamento	54
6. DISCUSSÃO.....	56
7. CONCLUSÕES.....	65
REFERÊNCIAS	67
ANEXO A – PRODUTO	74
ANEXO B – ARTIGO SUBMETIDO	77
ANEXO C – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO	95

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estudos brasileiros sobre primeiro tratamento para erradicação de <i>Helicobacter pylori</i>	5
Tabela 2 – Estudos brasileiros sobre primeiro tratamento para erradicação de <i>Helicobacter pylori</i>	8
Tabela 3 – Municípios integrantes do Consórcio Intermunicipal de Saúde da Microrregião de Viçosa (CISMIV)	19
Tabela 4 – Variáveis independentes envolvidas no estudo	22
Tabela 5 – Motivos de exclusão da pesquisa (coorte “RMD Clinic”)	25
Tabela 6 – Características gerais das coortes "Arquivo Manuscrito" e "RMD Clinic"	26
Tabela 7 – Resultados de primeiro tratamento para erradicação de <i>Helicobacter pylori</i> : esquemas de sete dias contendo amoxicilina, claritromicina e IBP (comparações dentro das linhas)	29
Tabela 8 – Efetividade dos esquemas tríplexes contendo amoxicilina e claritromicina conforme escolha de IBP: análise das duas coortes combinadas	30
Tabela 9 – Esquemas terapêuticos com 10 dias de duração para segunda tentativa de erradicação de <i>Helicobacter pylori</i> : análise de frequências	31
Tabela 10 – Efetividade dos esquemas de segundo tratamento para erradicação de <i>Helicobacter pylori</i> : comparação entre as coortes “Arquivo Manuscrito” e “RMD Clinic”	32
Tabela 11 – Efetividade dos esquemas de terceiro tratamento para erradicação de <i>Helicobacter pylori</i>	33
Tabela 12 – Efetividade dos tratamentos de erradicação de <i>Helicobacter pylori</i> conforme idade	34
Tabela 13 – Sexo vs efetividade dos tratamentos para erradicação de <i>Helicobacter pylori</i> : dados referentes à coorte “Arquivo Manuscrito”	36
Tabela 14 – Sexo vs efetividade dos tratamentos para erradicação de <i>Helicobacter pylori</i> : dados referentes à coorte “RMD Clinic”	36
Tabela 15 – Sexo vs efetividade dos tratamentos para erradicação de <i>Helicobacter pylori</i> : dados referentes às coortes "Arquivo Manuscrito" e "RMD Clinic" combinadas	37
Tabela 16 – Escolaridade vs efetividade dos tratamentos de erradicação de <i>Helicobacter pylori</i>	39

Tabela 17 – Efetividade do primeiro tratamento para erradicação de <i>Helicobacter pylori</i> , conforme estado civil: dados da coorte “RMD Clinic”	40
Tabela 18 – Efetividade do primeiro tratamento para erradicação de <i>Helicobacter pylori</i> , conforme estado civil: dados da coorte “RMD Clinic”	40
Tabela 19 – Efetividade do segundo tratamento para erradicação de <i>Helicobacter pylori</i> , conforme estado civil: análise com fusão das categorias "solteiros" e “viúvos” (dados da coorte “RMD Clinic”: resultados obtidos com regressão logística)	40
Tabela 20 – Efetividade do terceiro tratamento para erradicação de <i>Helicobacter pylori</i> , conforme estado civil: dados da coorte "RMD Clinic"	41
Tabela 21 – Efetividade dos tratamentos para erradicação de <i>Helicobacter pylori</i> , conforme naturalidade	42
Tabela 22 – Efetividade dos tratamentos para erradicação de <i>Helicobacter pylori</i> , em função do local de residência do paciente: dados da coorte "Arquivo Manuscrito"	44
Tabela 23 – Efetividade dos tratamentos para erradicação de <i>Helicobacter pylori</i> , conforme profissão do paciente	46
Tabela 24 – Análise multivariada: chance de sucesso do primeiro tratamento, conforme idade e local de residência (coorte " Arquivo Manuscrito")	47
Tabela 25 – Análise multivariada: chance de falha do primeiro tratamento conforme idade, sexo, escolaridade, naturalidade, estado civil, plano de saúde e profissão (coorte "RMD Clinic")	48
Tabela 26 – Instâncias incluídas para aplicação de algoritmos de seleção de atributos	50
Tabela 27 – Predição de sucesso nos tratamentos para erradicação de <i>Helicobacter pylori</i> , a partir de variáveis socioeconômicas: análise por mineração de dados (T3: n=15; T2: n=59; T1: n=79)	51
Tabela 28 – Predição de sucesso no primeiro tratamento para erradicação de <i>Helicobacter pylori</i> , a partir de variáveis socioeconômicas: análise por mineração de dados. Atributos selecionados pelos algoritmos: "Profissão", "Esquema terapêutico prescrito no tratamento 1" e a classe de decisão (sucesso ou fracasso no tratamento 1)	53
Tabela 29 – Predição de sucesso no segundo tratamento para erradicação de <i>Helicobacter pylori</i> , a partir de variáveis socioeconômicas e tratamentos anteriormente prescritos: análise por mineração de dados. Atributos selecionados pelos algoritmos: "Esquema terapêutico prescrito no tratamento 1" e "Esquema terapêutico prescrito no tratamento 2"	54
Tabela 30 – Predição de sucesso no terceiro tratamento para erradicação de <i>Helicobacter pylori</i> , a partir de variáveis socioeconômicas e dos tratamentos	

anteriormente prescritos: análise por mineração de dados. Atributos selecionados pelos algoritmos: “Esquema terapêutico prescrito no tratamento 1”, “Esquema terapêutico prescrito no tratamento 2” e “Esquema terapêutico prescrito no tratamento 3”55

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Produto: frente (páginas 5, 6 e 1 sequencialmente).	75
Figura 2 – Produto: verso (páginas 2, 3 e 4 sequencialmente).	76
Figura 3 – Comprovante de submissão do artigo à Revista GED - Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva.	95

LISTA DE SIGLAS

- AMB – Associação Médica Brasileira.
- CDC – *Center for Disease Control*.
- CEP-UFV – Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa.
- CISMIV – Consórcio Intermunicipal de Saúde da Microrregião de Viçosa.
- EDA – Endoscopia Digestiva Alta.
- FBG – Federação Brasileira de Gastroenterologia.
- IBP – Inibidor de Bomba de Prótons.
- IC 95% – Intervalo de confiança de 95%.
- ITT – Análise por Intenção de Tratamento.
- KDD – Descoberta do conhecimento em base de dados.
- kNN – k vizinhos mais próximos.
- MALT – Tecido linfoide associado a mucosa.
- MLP – *Multilayer Perceptron*.
- NNT – Número Necessário para Tratar.
- OR – *Odds Ratio*.
- PCR – Reação em cadeia da polimerase.
- PP – Análise por protocolo.
- RMD Clinic® – Registros Médicos Digitais.
- ROC – *Receiver Operating Characteristic*.
- RR – Risco Relativo.
- SMO – *Sequential Minimal Optimization*.
- SVM – Máquina de Vetor de Suporte.
- TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
- WEKA – *Waikato Environment for Knowledge Analysis*.

RESUMO

LISBOA DA SILVA, Alessandro, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, junho de 2018. **Tratamento da infecção por *Helicobacter pylori*: estudo de uma coorte de pacientes da Zona da Mata de Minas Gerais, utilizando técnicas de inteligência artificial.** Orientadora: Andréia Patrícia Gomes. Coorientadores: Rodrigo Siqueira Batista, Paulo Sérgio Balbino Miguel e Tiago Ricardo Moreira.

A infecção gástrica pelo *Helicobacter pylori* afeta até 50% da população mundial e está fortemente associada à doença ulcerosa péptica e ao câncer gástrico. Já existe evidência de que a terapia de erradicação desse patógeno diminua a incidência dessas duas doenças. O segundo e o terceiro Consensos Brasileiros sobre *H. pylori* indicam a combinação de um inibidor de bomba de prótons (IBP) com amoxicilina e claritromicina como terapia de primeira escolha para o primeiro tratamento e a combinação de IBP com amoxicilina e levofloxacino como alternativa preferencial para o segundo tratamento, mas esses protocolos têm sido criticados pela diminuição recente de sua efetividade em vários pontos do globo. Como existem poucos dados sobre a efetividade dos esquemas de erradicação de *H. pylori* no Brasil, este estudo buscou por meio de análise de uma coorte retrospectiva composta de pacientes da zona da mata de Minas Gerais, descrever os tratamentos prescritos para erradicação de *H. pylori* com suas respectivas efetividades e suas correlações com características sociodemográficas. Foram analisados 5.010 prontuários, tendo sido encontrados 314 pacientes com informações completas sobre os tratamentos para erradicação de *H. pylori*, repartidos em dois períodos (2007 a 2011 e 2013 a 2016). Foram encontradas 264 prescrições de primeiros tratamentos para erradicação de *H. pylori*, com uso de IBP associado a amoxicilina e claritromicina por sete dias em 88,25% dos casos, com uma taxa de efetividade deste esquema de 54,07%. Não foram encontradas diferenças de efetividade conforme a escolha do IBP e entre os dois períodos analisados. Foram realizadas análises univariada e multivariada e por mineração de dados buscando correlacionar as variáveis idade, sexo, escolaridade, estado civil, naturalidade, local de residência e profissão com a efetividade dos primeiros e segundos tratamentos. Não foram encontradas associações consistentes entre a efetividade dos tratamentos e as

variáveis mencionadas. Os dados apresentados demonstraram que, nessa coorte, as taxas de efetividade dos esquemas recomendados pelos Consensos Brasileiros sobre *Helicobacter pylori* foram inferiores às anteriormente descritas pela literatura brasileira. Mais estudos são necessários para aprimoramento dos esquemas terapêuticos empregados, considerando inclusive a emergência da resistência antimicrobiana do *H. pylori*.

ABSTRACT

LISBOA DA SILVA, Alessandro, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, June, 2018. ***Helicobacter pylori* infection eradication: study of a cohort of patients in Minas Gerais inlands using artificial intelligence techniques.** Adviser: Andréia Patrícia Gomes. Co-advisers: Rodrigo Siqueira Batista, Paulo Sérgio Balbino Miguel and Tiago Ricardo Moreira.

Helicobacter pylori gastric infection affects almost 50% of the population worldwide. It is strongly associated to peptic ulcer disease and gastric cancer. There is evidence that *H. pylori* eradication reduces the incidence of both conditions. The second and third Brazilian Consensus on *H. pylori* indicate the combination of a proton pump inhibitor (PPI) with amoxicillin and clarithromycin as first line therapy for the first treatment and the combination of PPI with amoxicillin and levofloxacin as a preferred alternative for the second treatment. However, these protocols have been criticized recently because a decrease in their effectiveness has been observed worldwide. As we have little data on the *H. pylori* eradication therapy effectiveness in Brazil, this study has analyzed retrospectively a cohort composed by patients living in southeast Minas Gerais State, southeast Brazil, to describe the rate of *H. pylori* eradication and its correlation to sociodemographic characteristics. Five thousand and ten medical records were analyzed and 314 patients with complete information on *H. pylori* eradication therapy, from two periods (2007 to 2011 and 2013 to 2016), were included. Two hundred sixty-four prescriptions were found for first attempt to eradicate *H. pylori* with an effectivity rate of 54.07% for the scheme using PPIs associated with amoxicillin and clarithromycin for seven days. No statistical differences were observed about treatment effectiveness according to the choice of IBP and between the two analyzed periods. Univariate, multivariate and data mining analyses correlating age, gender, schooling, marital status, naturality, place of residence and profession with the effectiveness of the first and second treatments were performed. No correlations among these features were found. In this cohort, *H. pylori* eradication rate using the protocols recommended by the Brazilian consensus on *Helicobacter pylori* were inferior to those previously

described by Brazilian literature. More studies are needed to find the best protocols, considering the emerging *H. pylori* drug resistance.

1. INTRODUÇÃO

A infecção por *Helicobacter pylori* é extremamente comum na comunidade, com média de 50% da população mundial afetada (SUGANO et al., 2015; MALFERTHEINER et al., 2012; THUNG et al., 2016; ZAMANI et al., 2018), sendo mais alta a prevalência em regiões com piores condições socioeconômicas e sanitárias (THUNG et al., 2016). Ainda assim, ela é identificada em aproximadamente 25% dos indivíduos que habitam regiões mais desenvolvidas e de melhor padrão socioeconômico (ZAMANI et al., 2018).

O agente etiológico, *Helicobacter pylori*, é um bastonete Gram negativo quando visualizado à coloração diferencial de Gram; é produtor de urease e coloniza e infecta o epitélio gástrico causando doenças, tais como gastrite crônica, doença ulcerosa péptica e câncer gástrico (GRAHAM; DORE, 2016) (especificamente adenocarcinoma não relacionado ao cárdia e linfoma do MALT gástrico). Tal infecção também está relacionada à púrpura trombocitopênica imune, anemia ferropriva refratária e deficiência de vitamina B12 (THUNG et al., 2016).

A evolução dos consensos sobre *Helicobacter pylori*, principalmente as diversas edições do Consenso de Maastricht, tem se caracterizado por uma mudança progressiva de posição quanto à amplitude das indicações de erradicação desse agente. Inicialmente, era proposta a erradicação apenas em circunstâncias específicas e bem definidas: presente ou passado de doença ulcerosa péptica, passado de neoplasia gástrica (adenocarcinoma ou linfoma do MALT) tratada sem gastrectomia total, púrpura trombocitopênica imune, anemia ferropriva inexplicada e desejo do paciente (MALFERTHEINER et al., 2002, 2007 e 2012). Hoje, indica-se a terapia de erradicação para todos os casos de infecção gástrica pelo *Helicobacter pylori* diagnosticados (SUGANO et al., 2015; MALFERTHEINER et al., 2017).

Essa mudança de posição foi ancorada principalmente em estudos desenvolvidos majoritariamente na Ásia a respeito da influência da terapia de erradicação do *Helicobacter pylori* na incidência do adenocarcinoma gástrico. Na Metanálise Cochrane de 2015 (FORD et al., 2015), com inclusão de seis artigos, sendo cinco da Ásia e pelo menos três com baixo risco de bias, totalizando 6.497 participantes, foi demonstrado que o Risco Relativo (RR) para desenvolvimento

posterior de adenocarcinoma gástrico foi de 0,66 (IC95% 0,46 a 0,95, moderada qualidade de evidência) para aqueles submetidos a terapia de erradicação do *Helicobacter pylori* quando comparados ao placebo ou à ausência de tratamento. Numa segunda metanálise, publicada em 2016, com inclusão de 24 estudos (22 da Ásia, 1 da Colômbia e 1 da Finlândia), totalizando 48.064 indivíduos ou 340.255 pessoas-ano, foi encontrada uma incidência menor de câncer gástrico entre os submetidos previamente à terapia de erradicação de *Helicobacter pylori* do que entre aqueles não submetidos (razão de taxas de incidência agrupadas = 0.53; IC 95%: 0.44 a 0.64), com pouca heterogeneidade entre os estudos. Ainda que sejam esses dados eloquentes, a baixa representação de indivíduos ocidentais nas populações incluídas nesses trabalhos traz inquietação a respeito da licitude da generalização desses resultados para o mundo ocidental, o que deve permanecer até que resultados similares sejam consistentemente demonstrados na Europa e nas Américas.

A partir do Consenso de Kyoto foi implantada uma mudança importante na abordagem do paciente com dispepsia. Antes, o paciente dispéptico, sem alterações graves no exame endoscópico, era classificado como portador de dispepsia funcional, enquanto que os demais, portadores de doença ulcerosa péptica ou neoplasias do trato gastrointestinal superior, eram classificados como portadores de dispepsia orgânica (TALLEY; VAKIL; MOAYYEDI, 2005; TALLEY; FORD, 2015).

Ocorre que se sabe há muito tempo que existe um subgrupo de pacientes classificado como portadores de dispepsia funcional pelo critério acima descrito que apresenta melhora substancial dos seus sintomas após a erradicação bem-sucedida do *Helicobacter pylori* (MALFERTHEINER et al., 2007 e 2012). O estudo HEROES (MAZZOLENI et al., 2011), um ensaio randomizado, controlado e duplo cego realizado em Porto Alegre, RS, mostrou maior frequência de melhora sintomática de pacientes com dispepsia naqueles tratados para erradicar o *Helicobacter pylori* (49% vs 36,5%; $p = 0,01$; NNT = 8). Uma metanálise publicada em 2016 (DU et al., 2016), envolvendo 25 estudos e 5.555 pacientes, encontrou que a erradicação de *Helicobacter pylori* em pacientes dispépticos aumentava a chance de permanecer assintomático no longo prazo (RR = 1.24; 95%CI: 1.12-1.37, $p < 0.0001$), mas não no curto prazo (RR = 1.26; 95%CI: 0.83-1.92, $p = 0.27$).

A inovação trazida pelo Consenso de Kyoto (SUGANO et al., 2015), prontamente aceita na quarta revisão do Consenso de Roma (STANGHELLINI et al., 2016), que trata das desordens funcionais do aparelho digestivo, foi classificar esses pacientes que melhoravam com a erradicação do *Helicobacter pylori* em portadores de dispepsia relacionada a *H. pylori* e não mais como dispepsia funcional. Então, desde essa mudança no algoritmo de diagnóstico da dispepsia funcional e, considerando a oportunidade de diminuir a incidência de adenocarcinoma gástrico, o padrão de conduta adotado pela maioria dos consensos nacionais passou a ser a erradicação sistemática do *Helicobacter pylori* em todos os casos diagnosticados dessa infecção (SUGANO et al., 2015; MALFERTHEINER et al., 2017).

Contudo, erradicar o *Helicobacter pylori* não tem sido tarefa simples, com necessidade rotineira de ao menos um agente bloqueador da secreção ácida gástrica e dois ou três agentes antimicrobianos (MALFERTHEINER et al., 2002, 2007, 2012 e 2017).

O Segundo e o Terceiro Consensos Brasileiros sobre *Helicobacter pylori* (COELHO; ZATERKA, 2005; COELHO et al., 2013), publicados, respectivamente, em 2005 e 2013, colocam o esquema tríplice originalmente proposto no primeiro Consenso de Maastricht – um inibidor da bomba protônica IBP + amoxicilina ou metronidazol + claritromicina – como opção preferencial para a primeira tentativa de erradicação do *H. pylori* no país.

Entretanto, esse esquema, que originalmente possuía efetividade próxima de 90% na análise por intenção de tratar, tem sido recentemente criticado, principalmente pela redução de sua efetividade em vários pontos do globo. Hoje, esse esquema, de acordo com a quinta edição do Consenso de Maastricht (MALFERTHEINER et al., 2017), permanece como tratamento de primeira linha recomendado apenas onde a taxa de prevalência de resistência primária à claritromicina do *Helicobacter pylori* for inferior a 15% ou naquelas localidades onde existam estudos atestando sua efetividade na população local.

Essa preocupação é ainda maior, visto que o Consenso de Kyoto (SUGANO et al., 2015), anteriormente mencionado, propõe também uma mudança adicional de paradigma: são aceitáveis para tratamento empírico de erradicação do *H. pylori* apenas aqueles esquemas com taxa de efetividade superiores a 90%. Isto é particularmente importante, porque, até hoje, nenhum

esquema de tratamento empírico testado no Brasil apresentou os 90% de efetividade exigidos por esse novo paradigma (DANI et al., 1999; COELHO et al., 2003; SILVA et al., 2002 e 2015; FROTA et al., 2005; BERTOLI NETO et al., 2006; FELGA et al., 2010; EISIG et al., 2015).

Melhorar essa realidade implica, inicialmente, acumular informações a respeito da efetividade dos esquemas de tratamento prescritos para essa finalidade no país e a respeito do perfil de sensibilidade da bactéria *Helicobacter pylori* aos agentes antimicrobianos no território nacional. Os poucos estudos brasileiros sobre primeiro tratamento para erradicação de *Helicobacter pylori*, concentrados em grandes cidades, estão descritos na Tabela 1.

Até pouco tempo, avaliar o perfil de sensibilidade de *Helicobacter pylori* era uma tarefa consideravelmente complexa, posto que envolvia cultivar o patógeno, isolá-lo e determinar a concentração inibitória mínima para cada antimicrobiano de interesse por meio de diluição do ágar ou E-test. No entanto, o *Helicobacter pylori* é nutricionalmente exigente, requer atmosfera microaerofílica e apresenta crescimento fastigioso. Há necessidade de alocação do espécime coletado (geralmente biópsias gástricas) em meio de transporte específico, que deve ser transportado ao laboratório no menor prazo possível e em rede de frio. Além disso, meios de cultura seletivos e não seletivos enriquecidos com sangue ou outros suplementos são essenciais, além do controle rigoroso da composição da atmosfera (MÉGRAUD; LEHOURS, 2007; DENT; McNULTY, 1988; VEENENDAAL et al., 1993). Hoje, nenhum laboratório brasileiro executa rotineiramente cultura de tecido gástrico para isolamento de *Helicobacter pylori*.

Tabela 1 – Estudos brasileiros sobre primeiro tratamento para erradicação de *Helicobacter pylori*

AUTOR	LOCAL	PROSPECTIVO/ RETROSPECTIVO	POPULAÇÃO	N	ESQUEMA	TAXA DE SUCESSO	VERIFICAÇÃO
Dani et al. (1999)	Belo Horizonte, MG	Prospectivo	Adultos com úlcera duodenal	40	Omeprazol + Furazolidona + Claritromicina por 7 dias	PP 36/37 (97%) ITT 36/40 (90%)	EDA + Biópsias + Urease
Della Libera et al. (2001)	São Paulo, SP	Prospectivo	Adultos com úlcera duodenal ou dispepsia não ulcerosa	25	Omeprazol + Metronidazol + Claritromicina por 7 dias	PP 20/24 (83%) ITT 20/25 (80%)	EDA + Biópsias + Urease
Ecclissato et al. (2002)	Bragança Paulista, SP	Prospectivo	Pacientes com úlcera gastroduodenal	46	Lansoprazol + Amoxicilina + Claritromicina por 7 dias	27/46 (59%)	EDA + Biópsias + Urease
				46	Subcitrato de bismuto + Tetraciclina + Furazolidona por 7 dias	24/46 (52%)	
Coelho et al. (2003)	Belo Horizonte, MG	Prospectivo	Adultos parentes de primeiro grau de pacientes com câncer gástrico	40	Lansoprazol 30 mg + Claritromicina 500 mg + Furazolidona 400 mg MID por 7 dias	ITT 35/40 (87,5%)	Teste respiratório
				39	Lansoprazol 30 mg + Claritromicina 500 mg + Furazolidona 200 mg MID por 7 dias	ITT 24/39 (61,5%)	
Bellelis et al. (2004)	Santo André, SP	Retrospectivo	Adultos com úlcera péptica	117	Lansoprazol + Amoxicilina + Claritromicina por 7 dias	PP 80/94 (85,11%) ITT 80/117 (61,54%)	EDA + Biópsias + Urease ou teste respiratório
Coelho et al. (2004)	Belo Horizonte, MG	Prospectivo	Adultos com úlcera péptica	43	Pantoprazol + Amoxicilina + Claritromicina por 7 dias	PP 34/41 (82,9%) ITT 34/43 79,1%	Teste respiratório
	Porto Alegre, RS			28		PP 26/28 (92,3%) ITT 26/28 (92,3%)	

Continua...

Tabela 1, continuação

AUTOR	LOCAL	PROSPECTIVO/ RETROSPECTIVO	POPULAÇÃO	N	ESQUEMA	TAXA DE SUCESSO	VERIFICAÇÃO
Frota et al. (2005)	Fortaleza, CE	Prospectivo	Adultos com dispepsia não ulcerosa	52	Lansoprazol 30 mg + Amoxicilina 1 g por 7 dias + Azitromicina 500 mg MID por 3 dias	PP 14/49 (28,5%) ITT 14/52 (26,9%)	EDA + Biópsias + Urease
				52	Lansoprazol + Tetraciclina + Furazolidona por 7 dias	PP 45/49 (91,8%) ITT 46/52 (88,4%)	
Bertoli Neto et al. (2006)	Foz do Iguaçu, PR	Prospectivo	Paciente com e sem gastrectomia parcial por câncer gástrico	54	Lansoprazol + Amoxicilina + Claritromicina por 7 dias	PP 46/54 (85,18%)	EDA + Biópsias + Urease
Machado; Silva; Viriato (2008)	Santos, SP	Prospectivo	Crianças > 8 anos com sintomas dispépticos	36	Omeprazol + Tetraciclina + Furazolidona por 10 dias	PP 26/29 (89,6%) ITT 30/36 (83,3%)	EDA + Biópsias + Urease
Silva et al. (2008)	São Paulo, SP	Prospectivo	Pacientes com úlcera péptica	60	Omeprazol + Amoxicilina + Azitromicina por 6 dias	PP 23/56 (41%) ITT 23/60 (38%)	EDA + Biópsias + Urease
Felga et al. (2010)	São Paulo, SP	Prospectivo	Adultos com úlcera péptica	493	Omeprazol + Amoxicilina + Claritromicina por 7 dias	PP 410/462 (88,8%) ITT 410/493 (82,7%)	EDA + Biópsias + Urease
Navarro-Rodriguez et al. (2013)	São Paulo, SP	Prospectivo	Adultos com dispepsia ou úlcera péptica	107	Lansoprazol + Tetraciclina + Furazolidona com e sem probiótico associado	PP (87,5%) ITT (79,4%)	EDA + Biópsias + Urease e teste respiratório
Eisig et al. (2015)	São Paulo, SP	Prospectivo	Adultos com dispepsia	50	Lansoprazol + Amoxicilina + Claritromicina por 10 dias	PP 43/49 (87,8%) ITT 43/50 (86%)	EDA + Biópsias + Urease ou teste respiratório
				50	Lansoprazol + Amoxicilina por 5 dias seguido por Lansoprazol + Claritromicina + Tnidazol por 5 dias	PP 43/48 (89,6%) ITT 43/50 (86%)	
Silva et al. (2015)	São Paulo, SP	Prospectivo	Adultos com úlcera péptica	66	Lansoprazol + Amoxicilina + Levofloxacino por 7 dias	PP 48/65 (74%) ITT 48/66 (73%)	EDA + Biópsias + Urease e teste respiratório

Apenas mais recentemente foram desenvolvidas técnicas para determinação de resistência de *Helicobacter pylori* a antimicrobianos por meio de técnicas de biologia molecular. Até o momento, isso foi possível apenas para a claritromicina e o levofloxacino, para os quais o fenótipo resistente está relacionado a mutações pontuais e conhecidas (no caso da claritromicina, as mutações no DNA ribossomal A2142G, A2143G e A2142C; no caso do levofloxacino, mutações específicas no gene *gyr A*.) (MÉGRAUD et al., 2015; MARTINS et al., 2016; CAMBAU et al., 2009). Já existem no mercado kits com testes voltados para a detecção dos genótipos resistentes a esses dois agentes antimicrobianos, mas nenhum laboratório brasileiro os executa rotineiramente, ficando sua disponibilidade restrita a contextos de pesquisa.

Os raros estudos brasileiros sobre resistência de *Helicobacter pylori* a agentes antimicrobianos estão descritos na Tabela 2.

Pelos dados demonstrados, parece claro que existe uma tendência de estabilidade da efetividade dos esquemas prescritos para primeiro tratamento. Contudo é preciso ressaltar que quase todos os dados disponíveis são oriundos de grandes cidades e de centros vinculados a instituições de pesquisa. Para os serviços localizados nas menores cidades, a realidade é a da falta de dados. Além disso, nota-se uma tendência de incremento das taxas de resistência primária à claritromicina e ao levofloxacino, drogas muito importantes no primeiro e no segundo tratamento, respectivamente. Chama particular atenção o estudo multicêntrico de Sanches et al. (2016), que, com população investigada expressiva e envolvendo centros de todas as regiões brasileiras, descreve uma taxa de resistência à claritromicina já superior ao limiar além do qual o V Consenso de Maastricht recomenda o abandono dos esquemas tríplexes baseados em claritromicina (MALFERTHEINER et al., 2017).

Vive-se, então, na região de Viçosa, MG, uma situação de desconhecimento, dada a inexistência de estudos locais: não se sabe qual é a taxa de efetividade dos esquemas utilizados para erradicação de *H. pylori*, qual a prevalência da resistência antimicrobiana na região, e sequer sabe-se se são necessárias melhorias.

Tabela 2 – Estudos brasileiros sobre primeiro tratamento para erradicação de *Helicobacter pylori*

AUTOR	INSTITUIÇÃO	LOCAL	N	METODO	AMOXICILINA	CLARITROMICINA	LEVOFLOXACINO	METRONIDAZOL	TETRACICLINA
Salazar et al. (1996)	UNIRIO, Hospital Federal do Andaraí	Rio de Janeiro, RJ	40	E-test	-	-	-	72,5	-
Mendonça et al. (2000)	Universidade São Francisco	Bragança Paulista, SP	90	Diluição do ágar	29	7	-	42	7
Queiroz et al. (2002)	UFMG	Belo Horizonte, MG	202	Diluição do ágar	-	9,85	-	52,97	-
Eisig et al. (2003)	USP	São Paulo, SP	40	Difusão de disco	-	0	-	43	-
Garcia et al. (2010)	UNIFESP e USP	São Paulo, SP	217	E-test	4	27	-	13	0
Lins; Lima; Magalhães (2010)	UFPE	Recife, PE	114	PCR	-	16,5	-	-	-
Eisig et al. (2011)	USP	São Paulo, SP	54	Diluição do ágar	0	8	23	51	0
Suzuki et al. (2013)	FAMEMA e UFABC	Marília, SP	1137	PCR	-	2,46	-	-	-
Ogata; Gales; Kawakami (2014)	UNIFESP	São Paulo, SP	77	Diluição do ágar	10,4	19,5	-	40,2	0
Picoli et al. (2014)	UFRS	Porto Alegre, RS	342	E-test	1,9	11,1	5,5 ^a	-	-
Martins et al. (2016)	UFMG	Belo Horizonte, MG	72	PCR		12,5	11,1		
Sanches et al. (2016)	UFMG	Multicêntrico	490	PCR		16,9	13,5		

Anotado percentual de cepas resistentes.

^a = determinada resistência ao ciprofloxacino.

Estão, portanto, expostas às dúvidas que este trabalho pretende responder: quais os esquemas de tratamento para erradicação do *Helicobacter pylori* são mais utilizados na região? Qual a efetividade desses esquemas? Existe algum parâmetro clínico ou demográfico que identifique os pacientes com maior probabilidade de sucesso ou de fracasso do tratamento?

Essas indagações motivaram o desenvolvimento da presente pesquisa, a qual teve por escopo investigar o desenlace do tratamento para erradicação do *H. pylori*. Para isso será estudada uma coorte de pacientes com infecção – confirmada – pelo patógeno, utilizando-se, para as análises dos dados, métodos convencionais da Estatística – por exemplo: análise descritiva com determinação de frequências absolutas e relativas, médias ou medianas, com as respectivas medidas de dispersão; teste de X^2 ; teste exato de Fisher; regressão logística e outros – e técnicas de Inteligência Artificial, abrangendo a aprendizagem de máquina e a mineração de dados, estratégias de pesquisa que serão brevemente comentadas a seguir.

2. INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL E TÉCNICAS DE MINERAÇÃO DE DADOS

O uso de técnicas de mineração de dados tem o potencial de reconhecer, dentro do conjunto de dados, informações anteriormente ignoradas pela análise estatística clássica. Elas consistem na extração automatizada ou semiautomatizada de padrões a partir de um volume de dados muito grande (muito maior do que o que seria possível examinar manualmente a um custo razoável) por meio da aplicação de algoritmos específicos e empregando recursos computacionais adequadamente dimensionados (FAYYAD; PIATETSKY-SHAPIRO; SMYTH, 1996; CASTRO; FERRARI, 2016), mormente técnicas de Inteligência Artificial. Pode-se dizer que o vocábulo “mineração de dados”:

“[...] foi cunhado como alusão ao processo de mineração descrito anteriormente, uma vez que se explora uma base de dados (mina) usando algoritmos (ferramenta) adequados para obter conhecimento (minerais preciosos). Os dados são símbolos ou signos não estruturados, sem significado, como valores em uma tabela, e a informação está contida nas descrições, agregando significado e utilidade aos dados, como o valor da temperatura do ar. Por fim, o conhecimento é algo que permite uma tomada de decisão para a agregação de valor, então, por exemplo, saber, que vai chover no fim de semana pode influenciar sua decisão de viajar ou não para a praia” (CASTRO; FERRARI, 2016, p. 4).

A mineração de dados está inserida dentro de um processo mais amplo conhecido por *Knowledge Discovery in Databases* (KDD – numa tradução livre: descoberta do conhecimento a partir de bases de dados). Esse processo, que é complexo, interativo (o pesquisador precisa tomar decisões no transcórre do mesmo), iterativo (etapas anteriormente executadas podem ser refeitas quantas vezes for necessário) e bastante flexível, tem por objetivo a “identificação de novos padrões, modelos ou estruturas válidos, úteis e compreensíveis a partir de dados” (CASTRO; FERRARI, 2016).

O processo KDD, além da mineração de dados, envolve ainda outras etapas críticas para que as informações derivadas sejam válidas. Destaca-se aqui a fundamental importância do pré-processamento adequado da base de dados, onde vícios como dados faltantes, inconsistentes ou absurdos (sem correspondência com a realidade) podem ser tratados de modo a diminuir seus efeitos no resultado final do procedimento. Também é pertinente ressaltar que é durante esse pré-processamento que os dados podem ser modificados,

normalizados ou transformados para formatos aceitos pelos algoritmos de aprendizagem de máquina que se pretende empregar (FERNANDES, 2017; FAYYAD; PITATETSKY-SHAPIRO; SMYTH, 1996; CASTRO; FERRARI, 2016).

A mineração de dados também envolve conceitos referentes à aprendizagem de máquina. Essa diz respeito a algoritmos (que são conjuntos de instruções que a máquina deve obedecer) por meio dos quais um sistema computacional consegue aprimorar sua performance por meio da exposição aos exemplos (FAYYAD; PITATETSKY-SHAPIRO; SMYTH, 1996; CASTRO; FERRARI, 2016). Essa aprendizagem pode ser supervisionada (quando o rótulo da instância ou alvo ou o desfecho são predefinidos pelo usuário) ou não supervisionada (quando nem o rótulo, nem o alvo ou nem o desfecho são predefinidos, devendo a máquina encontrar dentro do conjunto de dados um padrão, ou grupos de observações que se assemelhem de acordo com algum critério) (FAYYAD; PITATETSKY-SHAPIRO; SMYTH, 1996; DEO, 2015).

Para esse aprimoramento de performance existir, deve haver algum treinamento da máquina. Em um contexto de aprendizagem supervisionada, ele é realizado separando-se uma fração do conjunto de dados para os quais os desfechos sejam conhecidos para servir como coorte de treinamento. Após sucessivas passagens pelo algoritmo, os modelos criados pela máquina vão se ajustando até que aqueles que melhor descrevam os fenômenos de interesse sejam identificados (FAYYAD; PITATETSKY-SHAPIRO; SMYTH, 1996; DEO, 2015).

Em um contexto de aprendizado não supervisionado, esse processo é mais trabalhoso, principalmente porque inicialmente temos apenas uma descrição dos casos e o reconhecimento dos *clusters* (agrupamento de instâncias com características similares), devendo a seleção dos desfechos ser realizada posteriormente considerando esses *clusters* identificados e tendo em perspectiva as necessidades da pesquisa (DEO, 2015).

A validação do modelo encontrado pode ser realizada por vários métodos, sendo comum o emprego da validação cruzada em k-partes. Nesse processo, um conjunto de dados conhecido (instâncias que têm o rótulo conhecido) é dividida em k subconjuntos de tamanhos aproximadamente iguais e com distribuição das instâncias idealmente gerada por mecanismo randomizado. A cada rodada do algoritmo de classificação um subconjunto

diferente é selecionado como coorte de treinamento, ficando os demais como coorte de validação dos resultados, em um processo que se repete até que todo o conjunto seja utilizado pelo menos uma vez como coorte de treinamento. Esse processo permite a descrição de medidas médias pelas quais é possível avaliar o potencial de generalização – isto é a capacidade de classificar corretamente novas instâncias, desconhecidas – do modelo encontrado: acurácia¹, precisão², sensibilidade³, especificidade⁴ e área sobre a curva ROC⁵ (FERNANDES, 2017; CASTRO; FERRARI, 2016).

É importante que a aprendizagem de máquina envolva um número suficiente de observações (instâncias) para minimizar o erro de treinamento, mas também que este número não seja exagerado porque isto acarretaria um problema de “*overfitting*”, no qual a capacidade de generalização do modelo ficaria comprometida porque o sistema computacional poderia absorver todos os ruídos presentes no conjunto de dados utilizados para o treinamento (CASTRO; FERRARI, 2016). Do mesmo modo, o modelo encontrado deve ser suficientemente simples, pois, um modelo complexo demais, com inclusão de muitos atributos, necessitaria de um treinamento muito amplo até atingir uma capacidade razoável de generalização (DEO, 2015).

Entre as muitas tarefas que podem ser desempenhadas pelas técnicas de mineração de dados, para este trabalho são de particular interesse aquelas destinadas às tarefas de predição, que, grosso modo, podem ser de dois tipos: classificação, aplicadas a atributos-alvo que são discretos; e estimação, aplicadas a atributos-alvo que são contínuos. Predizer em mineração de dados significa classificar ou estimar o rótulo (informação, característica ou comportamento) de uma nova instância (paciente, observação) a partir de dados (exemplos) previamente conhecidos do sistema computacional (CASTRO; FERRARI, 2016).

Como um dos focos deste estudo é a tentativa de descrição de modelos preditores de sucesso ou fracasso da terapia de erradicação de *H. pylori*, os

¹ Proporção de predições corretas, ou seja, o total de verdadeiros positivos e negativos em relação ao total de instâncias do conjunto.

² Proporção de instâncias positivas que são positivas reais.

³ Fração de instâncias positivas classificadas corretamente sobre o total de instâncias positivas.

⁴ Fração de instâncias negativas classificadas corretamente sobre o total de instâncias negativas.

⁵ A curva ROC (Receiver Operating Characteristic) representa a relação entre a sensibilidade (plotada no eixo y) e os falsos acertos (1 – especificidade; plotados no eixo x). Quanto maior a área sob a curva ROC, melhor a performance do modelo em avaliação.

algoritmos que mais interessam para este trabalho são aqueles empregados para tarefas de classificação.

Existem alguns tipos básicos de algoritmos de classificação, que podem ser puros ou exibir características mistas, de acordo com Castro e Ferrari (2016):

- *Árvores de decisão*: Nelas, “os nós internos representam atributos a serem testados, as arestas que ligam os nós internos aos seus nós filhos representam alternativas de valores para o atributo representado pelo nó pai, e os nós-folha definem a classificação final”(FERNANDES, 2017). Elas tipicamente são construídas da raiz para as folhas, sendo o atributo de cada nó identificado em meio aos dados através de heurísticas gulosas (em que o processamento dos dados continua apenas até que uma associação boa seja encontrada, não necessariamente a melhor de todas). Uma vez construída a árvore, “classificar um novo exemplo torna-se trivial, pois, basta avaliar cada um dos seus atributos, percorrendo um caminho na árvore que vai da sua raiz a uma das folhas” (FERNANDES, 2017). São exemplos de algoritmos tipo árvore de decisão o *ID3*, o *C4.5* e o *J48*. Um outro exemplo particular desse tipo de algoritmo é o “*Random Forest*”, no qual várias árvores de decisão, cada uma construída com uma fração da amostra, estabelecem a classe final do novo objeto por meio de uma votação no qual cada árvore tem um voto (FERNANDES, 2017).
- *Baseados em regras*: “operam por meio de um conjunto de regras usadas para atribuir determinada classe a um objeto caso ela satisfaça condições predefinidas”(CASTRO; FERRARI, 2016)
- *Conexionistas*: operam por meio de redes de unidades conectadas, tendo por exemplos as redes neurais artificiais (ver adiante)
- *Baseados em distância*: “o processo de classificação se dá calculando a distância entre o objeto cuja classe se deseja conhecer e um ou mais objetos já rotulados; a classe do objeto passa a ser a mesma daqueles objetos que estão a uma menor distância dele” (CASTRO; FERRARI, 2016). Por exemplo, no algoritmo *kNN* (*k nearest neighbors* – k vizinhos mais próximos) a classe de um novo objeto é definida de acordo com a classe majoritária entre os k vizinhos mais próximos; para que não exista empate nesta definição, usualmente é escolhido um ímpar para k. (FERNANDES, 2017; CASTRO;

FERRARI, 2016) – Vale lembrar que o *k-NN* também pode ser classificado como algoritmo preguiçoso “por não ser treinado *a priori*, uma vez que sua saída é calculada apenas quando se deseja saber a classe de um novo objeto” (CASTRO; FERRARI, 2016).

- *Baseados em função*: “são modelos paramétricos baseados em funções predefinidas e cujos parâmetros são ajustados durante o processo de treinamento; após o treinamento, um novo objeto de classe desconhecida é apresentado à função, cujo valor é calculado e que representa de alguma forma a classe desse objeto” (CASTRO; FERRARI, 2016). Aqui estão inseridos os algoritmos baseados em máquinas de vetor de suporte (SVM – *Support Vector Machine*), que buscam separar as classes por meio da identificação de um hiperplano de margens máximas (representado por uma função) que sirva de fronteira entre as classes. (FERNANDES, 2017). Um exemplo de algoritmo baseado em SVM é o SMO (Sequencial Minimal Optimization), no qual grandes problemas são subdivididos em pequenos problemas de modo a reduzir o custo computacional envolvido na análise, reduzindo dessa forma seu tempo de execução. (PLATT, 1999)
- *Probabilísticos*: “permitem atribuir uma probabilidade de um objeto pertencer a uma ou mais classes possíveis” (CASTRO; FERRARI, 2016). Aqui são inseridos os algoritmos baseados no teorema de Bayes, como, por exemplo, o *BayesNet* e o *NaïveBayes*. Este calcula a probabilidade de determinado objeto novo de pertencer a uma determinada classe considerando que os atributos dos objetos conhecidos são independentes. Trata-se de algoritmo vantajoso para bases de dados extensas especialmente por apresentar exigência computacional relativamente modesta e boa acurácia, especialmente quando a hipótese de independência condicional da classe for verdadeira (CASTRO; FERRARI, 2016).

As redes neurais artificiais são sistemas computacionais que imitam a estrutura básica do sistema nervoso de vertebrados, com seus neurônios e suas sinapses. Na mais simples das redes neurais artificiais, denominada *perceptron*, temos apenas neurônios (nós) de entrada, que apenas registram os atributos (variáveis explicativas) que se pretende avaliar, conectados sem intermediários ao nó de saída (que expressa a classificação derivada da análise, ou seja, o desfecho da variável dependente) (FAYYAD; PIATETSKY-SHAPIRO; SMYTH,

1996; SIQUEIRA-BATISTA et al., 2014). O peso de cada uma dessas conexões no resultado expresso no nó de saída é consequência do processo de aprendizagem, uma vez que sofre modificações a cada sessão de treinamento, em um procedimento que se repete até que um modelo generalizável (aquele em os atributos de instâncias novas são registrados no nó de entrada para gerar uma resposta correta nos nós de saída) seja encontrado. A esse modelo, em que o fluxo da informação acontece da saída para a entrada na fase de treinamento, pode-se atribuir o nome de aprendizagem por retropropagação (FAYYAD; PIATETSKY-SHAPIRO; SMYTH, 1996; SIQUEIRA-BATISTA et al., 2014).

As redes neurais artificiais podem ser mais complexas que o anteriormente descrito, podendo incluir uma ou mais camadas de nós ocultos entre os nós de entrada e de saída, o que confere flexibilidade e funcionalidade ao sistema, configurando um tipo com capacidade muito maior de análise denominado *multilayer perceptron* (MLP) (FAYYAD; PIATETSKY-SHAPIRO; SMYTH, 1996; SIQUEIRA-BATISTA et al., 2014).

Neste trabalho foram aplicadas técnicas de mineração de dados com o objetivo de construir modelos preditores do sucesso do tratamento (desfecho, variável dependente ou classe de decisão) a partir da análise de dados clínicos (variáveis explicativas ou atributos).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Analisar a efetividade da terapia de erradicação de *Helicobacter pylori* em pacientes residentes na área de abrangência do Consórcio Intermunicipal de Saúde da Microrregião de Viçosa.

3.2. Objetivos específicos

- Descrever a população submetida à terapia de erradicação de *H. pylori* segundo variáveis demográficas e fatores de risco da infecção.
- Identificar e descrever os esquemas de tratamento para erradicação do *Helicobacter pylori*, estratificando-os em primeiro tratamento, primeiro retratamento e segundo retratamento.
- Verificar a efetividade dos esquemas terapêuticos prescritos na região e correlacionar as taxas de efetividade dos tratamentos prescritos com dados clínicos e demográficos identificados na amostra estudada.
- Predizer o desenlace do tratamento – em função do esquema prescrito e de características da população – utilizando técnicas de Inteligência Artificial.

4. MÉTODO

4.1. Aspectos éticos

O presente estudo teve sua metodologia examinada e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (CEP-UFV), CAAE 79804317.2.0000.5153, conforme exigência da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Foi concedida a este estudo a dispensa de apresentação do Termo de Consentimento Informado (TCLE) assinado pelos pacientes ao CEP-UFV, decisão ancorada nos seguintes argumentos:

- O trabalho foi totalmente retrospectivo, com a coleta de dados integralmente executada por meio de revisão de prontuários. Logo, esses pacientes já haviam sido tratados e tiveram seus prognósticos definidos antes da coleta de dados desta pesquisa.
- Não existiu no estudo proposto nenhuma intervenção do pesquisador nos participantes de pesquisa ocorrida em tempo posterior ao da coleta dos dados.
- O período em exame foi longo – uma década – com vários pacientes sem contato com o pesquisador há anos, o que tornaria difícil que todos fossem encontrados. Vários deles já haviam falecido, outros não viviam mais em Viçosa e região, outros simplesmente não eram encontráveis, porque o cadastro no prontuário havia ficado desatualizado.
- Os dados coletados foram analisados de maneira anônima e os resultados da pesquisa foram apresentados de forma agregada e sem possibilidade de identificação de indivíduos.
- A pesquisa proposta se prestou à identificação da frequência das falhas do tratamento de erradicação do *Helicobacter pylori* e de seus preditores clínicos, podendo apontar ou não para a necessidade de revisão dos protocolos de tratamento empírico atualmente empregados. Na hipótese de existir necessidade de tal revisão, haveria benefício para a coletividade, que poderia deixar de ser exposta a medidas terapêuticas de efetividade inferior.

O risco mais óbvio para os pacientes participantes incluídos, que seria a violação do sigilo médico e a conseqüente exposição da intimidade, foi minimizado pela adoção das medidas a seguir:

- O manuseio dos prontuários foi realizado exclusivamente pelo pesquisador Alessandro Lisboa da Silva, médico assistente dos sujeitos de pesquisa, já obrigado ao sigilo por determinações do Código de Ética Médico.
- A identificação dos pacientes no instrumento de coleta foi feita por número de identificação, ficando a correspondência entre esse e o nome do paciente anotada em planilha diversa do instrumento de coleta.
- Essa planilha de identificação do paciente, a que somente o médico pesquisador terá acesso, foi construída apenas para evitar a duplicação de dados e foi destruída ao término da coleta de dados.
- Não houve inscrição do nome do paciente nos bancos de dados gerados pela pesquisa.
- Os bancos de dados construídos para a pesquisa serão mantidos por cinco anos, sendo apagados ao final do período.

4.2. Desenho

Trata-se de estudo de coorte retrospectiva não controlado e sem “cegamento” do pesquisador, tendo os esquemas terapêuticos prescritos para erradicação de *Helicobacter pylori* e variáveis socioeconômicas como variáveis de exposição e a efetividade dos mesmos para a erradicação desse patógeno como variável desfecho, utilizando duas amostras de conveniência oriundas uma mesma população, separadas apenas por um hiato de tempo.

4.3. Local do estudo

Os dados foram coletados a partir do arquivo de prontuários médicos de um consultório especializado estabelecido na cidade de Viçosa, MG, desde 2007, com atendimento a pacientes particulares e vinculados ao setor suplementar de saúde, referenciados e não referenciados, todos residentes na

área de abrangência do Consórcio Intermunicipal de Saúde da Microrregião de Viçosa (CISMIV), como pode ser observado na Tabela 3.

Tabela 3 – Municípios integrantes do Consórcio Intermunicipal de Saúde da Microrregião de Viçosa (CISMIV)

Nome	População (estimativa 2016 – IBGE)	Frequência (%)
Araponga	8.523	5,85
Canaã	4.706	3,22
Cajuri	4.114	2,82
Coimbra	7.520	5,16
Paula Cândido	9.676	6,64
Pedra do Anta	3.304	2,26
Porto Firme	11.178	7,68
São Miguel do Anta	7.032	4,82
Teixeiras	11.815	8,10
Viçosa	77.863	53,43
TOTAL	145.731	100,00

Todos os pacientes foram avaliados pelo mesmo médico especialista em Gastroenterologia, qualificado por meio da conclusão da residência médica correspondente e certificado mediante aprovação em concurso de Título de Especialista realizado mediante convênio entre a Associação Médica Brasileira (AMB) e a Federação Brasileira de Gastroenterologia (FBG).

4.4. Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos todos os pacientes vinculados ao setor suplementar de saúde que foram submetidos ao tratamento de erradicação de *Helicobacter pylori* no consultório mencionado, no período de 2007 a 2016, desde que o prontuário contivesse todos os seguintes dados:

- discriminação do esquema de tratamento proposto para erradicação do *Helicobacter pylori*, servindo para tal a menção no texto da evolução clínica ou a cópia da prescrição médica;
- confirmação da infecção gástrica pelo *Helicobacter pylori*, existente previamente ao tratamento e manifesta expressamente pela presença de

- pelo menos um dos seguintes: 1. teste rápido de urease positivo; 2. identificação do patógeno em questão no estudo histopatológico de biópsias gástricas; ou 3. teste respiratório com ureia marcada positivo para *Helicobacter pylori*;
- c) descrição da verificação do resultado do tratamento empregado com uma das estratégias: 1. combinação de teste rápido de urease e estudo histopatológico de biópsia gástrica; 2. teste respiratório com ureia marcada para pesquisa de *Helicobacter pylori*;
- d) existência de um hiato de tempo mínimo de dois meses entre o término do tratamento para erradicação de *Helicobacter pylori* e os procedimentos de verificação de eficácia do mesmo, descritos acima no item c.

4.5. Extração dos dados

O arquivo do consultório se encontrava dividido em três bases de dados, de acordo com os recursos utilizados para sua compilação:

- 2007 a 2011: anotações manuscritas organizadas em envelopes, um para cada paciente.
- 2011 a 2013: anotações no software de prontuário eletrônico Prodoctor®.
- 2013 a 2016: anotações no software de prontuário eletrônico RMD Clinic®.

Este estudo somente incluiu os pacientes com registro de atendimento inicial nos arquivos manuscritos e nos arquivos do RMD Clinic®; entretanto, todas as informações referentes aos pacientes selecionados foram buscadas e lidas nas três bases de dados. Não foram selecionados casos referentes a pacientes com primeiro atendimento registrado no software Prodoctor®, haja vista a inexistência de buscador nativo similar ao presente no RMD Clinic®, que permitisse a localização das fichas com informações de interesse do estudo.

A extração dos dados das fichas manuscritas foi realizada em etapas, conforme descrito a seguir:

1. Leitura rápida das fichas procurando identificar menções a *Helicobacter pylori* no texto.
2. Segunda leitura, avaliando critérios para inserção do caso na pesquisa.
3. Inscrição dos dados no software Microsoft Excel®, concomitante a nova avaliação de inclusão de cada caso.

A extração dos dados na base RMD Clinic® foi efetuada de modo diferente por esse software possuir buscador nativo capaz de automatizar a primeira etapa de seleção. Nessa busca foram utilizadas as palavras-chave “Clarithromicina”, “Levofloxacino”, “Peptulan®”, “Pyloripac®”, “H Bacter®” e “Omepramix®”, que permitiram localizar os tratamentos para erradicação de *Helicobacter pylori*, visto que o médico atuante nesse consultório prescrevia esses medicamentos apenas para esta finalidade na maioria das vezes.

Subsequentemente, cada ficha selecionada pelo buscador acima foi lida e analisada com o propósito de avaliar a inclusão do paciente. Em seguida, as informações relativas aos casos selecionados foram inscritas em banco de dados criado utilizando o software Microsoft Excel®.

4.6. Variáveis de estudo

A variável dependente do estudo foi a efetividade da erradicação do *Helicobacter pylori*, classificável como categórica e empregando as seguintes definições de classe:

- a) Falha da terapia de erradicação: qualquer um dos três testes com resultado positivo: teste respiratório, teste rápido de urease ou pesquisa da bactéria por estudo histopatológico de biópsia gástrica.
- b) Sucesso da terapia de erradicação: teste respiratório negativo ou ambos os seguintes testes negativos: teste de urease e pesquisa por estudo histopatológico de biópsia gástrica.

Os esquemas terapêuticos prescritos para erradicação de *Helicobacter pylori* para a primeira, segunda e terceira tentativas de erradicação foram as variáveis explicativas ou independentes mais importantes avaliadas no estudo. Também foram avaliadas algumas variáveis sociodemográficas, que estão descritas na Tabela 4.

Tabela 4 – Variáveis independentes envolvidas no estudo

Variável	Tipo	Classes
Idade	Numérica	
Sexo	Categórica	Masculino Feminino
Escolaridade	Categórica	Fundamental ou menos Médio incompleto Médio completo Superior incompleto Superior completo
Naturalidade	Categórica	Viçosa Área do CISMIV, exceto Viçosa Zona da Mata Mineira, exceto CISMIV Minas Gerais, exceto Zona da Mata Brasil, exceto Minas Gerais
Local de residência	Categórica	Viçosa Área do Cismiv, exceto Viçosa
Estado civil	Categórica	Casado Solteiro Separado União estável Viúvo
Profissão	Categórica	Aposentado, sem profissão ou estudante Nível fundamental Nível médio Nível superior

4.7. Procedimentos estatísticos

Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o software Epi Info®, versão 7.2.2.2, de domínio público, criado e distribuído pelo CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), agência governamental americana voltada para estudos de epidemiologia, controle e prevenção de doenças.

Inicialmente foram aplicados procedimentos estatísticos descritivos, com apuração de frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas e as médias e medianas para as variáveis contínuas, acompanhadas de suas medidas de dispersão.

Em seguida, foram comparadas as variáveis sociodemográficas disponíveis nas duas bases de dados, buscando identificar diferenças estatisticamente significativas entre as mesmas. Aplicado o teste do X^2 ou o teste exato de Fisher para as variáveis categóricas e o teste t de Student para as variáveis contínuas de comportamento normal e o teste de Mann Whitney para as variáveis contínuas de comportamento não paramétrico.

Grupos submetidos aos mesmos tratamentos, porém oriundos de bases de dados diferentes, foram comparados utilizando os métodos acima descritos com propósito de investigar se existe diferença de resultados entre as coortes.

Realizada análise univariada buscando associações entre a taxa de sucesso na terapia de erradicação de *Helicobacter pylori* e as variáveis presentes em cada grupo, obedecendo aos seguintes parâmetros:

- Inicialmente, dentro de cada coorte, foram aplicados sequencialmente os testes de X^2 (ou exato de Fisher, quando exigido pelo volume de dados disponível) e regressão logística, sendo registrados nas tabelas os resultados dessa última desde que os dois testes aplicados fossem concordantes. Em caso de discordância entre os testes, ambos os resultados seriam anotados. Quando necessário à compreensão das análises, detalhes referentes às escolhas dos procedimentos estatísticos foram registrados junto aos resultados encontrados.
- Posteriormente, ambas as coortes foram combinadas para apreciação das variáveis categóricas disponíveis, novamente em função da taxa de sucesso na erradicação de *H. pylori*, com as análises estatísticas realizadas com o teste do X^2 (ou o exato de Fisher, quando necessário).

A análise multivariada foi realizada com inclusão das variáveis que alcançassem valor $p < 0,2$ na análise univariada descrita acima, com utilização de regressão logística múltipla.

Em todas as etapas da análise estatística foi considerado o nível de significância de 0,05, com o valor $p < 0,05$ e o intervalo de confiança de 95% como critérios para definição de existência de associação estatisticamente significativa entre as variáveis. O *Odds Ratio* foi utilizado como medida da força de associação entre as variáveis envolvidas na análise.

4.8. Procedimentos de mineração de dados

Inicialmente o banco de dados gravado no formato nativo do Microsoft Excel (.xls) foi convertido para formato compatível com o software WEKA (.arff), seguido de pré-processamento feito com objetivo de minimização de causas de erros e de ruídos de avaliação: outliers, instâncias com dados incompletos ou inconsistentes, dados com valores implausíveis etc. As variáveis categóricas foram transformadas em numéricas quando exigido pelos algoritmos de interesse do estudo.

As análises realizadas envolveram múltiplos algoritmos de aprendizagem supervisionada (as classes de decisão estavam previamente decididas: sucesso ou fracasso nos tratamentos para erradicação de *Helicobacter pylori*) com validação cruzada de 10 partes (cada amostra de treinamento era dividida em 10 partes, sendo cada uma delas utilizada para treinamento, enquanto que as demais eram empregadas para validação do processo; o mesmo procedimento foi repetido para cada um dos outros nove subconjuntos de treinamento).

A descrição detalhada dos procedimentos de mineração de dados neste trabalho foi registrada junto aos resultados com objetivo de preservar a clareza das informações. A descrição técnica detalhada de cada algoritmo de treinamento empregado e as razões – matemáticas e computacionais – de sua escolha estão fora do escopo deste trabalho.

5. RESULTADOS

5.1. Características gerais das amostras

Na extração de dados do Arquivo Manuscrito foram examinados 2.234 prontuários. Em 496, constavam menções a tratamentos para erradicar *Helicobacter pylori*, mas em apenas 147 foram cumpridos os critérios mínimos para inclusão na pesquisa. A maior parte das exclusões aconteceram pela inexistência de informações completas sobre os desfechos dos tratamentos prescritos.

Na extração de dados do arquivo RMD Clinic foram examinados 2.776 prontuários, sendo encontrados 378 prontuários com presença de pelo menos uma das palavras chave (claritromicina, levofloxacino, Peptulan®, Omepramix®, Pyloripac® e H Bacter®) inscritas no texto das evoluções clínicas. Desses, 167 cumpriram os critérios de inclusão na pesquisa. Os motivos para não inclusão estão expressos na Tabela 5.

Tabela 5 – Motivos de exclusão da pesquisa (coorte “RMD Clinic”)

Motivos	n	%
Exames para controle de erradicação ausentes ou incompletos	148	70,15
Exames para diagnóstico da infecção pelo <i>Helicobacter pylori</i> ausentes	24	11,38
Tratamento de erradicação empregado não especificado	4	1,89
Ausência de infecção pelo <i>H. pylori</i>	20	9,47
Pacientes já incluídos na coorte “Arquivo Manuscrito”	15	7,11

As características gerais das duas coortes (Arquivo Manuscrito e RMD Clinic) estão resumidas na Tabela 6. Pelos dados apresentados, pode-se inferir que ambas as coortes são comparáveis em termos de distribuição etária, sexo, escolaridade, naturalidade e profissão.

Tabela 6 – Características gerais das coortes "Arquivo Manuscrito" e "RMD Clinic"

Características gerais	Arquivo manuscrito	RMD Clinic	Valor p
IDADE			
Média (desvio padrão)	50,9 (16,25)	52,33 (15,17)	0,424 ^a
Mediana (IQ 25-75)	52 (38-63)	54 (40-63)	
Range	15-86	21-99	
SEXO	n (%)	n (%)	0,295 ^b
Masculino	49(33,56)	60 (35,93)	
Feminino	97(66,44)	107 (64,07)	
Total	146 (100)	167 (100)	
ESCOLARIDADE	n (%)	n (%)	0,149 ^b
Fundamental ou menos	15 (32,61)	59 (35,76)	
Médio completo ou incompleto	11 (23,91)	58 (35,15)	
Superior completo ou incompleto	20 (43,48)	48 (29,00)	
Total	46 (100)	165 (100)	
NATURALIDADE	n (%)	n (%)	0,512 ^b
Viçosa	14 (35,89)	48 (34,28)	
CISMIV, exceto Viçosa	8 (20,51)	47 (33,58)	
Zona da Mata, exceto CISMIV e Viçosa	8 (20,51)	23 (16,43)	
Minas Gerais, exceto zona da Mata	5 (12,82)	10 (7,14)	
Brasil, exceto Minas Gerais	3 (7,70)	12 (8,57)	
América do Sul, exceto Brasil	1 (2,57)	0 (0)	
Total	39 (100)	140 (100)	
RESIDÊNCIA	n (%)		
Viçosa	102 (83,61)		
Demais municípios do CISMIV	18 (14,75)		
Outros	2 (1,64)		
Total	122 (100)		
ESTADO CIVIL		n (%)	
Casado		109 (65,27)	
Solteiro		31 (18,56)	
Separado		11 (6,59)	
União estável		1 (0,60)	
Víuvo		15 (8,98)	
Total		167 (100)	
PROFISSÃO			0,185 ^b
Aposentado, sem profissão ou estudante	25 (45,45)	70 (45,45)	
Nível Fundamental	5 (9,09)	23 (14,94)	
Nível Médio	9 (16,36)	35 (22,73)	
Nível Superior	16 (29,09)	26 (16,88)	
Total	55 (100)	15400	

a = valor p calculado pelo teste t de Student. b = valor p calculado pelo teste do X².

5.2. Efetividade de esquemas de primeiro tratamento

No “Arquivo Manuscrito” foram encontradas 121 prescrições de primeiros tratamentos para erradicação de *Helicobacter pylori*, sendo 116 (95,87%) com sete dias de duração e cinco (4,13%) com 10 dias de duração.

Os esquemas de sete dias consistiram basicamente em esquemas tríplexes, contendo um inibidor de bomba de prótons (IBP) associado a amoxicilina + claritromicina (110 casos ou 94,28% dos esquemas de sete dias prescritos), sendo os restantes discriminados a seguir:

- omeprazol + furazolidona + claritromicina (3 casos: 2 sucessos e 1 fracasso);
- omeprazol + amoxicilina + metronidazol (2 casos: 1 sucesso e 1 fracasso); e
- omeprazol + amoxicilina + levofloxacino (apenas 1 fracasso).

Os cinco tratamentos com 10 dias de duração prescritos foram:

- pantoprazol + amoxicilina + claritromicina (1 caso: 1 fracasso);
- omeprazol + amoxicilina + levofloxacino (3 casos: 2 sucessos); e
- esomeprazol + amoxicilina + levofloxacino (1 caso: 1 sucesso).

Não foram prescritos esquemas terapêuticos com 14 dias de duração.

No “RMD Clinic”, foram encontradas 143 prescrições de primeiros tratamentos para erradicação de *Helicobacter pylori*, sendo 132 (92,31%) com sete dias de duração, 10 com 10 dias de duração (6,99%) e apenas um com 14 dias de duração (0,7%).

Os esquemas de sete dias, à semelhança do observado no “Arquivo Manuscrito”, consistiram basicamente em esquemas tríplexes contendo um IBP associado a amoxicilina + claritromicina (123 casos ou 93,18% dos esquemas de sete dias). Os demais esquemas de sete dias foram:

- omeprazol + amoxicilina + azitromicina (1 caso: 1 fracasso);
- omeprazol + amoxicilina + levofloxacino (1 caso: 1 sucesso);
- omeprazol + amoxicilina + claritromicina + metronidazol (1 caso: 1 fracasso); e
- 6 tratamentos com furazolidona + claritromicina, todos sem sucesso terapêutico (1 com omeprazol, 1 com pantoprazol e 4 com rabeprazol).

No “RMD Clinic” foram encontradas prescrições dos seguintes tratamentos com 10 dias de duração:

- omeprazol + amoxicilina + claritromicina (2 casos: 1 sucesso);

- pantoprazol + amoxicilina + claritromicina (3 casos: 1 sucesso);
- omeprazol + amoxicilina + levofloxacino (2 casos: 1 sucesso);
- omeprazol + amoxicilina + metronidazol + levofloxacino (1 caso: 1 sucesso);
- omeprazol + amoxicilina + claritromicina + subcitrato de bismuto coloidal (1 caso: 1 sucesso); e
- omeprazol + metronidazol + doxiciclina + subcitrato de bismuto coloidal (1 caso: 1 fracasso).

O único esquema com 14 dias de duração prescrito foi pantoprazol + furazolidona + claritromicina (1 caso: 1 fracasso).

A taxa de efetividade global do primeiro tratamento para erradicação de *Helicobacter pylori* foi 53,72% (65 sucessos entre 121 tratados) na coorte “Arquivo Manuscrito” e 50,35% (72 sucessos entre 143 tratados) na coorte “RMD Clinic”, sem diferença estatisticamente significativa entre as mesmas (OR = 1,14; IC95% 0,704 – 1,858; valor p = 0,672).

As taxas de efetividade dos esquemas de sete dias de duração, contendo amoxicilina, claritromicina e um inibidor de bomba de prótons prescritos para a primeira tentativa de erradicação de *Helicobacter pylori*, estão descritas na Tabela 7.

Quando são analisados por intenção de tratar todos os esquemas contendo amoxicilina e claritromicina que tenham duração de sete dias, qualquer que seja o inibidor de bomba protônica empregado, verifica-se uma taxa de efetividade global de 54,55% (60 de 110 pacientes) na coorte “Arquivo Manuscrito e de 53,65% (66 de 123 pacientes) na coorte “RMD Clinic”, sem diferença estatisticamente significativa entre essas amostras na significância de 0,05 (p = 0,892).

Quando cada esquema de tratamento é analisado separadamente por intenção de tratar, verifica-se que, comparando as duas coortes – Arquivo Manuscrito e RMD Clinic – e apenas considerando aqueles esquemas que tiverem número de casos suficientes para permitir a análise estatística, também não foi documentada a presença de diferença estatisticamente significativa de uma coorte para a outra no nível de significância 0,05 (Tabela 7).

Tabela 7 – Resultados de primeiro tratamento para erradicação de *Helicobacter pylori*: esquemas de sete dias contendo amoxicilina, claritromicina e IBP (comparações dentro das linhas)

Esquema prescrito	Arquivo Manuscrito n (%)			RMD Clinic n (%)			Valor p
	Sucesso	Fracasso	Total	Sucesso	Fracasso	Total	
OmeAC-7	52 (57,77)	38 (42,23)	90 (100)	20 (42,55)	27 (57,45)	47 (100)	0,902 ^a
LansAC-7	6 (37,5)	10 (62,5)	16 (100)	32 (66,66)	16 (33,34)	48 (100)	0,075 ^b
PantAC-7	1 (33,33)	2 (66,67)	3 (100)	11 (64,7)	6 (35,3)	17 (100)	0,536 ^b
RabeAC-7	1 (100)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1 (100)	1 (100)	NA
EsoAC-7	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	1 (50)	2 (100)	NA
IBP AC-7	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (25)	6 (75)	8 (100)	NA
Total	60 (54,55)	50 (45,45)	110 (100)	66 (53,65)	57 (46,35)	123 (100)	0,892 ^a

Análises com X^2 de Pearson (a) e pelo teste exato de Fisher (b).

Legenda: NA = não avaliado; Ome = omeprazol; Lans = lansoprazol; Pant = pantoprazol; Rabe = rabeprazol; Eso = esomeprazol; IBP = inibidor de bomba protônica não especificado; AC-7 = amoxicilina 1g bid + claritromicina 500 mg bid por 7 dias.

Quando se analisa a influência da escolha do inibidor de bomba de prótons na efetividade dos esquemas de sete dias, contendo amoxicilina e claritromicina, verifica-se a ausência de diferença estatisticamente significativa entre os grupos extraídos da coorte “Arquivo Manuscrito (lansoprazol vs omeprazol: OR = 2,28; IC95% 0,7629-6,8184; p = 0,14 e lansoprazol vs pantoprazol: OR = 0,83; IC95% = 0,061 – 11,27; p = 0,89). Já na coorte “RMD Clinic foi observada uma redução da chance de falha do tratamento de erradicação do *H. pylori* quando se utiliza omeprazol no lugar do lansoprazol (OR = 0,37; IC95% = 0,1610 – 0,8523; p = 0,019). O mesmo não foi observado na comparação entre o uso de lansoprazol e pantoprazol (OR = 0,916; IC95% = 0,2869 – 2,9293; p = 0,83). O volume de dados foi insuficiente para analisar a

influência dos IBPs de segunda geração (rabeprazol e esomeprazol) na efetividade da terapia tríplice referida.

Ainda analisando a influência da escolha do IBP na efetividade dos esquemas tríplices contendo amoxicilina + claritromicina, mas agrupando-se os dados das duas coortes descritas, observa-se que a diferença estatisticamente significativa encontrada na análise anterior desaparece (Tabela 8).

Tabela 8 – Efetividade dos esquemas tríplices contendo amoxicilina e claritromicina conforme escolha de IBP: análise das duas coortes combinadas

Esquema prescrito	Coortes combinadas n (%)			OR	IC95%	Valor p
	Sucesso	Fracasso	Total			
OmeAC-7	72 (52,55)	65 (47,45)	137 (100)	1	-	-
LansAC-7	38 (44,18)	48 (55,82)	86 (100)	1,399	0,813-2,405	0,280
PantAC-7	12 (60)	8 (40)	20 (100)	0,739	0,272-1,9347	0,701
Total	122 (50,21)	121 (49,79)	243 (100)			

Legenda: Ome = omeprazol; Lans = lansoprazol; Pant = pantoprazol; AC-7 = amoxicilina 1g bid + claritromicina 500 mg bid por 7 dias.
OR, IC95% e valor p calculados pelo teste X².

5.3. Efetividade de esquemas de segundo tratamento

No Arquivo Manuscrito foram encontradas 22 prescrições de tratamento para segunda tentativa de erradicação de *Helicobacter pylori* com 10 dias de duração – resultados descritos na Tabela 9 – e um com sete dias de duração (omeprazol + amoxicilina + claritromicina, taxa de efetividade = 0%). A taxa global de efetividade do segundo tratamento foi 56,23% (13 sucessos em 23 tratamentos) nessa coorte.

No arquivo RMD Clinic foram encontradas 44 prescrições de tratamentos para segunda tentativa de erradicação de *Helicobacter pylori*. Em 41, foram utilizados esquemas terapêuticos com 10 dias de duração (descritos na Tabela 9). Os outros três casos correspondem a um tratamento com sete dias de

duração (pantoprazol + amoxicilina + claritromicina, taxa de efetividade = 0%) e a dois tratamentos com esquemas quádruplos de 14 dias contendo sal de bismuto, omeprazol e doxiciclina: amoxicilina + omeprazol + doxiciclina + Peptulan®, n = 1, taxa de efetividade = 100%; metronidazol + omeprazol + doxiciclina + Peptulan®, n = 1, taxa de efetividade = 0%. A taxa global de efetividade do segundo tratamento foi 61,36% (27 sucessos em 44 tratamentos) na coorte “RMD Clinic”.

A taxa global de efetividade dos esquemas tríplexes contendo IBP, amoxicilina e levofloxacino, variantes mais prescritas para o segundo tratamento, foi de 66,07% (36 sucessos em 56 tratamentos) na análise com as duas coortes combinadas.

Tabela 9 – Esquemas terapêuticos com 10 dias de duração para segunda tentativa de erradicação de *Helicobacter pylori*: análise de frequências

Esquema prescrito	Arquivo Manuscrito		RMD Clinic	
	Falha n (%)	Sucesso n (%)	Falha n (%)	Sucesso n (%)
CRB + amoxicilina + doxiciclina	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
CRB + furazolidona + tetraciclina	1 (50)	1 (50)	0 (0)	0 (0)
Omeprazol + amoxicilina + claritromicina	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lansoprazol + amoxicilina + levofloxacino	1 (20)	4 (80)	3 (23,07)	10 (76,93)
Omeprazol + amoxicilina + levofloxacino	4 (36,36)	7 (63,64)	9 (40,91)	13 (59,09)
Pantoprazol + amoxicilina + levofloxacino	0 (0)	0 (0)	2 (40)	3 (60)
Lansoprazol + furazolidona + levofloxacino	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Pantoprazol + furazolidona + levofloxacino	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
Lansoprazol + furazolidona + tinidazol + bismuto	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Total	9 (40,91)	13 (59,09)	15 (35,58)	26 (63,42)

CRB = Citrato de ranitidina bismuto.

A restrição da análise aos esquemas mais utilizados para segunda tentativa de erradicação de *Helicobacter pylori* (amoxicilina + levofloxacino + lansoprazol ou omeprazol) tornou possível a análise estatística por excluir as categorias com caselas com valores nulos. Os dados encontrados, descritos na Tabela 10, permitem inferir que nessa amostra, com nível de significância = 0,05, não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas quanto às taxas de efetividade descritas em “Arquivo Manuscrito” e “RMD Clinic”.

Tabela 10 – Efetividade dos esquemas de segundo tratamento para erradicação de *Helicobacter pylori*: comparação entre as coortes “Arquivo Manuscrito” e “RMD Clinic”

Esquema prescrito	Arquivo Manuscrito		RMD Clinic		Valor p
	Falha n (%)	Sucesso n (%)	Falha n (%)	Sucesso n (%)	
Lansoprazol + amoxicilina + levofloxacino	1 (20)	4 (80)	3 (23,07)	10 (76,93)	1
Omeprazol + amoxicilina + levofloxacino	4 (36,36)	7 (63,64)	9 (40,91)	13 (59,09)	1
Total	5 (31,25)	11(68,75)	12(34,28)	23(65,72)	

Valor p calculado pelo teste exato de Fisher.

Também, à semelhança do demonstrado para o primeiro tratamento, não foi verificada a presença de associação estatisticamente significativa entre efetividade do segundo tratamento para erradicação de *Helicobacter pylori* e a escolha do IBP presente no esquema terapêutico tríptico contendo amoxicilina e levofloxacino (Lansoprazol vs omeprazol: OR = 0,439; IC95% 0,087 – 1,864; valor p = 0,351) quando a análise é efetuada com os dados das duas coortes combinadas.

5.4. Efetividade de esquemas de terceiro tratamento

Oriundos da coorte “Arquivo Manuscrito” foram encontrados três tratamentos prescritos para terceira tentativa de erradicação de *Helicobacter pylori* com dados suficientes para análise de efetividade. Já na coorte “RMD

Clinic” foram encontrados apenas 11 casos. Destes, 10 prescrições eram de esquemas quádruplos contendo subcitrato de bismuto, um IBP (omeprazol ou pantoprazol) e dois antimicrobianos (amoxicilina, doxiciclina, tetraciclina, metronidazol ou levofloxacino)

O esquema mais prescrito foi IBP associado a subcitrato de bismuto coloidal, amoxicilina e doxiciclina, com excelentes resultados (11 sucessos e 2 falhas, que correspondem à taxa de efetividade = 84,6%)

A taxa de efetividade foi de 66,6% na coorte “Arquivo Manuscrito” e de 87,5% na coorte “RMD Clinic”. Testes estatísticos para comparação dos resultados das duas coortes não foram aplicados, haja vista a exiguidade da amostra, conforme dados da Tabela 11.

Tabela 11 – Efetividade dos esquemas de terceiro tratamento para erradicação de *Helicobacter pylori*

Esquema prescrito	Arquivo Manuscrito		RMD Clinic	
	Falha n (%)	Sucesso n (%)	Falha n (%)	Sucesso n (%)
Omeprazol + amoxicilina + doxiciclina + bismuto (14 dias)	0 (0)	2 (100)	1 (12,5)	7 (87,5)
Pantoprazol + amoxicilina + doxiciclina + bismuto (14 dias)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Pantoprazol + tetraciclina + levofloxacino + bismuto (14 dias)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Pantoprazol + doxiciclina + metronidazol + bismuto (14 dias)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
Omeprazol + Amoxicilina + levofloxacino (10 dias)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Total	1 (33,3)	2 (66,6)	2 (18,2)	9 (81,8)

5.5. Análise univariada

Foram realizadas análises comparando variáveis presentes nas duas bases de dados com as taxas de efetividade dos tratamentos prescritos. As

análises estão apresentadas por variável, separadamente para cada coorte e depois com as coortes combinadas, sempre que possível.

5.5.1. Idade vs efetividade dos tratamentos para erradicação de *Helicobacter pylori*

Para essa análise, inicialmente foi testada a normalidade de cada sub-amostra de interesse por meio da aplicação dos testes de Kolmogorov-Smirnov e de Shapiro-Wilk. Apenas a sub-amostra referente ao segundo tratamento do Arquivo Manuscrito apresentou comportamento não paramétrico, enquanto que todos os demais subconjuntos de dados exibiram comportamento normal. A seguir, foram aplicados os testes t de Student para as amostras com distribuição normal e o teste de Mann-Whitney para a amostra não paramétrica, conforme resultados resumidos na Tabela 12.

Em ambas as coortes analisadas – “Arquivo Manuscrito” e “RMD Clinic” – não foi verificada a existência de associação estatisticamente significativa entre idade e efetividade dos tratamentos para erradicação de *Helicobacter pylori*.

Tabela 12 – Efetividade dos tratamentos de erradicação de *Helicobacter pylori* conforme idade

Idade	Arquivo Manuscrito				RMD Clinic			
	n	Falha n (%)	Sucesso n (%)	Valor p	n	Falha n (%)	Sucesso n (%)	Valor p
PRIMEIRO TRATAMENTO								
Média (desvio padrão)	121	51,81 (17,1629)	39,4615 (17,6003)	0,117 ^a	149	52,61 (15,2963)	49,98 (14,6859)	0,287 ^a
Mediana (IQ 25-75)		58 (38-65)	36 (28-47)			55 (36,5-61)	49,5 (41-62)	
SEGUNDO TRATAMENTO								
Média (desvio padrão)	24	52,28 (17,4759)	51,43 (15,4576)	0,775 ^b	44	56 (14,199)	55,22 (14,545)	0,862 ^a
Mediana (IQ 25-75)		54,5 (39-65)	49,5 (41 - 62)			57 (45 - 66)	59 (45 - 63)	
TERCEIRO TRATAMENTO								
Média (desvio padrão)	3	49 (NA)	66 (7,0711)	NA	11	68 (15,556)	59,66 (10,86)	0,377 ^a
Mediana (IQ 25-75)		49 (49-49)	66 (61-71)			68 (57 - 79)	62 (54 - 65)	

Legenda: a = aplicado teste t de Student; b = aplicado teste de Mann Whitney; NA = não avaliado.

5.5.2. Sexo vs efetividade dos tratamentos para erradicação de *Helicobacter pylori*

Em ambas as coortes quando analisadas separadamente – “Arquivo Manuscrito” e “RMD Clinic” – não foi demonstrada nas amostras dadas e para o nível de significância de 5% a existência de associação estatisticamente significativa entre “Sexo” e a efetividade dos tratamentos para erradicação de *Helicobacter pylori*, seja para a primeira, segunda ou terceira tentativas. A mesma conclusão foi obtida quando a mesma análise foi refeita com os dados de ambas as coortes combinadas (Tabela 13).

Para a análise da influência da variável “sexo” na efetividade dos esquemas de tratamento considerando os dados das coortes combinadas, foi aplicado o teste do X^2 para os tratamentos 1 e 2 e o teste exato de Fischer para o tratamento 3, conforme dados representados na Tabela 13.

Para a análise do tratamento 1 nas coortes individualizadas foram aplicados o teste do X^2 e a regressão logística, sendo alcançadas as mesmas conclusões com ambas as abordagens, de acordo com os resultados da regressão logística expressos nas Tabelas 14 e 15.

Para a análise do tratamento 2 nas coortes individualizadas foram aplicados o teste exato de Fisher e regressão logística, novamente com conclusões idênticas em ambos os testes, conforme resultados da regressão logística apresentados nas Tabelas 14 e 15.

Já para a análise do tratamento 3 nas coortes individualizadas, o número de observações foi muito pequeno, não sendo possível definir OR e intervalos de confiança na coorte “Arquivo Manuscrito” (dados na Tabela 13). Os resultados obtidos para a coorte RMD Clinic estão expressos na Tabela 14. O teste de hipótese empregado (exato de Fisher) não detectou diferença estatisticamente significativa entre as coortes.

Tabela 13 – Sexo vs efetividade dos tratamentos para erradicação de *Helicobacter pylori*: dados referentes à coorte “Arquivo Manuscrito”

Sexo	Falha n (%)	Sucesso n (%)	OR	IC 95%	Valor p
TRATAMENTO 1					
Feminino	38 (44,7)	47 (55,3)	1	0,3703 – 1,7652	0,593
Masculino	18 (50)	18 (50)	0,808		
Total	56 (46,3)	65 (53,7)			
TRATAMENTO 2					
Feminino	8 (50)	8 (50)	1	0,2941 – 9,4456	0,563
Masculino	3 (37,5)	5 (62,5)	1,666		
Total	11 (45,8)	13 (54,2)			
TRATAMENTO 3					
Feminino	1 (50)	1 (50)			0,967
Masculino	0 (0)	1 (100)			
Total	1 (33,3)	2 (66,7)			

Tabela 14 – Sexo vs efetividade dos tratamentos para erradicação de *Helicobacter pylori*: dados referentes à coorte “RMD Clinic”

Sexo	Falha n (%)	Sucesso n (%)	OR	IC 95%	Valor p
TRATAMENTO 1					
Feminino	47 (47,5)	52 (52,5)	1	0,3023-1,2010	0,149
Masculino	30 (60)	20 (40)	0,602		
Total	77 (51,7)	72 (48,3)			
TRATAMENTO 2					
Feminino	8 (33,3)	16 (66,7)	1	0,1798-2,0768	0,430
Masculino	9 (45)	11 (55)	0,611		
Total	17 (38,6)	27 (61,4)			
TRATAMENTO 3					
Feminino	1 (20)	4 (80)	1	0,0582-26,8629	0,866
Masculino	1 (16,7)	5 (83,3)	1,249		
Total	2 (18,2)	9 (81,8)			

Tabela 15 – Sexo vs efetividade dos tratamentos para erradicação de *Helicobacter pylori*: dados referentes às coortes "Arquivo Manuscrito" e "RMD Clinic" combinadas

Sexo	Falha n (%)	Sucesso n (%)	OR	IC 95%	Valor p
TRATAMENTO 1					
Feminino	85 (46,2)	99 (53,8)	1	0,4062 – 1,1375	0,179
Masculino	48 (55,8)	38 (44,2)	0,679		
Total	133 (49,25)	137 (50,75)			
TRATAMENTO 2					
Feminino	16 (40)	24 (60)	1	0,3293 – 2,4179	1,0
Masculino	12 (42,9)	16 (57,1)	0,890		
Total	28 (41,2)	40 (58,8)			
TRATAMENTO 3					
Feminino	2 (28,5)	5 (71,5)	1	0,0909 – 164,7954	1,0
Masculino	1 (14,3)	6 (85,7)	2,400		
Total	3 (21,4)	11 (78,6)			

5.5.3. Escolaridade vs efetividade dos tratamentos para erradicação de *Helicobacter pylori*

Foram realizadas análises comparando a efetividade dos tratamentos para erradicação de *Helicobacter pylori* com a escolaridade categorizada de duas formas diferentes: níveis fundamental e médio vs nível superior e nível fundamental vs níveis médio e superior, sempre considerando o nível de significância de 0,05.

Foram aplicados o teste X^2 (ou o Exato de Fischer) numa etapa inicial da análise, seguida de nova análise por meio de regressão logística. Em todos os casos avaliados, ambos os métodos alcançaram as mesmas conclusões.

Com respeito ao terceiro tratamento, o número de observações foi muito pequeno em ambas as coortes, inviabilizando as análises pretendidas.

Não foi encontrada nenhuma associação estatisticamente significativa entre efetividade do tratamento para erradicação de *H. pylori* e escolaridade em nenhum dos subgrupos definidos dentro das coortes “Arquivo Manuscrito” e “RMD Clinic”

Quando a mesma análise é realizada com os dados combinados das duas coortes, observa-se que também não é demonstrada a presença de associação estatisticamente significativa entre escolaridade e efetividade do primeiro e do segundo tratamento para erradicação de *H. pylori* que fosse detectável na amostra dada e para o nível de significância de 0,05, conforme dados da Tabela 16.

5.5.4. Estado civil vs efetividade dos tratamentos para erradicação de *Helicobacter pylori*

Não existem dados sobre estado civil na coorte “Arquivo Manuscrito”. Então, as informações descritas a seguir dizem respeito aos pacientes da coorte “RMD Clinic”.

Na análise restrita aos dados do primeiro tratamento (com inclusão de 139 casos), foram utilizados o teste do X^2 e a regressão logística, com resultados concordantes entre esses testes. Não foram demonstradas diferenças estatisticamente significativas da efetividade do tratamento conforme o estado civil na amostra dada e no nível de significância de 0,05 (Tabela 17).

A análise da efetividade do segundo tratamento em função do estado civil incluiu 42 pacientes de um total de 77 tratados (35 casos missing, que correspondem a 44,45% da amostra). O teste X^2 até indicou um valor $p = 0,0241$, mas a existência de casela com valor nulo o invalida. A regressão logística também não foi possível pelo mesmo problema (haver casela com valor nulo), conforme dados da Tabela 18.

Constituída, então, nova análise, com os mesmos parâmetros, mas com fusão das categorias “solteiro” e viúvo”: analisados 42 pacientes de 77 tratados. Agora o teste exato de Fisher acusa valor $p = 0,025$. A análise por regressão logística apresenta resultados com a mesma conclusão: os pacientes sem companheiros (solteiros e viúvos) apresentam maior chance de sucesso na terapia de erradicação de *H. pylori* do que os que possuem companheiro (casados), com OR = 5,9972 e valor $p = 0,03$ (Tabela 19)

Tabela 16 – Escolaridade vs efetividade dos tratamentos de erradicação de *Helicobacter pylori*

Escolaridade	Arquivo Manuscrito					RMD Clinic					Coortes combinadas				
	Falha	Sucesso	OR	IC 95%	Valor p	Falha	Sucesso	OR	IC 95%	Valor p	Falha	Sucesso	OR	IC 95%	Valor p
TRATAMENTO 1															
Fundamental	6	8	1			26	28	1			32	36	1		
Médio + Superior	13	13	0,749	0,2027-2,7743	0,666	51	42	0,7647	0,3905-1,4976	0,434	64	55	0,763	0,420-1,388	0,463
Total	19	21				77	70				96	81			
Fundamental + Médio															
Superior	8	8	0,846	0,2384-3,0038	0,796	28	17	0,5613	0,2741-1,1497	0,114	36	25	0,631	0,340-1,171	0,191
Total	16	18				77	70				96	81			
TRATAMENTO 2															
Fundamental	1	0	NA			5	9	1			6	9	1		
Médio + Superior	1	5	NA	NA	0,9731	12	18	0,833	0,2238-3,1034	0,785	13	23	1,179	0,277-4,743	1,0
Total	2	5				17	27				19	32			
Fundamental + Médio															
Superior	1	4	3,999	0,1168-136,9546	0,441	5	9	1,200	0,3222-4,4686	0,785	6	13	1,280	0,342-5,141	0,771
Total	2	5				17	27				19	35			
TRATAMENTO 3															
Fundamental	0	1	NA			2	4	NA			2	5	NA		
Médio + Superior	0	0	NA	NA	NA	0	5	NA	NA	NA	0	5	NA	NA	NA
Total	0	1				2	9				2	10			
Fundamental + Médio															
Superior	0	0	NA	NA	NA	0	3	NA	NA	NA	0	3	NA	NA	NA
Total	0	1				2	9				0	3			

Tabela 17 – Efetividade do primeiro tratamento para erradicação de *Helicobacter pylori*, conforme estado civil: dados da coorte “RMD Clinic”

Estado civil	Falha	Sucesso	OR	IC 95%	Valor p
Casado	49	47	1		
Solteiro	16	15	0,9774	0,4347 – 2,1974	0,9559
Viúvo	7	5	0,7447	0,2209 – 2,5108	0,6345
Total	72	67			

Tabela 18 – Efetividade do primeiro tratamento para erradicação de *Helicobacter pylori*, conforme estado civil: dados da coorte “RMD Clinic”

Estado civil	Falha	Sucesso	OR	IC 95%	Valor p
Casado	14	14			
Solteiro	0	8			
Viúvo	2	4			
Total	16	26			

Tabela 19 – Efetividade do segundo tratamento para erradicação de *Helicobacter pylori*, conforme estado civil: análise com fusão das categorias "solteiros" e "viúvos" (dados da coorte “RMD Clinic”: resultados obtidos com regressão logística)

Estado civil	Falha	Sucesso	OR	IC 95%	Valor p
Casado	14	14	1		
Solteiro e viúvo	2	12	5,9972	1,1290 -31,8580	0,0355
Total	16	26			

Já para o terceiro tratamento, o volume de observações acumuladas neste estudo foi muito pequeno: incluídos apenas 11 casos. Dada a exiguidade da amostra, não foi possível aplicar os testes estatísticos previstos, não sendo, por consequência, possível apresentar conclusões a respeito da influência do

estado civil do paciente sobre a efetividade do terceiro tratamento para erradicação de *Helicobacter pylori* (Tabela 20).

Tabela 20 – Efetividade do terceiro tratamento para erradicação de *Helicobacter pylori*, conforme estado civil: dados da coorte "RMD Clinic"

Estado civil	Falha	Sucesso	OR	IC 95%	Valor p
Casado	2	7			
Solteiro	0	0			
Viúvo	0	2			
Total	2	9			

5.5.5. Naturalidade vs efetividade dos esquemas para erradicação de *Helicobacter pylori*

Feita comparação da efetividade do primeiro tratamento para erradicação de *H. pylori*, conforme a naturalidade dos pacientes, utilizando regressão logística na análise das coortes individualizadas e utilizando X^2 para a análise das coortes combinadas.

Para o primeiro tratamento, os dados de ambas as coortes analisadas separadamente apontam para a ausência de associação estatisticamente significativa entre as variáveis postas que fosse detectável nas amostras dadas e no nível de significância = 0,05; a mesma conclusão pode ser alcançada na análise das duas coortes combinadas (Tabela 21).

O volume de dados contidos na coorte "Arquivo Manuscrito" não foi suficiente para permitir a análise da influência da naturalidade na efetividade do segundo e do terceiro tratamentos para erradicação de *Helicobacter pylori* (Tabela 21).

Tabela 21 – Efetividade dos tratamentos para erradicação de *Helicobacter pylori*, conforme naturalidade

Naturalidade	Arquivo Manuscrito				RMD Clinic				Coortes combinadas			
	Falha	Sucesso	OR	Valor p	Falha	Sucesso	OR	Valor p	Falha	Sucesso	OR	Valor p ^b
PRIMEIRO TRATAMENTO												
Viçosa	6	5	1		22	22	1		28	27	1	
Área do CISMIV, exceto Viçosa	2	5	2,9994	0,2875	21	16	0,7619	0,5442	23	21	0,94	1,0
Zona da Mata mineira, exceto área do CISMIV	6	2	0,4006	0,3680	11	9	0,8182	0,7108	17	11	0,67	0,538
Minas Gerais, exceto Zona da Mata	2	2	1,200	0,8761	5	5	1	1	7	7	1,03	1,0
Brasil, exceto Minas Gerais	1	2	2,400	0,5217	5	7	1,400	0,6094	6	9	1,55	0,564
Total	17	16			64	59			81	75		
SEGUNDO TRATAMENTO												
Viçosa	2	1	NA		7	7	1		9	8	1	
Área do CISMIV, exceto Viçosa	0	0	NA	NA	4	8	1,999	0,3938 ^a	4	8	2,50	0,451
Zona da Mata mineira, exceto área do CISMIV	0	3	NA	NA	5	4	0,800	0,7947 ^a	5	7	1,57	0,710
Minas Gerais, exceto Zona da Mata	0	1	NA	NA	0	1	NA	NA	0	2	NA	NA
Brasil, exceto Minas Gerais	0	0	NA	NA	0	3	NA	NA	0	3	NA	NA
Total	2	5			16	23			18	28		
TERCEIRO TRATAMENTO												
Viçosa	0	1			1	4			1	5	1	
Área do CISMIV, exceto Viçosa	0	0	NA	NA	0	3			0	3	NA	NA
Zona da Mata mineira, exceto área do CISMIV	0	0	NA	NA	1	1			1	1	0,2	0,464
Minas Gerais, exceto Zona da Mata	0	0	NA	NA	0	0			0	0	NA	NA
Brasil, exceto Minas Gerais	0	0	NA	NA	0	0			0	0	NA	NA
Total	0	1			2	8			2	9		

a = análise por regressão logística realizada com exclusão das categorias Minas Gerais e Brasil; b = análise por X².

Já na coorte “RMD Clinic”, os dados referentes ao segundo tratamento apontam para a ausência de diferença estatisticamente significativa da efetividade do tratamento de erradicação de *H. pylori*, conforme o local de nascimento dos pacientes que fosse detectável na amostra dada e para o nível de significância de 0,05, mas com a análise restrita a moradores de Viçosa, da área de abrangência do CISMIV e da Zona da Mata de Minas Gerais, posto que os dados não foram suficientes para inclusão de moradores de outras regiões de Minas Gerais e de outras partes do Brasil (Tabela 21).

Na análise do segundo tratamento com as coortes combinadas, permaneceram as conclusões anteriormente descritas na análise do referido tratamento efetuada apenas com os dados do “RMD Clinic”.

Já para o terceiro tratamento e à semelhança do ocorrido na coorte “Arquivo Manuscrito”, o volume de dados na coorte “RMD Clinic” foi insuficiente para analisar a influência do local de nascimento na efetividade do referido tratamento (Tabela 21).

5.5.6. Local de residência vs Efetividade dos esquemas para erradicação de *Helicobacter pylori*

Não foram compilados dados sobre local de residência dos pacientes na coorte “RMD Clinic”. Então, as análises descritas a seguir consideram apenas os dados da coorte “Arquivo Manuscrito”

A análise da efetividade dos esquemas de tratamento para erradicação de *Helicobacter pylori* em função do local de residência do paciente foi realizada com aplicação do teste do X^2 e da regressão logística. A variável “Local de Residência” foi categorizada como “residente em Viçosa” ou “residente nos demais municípios que compõem o Consórcio Intermunicipal de Saúde da Microrregião de Viçosa (CISMIV)”.

Na Tabela 22 são apresentados os resultados da regressão logística, que, ao avaliar a chance de sucesso do primeiro tratamento de erradicação de *H. pylori* em função do local de residência (Viçosa ou outra cidade integrante do CISMIV), demonstram valor p muito próximo do nível de significância estabelecido para esse estudo (0,05), o que sugere a necessidade de estudar

essa associação com uma amostra mais numerosa. Os resultados do teste do X^2 apontam para as mesmas conclusões.

Tabela 22 – Efetividade dos tratamentos para erradicação de *Helicobacter pylori*, em função do local de residência do paciente: dados da coorte "Arquivo Manuscrito"

Residência	Falha	Sucesso	OR	IC 95%	Valor p
PRIMEIRO TRATAMENTO					
Viçosa	45	42	1		
CISMIV	11	23	2,2401	0,9743-5,1501	0,0576
Total	56	65			
SEGUNDO TRATAMENTO					
Viçosa	8	12	1		
CISMIV	3	1	0,2223	0,0195-2,5335	0,2258
Total	11	13			
TERCEIRO TRATAMENTO					
Viçosa	1	2	NA		
CISMIV	0	0	NA	NA	NA
Total	1	2			

A mesma análise realizada para o segundo tratamento não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos de pacientes (OR = 0,2223; IC95% = 0,0195 – 2,5335; valor p = 0,2258).

Já para o terceiro tratamento, nenhuma conclusão pode ser alcançada a respeito da influência do local de residência do paciente na efetividade do mesmo, haja vista a exiguidade da amostra.

5.5.7. Profissão vs efetividade dos esquemas para erradicação de *Helicobacter pylori*

Para a análise do efeito da profissão do paciente na efetividade dos tratamentos para erradicação de *Helicobacter pylori*, a variável profissão foi categorizada arbitrariamente conforme o nível de escolaridade exigido para o exercício da mesma.

Para a análise das duas coortes individualizadas foram aplicados sequencialmente o teste do X^2 (ou o Exato de Fisher, quando indicado) e a

regressão logística. Em todos os casos, ambos os métodos entregaram conclusões similares. Para a análise das duas coortes combinadas, foi empregado o teste do X^2 , conforme dados expressos na Tabela 23.

Os dados da coorte “Arquivo Manuscrito” demonstram ausência de associação estatisticamente significativa da efetividade do primeiro tratamento para erradicação do *H. pylori* com a profissão do paciente que fosse detectável na amostra dada e no nível de significância de 0,05.

Quanto ao primeiro tratamento entre pacientes da coorte “RMD Clinic”, também não foi encontrada nenhuma associação estatisticamente significativa entre a efetividade da terapia prescrita e a profissão do paciente na amostra dada e no nível de significância de 0,05.

Quando a análise é executada com as duas coortes combinadas, verifica-se que, para nenhum grupo estudado de primeiro tratamento, é demonstrada diferença estatisticamente significativa que fosse detectável na amostra dada no nível de significância de 0,05.

Já para a análise do segundo tratamento os dados não foram suficientes para uma análise estatística conclusiva na coorte “Arquivo Manuscrito”. Na coorte “RMD Clinic” tal análise foi possível, mas falhou em demonstrar a presença de associação estatisticamente significativa da efetividade dos tratamentos com a profissão do paciente. Essas mesmas conclusões foram confirmadas pela análise das duas coortes combinadas.

Para o terceiro tratamento, nenhuma análise estatística conclusiva foi possível em ambas as coortes, seja pela análise individualizada, seja pela análise das coortes combinadas, dada a exiguidade das amostras disponíveis.

Tabela 23 – Efetividade dos tratamentos para erradicação de *Helicobacter pylori*, conforme profissão do paciente

Profissão	Arquivo Manuscrito				RMD Clinic				Coortes combinadas			
	Falha	Sucesso	OR	Valor p	Falha	Sucesso	OR	Valor p	Falha	Sucesso	OR	Valor p
PRIMEIRO TRATAMENTO												
Aposentado, sem profissão ou estudante	12	10	1		30	31	1		42	41	1	
Nível Fundamental	2	3	1,800	0,5599	11	10	0,8798	0,8003	13	13	1,02	1,0
Nível Médio	2	4	2,3998	0,3649	16	16	0,9677	0,9401	18	20	1,13	0,893
Nível Superior	7	8	1,3714	0,6382	16	8	0,4839	0,1490	23	16	0,71	0,502
TOTAL	23	25			73	65			96	90		
SEGUNDO TRATAMENTO												
Aposentado, sem profissão ou estudante	4	1			6	14	1		10	15	1	
Nível Fundamental	0	1	NA	NA	4	0	NA	0,9657	4	1	0,16	0,251
Nível Médio	0	2	NA	NA	5	6	0,5143	0,3925	5	8	1,06	1,0
Nível Superior	0	3	NA	NA	1	5	2,1429	0,5251	1	8	5,33	0,213
TOTAL	4	7			16	25			20	32		
TERCEIRO TRATAMENTO												
Aposentado, sem profissão ou estudante	0	1			2	3			2	4		
Nível Fundamental	0	0	NA	NA	0	2	NA	NA	0	2	NA	NA
Nível Médio	0	0	NA	NA	0	2	NA	NA	0	2	NA	NA
Nível Superior	0	0	NA	NA	0	0	NA	NA	0	0	NA	NA
TOTAL	0	1			2	7			2	7		

5.6. Análise multivariada

5.6.1. Arquivo Manuscrito

Todos os modelos explicativos foram construídos com regressão logística múltipla não condicionada.

Para a análise do primeiro tratamento foram incluídas as variáveis “idade” e “local de residência”, as únicas que demonstraram valor $p < 0,200$ na análise univariada analisando suas relações com a efetividade dos tratamentos prescritos para erradicação de *H. pylori*. Destas duas variáveis, apenas o local de residência se manteve estatisticamente associada à efetividade do primeiro tratamento após a análise multivariada, exercendo “residir fora de Viçosa” um papel promotor do sucesso do tratamento (OR = 2,34; IC95% 1,005 a 5,4790; valor $p = 0,0485$) (Tabela 24).

Para a análise do segundo tratamento a análise multivariada não foi necessária, uma vez que a análise univariada de nenhuma variável indicou valor $p < 0,200$ no confronto com a efetividade de tal tratamento.

Não foram feitas análises multivariadas referentes ao terceiro tratamento por causa da exiguidade dos dados.

Tabela 24 – Análise multivariada: chance de sucesso do primeiro tratamento, conforme idade e local de residência (coorte " Arquivo Manuscrito")

Variável	Modelo I	
	OR	Valor p
IDADE	0,9928	0,5303
RESIDÊNCIA		
Viçosa	1	
CISMIV	2,3471	0,0485

5.6.2. Arquivo “RMD Clinic”

Todos os modelos explicativos foram construídos com regressão logística múltipla não condicionada.

A análise multivariada da efetividade do primeiro tratamento incluiu somente as variáveis “escolaridade” (Esta com a escolaridade de nível superior categorizada à parte), “profissão” e “sexo”, que foram as únicas para as quais foram obtidos valores $p < 0,200$ na análise univariada. Nenhuma delas se manteve associada à efetividade do tratamento após a análise multivariada (Tabela 25).

A análise multivariada da efetividade do segundo tratamento entre pacientes da coorte “RMD Clinic” não foi necessária, posto que foi identificada apenas uma única variável com valor $p < 0,200$ na análise univariada (“estado civil”)

Não foram feitas análises multivariadas referentes ao terceiro tratamento por causa da exiguidade dos dados.

Tabela 25 – Análise multivariada: chance de falha do primeiro tratamento conforme idade, sexo, escolaridade, naturalidade, estado civil, plano de saúde e profissão (coorte "RMD Clinic")

Variável	Modelo I		Modelo II	
	OR	Valor p	OR	Valor p
SEXO				
Feminino	1		1	
Masculino	0,6201	0,2533	0,6181	0,1769
ESCOLARIDADE 2				
Fundamental + Médio	1		1	
Superior	0,4642	0,1735	0,5547	0,1095
PROFISSÃO				
Sem remuneração	1			
Nível fundamental	1,0297	0,9617		
Nível médio	1,3296	0,5850		
Nível superior	1,1460	0,8575		
Aposentado	1,4538	0,5105		

5.7. Análises realizadas utilizando algoritmos de aprendizado de máquina

Essas análises buscaram construir modelos preditores do sucesso e do fracasso da terapia de erradicação de *Helicobacter pylori*, a partir de informações (atributos) previamente disponíveis a respeito das características sociodemográficas e dos tratamentos anteriormente prescritos.

Todas as análises foram realizadas utilizando o software WEKA (versão de desenvolvimento 3.7.12 64 bits), que consiste em “uma biblioteca de algoritmos de aprendizagem de máquina utilizados para tarefas de mineração de dados”, de acesso livre, publicado e mantido pela Universidade de Waikato, Nova Zelândia⁶.

Antes do início das análises propriamente ditas, os bancos de dados foram examinados, buscando normalizar a notação dos dados, tratando os dados faltantes (preferencialmente por estimação, mas eventualmente por exclusão da observação), os valores grosseiramente discrepantes (outliers) e aqueles inconsistentes.

É pertinente mencionar que o SMO (*Sequential Minimal Optimization*) foi utilizado com e sem utilização da função *Kernel* e que o parâmetro referente ao número de vizinhos [kNN] para o ibk foi definido como 3. Com exceção dessas modificações, os parâmetros padrão do WEKA para os demais algoritmos foram mantidos.

Para a avaliação dos resultados dos modelos obtidos pelos algoritmos de classificação foi empregado o método de validação cruzada 10-partes (*k-folds cross validation*), com definição de acurácia, precisão, sensibilidade e área sob a curva ROC médios para cada análise.

Nos conjuntos de dados onde foi verificada discrepância grande entre os números absolutos de representantes das classes de decisão (sucesso ou fracasso dos tratamentos 1, 2 e 3), foi experimentada abordagem de criação de instâncias virtuais (utilizando o método *SMOTE*) com o propósito de balanceamento dos conjuntos de dados. Entretanto, esta abordagem não resultou em melhora do desempenho dos algoritmos testados, sendo por esta razão abandonada.

⁶ <https://www.cs.waikato.ac.nz/ml/weka>.

5.7.1. Primeira análise: dados socioeconômicos

A função dessa análise foi identificar os atributos socioeconômicos mais relevantes para a predição do sucesso do tratamento. Para tanto, foram incluídas as variáveis:

- Sexo;
- Idade;
- Estado civil;
- Profissão;
- Naturalidade;
- Escolaridade; e
- Sucesso dos tratamentos (primeiro, segundo ou terceiro tratamento).

Antes da aplicação dos algoritmos de classificação, foram retiradas as instâncias (ou seja, os pacientes) sem sucesso no tratamento até o momento da coleta e criação da base de dados e as instâncias que, por meio de uma análise preliminar pela equipe de especialistas envolvidos neste projeto, poderiam comprometer a integridade dos resultados. Na Tabela 26, tem-se o número de instâncias incluídas.

Tabela 26 – Instâncias incluídas para aplicação de algoritmos de seleção de atributos

Tratamentos	Nº de pacientes que obtiveram sucesso
Primeiro (T1)	79
Segundo (T2)	59
Terceiro (T3)	15
Total de instâncias	153

Após a seleção das instâncias, foram aplicados os seguintes métodos de seleção de atributos disponíveis no WEKA:

- *CfsSubsetEval* – “Avalia o valor de um subconjunto de atributos considerando a capacidade de previsão individual de cada um, juntamente com o grau de redundância entre eles. Subconjuntos de atributos que estão altamente

correlacionados com a classe enquanto apresentam baixa intercorrelação são preferidos”⁷.

- *InfoGainAttributeEval* – “Avalia o valor de um atributo medindo o ganho de informações trazido pelo mesmo em relação à classe”⁸.
- *WrapperSubsetEval* – “Avalia conjuntos de atributos por meio de algoritmos de aprendizagem cujas acurácias são estimadas por processo de validação cruzada”⁹.

Os atributos mais comuns retornados por esses métodos, isto é, aqueles julgados como mais importantes para a predição de sucesso do tratamento, foram:

- Profissão
- Naturalidade
- Escolaridade

Subsequentemente foi realizada análise objetivando prever o sucesso dos tratamentos prescritos utilizando somente as variáveis sociodemográficas selecionadas pelos algoritmos de seleção (profissão, naturalidade e escolaridade). Nesta análise, de todos os algoritmos classificadores utilizados, o que teve melhor precisão foi o *JRip*, do tipo regras (*Rules*), com acurácia média de apenas 55,55%. Os resultados completos dos algoritmos utilizados nessa análise estão descritos na Tabela 27.

Tabela 27 – Predição de sucesso nos tratamentos para erradicação de *Helicobacter pylori*, a partir de variáveis socioeconômicas: análise por mineração de dados (T3: n=15; T2: n=59; T1: n=79)

Algoritmo	Acurácia (%)	Precisão (%)	Sensibilidade (%)	AUC (%)	Acertos T3 T2 T1
<i>BayesNet</i>	49,0	45,8	49,0	48,3	0 27 48
<i>NaiveBayes</i>	52,3	47,0	52,3	48,6	0 26 54
<i>Multilayer Perceptron</i>	44,4	43,4	44,4	51,3	0 26 42
<i>SimpleLogistic</i>	51,0	47,0	51,0	51,3	0 21 57
<i>SMO (PolyKernel)</i>	47,7	43,7	47,7	50,7	0 22 51
<i>SMO (RBFKernel)</i>	51,6	26,7	51,6	50,0	0 0 79
<i>lbk (kNN = 3)</i>	51,0	46,8	51,0	52,6	0 26 52
<i>JRip</i>	55,6	49,8	55,6	51,5	0 21 64
<i>J48</i>	51,6	26,7	51,6	51,5	0 0 79
<i>RandomForest</i>	48,4	45,8	48,4	48,5	2 17 55

⁷ <http://weka.sourceforge.net/doc.stable/weka/attributeSelection/CfsSubsetEval.html>.

⁸ <http://weka.sourceforge.net/doc.dev/weka/attributeSelection/InfoGainAttributeEval.html>.

⁹ <http://weka.sourceforge.net/doc.dev/weka/attributeSelection/WrapperSubsetEval.html>.

5.7.2. Segunda análise: baseada no primeiro tratamento

Essa análise foi executada para verificação da influência da seleção do primeiro esquema terapêutico prescrito para erradicação de *Helicobacter pylori* no sucesso da terapia.

Foram utilizados, além dos seis atributos socioeconômicos utilizados na primeira análise, os atributos do primeiro tratamento. São eles:

- Teste de urease (positivo ou negativo);
- Análise de biópsias gástricas (positivo ou negativo para presença de *H. pylori*);
- Esquema terapêutico prescrito no tratamento 1; e
- Classe de sucesso do primeiro tratamento (ou seja, se o tratamento obteve sucesso ou não).

Nessa análise, retomam-se algumas das instâncias removidas anteriormente, devido o foco da análise ser outro no momento. Assim, utilizam-se 165 instâncias no total, sendo 86 sem sucesso no tratamento 1 (mas que podem ter tido ou não sucesso em algum tratamento futuro) e 79 com sucesso.

Dos algoritmos classificadores usados, o que teve a melhor precisão foi novamente o *JRip*, utilizando os atributos “Profissão” e “Esquema terapêutico prescrito no tratamento 1” e “Sucesso no Primeiro Tratamento”, com acurácia média de apenas 65,45%. A regra retornada pelo algoritmo foi: “*Se o tratamento 1 for Lansoprazol + Amoxicilina + Claritromicina por 7 dias ou Pantoprazol + Amoxicilina + Claritromicina por 7 dias, isso implica em sucesso do tratamento primeiro tratamento*”.

Os resultados completos dos algoritmos utilizados nessa análise estão descritos na Tabela 28.

Tabela 28 – Predição de sucesso no primeiro tratamento para erradicação de *Helicobacter pylori*, a partir de variáveis socioeconômicas: análise por mineração de dados. Atributos selecionados pelos algoritmos: "Profissão", "Esquema terapêutico prescrito no tratamento 1" e a classe de decisão (sucesso ou fracasso no tratamento 1)

Análise: Tratamento 1 [165 instâncias – 86 fracassos (F) / 79 sucessos (S)]					
Algoritmo	Acurácia (%)	Precisão (%)	Sensibilidade (%)	AUC (%)	Acertos (F, S)
<i>BayesNet</i>	61,2	61,5	61,2	63,5	50 51
<i>NaiveBayes</i>	62,4	62,4	62,4	63,9	55 49
<i>MultilayerPerceptron</i>	61,8	62,1	61,8	62,5	50 52
<i>SimpleLogistic</i>	63,0	63,0	63,0	63,2	57 47
<i>SMO (PolyKernel)</i>	59,4	59,3	59,4	59,1	56 42
<i>SMO (RBFKernel)</i>	58,2	72,8	58,2	56,4	85 11
<i>Ibk (kNN = 3)</i>	60,0	60,0	60,0	59,2	54 45
<i>JRip</i>	65,5	65,5	65,5	56,8	62 46
<i>J48</i>	58,2	58,3	58,2	50,6	63 33
<i>RandomForest</i>	60,6	60,7	60,6	62,3	52 48

5.7.3. Terceira análise: baseada no segundo tratamento

Para essa análise, que teve por objetivo avaliar a influência dos esquemas terapêuticos anteriormente prescritos para a erradicação de *H. pylori*, com foco no primeiro retratamento, foram excluídos os pacientes (instâncias) com sucesso no tratamento 1.

Os dados utilizados nessa análise foram, além dos seis atributos socioeconômicos utilizados na primeira análise e dos quatro atributos do primeiro tratamento, os quatro atributos do segundo tratamento (os mesmos que o do primeiro tratamento, mas referentes ao segundo tratamento).

Nessa análise, foram utilizadas 76 instâncias no total, sendo 17 sem sucesso e 59 com sucesso no tratamento 2. O número de instâncias nesse momento foi 76 e não 86 (que representariam os fracassos do tratamento 1), pelo fato de 10 das instâncias que eram úteis na análise baseada no primeiro tratamento terem demonstrado que eram redundantes para as análises posteriores.

Dos algoritmos classificadores utilizados, o que obteve melhor precisão foi o *Sequential Minimal Optimization* (SMO), do tipo *Functions*, com PolyKernel, utilizando os atributos “Esquema prescrito no tratamento 1”, “Esquema prescrito no tratamento 2”, juntamente com as classes de decisão (sucesso ou fracasso no segundo tratamento). A acurácia média retornada foi de 80,26% (melhor que nas avaliações anteriores). Nessa análise, observa-se que os algoritmos testados predizem corretamente todos os sucessos de tratamento, mas erram os tratamentos sem sucesso. Além disso, os algoritmos testados obtiveram resultados não tão discrepantes.

Os resultados completos dos algoritmos utilizados nessa análise estão descritos na Tabela 29.

Tabela 29 – Predição de sucesso no segundo tratamento para erradicação de *Helicobacter pylori*, a partir de variáveis socioeconômicas e tratamentos anteriormente prescritos: análise por mineração de dados. Atributos selecionados pelos algoritmos: “Esquema terapêutico prescrito no tratamento 1” e “Esquema terapêutico prescrito no tratamento 2”

Análise: Tratamento 2 [76 instâncias – 17 fracassos / 59 sucessos]					
Algoritmo	Acurácia (%)	Precisão (%)	Sensibilidade (%)	AUC (%)	Acertos (F, S)
<i>BayesNet</i>	76,3	70,2	76,3	48,8	2 56
<i>NaiveBayes</i>	76,3	70,2	76,3	52,5	2 56
<i>MultilayerPerceptron</i>	73,7	67,1	73,7	43,0	2 54
<i>SimpleLogistic</i>	78,9	83,4	78,9	55,4	1 59
<i>SMO (PolyKernel)</i>	80,3	84,3	80,3	55,9	2 59
<i>SMO (RBFKernel)</i>	77,6	60,3	77,6	50,0	0 59
<i>Ibk (kNN = 3)</i>	77,6	60,3	77,6	49,4	0 59
<i>JRip</i>	77,6	60,3	77,6	45,7	0 59
<i>J48</i>	77,6	60,3	77,6	43,0	0 59
<i>RandomForest</i>	76,3	68,1	76,3	48,6	1 57

5.7.4. Quarta análise: baseada no terceiro tratamento

Para essa análise, que teve por objetivo avaliar a influência dos esquemas terapêuticos anteriormente prescritos para a erradicação de *H. pylori*,

com foco no segundo retratamento, foram excluídos os pacientes (instâncias) com sucesso nos tratamentos 1 e 2.

Os dados utilizados nessa análise foram, além dos seis atributos socioeconômicos utilizados na primeira análise, os atributos referentes aos três tratamentos (tratamentos prescritos 1, 2 e 3; sucesso nos tratamentos 1, 2 e 3). Nessa análise, existem 17 instâncias no total, sendo duas sem sucesso no tratamento 3 e 15 com sucesso.

Dos algoritmos classificadores utilizados, os que tiveram os melhores resultados foram o *BayesNet* e o *NaiveBayes*, com 94,11% de acurácia média, mas destacando-se mais o *BayesNet*, por apresentar uma área maior sob a curva ROC.

Os resultados completos dessa análise estão descritos na Tabela 30.

Tabela 30 – Predição de sucesso no terceiro tratamento para erradicação de *Helicobacter pylori*, a partir de variáveis socioeconômicas e dos tratamentos anteriormente prescritos: análise por mineração de dados. Atributos selecionados pelos algoritmos: “Esquema terapêutico prescrito no tratamento 1”, “Esquema terapêutico prescrito no tratamento 2” e “Esquema terapêutico prescrito no tratamento 3”

Análise: Tratamento 3 [17 instâncias – 2 fracassos / 15 sucessos]					
Algoritmo	Acurácia (%)	Precisão (%)	Sensibilidade (%)	AUC (%)	Acertos (F, S)
BayesNet	94,1	94,5	94,1	61,5	1 15
NaiveBayes	94,1	94,5	94,1	56,7	1 15
<i>MultilayerPerceptron</i>	82,4	77,2	82,4	56,7	0 14
<i>SimpleLogistic</i>	82,4	77,2	82,4	10,0	0 14
<i>SMO (PolyKernel)</i>	88,2	77,9	88,2	50,0	0 15
<i>SMO (RBFKernel)</i>	88,2	77,9	88,2	50,0	0 15
<i>lbk (kNN = 3)</i>	88,2	77,9	88,2	26,7	0 15
<i>JRip</i>	88,2	77,9	88,2	6,7	0 15
<i>J48</i>	88,2	77,9	88,2	6,7	0 15
<i>RandomForest</i>	88,2	77,9	88,2	45,0	0 15

6. DISCUSSÃO

Este trabalho descreve os resultados da terapia de erradicação de *Helicobacter pylori* em uma amostra de conveniência extraída de uma população residente no interior de Minas Gerais, na região da Zona da Mata, vinculada ao sistema suplementar de saúde e não inserida em centro de referência terciário, com pacientes não inseridos em nenhum modelo sistematizado de avaliação ou pesquisa, caracterizando um estudo de vida real.

Os resultados encontrados, os primeiros referentes a essa população, indicam taxas de efetividade dos esquemas para primeiro tratamento de erradicação de *Helicobacter pylori* de 54,55% (60 sucessos em 110 tratados) para o período de 2007 a 2011 e de 53,65% (66 sucessos em 123 tratados) no período de 2013 a 2016, com ambas as análises por protocolo, sem que diferenças estatisticamente significativas fossem demonstradas entre os dois períodos.

Esses dados apontam para duas conclusões imediatas: (a) os resultados do tratamento na amostra estudada, composta por pacientes residentes em Viçosa e arredores, são inferiores ao preconizado por Graham e Dore (2016) e pelo Consenso de Kyoto (SUGANO et al., 2015) como parâmetros mínimos para que uma terapia de aplicação empírica seja aceitável (90% de efetividade); (b) esses resultados permaneceram inferiores à meta colocada nos dois períodos analisados.

Uma revisão da literatura brasileira envolvendo as bases de dados PUBMED e LILACS¹⁰, sem limite de data e idioma, realizada pelo autor e incluindo somente estudos com grupos de pacientes tratados com IBP associado a amoxicilina e claritromicina, identificou apenas cinco trabalhos prospectivos (BERTOLI NETO et al., 2006; FELGA et al., 2010; EISIG et al., 2015; ECCLISSATO et al., 2002; COELHO et al., 2004) e um retrospectivo (BELLELIS et al., 2004), com inclusão de pacientes de Bragança Paulista, SP (n= 46), Santo André, SP (n=117), Belo Horizonte, MG (n=43), Porto Alegre, RS (n=28),

¹⁰ Pesquisa realizada no Pubmed com os seguintes parâmetros: ("Helicobacter"[Mesh] OR "Helicobacter Infections"[Mesh] OR "*Helicobacter pylori*"[Mesh]) AND "Clarithromycin"[Mesh] AND ("Brasil" OR Brazil). No LILACS: (tw:(Helicobacter)) AND (tw:(Treatment OR eradication OR therapy)) AND (pais_assunto:(Brasil)).

Fortaleza, CE (n=52), Foz do Iguaçu, PR (n=54) e São Paulo, SP (dois estudos com n=493 e n=50), totalizando 831 indivíduos. Nesses estudos, a taxa agrupada de efetividade na análise por intenção de tratamento observada foi 80,14% (666 sucessos entre 831 pacientes), mas a heterogeneidade entre os trabalhos foi importante ($I^2 = 81,7\%$).

De qualquer forma, além de não atenderem os pressupostos do Consenso de Kyoto, os resultados do presente estudo são inferiores ao anteriormente descrito para a população brasileira (taxa de efetividade 54,08% vs 80,14%, valor $p < 0,001$). Isto é particularmente preocupante, uma vez que os pacientes desse estudo foram tratados de acordo com o preconizado pelos Consensos Brasileiros sobre *Helicobacter pylori* (3,4) (COELHO et al., 2013; COELHO; ZATERKA, 2005), vigentes no momento da prescrição.

Alguns fatores que concorrem para explicar essa diferença serão examinados na sequência.

Um contingente importante de pacientes para os quais foi prescrita a terapia de erradicação de *H. pylori* não foi incluído no estudo por não existirem no prontuário dados completos sobre a verificação da erradicação do *H. pylori*. Em alguma medida, esse fenômeno aconteceu por causa de não retorno dos pacientes para a consulta de reavaliação do quadro clínico. Especula-se que esses pacientes que não retornaram apresentariam maior probabilidade de estarem assintomáticos e de terem sido bem-sucedidos em seus tratamentos que aqueles que retornaram, causando nesse estudo um efeito de subestimação da real taxa de efetividade dos tratamentos propostos. De fato, taxas importantes de perda de seguimento podem gerar diferenças substanciais entre as taxas de efetividade de dado tratamento nas análises por protocolo e por intenção de tratamento. Exemplo disso é o estudo de Bellelis et al. (2004) que, avaliando retrospectivamente a efetividade do esquema tríplice clássico (lansoprazol, amoxicilina e claritromicina por 7 dias) para erradicação de *Helicobacter pylori* no ABC Paulista, encontrou taxas de efetividade de 85,11% na análise por protocolo e de 61,65% na análise por intenção de tratar, diferença atribuída pelos autores a uma taxa de perda de seguimento de 27,7%.

Os principais determinantes do sucesso da terapia de erradicação de *Helicobacter pylori* são a prevalência de resistência primária desse patógeno aos

agentes antimicrobianos prescritos para sua erradicação (principalmente à claritromicina) (ECCLISSATO et al., 2002), a intensidade da inibição da produção ácida gástrica e a adesão dos pacientes ao tratamento prescrito (MALFERTHEINER et al., 2012 e 2017).

Uma metanálise publicada em 2000, incluindo 12 estudos e 501 pacientes tratados para erradicação de *Helicobacter pylori* com esquemas contendo claritromicina, demonstrou que a presença de resistência primária a esse agente reduzia a efetividade do tratamento em aproximadamente 55% (DORE et al., 2000). Uma segunda metanálise, publicada em 2007, analisando 24 estudos e 2.556 pacientes submetidos a esquema terapêutico composto por amoxicilina, claritromicina e uma droga antissecretória (IBP ou bloqueador do receptor H2), encontrou conclusão semelhante à do primeiro estudo, com a presença de resistência primária à claritromicina, reduzindo a efetividade do tratamento em até 66% (FISCHBACH; EVANS, 2007). Nessa segunda metanálise, foram citados dois trabalhos brasileiros. O primeiro consistia em um estudo aberto não controlado em que 40 pacientes dispépticos foram submetidos a tratamento com pantoprazol, metronidazol e claritromicina. Nele a presença de resistência primária do *Helicobacter pylori* ao metronidazol reduziu a efetividade do tratamento de 100% para 67% (EISIG et al., 2003). O segundo trabalho brasileiro foi um ensaio clínico controlado e aleatorizado no qual um dos braços foi constituído por pacientes com úlcera péptica que foram tratados com lansoprazol, amoxicilina e claritromicina. Nesse braço, a presença de resistência à claritromicina reduziu a efetividade do tratamento em aproximadamente 50% (ECCLISSATO et al., 2002).

O presente estudo não reuniu informações a respeito de resistência de *Helicobacter pylori* aos antimicrobianos prescritos, mas os resultados dos tratamentos à base de claritromicina, inferiores ao anteriormente descrito nos demais trabalhos brasileiros, sugerem a possibilidade de uma prevalência mais elevada de resistência primária do *Helicobacter pylori* a essa droga na população envolvida. Isto é plausível, uma vez o presente estudo incluiu somente pacientes vinculados ao setor suplementar de saúde, de melhor condição socioeconômica, portanto com acesso mais fácil a antimicrobianos, macrolídeos em especial, seja por acesso mais facilitado a consultas médicas, seja pela possibilidade de

automedicação. Por outro lado, os pacientes vinculados ao Sistema Único de Saúde (SUS), não incluídos nesse estudo, são na média mais pobres que os vinculados à assistência suplementar, possuindo menor acesso a consultas médicas (SCHEFFER; BIANCARELLI; CASSENOTE, 2011) e menos recursos para a compra de medicamentos por iniciativa própria, o que poderia se traduzir em uso menos intenso de antimicrobianos e perfil de sensibilidade bacteriana menos desfavorável. Digno de nota é o trabalho de Sanches et al. (2016), único estudo multicêntrico brasileiro sobre sensibilidade de *Helicobacter pylori*. Nele foi descrita uma prevalência de resistência de *H. pylori* à claritromicina de 16,6% na média nacional e 17,5% na região sudeste. Esses valores são muito próximos ao limiar de 15 a 20% de cepas resistentes a esse agente antimicrobiano, além do qual os consensos mundiais mais recentes sobre *Helicobacter pylori* (MALFERTHEINER et al., 2017; FALLONE et al., 2016) sugerem o abandono da terapia empírica tríplice contendo claritromicina.

Uma metanálise publicada em 2012 (McNICHOLL et al., 2012), com inclusão de 35 estudos aleatorizados e controlados, envolvendo 5.998 pacientes, encontrou taxas mais elevadas de erradicação de *Helicobacter pylori* quando o IBP prescrito no esquema tríplice era rabeprazol ou esomeprazol e não um dos IBPs de primeira geração (omeprazol, pantoprazol ou lansoprazol (Esomeprazol vs IBPs de primeira geração: taxa de erradicação = 82.3% vs. 77.6%; OR = 1.32; IC 95% 1.01–1.73; NNT = 21 e Rabeprazol vs IBPs de primeira geração: taxa de erradicação = 80.5% vs. 76.2%; OR = 1.21; IC95% 1.02–1.42 n; NNT = 23).

Esse mesmo trabalho, em análise de subgrupos, demonstrou ainda que o benefício mencionado era mais importante em pacientes portadores do polimorfismo do citocromo CYP2C19 descrito como “metabolizador rápido”. Esses pacientes eliminam os IBPs de primeira geração mais eficientemente que os portadores do polimorfismo “metabolizador lento”, diminuindo a eficácia desses agentes no controle da secreção ácida gástrica, com impactos negativos na eficácia dos esquemas tríplices para erradicar *H. pylori*. Assim, os IBPs de segunda geração, que são menos afetados por esse fenômeno, se tornariam opções interessantes para o tratamento dos pacientes metabolizadores rápidos.

Uma segunda metanálise, publicada em 2013 (TANG et al., 2013), envolvendo 16 estudos aleatorizados e controlados e 3.680 pacientes, sem

heterogeneidade importante, alcançou conclusões semelhantes às descritas no estudo mencionado anteriormente, destacando que os polimorfismos de CYP2C19 (metabolizador rápido homozigoto ou heterozigoto e metabolizador lento) tinham impacto significativo na efetividade das terapias tríplex para erradicação de *Helicobacter pylori* quando o IBP escolhido era omeprazol ou lansoprazol, mas não quando se fazia uso de rabeprazol ou esomeprazol.

Em um estudo brasileiro, derivado do ensaio HEROES (MAZZOLENI et al., 2011), desenhado originalmente para avaliar o impacto da erradicação de *Helicobacter pylori* no tratamento de pacientes com dispepsia funcional recrutados em Porto Alegre, RS, envolvendo 149 pacientes selecionados por amostragem aleatorizada, foram descritas as prevalências dos polimorfismos de CYP2C19: metabolizador rápido homozigoto (100 pacientes ou 67,6%), metabolizador rápido heterozigoto (39 pacientes ou 26,3%) e metabolizador lento (9 pacientes ou 6,1%) (NABINGER et al., 2016).

No presente estudo, quase todos os tratamentos prescritos para a primeira tentativa de erradicação de *Helicobacter pylori* envolveram uso de IBPs de primeira geração, sendo ínfimo o número de prescrições de IBPs de segunda geração, impossibilitando qualquer análise comparativa da efetividade entre essas duas possibilidades. De fato, neste estudo não foi observada diferença de efetividade estatisticamente significativa entre tratamentos envolvendo omeprazol, lansoprazol ou pantoprazol, dado que é congruente com a literatura mundial (McNICHOLL et al., 2012; XIN et al., 2016).

Até onde a provável alta prevalência de metabolizadores rápidos na população incluída no presente estudo contribuiu para os resultados ruins da terapia tríplex nos pacientes de Viçosa e região é assunto ainda por determinar. Mas tendo em vista as taxas de efetividade descritas nesse estudo, inferiores ao anteriormente descrito no país, uma das medidas a serem consideradas para melhoria dos resultados poderia ser a prescrição preferencial dos IBPs de segunda geração em detrimento dos de primeira. Mas tal decisão dependeria de estudos adicionais realizados no local para avaliar diferenças de efetividade derivadas da mudança e, principalmente, para avaliar a custo-efetividade da mudança.

Neste trabalho, a maior parte dos segundos tratamentos para erradicação de *Helicobacter pylori* consistiu em terapias tríplexes contendo um IBP, amoxicilina e levofloxacino (56 de 66 tratamentos, ou 84,8%), opção aceita pelo Segundo e pelo Terceiro Consensos Brasileiros sobre *Helicobacter pylori*, sendo documentada uma taxa de erradicação de 66,07%. Em uma revisão da literatura brasileira¹¹, não foram encontrados trabalhos analisando especificamente resultados de esquemas tríplexes de retratamento com IBP, amoxicilina e levofloxacino. Em compensação, foram encontrados três trabalhos avaliando IBP, furazolidona e levofloxacino, em situações de retratamento, realizados em Belo Horizonte, MG [n=12 (COELHO et al., 2005)] e [n=31 (SANCHES et al., 2008)] e em São Paulo, SP [n=48 (SILVA et al., 2015)], com taxa de erradicação agrupada de 83,5% (76 de 91 pacientes tratados).

Uma metanálise publicada em 2012 (DI CARO et al., 2012) encontrou em pacientes de segundo tratamento que receberam IBP associado a amoxicilina e levofloxacino uma taxa de erradicação de 75,54% (553 sucessos em 723 tratamentos), o que não é estatisticamente diferente do resultado encontrado no presente trabalho (66,07% vs 75,54%; OR = 0,598; p = 0,111).

Uma metanálise subsequente (MARIN et al., 2017) encontrou resultados similares aos da primeira, com taxa de erradicação de 75% para esquemas de retratamento contendo IBP, levofloxacino e amoxicilina (9 estudos, 359 pacientes, I² = 74%, ou seja, com heterogeneidade importante). Novamente, esses resultados não são estatisticamente diferentes dos encontrados no presente estudo (66,07% vs 75%; OR = 1,53; p = 0,21). Então, pelos dados apresentados, observa-se que as taxas de sucesso do retratamento com esquemas tríplexes, contendo IBP, amoxicilina e levofloxacino, obtidas neste trabalho, mantiveram-se congruentes com o descrito pela literatura internacional.

No presente trabalho, foram encontrados apenas 14 tratamentos de terceira linha para erradicação de *H. pylori*, com claro predomínio de esquemas quádruplos contendo sais de bismuto. O resultado do esquema mais prescrito – omeprazol + subcitrato de bismuto + amoxicilina + doxiciclina – foi excelente, com 11 sucessos em 13 tratamentos (taxa de erradicação de 84,6%). Esses

¹¹ Busca no Pubmed: "Helicobacter" [Mesh] OR "Helicobacter Infections" [Mesh] OR "*Helicobacter pylori*" [Mesh] AND "Levofloxacin" [Mesh] AND (Brasil OR Brazil).

resultados são parecidos com o descrito numa metanálise publicada em 2015 (LV et al., 2015), em que, em três ensaios clínicos randomizados avaliando esquemas quádruplos de 14 dias contendo IBP, sal de bismuto, amoxicilina e tetraciclina, foi documentada uma efetividade de 82,3% (218 sucessos em 265 tratamentos) na análise por intenção de tratamento e de 89% (218 sucessos em 245) na análise por protocolo.

Nem a análise estatística multivariada e nem as análises com técnicas de inteligência artificial conseguiram identificar na amostra desse estudo preditores consistentes de sucesso da terapia de erradicação de *H. pylori*.

Ainda assim, em alguns subgrupos, a análise multivariada pode encontrar relações estatisticamente significativas entre sucesso do tratamento e algumas variáveis socioeconômicas. Por exemplo, residir na área de abrangência do CISMV, mas fora de Viçosa, representou um fator promotor do sucesso do primeiro tratamento entre pacientes oriundos da coorte “Arquivo Manuscrito” (OR = 2,347; valor p = 0,0485). No entanto, os elementos que poderiam explicar esse fenômeno – diferenças de uso de antimicrobianos, diferenças de escolaridade, renda, suporte da rede social, etc – não foram abordados nesse estudo.

O presente trabalho apresenta limitações importantes, decorrentes principalmente do modo não aleatorizado de seleção da amostra estudada e do caráter retrospectivo de aquisição dos dados.

Em primeiro lugar, é possível que algumas associações relevantes não tenham sido detectadas na análise multivariada porque ela foi realizada separadamente em cada coorte (“Arquivo Manuscrito” e “Arquivo RMD”), dado que a fusão dos mesmos para este fim não foi possível.

Além disso, os bancos de dados avaliados não dispunham de informações sobre alguns fatores que poderiam influenciar a taxa de sucesso nas terapias de erradicação de *Helicobacter pylori*, principalmente a exposição prévia a antimicrobianos. Da mesma forma, nenhuma medida especial foi tomada no sentido de avaliar a adesão dos pacientes aos tratamentos propostos e não foi efetuada a busca ativa dos pacientes perdidos no acompanhamento. Todos esses são fatores que poderiam modificar as taxas de erradicação de *H. pylori* descritas.

Por se tratar de uma amostra de conveniência com características próprias (dados de um único serviço, média de idade média maior que a da população geral; maior presença feminina; vinculação ao sistema suplementar de saúde), os achados do mesmo são válidos internamente, mas não para generalização para a população. Mas, diante da ausência de informações de melhor qualidade sobre o tema na população de Viçosa e região, os dados deste estudo constituem a melhor evidência disponível no local.

Por fim, causa preocupação o fato de os tratamentos prescritos no trabalho terem respeitado as recomendações vigentes nos períodos avaliados (o segundo consenso brasileiro sobre *Helicobacter pylori* na coorte “Arquivo Manuscrito” e o terceiro no caso do “RMD Clinic”) em quase todos os casos e, ainda assim, as taxas de erradicação de *Helicobacter pylori* observadas terem ficado aquém do verificado em estudos anteriores. Isso demonstra a necessidade de revisão das recomendações oficiais sobre as escolhas de esquemas de tratamento para erradicação de *H. pylori*.

A contribuição das técnicas de mineração de dados para a predição do sucesso dos tratamentos prescritos a partir de informações clínicas disponíveis nas bases de dados descritas neste trabalho foi modesta, muito em função do pequeno número de instâncias (observações) incluídas nas análises.

Em todas as tentativas de predição do sucesso dos tratamentos prescritos a partir de variáveis socioeconômicas, as áreas sob a curva ROC permaneceram em torno de 40 a 60%, o que caracteriza a pouca utilidade clínica dos achados.

O que a análise por mineração de dados deixa razoavelmente claro é a existência de influência das escolhas terapêuticas anteriores na efetividade dos tratamentos futuros para erradicação de *H. pylori*, o que é congruente com um paradigma em que exposição anterior a determinado antimicrobiano significa maior probabilidade de infecção por cepas resistentes a esse quimioterápico.

Neste trabalho, as melhores acurácias na predição dos desfechos dos tratamentos para erradicação de *H. pylori* foram observadas em condições nas quais do conjunto de dados analisado exibia uma assimetria importante entre as classes de decisão (sucesso ou fracasso no tratamento) representadas, com os algoritmos predizendo corretamente a maior parte dos casos pertencentes à

classe predominante, mas errando a predição de quase todos os casos pertencentes à classe minoritária). Por exemplo, na predição do sucesso do terceiro tratamento (17 casos, sendo dois fracassos e 15 sucessos), todos os algoritmos testados acertaram 14 ou 15 dos sucessos, mas apenas dois predisseram corretamente pelo menos um dos fracassos. Uma justificativa para esse fenômeno poderia ser o número de instâncias pertencentes à classe minoritária excessivamente pequeno, insuficiente para que a fase de treinamento e aprendizagem dos algoritmos fosse eficiente.

7. CONCLUSÕES

Foram descritos os resultados obtidos por um único serviço no tratamento de erradicação de *Helicobacter pylori*, em uma população vinculada exclusivamente ao sistema suplementar de saúde.

Os esquemas prescritos envolveram predominantemente variações do esquema tríplice contendo um IBP, amoxicilina e claritromicina para o primeiro tratamento e variações do esquema tríplice contendo um IBP, amoxicilina e levofloxacino para o segundo tratamento, com excelente adesão às recomendações dos Consensos Brasileiros sobre *H. pylori* vigentes no momento de atendimento dos pacientes.

As taxas de sucesso descritas em Viçosa e região foram significativamente inferiores ao anteriormente descrito em outros trabalhos brasileiros, sem que diferenças importantes fossem notadas entre os casos avaliados entre 2007 e 2011 e entre 2013 e 2016.

Não foram identificados no presente estudo, seja através da análise estatística clássica, seja pelo emprego de técnicas de inteligência artificial, preditores consistentes de sucesso ou fracasso das terapias prescritas.

Tendo em vista a recente mudança das recomendações brasileiras sobre erradicação de *Helicobacter pylori*, com a publicação do quarto consenso nacional (COELHO et al., 2018), com aumento do tempo de tratamento recomendado para 14 ao invés de 7 dias e manutenção das mesmas escolhas de medicamentos para a primeira tentativa de erradicação de *H. pylori*, estudos subsequentes seriam úteis para a complementação dos resultados obtidos no presente trabalho, ampliando significativamente a compreensão do problema:

- estudos prospectivos examinando as taxas de efetividade dos novos tratamentos recomendados aplicados à população residente no local deste trabalho;
- esses estudos prospectivos devem, além de avaliar resultado de tratamento, incluir a análise da resistência primária de *Helicobacter pylori* e a investigação da prevalência de polimorfismos do citocromo CYP2C19.

Seria igualmente oportuna a construção de um registro centralizado no qual as informações referentes aos tratamentos prescritos para erradicação de

Helicobacter pylori no mundo real fossem anotadas prospectivamente. Isso poderia fornecer dados de boa qualidade, necessários aos estudos acima sugeridos, mas também úteis para a monitorização quase em tempo real da efetividade dos esquemas de tratamento oficialmente recomendados. Tal registro também poderia ser aproveitado para estudos com técnicas de mineração de dados, que são capazes de abordar questões que escapam dos limites da estatística, mas que, por outro lado, são intrinsecamente dependentes de quantidade suficiente de dados.

Por fim, com o propósito de acelerar a implantação das mudanças de condutas preconizadas pelo IV Consenso Brasileiro sobre *Helicobacter pylori*, foi concebido um folder intitulado “Guia Rápido: *Helicobacter pylori* e Dispepsia” (Anexo A), tendo o médico atuante na atenção básica como público-alvo e contendo as seguintes informações:

- Conceitos de dispepsia, dispepsia não investigada, dispepsia funcional e dispepsia relacionada a *H. pylori*.
- Critérios para solicitação de endoscopia digestiva alta para pacientes dispépticos.
- Diretrizes atualizadas sobre a terapia de erradicação de *H. pylori*, estratificadas em primeiro, segundo e terceiro tratamentos.

REFERÊNCIAS

BELLELLIS, P.; SAMANO, E.S.T.; NUNES, R.C. et al. Efficacy of a triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in a well-developed urban area in Brazil. **Sao Paulo Med. J.**, São Paulo, SP, v. 122, n. 2, p. 73-75, 2004. doi:10.1590/S1516-31802004000200009.

BERTOLI NETO, J.; LOURENÇO, L.; BERTOLI, C. et al. Evaluation of the efficacy of triple therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication in gastrectomized patients with gastric adenocarcinoma. **Gastric Cancer**, v. 9, n. 4, p. 291-294, 2006. doi: 10.1007/s10120-006-0393-4.

CAMBAU, E.; ALLERHEILIGEN, V.; COULON, C. et al. Evaluation of a new test, GenoType HelicoDR, for molecular detection of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. **J. Clin. Microbiol.**, v. 47, n. 11, p. 3600-3607, 2009. doi:10.1128/JCM.00744-09.

CASTRO, L.N.; FERRARI, D.G. **Introdução à mineração de dados**: conceitos básicos, algoritmos e aplicações. São Paulo, SP: Saraiva, 2016. 376 p.

COELHO, L.G.V.; ZATERKA, S. II Consenso Brasileiro sobre *Helicobacter pylori*. **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo, SP, v. 42, n. 2, p. 128-132, 2005. doi:10.1590/S0004-28032005000200012.

COELHO, L.G.V.; MARTINS, G.M.; PASSOS, M.C.F. et al. Once-daily, low-cost, highly effective *Helicobacter pylori* treatment to family members of gastric cancer patients. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, v. 17, n. 1, p. 131-136, 2003. doi:10.1046/j.1365-2036.2003.01393.x.

COELHO, L.G.V.; MATTOS, A.A.; FRANCISCONI, C.F.M. et al. Eficácia do regime terapêutico empregando a associação de pantoprazol, claritromicina e amoxicilina, durante uma semana, na erradicação do *Helicobacter pylori* em pacientes com úlcera péptica. **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo, SP, v. 41, n. 1, p. 71-76, 2004. doi:10.1590/S0004-28032004000100014.

COELHO, L.G.V.; MORETZSOHN, L.D.; VIEIRA, W.L. et al. New once-daily, highly effective rescue triple therapy after multiple *Helicobacter pylori* treatment failures: a pilot study. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, v. 21, n. 6, p. 783-787, 2005. doi:10.1111/j.1365-2036.2005.02370.x.

COELHO, L.G.; MAGUINILK, I.; ZATERKA, S. et al. 3rd Brazilian Consensus on *Helicobacter pylori*. **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo, SP, v. 50, n. 2, p. 81-96, 2013. doi:10.1590/S0004-28032013005000001.

COELHO, L.G.V.; MARINHO, J.R.; GENTA, R. et al. IVth Brazilian Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection. **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo, SP, 2018. doi:10.1590/S0004-2803.201800000-20.

DANI, R.; QUEIROZ, D.M.M.; DIAS, J.M.M. et al. Omeprazole, clarithromycin and furazolidone for the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, v. 13, n. 12, p. 1647-1652, 1999.

DELLA LIBERA, E.; ROHR, M.R.S.; MORAES, M. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer and non-ulcer dyspepsia and analysis of one-year reinfection rates. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, Ribeirão Preto, SP, v. 34, n. 6, p. 753-757, 2001. doi:10.1590/S010-879X2001000600008.

DENT, J.C.; McNULTY, C.A. Evaluation of a new selective medium for *Campylobacter pylori*. **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.**, v. 7, n. 4, p. 555-558, 1988. doi:10.1007/BF01962615.

DEO, R.C. Machine learning in medicine. **Circulation**, v. 132, n. 20, p. 1920-1930, 2015. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.001593.

DI CARO, S.; FINI, L.; DAOUD, Y. et al. Levofloxacin/amoxicillin-based schemes vs quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in second-line. **World J. Gastroenterol.**, v. 18, n. 40, p. 5669-5678, 2012. doi:10.3748/wjg.v18.i40.5669.

DORE, M.P.; LEANDRO, G.; REALDI, G. et al. Effect of pretreatment antibiotic resistance to metronidazole and clarithromycin on outcome of *Helicobacter pylori* therapy: a meta-analytical approach. **Dig. Dis. Sci.**, v. 45, n. 1, p. 68-76, 2000. doi:10.1023/A:1005457226341.

DU, L.J.; BIN-RUI, C.; KIM, J.J. et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy for functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. **World Journal of Gastroenterology**, v. 22, n. 12, p. 3486-3495, 2016. doi:10.3748/wjg.v22.i12.3486.

ECCLISSATO, C.C.; MARCHIORETTO, M.A.M.; MENDONÇA, S. et al. Increased primary resistance to recommended antibiotics negatively affects *Helicobacter pylori* eradication. **Helicobacter**, v. 7, n. 1, p. 53-59, 2002. doi:10.1046/j.1523-5378.2002.00056.x.

EISIG, J.N.; ANDRÉ, S.B.; SILVA, F.M. et al. The impact of *Helicobacter pylori* resistance on the efficacy of a short course pantoprazole based triple therapy. **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo, SP, v. 40, n. 1, p. 55-60, 2003. doi:10.1590/S0004-28032003000100012.

EISIG, J.N.; SILVA, F.M.; BARBUTI, R.C. et al. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in Brazil: clarithromycin is still a good option. **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo, SP, v. 48, n. 4, p. 261-264, 2011. doi:10.1590/S0004-28032011000400008.

EISIG, J.N.; NAVARRO-RODRIGUEZ, T.; TEIXEIRA, A.C.S. et al. Standard triple therapy versus sequential therapy in *Helicobacter pylori* eradication: a double-blind, randomized, and controlled trial. **Gastroenterology Research and Practice**, v. 2015, ID 818043, p. 1-5, 2015. doi:10.1155/2015/818043.

FALLONE, C.A.; CHIBA, N.; VAN ZANTEN, S.V. et al. The Toronto Consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. **Gastroenterology**, v. 151, n. 1, p. 51-69, 2016. doi:10.1053/j.gastro.2016.04.006.

FAYYAD, U.; PIATETSKY-SHAPIO, G.; SMYTH, P. From data mining to knowledge discovery in databases. **AI Magazine**, v. 17, n. 3, p. 37-54, 1996.

FELGA, G.; SILVA, F.M.; BARBUTI, R.C. et al. Clarithromycin-based triple therapy for *Helicobacter pylori* treatment in peptic ulcer patients. **The Journal of Infection in Developing Countries**, v. 4, n. 11, p. 712-716, 2010. doi:10.3855/jidc.911.

FERNANDES, D.L. **Framework de mineração de dados para análise de experimentos com eye tracking**: uma aplicação em bioética. 2017. Dissertação (Mestrado em Ciência da Computação) - Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG, 2017.

FISCHBACH, L.; EVANS, E.L. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, v. 26, n. 3, p. 343-357, 2007. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03386.x.

FORD, A.C.; FORMAN, D.; HUNT, R. et al. *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric neoplasia. In: MOAYYEDI, P. **Cochrane database of systematic reviews**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2015. doi:10.1002/14651858.CD005583.pub2.

FROTA, L.C.; CUNHA, M.P.S.S.; LUZ, C.R.L. et al. *Helicobacter pylori* eradication using tetracycline and furazolidone versus amoxicillin and azithromycin in lansoprazole based triple therapy: An open randomized clinical trial. **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo, SP, v. 42, n. 2, p. 111-115, 2005. doi:10.1590/S0004-28032005000200009.

GARCIA, G.T.; ARANDA, K.R.S.; GONÇALVES, M.E.P. et al. High prevalence of clarithromycin resistance and *cagA*, *vacA*, *iceA2*, and *babA2* genotypes of *Helicobacter pylori* in Brazilian children. **J. Clin. Microbiol.**, v. 48, n. 11, p. 4266-4268, 2010. doi:10.1128/JCM.01034-10.

GRAHAM, D.Y.; DORE, M.P. *Helicobacter pylori* therapy: a paradigm shift. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 14, n. 6, p. 577-585, 2016. doi:10.1080/14787210.2016.1178065.

LINS, A.K.; LIMA, R.A.; MAGALHÃES, M. Clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* in Recife, Brazil, directly identified from gastric biopsies by polymerase chain reaction. **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo, SP, v. 47, n. 4, p. 379-382, 2010. doi:10.1590/S0004-28032010000400011.

LV, Z.F.; WANG, F.C.; ZHENG, H.L. et al. Meta-analysis: is combination of tetracycline and amoxicillin suitable for *Helicobacter pylori* infection? **World J. Gastroenterol.**, v. 21, n. 8, p. 2522-2533, 2015. doi:10.3748/wjg.v21.i8.2522.

MACHADO, R.S.; SILVA, M.R.; VIRIATO, A. Furazolidone, tetracycline and omeprazole: a low-cost alternative for *Helicobacter pylori* eradication in children. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, RJ, v. 84, n. 2, p. 160-165, 2008. doi:10.2223/JPED.1772.

MALFERTHEINER, P.; MÉGRAUD, F.; O'MORAIN, C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht 2-2000 Consensus Report. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, v. 16, n. 2, p. 167-180, 2002.

MALFERTHEINER, P.; MÉGRAUD, F.; O'MORAIN, C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. **Gut**, v. 56, n. 6, p. 772-781, 2007. doi:10.1136/gut.2006.101634.

MALFERTHEINER, P.; MÉGRAUD, Francis; O'MORAIN, C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht IV/Florence Consensus Report. **Gut**, v. 61, n. 5, p. 646-664, 2012. doi:10.1136/gutjnl-2012-302084.

MALFERTHEINER, P.; MÉGRAUD, F.; O'MORAIN, C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht V/Florence Consensus Report. **Gut**, v. 66, n. 1, p. 6-30, 2017. doi:10.1136/gutjnl-2016-312288.

MARIN, A. C. et al. Efficacy and Safety of Quinolone-Containing Rescue Therapies After the Failure of Non-Bismuth Quadruple Treatments for *Helicobacter pylori* Eradication: Systematic Review and Meta-Analysis. **Drugs**, v. 77, n. 7, p. 765-776, 2017.

MARTINS, G.M.; SANCHES, B.S.F.; MORETZSOHN, L.D. et al. Molecular detection of clarithromycin and fluoroquinolones resistance in *Helicobacter pylori* infection, directly applied to gastric biopsies, in an urban Brazilian population. **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo, SP, v. 53, n. 2, p. 113-117, 2016. doi:10.1590/S0004-28032016000200012.

MAZZOLENI, L.E.; SANDER, G.B.; FRANCESCONI, C.F.M. et al. *Helicobacter pylori* eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. **Archives of Internal Medicine**, v. 171, n. 21, p. 1929-1936, 2011. doi:10.1001/archinternmed.2011.533.

McNICHOLL, A.G.; LINARES, P.M.; NYSSSEN, O.P. et al. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, v. 36, n. 5, p. 414-425, 2012. doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05211.x.

MÉGRAUD, F.; LEHOURS, P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. **Clin. Microbiol. Rev.**, v. 20, n. 2, p. 280-322, 2007. doi:10.1128/CMR.00033-06.

MÉGRAUD, F.; BÉNÉJAT, L.; ONTSIRA NGOYI, E.N. et al. Molecular approaches to identify *Helicobacter pylori* antimicrobial resistance. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 44, n. 3, p. 577-596, 2015. doi:10.1016/j.gtc.2015.05.002.

MENDONÇA, S.; ECCLISSATO, C.; SARTORI, M.S. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole, clarithromycin, amoxicillin, tetracycline, and furazolidone in Brazil. **Helicobacter**, v. 5, n. 2, p. 79-83, 2000. doi:10.1046/j.1523-5378.2000.00011.x.

NABINGER, D.D.; MAZZOLENI, L.E.; SANDER, G.B. et al. Influence of CYP2C19 on *Helicobacter pylori* eradication in Brazilian patients with functional dyspepsia. **Genet. Mol. Res.**, v. 15, n. 3, p. 1-9, 2016. doi:10.4238/gmr.15038734.

NAVARRO-RODRIGUEZ, T.; SILVA, F.M.; BARBUTI, R.C. et al. Association of a probiotic to a *Helicobacter pylori* eradication regimen does not increase efficacy or decreases the adverse effects of the treatment: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. **BMC Gastroenterology**, v. 13, n. 56, p. 1-8, 2013. doi:10.1186/1471-230X-13-56.

OGATA, S.K.; GALES, A.C.; KAWAKAMI, E. Antimicrobial susceptibility testing for *Helicobacter pylori* isolates from Brazilian children and adolescents: comparing agar dilution, E-test, and disk diffusion. **Braz. J. Microbiol.**, São Paulo, SP, v. 45, n. 4, p. 1439-1448, 2014. doi:10.1590/S1517-83822014000400039.

PICOLI, S.U.; MAZZOLENI, L.E.; FERNÁNDEZ, H. et al. Resistance to amoxicillin, clarithromycin and ciprofloxacin of *Helicobacter pylori* isolated from southern Brazil patients. **Rev. Ins. Med. Trop. S. Paulo**, São Paulo, SP, v. 56, n. 3, p. 197-200, 2014. doi:10.1590/S0036-46652014000300003.

PLATT, J.C. Sequential minimal optimization: a fast algorithm for training Support vector machines. In: SCHÖLKPF, B.; BURGESS, C.J.C.; SMOLA, A.J. **Advances in kernel methods**. Cambridge, MA: MIT Press, 1999. p. 185-208.

QUEIROZ, D.M.M.; DANI, R.; SILVA, L. et al. Factors associated with treatment failure of *Helicobacter pylori* infection in a developing country. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 35, n. 4, p. 315-320, 2002. doi:10.1097/01.MCG.0000028650.86049.F1.

SALAZAR, M; ABALÉM, I.; SOLARI, C. et al. Susceptibility of *Helicobacter pylori* to metronidazole in a Brazilian population. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, RJ, v. 91, n. 6, p. 777-778, 1996. doi:10.1590/S0074-02761996000600025.

SANCHES, B.; COELHO, L.; MORETZSOHN, L. et al. Failure of *Helicobacter pylori* treatment after regimes containing clarithromycin: new practical therapeutic options. **Helicobacter**, v. 13, n. 6, p. 572-576, 2008. doi:10.1111/j.1523-5378.2008.00649.x.

SANCHES, B.S.; MARTINS, G.M.; LIMA, K. et al. Detection of *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin and fluoroquinolones in Brazil: a national survey observational study. **World J. Gastroenterol.**, v. 22, n. 33, p. 7587-7594, 2016. doi:10.3748/wjg.v22.i33.7587.

SCHEFFER, M.; BIANCARELLI, A.; CASSENOTE, A. **Demografia médica no Brasil**: dados gerais e descrições de desigualdades. São Paulo, SP: Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo e Conselho Federal de Medicina, 2011. 117 p.

SILVA, F.M.; EISIG, J.N.; CHEHTER, E.Z. et al. Omeprazole, furazolidone, and tetracycline: an eradication treatment for resistant *H. pylori* in Brazilian patients with peptic ulcer disease. **Rev. Hosp. Clin.**, São Paulo, SP, v. 57, n. 5, p. 205-208, 2002. doi:10.1590/ S0041-87812002000500003.

SILVA, F.M.; EISIG, J.N.; TEIXEIRA, A.C.S. et al. Short-term triple therapy with azithromycin for *Helicobacter pylori* eradication: low cost, high compliance, but low efficacy. **BMC Gastroenterology**, v. 8, n. 20, p. 1-5, 2008. doi:10.1186/1471-230X-8-20.

SILVA, F.M.; QUEIROZ, E.C.S.; NAVARRO-RODRIGUEZ, T. et al. Efficacy of levofloxacin, amoxicillin and a proton pump inhibitor in the eradication of *Helicobacter pylori* in Brazilian patients with peptic ulcers. **Clinics**, São Paulo, SP, v. 70, n. 5, p. 318-321, 2015. doi:10.6061/clinics/ 2015(05)02.

SIQUEIRA-BATISTA, R.; VITORINO, R.R.; GOMES, A.P. et al. As redes neurais artificiais e o ensino da medicina. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 38, n. 4, p. 548-556, 2014. doi:10.1590/S0100-55022014000400017.

STANGHELLINI, V.; CHAN, F.K.L.; HASLER, W.L. et al. Gastroduodenal disorders. **Gastroenterology**, v. 150, n. 6, p. 1380-1392, 2016. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.011.

ANEXO A – PRODUTO

Título: “Guia Rápido: Helicobacter pylori e Dispepsia”.

Folder com impressão frente e verso, com duas dobraduras.

Público-alvo: médicos atuantes em serviços de atenção primária.

Conteúdo validado utilizando sequencialmente: outro gastroenterologista, médicos residentes de Clínica Médica e alunos do internato de Clínica Médica, todos vinculados à Universidade Federal de Viçosa. Nenhum dos expostos ao produto apresentou dificuldades na compreensão de seu conteúdo.

Quais pacientes com dispepsia devem fazer endoscopia digestiva alta obrigatoriamente?

Idade > 40 anos ou qualquer dos seguintes:

- Perda de peso não intencional
- Odinofagia ou disfagia
- Anemia ou relato de sangramento digestivo (hematêmese, melena ou enterorragia)
- Adenomegalias e / ou massas palpáveis
- Icterícia
- Histórico familiar de neoplasia gástrica
- Ausência de melhora com tratamento empírico

Como se deve tratar o paciente com dispepsia sem resultado de EDA?

Predomínio de dor ou queimação epigástricas

- Omeprazol 20 mg 30 minutos antes de café da manhã
- Evitar alimentos que deflagram sintomas
- Não se deitar logo após refeição (aguardar ao menos 3 horas)

Predomínio de plenitude pós prandial ou de saciedade precoce

- Domperidona 10 mg antes das refeições principais
- Fracionar alimentação
- Comer devagar, sempre mastigando bem os alimentos
- Evitar alimentos que deflagram sintomas

O paciente dispéptico que melhora com o tratamento empírico não deve ser encaminhado para EDA e deve ser classificado como dispepsia não investigada

Classificação das dispepsias após EDA

- Dispepsia orgânica (doença ulcerosa péptica, câncer gástrico ou esofágico, esofagite erosiva, doença celíaca, etc)
- Dispepsia relacionada a *Helicobacter pylori* (os sintomas melhoram muito após a erradicação desse patógeno)
- Dispepsia funcional

*Pacientes com resultados de EDA com gastrites, mas sem úlcera, câncer ou esofagite erosiva, devem ser classificados como dispepsia relacionada a *H. pylori* ou dispepsia funcional*

Então, a conduta inicial no manejo da dispepsia com resultado de EDA é erradicar *H. pylori*

Figura 2 – Produto: verso (páginas 2, 3 e 4 sequencialmente).

ANEXO B – ARTIGO SUBMETIDO

TRATAMENTO DA INFECÇÃO POR *Helicobacter pylori*: ESTUDO DE UMA COORTE DE PACIENTES DA ZONA DA MATA DE MINAS GERAIS

Helicobacter pylori eradication therapy in a Southeastern Brazil area: a cohort study

Lisboa da Silva, Alessandro¹; Siqueira-Batista, Rodrigo²; Miguel, Paulo S.B.³; Moreira, Tiago R.⁴; Gomes, Andreia P.⁵

1. Médico. Especialista em Clínica Médica e Gastroenterologia. Mestrando em Ciência da Saúde (UFV). Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa - UFV. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7172430582493122>
2. Médico. Especialista em Infectologia. Doutor em Saúde Pública (FIOCRUZ). Professor Adjunto, Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7992589011048146>.
3. Biólogo. Doutor em Microbiologia (UFV). Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8644923911722035>
4. Enfermeiro. Doutor em Saúde Pública (UFMG). Professor Adjunto, Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3939117020249761>.
5. Médica. Especialista em Infectologia. Doutora em Saúde Pública (FIOCRUZ). Professora Adjunta, Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2722908704781524>.

Endereço para correspondência: Alessandro Lisboa da Silva - Praça Antônio Augusto de Araújo, 73 – Apt. 202 – Bairro Ramos – Viçosa-MG. CEP 36570-000. E-mail: alessandro-lisboa@hotmail.com.

Resumo

O segundo e o terceiro Consensos Brasileiros sobre *H. pylori* indicam a combinação de inibidor de bomba de prótons (IBP), amoxicilina e claritromicina como terapia de primeira linha para a erradicação desse patógeno, mas esse esquema tem sido criticado pela diminuição recente de sua efetividade em vários pontos do globo. Há poucos dados sobre efetividade dos esquemas de erradicação de *H. pylori* no interior do Brasil. OBJETIVO: Descrever os tratamentos prescritos para erradicação de *H. pylori* com suas respectivas taxas de efetividade em uma coorte residente na Zona da Mata de Minas Gerais. DESENHO: Estudo de coorte retrospectivo, com pacientes sabidamente portadores de infecção gástrica pelo *H. pylori*, moradores da Zona da Mata de Minas Gerais, virgens de tratamento, submetidos a terapia de erradicação desse patógeno entre 2007 e 2011 e 2016, sendo avaliado como desfecho as taxas de

erradicação do *H. pylori* obtidas com os tratamentos prescritos. RESULTADOS: Analisados 5.010 prontuários de um único serviço de saúde, sendo encontradas 264 prescrições de primeiros tratamentos para erradicação de *H. pylori*, com uso de IBP associado a amoxicilina e claritromicina por sete dias em 243 casos (88,25%). A taxa de efetividade global deste esquema foi de 54,07%, sem diferenças de efetividade entre os dois períodos analisados (2007 a 2011: 54,55%; 2013 a 2016: 53,65%; valor $p = 0,892$) Não foram encontradas diferenças de efetividade conforme a escolha do IBP: Omeprazol-AC7: 52,55%; OR = 1 (72 sucessos em 137); Lansoprazol-AC7: 44,18%; OR = 1,399; valor $p = 0,28$ (38 em 86); e Pantoprazol-AC-7: 60%; OR = 0,739; valor $p = 0,701$ (12 em 20). CONCLUSÕES: Nessa coorte, as taxas de efetividade dos esquemas recomendados pelos Consensos Brasileiros sobre *Helicobacter pylori* foram inferiores às anteriormente descritas pela literatura brasileira, sugerindo a necessidade de revisão das recomendações oficiais.

Unitermos: *Helicobacter pylori*; Terapêutica; Coorte retrospectiva; Epidemiologia; Brasil

Summary

The second and third Brazilian Consensus on *H. pylori* recommend the combination of proton pump inhibitor (IBP), amoxicillin and clarithromycin as first-line therapy to eradicate this pathogen, but this protocol has been criticized lately because a recent decrease in its effectiveness has been described at various points of the globe. OBJECTIVE: Describe treatment protocols used to eradicate *H. pylori* and their effectiveness in a cohort from the southeastern part of Minas Gerais State, Brazil. METHOD: Retrospective cohort study in which patients with known *H. pylori* infection and without history of previous treatment living in Southeast Brazil were treated for eradicating this pathogen between 2007 to 2011 and 2013 to 2016. *H. pylori* eradication rates were evaluated as outcomes. RESULTS: 5010 medical charts from a single practice were searched to find 264 prescriptions for first attempts to eradicate *H. pylori*. IBP associated with amoxicillin and clarithromycin for seven days was used in 243 cases (88.25%). This protocol global effectiveness was 54.07% and no differences were documented in its effectivity rate between two periods (2007 to 2011: 54.55%;

2013 to 2016: 53.65%; $p = 0.892$). Also, no differences in treatment effectiveness were found according to the IBP choice: Omeprazole: 52.55%; OR = 1 (72 successful cases in 137); Lansoprazole: 44.18%; OR = 1.399; $p = 0.28$ (38 in 86); and Pantoprazole: 60%; OR = 0.739; $p = 0.701$ (12 in 20). CONCLUSIONS: In this cohort, *H. pylori* eradication protocols effectiveness was inferior to what was previously described in Brazilian literature, even if the national recommendations were followed. These data suggest it is maybe time to update national recommendations.

Keywords: *Helicobacter pylori*; Therapeutics; retrospective cohort; Epidemiology; Brazil

Introdução

Helicobacter pylori é um bastonete Gram negativo quando visualizado à coloração diferencial de Gram, é produtor de urease e coloniza e infecta o epitélio gástrico causando doenças, tais como gastrite crônica, doença ulcerosa péptica e câncer gástrico(1) (especificamente adenocarcinoma não relacionado ao cárdia e linfoma do MALT gástrico). Tal infecção também está relacionada à púrpura trombocitopênica imune, anemia ferropriva refratária e deficiência de vitamina B12.(2). Ela é extremamente comum, com média de 50% da população mundial afetada(2–5), sendo mais alta a prevalência em regiões com piores condições socioeconômicas e sanitárias(2). Hoje, indica-se a terapia de erradicação para todos os casos de infecção gástrica pelo *Helicobacter pylori* diagnosticados(3,6), principalmente porque essa conduta apresenta potencial de redução da incidência de câncer gástrico(7,8).

Contudo, erradicar o *Helicobacter pylori* não tem sido tarefa simples, com necessidade rotineira de ao menos um agente bloqueador da secreção ácida gástrica e dois ou três agentes antimicrobianos(6,9–11). O Segundo e o Terceiro Consensos Brasileiros sobre *Helicobacter pylori*(12,13), publicados, respectivamente, em 2005 e 2013 colocam o esquema tríplice originalmente proposto no primeiro Consenso de Maastricht – um inibidor da bomba protônica IBP associado a amoxicilina ou metronidazol e à claritromicina – como opção preferencial para a primeira tentativa de erradicação do *H. pylori* no país.

Entretanto, esse esquema tem sido recentemente criticado, pela redução de sua efetividade em vários pontos do globo. Hoje, esse esquema, de acordo com a quinta edição do Consenso de Maastricht(6), permanece como tratamento de primeira linha recomendado apenas onde a taxa de prevalência de resistência primária à claritromicina do *Helicobacter pylori* for inferior a 15% ou naquelas localidades onde existam estudos atestando sua efetividade na população local. Neste contexto, chama particular atenção o estudo multicêntrico de Sanches(14), que, com amostra expressiva e envolvendo centros de todas as regiões brasileiras, descreveu uma taxa de resistência à claritromicina já superior ao limiar além o qual o V Consenso de Maastricht recomenda o abandono dos esquemas tríplexes baseados em claritromicina(6)

Os resultados da terapia de erradicação de *H. pylori* no interior do Brasil são pouco conhecidos, principalmente porque a maior parte dos dados disponíveis diz respeito a pacientes tratados em centros de referência nas capitais. Este trabalho descreverá os esquemas terapêuticos prescritos para erradicação de *H. pylori* em uma coorte residente na Zona da Mata de Minas Gerais com suas respectivas taxas de efetividade, agregando informações a respeito do tratamento da doença em pauta no interior do Brasil.

Métodos

O presente estudo teve sua metodologia examinada e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (CEP-UFV). (CAAE 79804317.2.0000.5153), conforme exigência da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Trata-se de estudo de coorte retrospectiva tendo os esquemas terapêuticos prescritos para a primeira tentativa de erradicação de *Helicobacter pylori* como variável de exposição e a efetividade dos mesmos como variável desfecho, utilizando duas amostras de conveniência oriundas uma mesma população, separadas apenas por um hiato de tempo.

Os dados foram coletados a partir do arquivo de prontuários médicos de um consultório especializado estabelecido na cidade de Viçosa – MG desde 2007, com atendimento a pacientes particulares e vinculados ao setor suplementar de saúde, referenciados e não referenciados, todos residentes na

área de abrangência do Consórcio Intermunicipal de Saúde da Microrregião de Viçosa (CISMIV), que engloba 10 municípios da Zona da Mata de Minas Gerais, totalizando 145.731 habitantes, conforme estimativa do IBGE para 2016.

Foram incluídos pacientes com infecção documentada pelo *H. pylori* tratados para erradicar esse patógeno entre 2007 e 2011 (grupo A) e entre 2013 e 2016 (grupo B) desde que possuíssem em seus prontuários informações suficientes para a verificação de efetividade. Esta verificação foi efetuada por meio de aplicação de teste rápido de urease associado à análise histopatológica de tecido gástrico, realizadas ao menos 8 semanas após a conclusão do tratamento.

Os dados do grupo A (período de 2007 a 2011) estavam registrados em prontuários manuscritos, com sua extração realizada pela leitura de cada um dos 2234 prontuários. Em 496 constavam menções a tratamentos para erradicar *Helicobacter pylori*, mas em apenas 147 foram cumpridos os critérios mínimos para inclusão na pesquisa. A maior parte das exclusões aconteceram pela inexistência de informações completas sobre os desfechos dos tratamentos prescritos.

Os dados do grupo B (período de 2013 a 2016) estavam registrados em software de prontuário eletrônico, sendo sua extração realizada por meio de buscas de palavras chave no texto de evolução médica. Foram examinados 2776 prontuários, sendo encontrados 378 prontuários com presença de pelo menos uma das palavras chave (claritromicina, levofloxacino, Peptulan®, Omepramix®, Pyloripac® e H Bacter®). Destes, 167 cumpriram os critérios de inclusão na pesquisa. O motivo mais frequente para não inclusão foi a ausência de informações completas sobre o desfecho dos tratamentos prescritos.

Não foram utilizados dados do período compreendido entre 2011 e 2016 porque os mesmos estavam escriturados em software de prontuário eletrônico sem recurso de busca de palavras no texto de evolução.

Foi construído um banco de dados para cada período analisado com auxílio do Microsoft Excel®. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o software Epi Info®, versão 7.2.2.2. Inicialmente foram aplicados procedimentos estatísticos descritivos, com apuração de frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas e as médias e medianas para as

variáveis contínuas, acompanhadas de suas medidas de dispersão. Em seguida foram comparadas as variáveis sociodemográficas disponíveis nos dois bancos de dados, buscando identificar diferenças estatisticamente significativas entre os mesmos. Aplicado o teste do X^2 ou o teste exato de Fisher para as variáveis categóricas e o teste t de Student para as variáveis contínuas de comportamento normal e o teste de Mann Whitney para as variáveis contínuas de comportamento não paramétrico. Por fim, foram analisados os resultados dos tratamentos prescritos para erradicação de *H. pylori*, com apuração de frequências absolutas e relativas. Grupos submetidos aos mesmos tratamentos, porém oriundos de bancos de dados diferentes, foram comparados utilizando os métodos acima descritos com propósito de investigar se existe diferença de resultados entre os grupos. A força de associação entre a variável desfecho e as variáveis explicativas foram estimadas pelo *odds ratio* e os respectivos intervalos de confiança de 95%.

Resultados

As características gerais dos dois grupos estão resumidas na Tabela 1. Pelos dados apresentados, podemos inferir que ambos são comparáveis em termos de distribuição etária, sexo, escolaridade, naturalidade e profissão.

No grupo A foram encontradas 121 prescrições de primeiros tratamentos para erradicação de *Helicobacter pylori*, sendo 116 (95,87%) com sete dias de duração e cinco (4,13%) com dez dias de duração. Os esquemas de sete dias consistiram basicamente em esquemas tríplexes contendo um inibidor de bomba de prótons (IBP) associado a amoxicilina e claritromicina (110 casos ou 94,28% dos esquemas de sete dias prescritos), sendo os restantes discriminados a seguir:

- omeprazol + furazolidona + claritromicina (3 casos, sendo dois sucessos e um fracasso);
- omeprazol + amoxicilina + metronidazol (2 casos, sendo um sucesso e um fracasso) e
- omeprazol + amoxicilina + levofloxacino (apenas um fracasso).

Os cinco tratamentos com dez dias de duração prescritos foram:

- pantoprazol + amoxicilina + claritromicina (1 caso, 1 fracasso);

- omeprazol + amoxicilina + levofloxacino (3 casos, 2 sucessos);
- esomeprazol + amoxicilina + levofloxacino (1 caso, 1 sucesso).

Não foram prescritos esquemas terapêuticos com 14 dias de duração no grupo A.

No “Arquivo Grupo B foram encontradas 143 prescrições de primeiros tratamentos para erradicação de *Helicobacter pylori*, sendo 132 (92,31%) com 7 dias de duração, 10 com 10 dias de duração (6,99%) e apenas 1 com 14 dias de duração (0,7%). Os esquemas de 7 dias, à semelhança do observado no Arquivo Manuscrito, consistiram basicamente em esquemas tríplexes contendo um IBP associado a amoxicilina + claritromicina (123 casos ou 93,18% dos esquemas de 7 dias). Os demais esquemas de 7 dias foram:

- omeprazol + amoxicilina + azitromicina (1 caso, 1 fracasso),
- omeprazol + amoxicilina + levofloxacino (1 caso, 1 sucesso),
- omeprazol + amoxicilina + claritromicina + metronidazol (1 caso, 1 fracasso)
- 6 tratamentos com furazolidona + claritromicina, todos sem sucesso terapêutico (1 com omeprazol, 1 com pantoprazol e 4 com rabeprazol).

No Grupo B foram encontradas prescrições dos seguintes tratamentos com 10 dias de duração:

- omeprazol + amoxicilina + claritromicina (2 casos, 1 sucesso);
- pantoprazol + amoxicilina + claritromicina (3 casos, 1 sucesso);
- omeprazol + amoxicilina + levofloxacino (2 casos, 1 sucesso);
- omeprazol + amoxicilina + metronidazol + levofloxacino (1 caso, 1 sucesso);
- omeprazol + amoxicilina + claritromicina + subcitrato de bismuto coloidal (1 caso, 1 sucesso);
- omeprazol + metronidazol + doxiciclina + subcitrato de bismuto coloidal (1 caso, 1 fracasso).

O único esquema com 14 dias de duração prescrito foi pantoprazol + furazolidona + claritromicina (1 caso, 1 fracasso)

A taxa de efetividade global do primeiro tratamento para erradicação de *Helicobacter pylori* foi 53,72% (65 sucessos entre 121 tratados) no grupo A e 50,35% (72 sucessos entre 143 tratados) no Grupo B, sem diferença estatisticamente significativa entre os mesmos (OR = 1,14; IC95% 0,704 – 1,858; valor p = 0,672).

Quando a análise é restrita aos esquemas contendo amoxicilina e claritromicina que tenham duração de 7 dias, qualquer que seja o inibidor de bomba protônica empregado, verifica-se uma taxa de efetividade global de 54,55% (60 de 110 pacientes) no Grupo A e de 53,65% (66 de 123 pacientes) no Grupo B, sem diferença estatisticamente significativa entre essas amostras no significância de 0,05 ($p = 0,892$) (Tabela 2).

Quando se analisa a influência da escolha do inibidor de bomba de prótons na efetividade dos esquemas de 7 dias contendo amoxicilina e claritromicina, verifica-se a ausência de diferença estatisticamente significativa entre os grupos extraídos do Grupo A (lansoprazol vs omeprazol: OR = 2,28; IC95% 0,7629-6,8184; $p = 0,14$ e lansoprazol vs pantoprazol: OR = 0,83; IC95% = 0,061 – 11,27; $p = 0,89$). Já no Grupo B foi observada uma redução da chance de falha do tratamento de erradicação do *H pylori* quando se utiliza omeprazol no lugar do lansoprazol (OR = 0,37; IC95% = 0,1610 – 0,8523; $p = 0,019$). O mesmo não foi observado na comparação entre o uso de lansoprazol e pantoprazol (OR = 0,916; IC95% = 0,2869 – 2,9293; $p = 0,83$). O volume de dados foi insuficiente para analisar a influência dos IBPs de segunda geração (rabeprazol e esomeprazol) na efetividade da terapia tríplice referida.

Ainda analisando a influência da escolha do IBP na efetividade dos esquemas tríplices contendo amoxicilina e claritromicina, mas agrupando-se os dados dos dois grupos, vemos que a diferença estatisticamente significativa encontrada na análise anterior desaparece (Tabela 3).

Discussão

Os resultados encontrados, os primeiros publicados referentes a esta população, indicam taxas de efetividade dos esquemas para primeiro tratamento de erradicação de *Helicobacter pylori* de 54,55% (60 sucessos em 110 tratados) para o período de 2007 a 2011 e de 53,65% (66 sucessos em 123 tratados) no período de 2013 a 2016, com ambas as análises por protocolo, sem que diferenças estatisticamente significativas fossem demonstradas entre os dois períodos.

Uma revisão da literatura brasileira envolvendo as bases de dados PUBMED e LILACS¹², sem limite de data e idioma, realizada pelos autores e incluindo somente estudos com grupos de pacientes tratados com IBP associado a amoxicilina e claritromicina, identificou 5 trabalhos (15–19) prospectivos e 1 retrospectivo(20), com inclusão de pacientes de Bragança Paulista - SP (n = 46), Santo André – SP (n = 117), Belo Horizonte (n = 43), Porto Alegre (n = 28), Fortaleza (n =52), Foz do Iguaçu (n = 54) e São Paulo (2 estudos, com n = 493 e n = 50), totalizando 831 indivíduos. Nestes estudos, a taxa agrupada de efetividade na análise por intenção de tratamento observada foi 80,14% (666 sucessos entre 831 pacientes), mas com heterogeneidade importante entre os trabalhos ($I^2 = 81,7\%$).

De qualquer forma, os resultados do presente estudo são inferiores ao anteriormente descrito para a população brasileira (taxa de efetividade 54,08% vs 80,14%, valor $p < 0,001$). Isto é particularmente preocupante, uma vez que os pacientes desse estudo foram tratados de acordo com o preconizado pelos Consensos Brasileiros Sobre *Helicobacter pylori*(13,21) vigentes no momento da prescrição.

Alguns fatores que concorrem para explicar essa diferença serão examinados na sequência:

Um contingente importante de pacientes para os quais foi prescrita a terapia de erradicação de *H. pylori* não foi incluído no estudo por não existirem no prontuário dados completos sobre a verificação da erradicação do *H. pylori*. Em alguma medida, este fenômeno aconteceu por causa de não retorno dos pacientes para a consulta de reavaliação do quadro clínico. Especula-se que esses pacientes que não retornaram apresentariam maior probabilidade de estarem assintomáticos e de terem sido bem-sucedidos em seus tratamentos que aqueles que retornaram, causando neste estudo um efeito de subestimação da real taxa de efetividade dos tratamentos propostos.

Os principais determinantes do sucesso da terapia de erradicação de *Helicobacter pylori* são a prevalência de resistência primária desse patógeno aos

¹ Pesquisa realizada no Pubmed com os seguintes parâmetros: ("Helicobacter"[Mesh] OR "Helicobacter Infections"[Mesh] OR "*Helicobacter pylori*"[Mesh]) AND "Clarithromycin"[Mesh] AND ("Brasil" OR Brazil). No LILACS: (tw:(Helicobacter)) AND (tw:(Treatment OR eradication OR therapy)) AND (pais_assunto:(Brasil)).

agentes antimicrobianos prescritos para sua erradicação (principalmente à claritromicina) (15), a intensidade da inibição da produção ácida gástrica e a adesão dos pacientes ao tratamento prescrito (4,6)

O presente estudo não reuniu informações a respeito de resistência de *Helicobacter pylori* aos antimicrobianos prescritos, mas os resultados dos tratamentos à base de claritromicina inferiores ao anteriormente descrito nos demais trabalhos brasileiros sugerem a possibilidade de uma prevalência mais elevada de resistência primária do *Helicobacter pylori* a esta droga na população envolvida. Isto é plausível, uma vez o presente estudo incluiu somente pacientes vinculados ao setor suplementar de saúde, de melhor condição socioeconômica, portanto com acesso mais fácil a antimicrobianos, macrolídeos em especial, seja por acesso mais facilitado a consultas médicas, seja pela possibilidade de automedicação. Por outro lado, os pacientes vinculados ao Sistema Único de Saúde (SUS), não incluídos nesse estudo, apresentam na média menor renda que os vinculados à assistência suplementar, possuindo menor acesso a consultas médicas (22) e menos recursos para a compra de medicamentos por iniciativa própria, o que poderia se traduzir em um uso menos intenso de antimicrobianos e um perfil de sensibilidade bacteriana menos desfavorável.

Uma Metanálise publicada em 2012 (23), com inclusão de 35 estudos aleatorizados e controlados, envolvendo 5998 pacientes, encontrou taxas mais elevadas de erradicação de *Helicobacter pylori* quando o IBP prescrito no esquema tríptico era rabeprazol ou esomeprazol e não um dos IBPs de primeira geração (omeprazol, pantoprazol ou lansoprazol (Esomeprazol vs IBPs de primeira geração: taxa de erradicação = 82.3% vs. 77.6%; OR = 1.32; IC95% 1.01–1.73; NNT = 21 e Rabeprazol vs IBPs de primeira geração: taxa de erradicação = 80.5% vs. 76.2%; OR = 1.21; IC95% 1.02–1.42; NNT = 23). Esse mesmo trabalho, em análise de subgrupos, demonstrou ainda que o benefício mencionado era mais importante em pacientes portadores do polimorfismo de CYP2C19 descrito como “metabolizador rápido”. Estes pacientes eliminam os IBPs de primeira geração mais eficientemente do que os portadores do polimorfismo “metabolizador lento”, diminuindo a eficácia desses agentes no controle da secreção ácida gástrica, com impactos negativos na eficácia dos esquemas trípticos para erradicar *H. pylori*. Assim, os IBPs de segunda geração,

que são menos afetados por esse fenômeno, se tornariam opções interessantes para o tratamento dos pacientes metabolizadores rápidos.

Uma segunda metanálise, publicada em 2013 (24), envolvendo 16 estudos aleatorizados e controlados e 3680 pacientes, sem heterogeneidade importante, alcançou conclusões semelhantes às descritas no estudo mencionado anteriormente, destacando que os polimorfismos de CYP2C19 (metabolizador rápido homocigoto ou heterocigoto e metabolizador lento) tinham impacto significativo na efetividade das terapias tríplices para erradicação de *Helicobacter pylori* quando o IBP escolhido era omeprazol ou lansoprazol, mas não quando se fazia uso de rabeprazol ou esomeprazol. Em um estudo brasileiro, derivado do ensaio HEROES (25), desenhado originalmente para avaliar o impacto da erradicação de *Helicobacter pylori* no tratamento de pacientes com dispepsia funcional recrutados em Porto Alegre – RS, envolvendo 149 pacientes selecionados por amostragem aleatorizada, foram descritas as prevalências dos polimorfismos de CYP2C19 em uma população brasileira: metabolizador rápido homocigoto (100 pacientes ou 67,6%), metabolizador rápido heterocigoto (39 pacientes ou 26,3%) e metabolizador lento (9 pacientes ou 6,1%).(26)

No presente estudo, quase todos os tratamentos prescritos para a primeira tentativa de erradicação de *Helicobacter pylori* envolveram uso de IBPs de primeira geração, sendo ínfimo o número de prescrições de IBPs de segunda geração, impossibilitando qualquer análise comparativa da efetividade entre essas duas possibilidades. De fato, neste estudo não foi observada diferença de efetividade estatisticamente significativa entre tratamentos envolvendo omeprazol, lansoprazol ou pantoprazol, dado que é congruente com a literatura mundial(23,27).

O presente trabalho apresenta limitações importantes, decorrentes principalmente do modo não aleatorizado de seleção da amostra estudada e do caráter retrospectivo da aquisição dos dados.

Os bancos de dados avaliados não dispunham de informações sobre alguns fatores que poderiam influenciar a taxa de sucesso nas terapias de erradicação de *Helicobacter pylori*, principalmente a exposição prévia a antimicrobianos. Da mesma forma, nenhuma medida especial foi tomada no

sentido de avaliar a adesão dos pacientes aos tratamentos propostos e não foi efetuada a busca ativa dos pacientes perdidos no acompanhamento. Todos esses são fatores que poderiam modificar as taxas de erradicação de *H. pylori* descritas.

Por se tratar de uma amostra de conveniência com características próprias, os achados do mesmo são válidos internamente, mas não para generalização para a população geral. Mas, diante da ausência de informações de melhor qualidade sobre o tema na população de Viçosa e região, os dados deste estudo constituem a melhor evidência disponível no local.

Por fim, causa preocupação o fato de os tratamentos prescritos no trabalho terem respeitado as recomendações vigentes nos períodos avaliados (o segundo consenso brasileiro sobre *Helicobacter pylori* no Grupo A e o terceiro no caso do Grupo B) em quase todos os casos e, ainda assim, as taxas de erradicação de *Helicobacter pylori* observadas terem ficado aquém do observado em estudos anteriores. Isto demonstra a necessidade de revisão das recomendações oficiais sobre as escolhas de esquemas de tratamento para erradicação de *H. pylori*.

Conclusões

Foram descritos os resultados obtidos por um único serviço no tratamento de erradicação de *Helicobacter pylori*, em uma população vinculada exclusivamente ao sistema suplementar de saúde.

Os esquemas prescritos envolveram predominantemente variações do esquema tríplice contendo um IBP, amoxicilina e claritromicina para o primeiro tratamento, com excelente adesão às recomendações dos Consensos Brasileiros sobre *H. pylori* vigentes no momento de atendimento dos pacientes. As taxas de sucesso descritas em Viçosa e região foram significativamente inferiores ao anteriormente descrito em outros trabalhos brasileiros, sem que diferenças importantes fossem notadas entre os casos avaliados entre 2007 e 2011 e entre 2013 e 2016.

Tendo em vista a recente mudança das recomendações brasileiras sobre erradicação de *Helicobacter pylori*, com a publicação do quarto consenso nacional(28), com aumento do tempo de tratamento recomendado para 14 ao

invés de 7 dias e manutenção das mesmas escolhas de medicamentos para a primeira tentativa de erradicação de *H. pylori*, estudos subsequentes seriam úteis avaliar o efeito dessas mudanças de recomendação.

Conflitos de Interesses

Nenhum

Financiamento

Nenhum

Referências

1. Graham DY, Dore MP. *Helicobacter pylori* therapy: a paradigm shift. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2016;7210(April):14787210.2016.1178065. Available at: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14787210.2016.1178065>.
2. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, Gupta S, Park JY, Crowe SE, et al. Review article: The global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(4):514-33.
3. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* [Internet]. 2015;1–15. Available at: <http://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2015-309252>.
4. Malfertheiner P, Mégraud F, A OC, Axon ATR, Bazzoli F, Gensini GF, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection - The Maastricht {IV/} Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61(5):646-64.
5. Zamani M, Ebrahimtabar F, Zamani V, Miller WH, Alizadeh-Navaei R, Shokri-Shirvani J, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2018;47(7):868-76. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/apt.14561>.
6. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* [Internet]. janeiro de 2017;66(1):6–30. Available at: <http://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2016-312288>
7. Ford AC, Forman D, Hunt R, Yuan Y, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric neoplasia. In: Moayyedi P, organizador. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005583.pub2>

8. Lee Y-C, Chiang T-H, Chou C-K, Tu Y-K, Liao W-C, Wu M-S, et al. Association Between *Helicobacter pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* [Internet]. 2016;150(5):1113–1124.e5. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508516001207>.
9. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Hungin a PS, Jones R, Axon a, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2002;16(2):167-80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11860399>.
10. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht III Consensus Report. *Gut* [Internet]. 2007;56(6):772-81. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1954853&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
11. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CAC a., Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* [Internet]. 2012;61(5):646–64. Available at: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302084%5Cnhttp://gut.bmj.com/content/61/5/646.abstract>.
12. Coelho LG, Maguinilk I, Zaterka S, Parente JM, Passos M do CF, Moraes-Filho JPP. 3rd Brazilian consensus on *Helicobacter pylori*. *Arq Gastroenterol* [Internet]. 19 de abril de 2013;50(2):81–96. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032013000200081&lng=en&tlng=en.
13. Coelho LGV, Zaterka S. II Consenso Brasileiro sobre *Helicobacter pylori*. *Arq Gastroenterol*. 2005;42(2):128-32.
14. Sanches BS, Martins GM, Lima K, Cota B, Moretzsohn LD, Ribeiro LT, et al. Detection of *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin and fluoroquinolones in Brazil: A national survey Observational Study. *World J Gastroenterol*. 2016;22(33):7587-94.
15. Ecclissato C, Marchioretto MAM, Mendonca S, Godoy APO, Guersoni RA, Deguer M, et al. Increased primary resistance to recommended antibiotics negatively affects *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter*. fevereiro de 2002;7(1):53-9.
16. Coelho LGV, Alves De Mattos Â, Fernando C, Francisconi M, De L, Castro P, et al. Eficácia do regime terapêutico empregando a associação de pantoprazol, claritromicina e amoxicilina, durante uma semana, na erradicação do *Helicobacter pylori* em pacientes com úlcera péptica. *Arq Gastroenterol* [Internet]. 2004 [citado 12 de outubro de 2017]; Available at: <http://www.scielo.br/pdf/ag/v41n1/v41n1a14.pdf>
17. Bertoli Neto JL, Lourenco LG, Bertoli CFCF, Ulbrich FSFS, Sabbi AR, Bueno AGGG, et al. Evaluation of the efficacy of triple therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication in gastrectomized patients with gastric adenocarcinoma. *Gastric Cancer*. 2006;9(4):291-4.

18. Felga G, Silva FM, Barbuti RC, Navarro-Rodriguez TT, Zaterka S, Eisig JN, et al. Clarithromycin-based triple therapy for *Helicobacter pylori* treatment in peptic ulcer patients. J Infect Dev Ctries [Internet]. 24 de novembro de 2010;4(11):712-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21252448>.
19. Eisig JN, Navarro-Rodriguez T, Teixeira ACS, Silva FM, Mattar R, Chinzon D, et al. Standard Triple Therapy versus Sequential Therapy in *Helicobacter pylori* Eradication: A Double-Blind, Randomized, and Controlled Trial. Gastroenterol Res Pract [Internet]. 2015;2015:1–5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4434224/?tool=pubmed>.
20. Bellelis P, Samano EST, Nunes RC, Ribeiro L de M, Chehter EZ, Catapani WR. Efficacy of a triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in a well-developed urban area in Brazil. Sao Paulo Med J [Internet]. março de 2004;122(2):73–5. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&nrm=iso&lng=pt&tlng=pt&pid=S1516-31802004000200009.
21. Coelho LG onzaga, Maguinik I, Zaterka S, Parente JMJM, Passos M do CF, Moraes-Filho JP rado P, et al. 3rd Brazilian Consensus on *Helicobacter pylori*. Arq Gastroenterol [Internet]. 19 de abril de 2013;50(2):81–96. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032013000200081&lng=en&tlng=en.
22. Scheffer, M; Biancarelli, A; Cassenote A, organizador. Demografia médica no Brasil - volume 1: dados gerais e descrições de desigualdades [Internet]. Vol. 1. São Paulo: Conselho, Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo e Medicina, Federal de; 2011. Available at: http://www.flip3d.com.br/web/temp_site/edicao-1415db70fe9ddb119e23e9b2808cde38.pdf.
23. McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, Calvet X, Gisbert JP. Meta-analysis: Esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther. 2012;36(5):414-25.
24. Tang HL, Li Y, Hu YF, Xie HG, Zhai S Di. Effects of CYP2C19 Loss-of-Function Variants on the Eradication of *H. pylori* Infection in Patients Treated with Proton Pump Inhibitor-Based Triple Therapy Regimens: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. PLoS One. 2013;8(4).
25. Mazzoleni LE, Sander GB, Francesconi CF de M, Mazzoleni F, Uchoa DM, De Bona LR, et al. *Helicobacter pylori* eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. Arch Intern Med [Internet]. 28 de novembro de 2011;171(21):1929–36. Available at: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinternmed.2011.533>.
26. Nabinger DD, Mazzoleni LE, Sander GB, Mazzoleni F, Osório MC, Klein MG, et al. Influence of CYP2C19 on *Helicobacter pylori* eradication in Brazilian patients with functional dyspepsia. Genet Mol Res Genet Mol Res [Internet]. 2016 [citado 18 de abril de 2018];15(153). Available at: <http://www.funpecpr.com.br/gmr/year2016/vol15-3/pdf/gmr8734.pdf>.

27. Xin Y, Manson J, Govan L, Harbour R, Bennison J, Watson E, et al. Pharmacological regimens for eradication of *Helicobacter pylori*: An overview of systematic reviews and network meta-analysis. BMC Gastroenterol [Internet]. 2016;16(1). Available at: <http://dx.doi.org/10.1186/s12876-016-0491-7>.
28. Coelho LGV, Marinho JR, Genta R, Ribeiro LT, Passos M do CF, Zaterka S, et al. 14th Brazilian Consensus Conference on *Helicobacter pylori* Infection. Arq Gastroenterol. 2018.

TRATAMENTO DA INFECÇÃO POR *Helicobacter pylori*: ESTUDO DE UMA COORTE DE PACIENTES DA ZONA DA MATA DE MINAS GERAIS

***Helicobacter pylori* eradication therapy in a Southeastern Brazil area: a cohort study**

Tabela 1 - Características gerais dos grupos A (2007 a 2011) e B (2013 a 2016)

	Grupo A	Grupo B	Valor p
IDADE			
Média (desvio padrão)	50,9 (16,25)	52,33 (15,17)	0,424 ^a
Mediana (IQ 25-75)	52 (38-63)	54 (40-63)	
Range	15-86	21-99	
SEXO	n(%)	n(%)	0,295 ^b
Masculino	49(33,56)	60 (35,93)	
Feminino	97(66,44)	107 (64,07)	
Total	146 (100)	167 (100)	
ESCOLARIDADE	n(%)	n(%)	0,149 ^b
Fundamental ou menos	15 (32,61)	59 (35,76)	
Médio completo ou incompleto	11 (23,91)	58 (35,15)	
Superior completo ou incompleto	20 (43,48)	48 (29,00)	
Total	46 (100)	165 (100)	
NATURALIDADE	n(%)	n(%)	0,512 ^b
Viçosa	14 (35,89)	48 (34,28)	
CISMIV, exceto Viçosa	8 (20,51)	47 (33,58)	
Zona da Mata, exceto CISMIV e Viçosa	8 (20,51)	23 (16,43)	
Minas Gerais, exceto zona da Mata	5 (12,82)	10 (7,14)	
Brasil, exceto Minas Gerais	3 (7,70)	12 (8,57)	
América do Sul, exceto Brasil	1 (2,57)	0 (0)	
Total	39 (100)	140 (100)	
RESIDÊNCIA	n(%)		
Viçosa	102 (83,61)		
Demais municípios do CISMIV	18 (14,75)		
Outros	2 (1,64)		
Total	122 (100)		
ESTADO CIVIL		n(%)	
Casado		109 (65,27)	
Solteiro		31 (18,56)	
Separado		11 (6,59)	
União estável		1 (0,60)	
Viúvo		15 (8,98)	
Total		167 (100)	
PROFISSÃO			0,185 ^b
Aposentado, sem profissão ou estudante	25 (45,45)	70 (45,45)	
Nível Fundamental	5 (9,09)	23 (14,94)	
Nível Médio	9 (16,36)	35 (22,73)	
Nível Superior	16 (29,09)	26 (16,88)	
Total	55 (100)	154 (100)	

a = valor p calculado pelo teste t de Student. b = valor p calculado pelo teste do X².

Tabela 2 - Resultados de primeiro tratamento para erradicação de *H. pylori*. Esquemas de sete dias contendo amoxicilina, claritromicina e IBP. Comparações dentro das linhas

Esquema prescrito	Grupo A			Grupo B			Valor p
	Sucesso n (%)	Fracasso n (%)	Total n (%)	Sucesso n (%)	Fracasso n (%)	Total n (%)	
OmeAC-7	52 (57,77)	38 (42,23)	90 (100)	20 (42,55)	27 (57,45)	47 (100)	0,902 ^a
LansAC-7	6 (37,5)	10 (62,5)	16 (100)	32 (66,66)	16 (33,34)	48 (100)	0,075 ^b
PantAC-7	1 (33,33)	2 (66,67)	3 (100)	11 (64,7)	6 (35,3)	17 (100)	0,536 ^b
RabeAC-7	1 (100)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1 (100)	1 (100)	NA
EsoAC-7	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	1 (50)	2 (100)	NA
IBP AC-7	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (25)	6 (75)	8 (100)	NA
Total	60 (54,55)	50 (45,45)	110 (100)	66 (53,65)	57 (46,35)	123 (100)	0,892 ^a

Análises com X² de Pearson (a) e pelo teste exato de Fisher (b).

Legenda: NA = não avaliado; Ome = omeprazol; Lans = lansoprazol; Pant = pantoprazol; Rabe = rabeprazol; Eso = esomeprazol; IBP = inibidor de bomba protônica não especificado; AC-7 = amoxicilina 1g bid + claritromicina 500 mg bid por 7 dias.

Tabela 3 - Efetividade dos esquemas tríplexes contendo amoxicilina e claritromicina conforme escolha de IBP. Análise dos dois grupos combinadas

Esquema prescrito	Grupos A e B			OR	IC95%	Valor p
	Fracasso n (%)	Sucesso n (%)	Total n (%)			
OmeAC-7	65 (47,45)	72 (52,55)	137 (100)	1		
LansAC-7	48 (55,82)	38 (44,18)	86 (100)	1,399	0,813 – 2,405	0,280
PantAC-7	8 (40)	12 (60)	20 (100)	0,739	0,272 – 1,9347	0,701
Total	121 (49,79)	122 (50,21)	243 (100)			

OR, IC95% e valor p calculados pelo teste X².

Legenda: Ome = omeprazol; Lans = lansoprazol; Pant = pantoprazol; AC-7 = amoxicilina 1g bid + claritromicina 500 mg bid por 7 dias

ANEXO C – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO

08/06/2018

Email – Alessandro Lisboa da Silva – Outlook

RES: Submissão de artigo: TRATAMENTO DA INFECÇÃO POR Helicobacter pylori: ESTUDO DE UMA CO...

Fátima Lombardi FBG <comunicacao@fbg.org.br>

Sex 08/06/2018, 18:16

Para: Alessandro Lisboa da Silva <alessandro-lisboa@hotmail.com>; ged@fbg.org.br <ged@fbg.org.br>;

Dr. Alessandro

Bom dia.

Acuso recebimento do seu artigo e informo que o envio para comissão editorial

Abçs.



Fátima Lombardi

Coord. de Comunicação e Marketing

+55 11 3813-1610

comunicacao@fbg.org.br
www.fbg.org.br

De: Alessandro Lisboa da Silva [mailto:alessandro-lisboa@hotmail.com]

Enviada em: sexta-feira, 8 de junho de 2018 15:33

Para: ged@fbg.org.br

Cc: Fátima Lombardi FBG <comunicacao@fbg.org.br>

Assunto: Submissão de artigo: TRATAMENTO DA INFECÇÃO POR Helicobacter pylori: ESTUDO DE UMA COORTE DE PACIENTES DA ZONA DA MATA DE MINAS GERAIS

Prezados, boa tarde

Envio para apreciação da Revista "GED. Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva" um artigo extraído da minha dissertação de mestrado.

Os termos de autoria e de cessão de direitos autorais estão no arquivo carta de apresentação. Como exigido, o texto do artigo e as tabelas estão em arquivos de Microsoft Word separados.

É extremamente importante para mim que me seja enviado um comprovante da submissão do artigo, uma vez que isto é uma condição necessária para que eu possa agendar a defesa.

Desde já agradeço pela atenção recebida

Alessandro Lisboa da Silva
Mestrando – Ciência da Saúde
Departamento de Medicina e Enfermagem
Universidade Federal de Viçosa

Figura 3 – Comprovante de submissão do artigo à Revista GED - Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva.