

Furazolidone, tetracycline and omeprazole: a low-cost alternative for *Helicobacter pylori* eradication in children

Furazolidona, tetraciclina e omeprazol: uma alternativa de baixo custo para erradicação de Helicobacter pylori em crianças

Rodrigo Strehl Machado¹, Marcello Ruiz da Silva², Aírton Viriato³

Resumo

Objetivos: Avaliar furazolidona, tetraciclina e omeprazol como tratamento de primeira linha para *Helicobacter pylori* em crianças com sintomas digestivos.

Métodos: Ensaio clínico aberto, prospectivo e consecutivo. O estudo incluiu pacientes acima de 8 anos com dispepsia funcional, dor abdominal funcional, anormalidades histológicas graves (metaplasia intestinal, atrofia gástrica ou linfoma do tecido linfóide associado às mucosas) ou úlcera péptica. A presença de *H. pylori* foi definida com base em exame histológico e teste da urease. O regime medicamentoso consistiu de um tratamento de 7 dias com omeprazol, tetraciclina (ou doxiciclina) e furazolidona duas vezes por dia. A erradicação foi avaliada através de endoscopia digestiva alta 2 meses após o tratamento (exame histológico e teste da urease). Avaliações clínicas posteriores foram realizadas 7 dias e 2 meses após o tratamento.

Resultados: Foram incluídos 36 pacientes (21 meninas/15 meninos). A idade variou de 8 a 19 anos (média de 12,94±2,89 anos). Na análise por intenção de tratar (n = 36), a taxa de erradicação foi de 83,3% (IC95% 77,1-89,5), ao passo que na análise por protocolo (n = 29), foi de 89,7% (IC95% 84,6-94,7). A adesão foi melhor quando se utilizou doxiciclina, mas as taxas de sucesso foram semelhantes para as duas tetraciclinas. Não houve nenhuma variável associada à falha no tratamento. Foram relatados efeitos colaterais em 17 pacientes (47,2%), principalmente dor abdominal (11/30,5%), náusea (sete/19,4%) e vômitos (cinco/13,9%).

Conclusão: A terapia tripla com furazolidona e tetraciclina é uma alternativa de baixo custo para o tratamento da infecção pelo *H. pylori*.

J Pediatr (Rio J). 2008;84(2):160-165: Furazolidona, tetraciclina, tratamento do Helicobacter pylori, criança, ensaio clínico.

Abstract

Objectives: To evaluate furazolidone, tetracycline and omeprazole as first line therapy for *Helicobacter pylori* in children with digestive symptoms.

Methods: Prospective and consecutive open trial. The study included patients older than 8 years old with functional dyspepsia, functional abdominal pain, severe histological abnormalities (intestinal metaplasia, gastric atrophy or mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma) or peptic ulcer. *H. pylori* status was defined based both upon histology and rapid urease test. Drug regimen was a 7-day course of omeprazol, tetracycline (or doxycycline) and furazolidone twice daily. Eradication was assessed by upper endoscopy 2 months after treatment (histology and rapid urease test). Further clinical evaluation was done 7 days and 2 months after treatment.

Results: Thirty-six patients (21 female/15 male) were included. Age ranged from 8 to 19 years (mean 12.94±2.89 years). On intention-to-treat analysis (n = 36), eradication rate was 83.3% (95%CI 77.1-89.5) whereas in per-protocol analysis (n = 29), it was 89.7% (95%CI 84.6-94.7). Compliance was better when doxycycline was used, but the success rates were similar for the two tetracyclines. There was no variable associated with treatment failure. Side effects were reported in 17 patients (47.2%), mainly abdominal pain (11/30.5%), nausea (seven/19.4%) and vomiting (five/13.9%).

Conclusion: Triple therapy with furazolidone and tetracycline is a low-cost alternative regimen to treat *H. pylori* infection.

J Pediatr (Rio J). 2008;84(2):160-165: Furazolidone, tetracycline, Helicobacter pylori treatment, child, clinical trial.

1. Doutor. Serviço de Apoio Diagnóstico e Terapêutico, Hospital Infantil Cândido Fontoura, São Paulo, SP.

2. Mestre. Departamento de Pediatria, Hospital Guilherme Álvaro, Santos, SP.

3. Mestre. Serviço de Apoio Diagnóstico e Terapêutico, Hospital Infantil Cândido Fontoura, São Paulo, SP.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: Machado RS, da Silva MR, Viriato A. Furazolidone, tetracycline and omeprazole: a low-cost alternative for *Helicobacter pylori* eradication in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(2):160-165.

Artigo submetido em 16.10.07, aceito em 08.01.08.

doi:10.2223/JPED.1772

Introdução

A infecção pelo *Helicobacter pylori* tem sido associada a câncer gástrico, linfoma do tecido linfóide associado à mucosa gástrica (MALT) e úlcera péptica, e sua erradicação pode curar o linfoma MALT gástrico e prevenir a recorrência de úlcera péptica^{1,2}. A infecção apresenta alta prevalência em todo o mundo, principalmente em países em desenvolvimento.

Doenças relacionadas ao *H. pylori* são raras em crianças, mas a maioria dos pacientes infectados contrai a infecção nesta idade. Apesar do fato de que a estratégia "testar e tratar" não seja recomendada em crianças com dor abdominal ou dispepsia funcional, se os sintomas forem recorrentes ou graves, recomenda-se a endoscopia digestiva alta com biópsia. Não há consenso sobre se o tratamento do *H. pylori* é útil em crianças com distúrbios gastrintestinais funcionais³, mas o tratamento é geralmente indicado se a infecção foi diagnosticada, principalmente devido à morbidade de longo prazo.

Entretanto, o melhor regime para terapia de erradicação permanece uma questão aberta em crianças. O regime medicamentoso mais utilizado é a terapia tripla de Maastricht, com claritromicina, amoxicilina e um inibidor de bomba de prótons, porém há uma prevalência aumentada de cepas resistentes à claritromicina, e isso tem resultado em taxas de cura não otimizadas em crianças^{4,5}. Além disso, o alto custo da claritromicina impede seu uso generalizado em países em desenvolvimento. A resistência à amoxicilina é considerada rara na maioria dos países; no entanto, trata-se do antibiótico mais prescrito para crianças no Brasil, e há relatos de que até 38% das cepas de *H. pylori* sejam resistentes a esse antibiótico em nosso país⁶. Metronidazole é uma alternativa razoável em países com menos de 40% de resistência à droga, mas a resistência a esse medicamento no Brasil é de 55% das cepas^{1,6}. As tetraciclina e a furazolidona são drogas antimicrobianas antigas, e atualmente não são prescritas com muita frequência para crianças. Apresentam custo mais baixo do que as drogas tradicionais para o tratamento de *H. pylori*, e a taxa de resistência do *H. pylori* a essas drogas é menor do que a relatada para claritromicina e metronidazole⁵. A terapia baseada em tetraciclina contra o *H. pylori* ainda não foi avaliada em crianças até o presente momento.

Recentemente, uma terapia de 7 dias baseada em furazolidona contra o *H. pylori* mostrou ser efetiva em crianças brasileiras, com taxa de erradicação de 84,8% por protocolo, mas de 73,7% por intenção de tratar⁷. Este estudo tem como objetivo avaliar o tratamento com furazolidona, tetraciclina e omeprazol em crianças menores de 8 anos com infecção por *H. pylori*.

Métodos

Pacientes

Ensaio clínico aberto, não controlado, prospectivo e consecutivo. Pacientes com mais de 8 anos e com infecção por *H. pylori* foram consecutivamente recrutados em dois serviços

ambulatoriais de gastroenterologia pediátrica (Hospital Infantil Cândido Fontoura, São Paulo, e Hospital Guilherme Álvaro, Santos), de acordo com os seguintes critérios: anormalidades histológicas graves (metaplasia intestinal, atrofia gástrica ou linfoma MALT), dor abdominal funcional, dispepsia funcional, ou úlcera péptica. Dispepsia funcional e dor abdominal funcional foram definidas de acordo com os critérios de Roma II⁸. O período do estudo foi de 16 meses (01/04/05 a 31/07/06). Esses pacientes haviam sido avaliados por endoscopia digestiva alta, realizada a critério do médico assistente, para investigar sintomas persistentes ou recorrentes. Os critérios de exclusão foram terapia prévia de erradicação para infecção por *H. pylori*, incapacidade de ingerir comprimidos e recusa em participar.

Durante este período, 441 pacientes foram submetidos a endoscopia, 80 dos quais com teste rápido da urease positivo, e 59 com mais de 8 anos. Os critérios clínicos de inclusão foram atendidos por 39 crianças, porém três se recusaram a participar do ensaio. Trinta e seis pacientes participaram do estudo, com idades variando de 8 a 19 anos.

O estudo foi conduzido de acordo com o manual *Good Clinical Practice* e com a Declaração de Helsinque, sendo aprovado pelos comitês locais de ética. Os pacientes e seus pais foram convidados a participar voluntariamente do estudo. Os pais assinaram um termo de consentimento, e os pacientes foram solicitados a fornecer seu consentimento ao protocolo de estudo de forma verbal.

Endoscopia

O exame foi realizado pelos autores (MRS ou RSM). As mucosas do esôfago, estômago e duodeno proximal foram examinadas sob sedação profunda ou anestesia geral, com supervisão de um anestesiológico. Dois fragmentos de biópsia foram coletados do antro gástrico a aproximadamente 2 cm do piloro, um para realizar um teste rápido de urease e outro para análise histológica. O segundo deles foi fixado em formaldeído na proporção de 100 mL/L, posicionado em papel filtro e corado com hematoxilina-eosina e modificadas pelo Giemsa. O diagnóstico histológico da infecção foi estabelecido pela aparência típica da bactéria na camada de muco revestindo a membrana da mucosa gástrica. A avaliação histológica foi realizada de acordo com o sistema de Sydney modificado⁹. O teste rápido da urease foi realizado com uma solução não comercial (100 mg/mL de solução aquosa de uréia com 10 mg/mL de fenol vermelho)¹⁰. O paciente foi considerado infectado quando os dois testes foram positivos, e não infectado quando os dois foram negativos.

Tratamento do *H. pylori*

O regime foi administrado por 10 dias com omeprazol 20 mg uma vez ao dia (40 mg se > 30 kg), furazolidona 100 mg duas vezes ao dia (200 mg se > 30 kg) e tetraciclina. A maioria dos pacientes receberam tetraciclina 50 mg/kg/dia quatro vezes ao dia, porém este medicamento foi substituído durante o estudo por doxiciclina 50 mg duas vezes ao dia (100

Tabela 1 - Taxa de erradicação do *Helicobacter pylori* estimada de acordo com análise por intenção de tratar e por protocolo em 36 crianças tratadas com tetraciclina (ou doxiciclina), furazolidona e omeprazol

Medicamento	n	Abandonos n (%)	Análise IT % (IC95%)	Análise PP % (IC95%)
Tetraciclina	21	6 (28,6)	85,7 (78,1-93,3)	93,3 (86,9-99,8)
Doxiciclina	15	1 (6,7)	80,0 (69,7-90,3)	85,7 (76,3-95,1)
Total	36	7 (19,4)	83,3 (77,1-89,5)	89,7 (84,6-94,7)

IC95% = intervalo de confiança de 95%; IT = intenção de tratar; PP = por protocolo.

mg se > 30 kg) devido à disponibilidade comercial. Os medicamentos eram genéricos, e o custo total deste regime foi de R\$ 20,06 por paciente (US\$ 11,14, dose máxima). As drogas antibióticas foram ingeridas após as refeições, e o omeprazol foi ingerido 30 min antes da primeira refeição. No último dia do tratamento, os pacientes foram clinicamente avaliados através de um exame físico completo. Todos os medicamentos foram dados aos pacientes e, durante este exame, os pacientes foram questionados sobre efeitos colaterais. A adesão foi controlada pelo retorno da embalagem vazia. A adesão ao tratamento foi definida como acima de 90% de ingestão das doses prescritas.

Controle da erradicação

Uma segunda avaliação endoscópica foi programada para, no mínimo, 8 semanas após o término do tratamento. Durante essa avaliação, dois fragmentos de biópsia foram coletados do antro gástrico e do corpo gástrico, um para realizar um teste rápido de urease e outro para análise histológica. 90% Tratamento com sucesso foi definido pelo teste rápido da urease e pela análise histológica negativa (corpo gástrico e antro gástrico).

Análise estatística

A principal medida de desfecho foi a taxa de erradicação da infecção na análise por intenção de tratar. O tamanho amostral foi estimado em 34. A hipótese foi de que o regime atingiria um sucesso de 90% (IC95% 80-100) na análise por intenção de tratar. As variáveis contínuas foram expressas pelo cálculo de médias e desvios padrão. As taxas de erradicação foram expressas pelo cálculo de proporção e com IC95%. Os desfechos qualitativos foram testados em tabelas de contingência através do teste do qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher, quando necessário. $P < 0,05$ foi considerado significativo, ao passo que valores de $p \geq 0,05$ e $< 0,1$ foram considerados marginalmente significantes.

Resultados

O estudo incluiu 36 pacientes (15 meninos/21 meninas), com idades variando de 8 a 19 anos (média de $12,94 \pm 2,89$ anos). A maioria dos pacientes apresentava dispepsia funcional (28, 77,8%), e outras indicações para tratar a infecção

foram úlcera duodenal (quatro, 11,1%), dor abdominal funcional (três, 8,3%) e anormalidade histológica grave (metaplasia intestinal, um paciente, 2,8%). A endoscopia revelou gastrite nodular em 27 pacientes (75%), úlcera duodenal em três (8,4%), gastrite erosiva em três (8,3%), gastrite hiperêmica em dois (5,6%) e mucosa normal em dois (5,6%). Um paciente com úlcera duodenal também apresentou gastrite nodular, e um paciente havia apresentado úlcera duodenal prévia com estado de *H. pylori* não investigado, porém somente apresentou gastrite nodular à época da inclusão neste estudo. Todos os pacientes apresentaram gastrite ativa, que foi leve em 11 (30,6%), moderada em 18 (50%) e intensa em sete (19,4%) pacientes. Um paciente também apresentou metaplasia intestinal na biópsia do antro.

A tetraciclina foi tetraciclina em 21 (58,3%) e doxiciclina em 15 (41,7%). Todos os pacientes foram considerados na análise por intenção de tratar, mas somente 29 foram considerados na análise por protocolo. Um paciente foi perdido no seguimento (este paciente era aderente, mas a taxa de erradicação não foi verificada), e seis pacientes não foram aderentes, com um paciente tomando somente 28-50% das doses dos três medicamentos, um paciente tomando somente 30% de furazolidona, e quatro pacientes tomando 43-86% das doses de tetraciclina. Todos os pacientes tratados com doxiciclina foram aderentes (teste exato de Fisher, $p = 0,03$). Todos os pacientes com baixa adesão apresentaram dispepsia funcional (teste exato de Fisher, $p = 0,30$).

As taxas de erradicação do *H. pylori* estão mostradas na Tabela 1. No geral, 30/36 (83,3%) pacientes foram tratados com sucesso em uma análise por intenção de tratar, e 26/29 (89,7%) na análise por protocolo. Não houve diferença quanto a taxas de sucesso entre tetraciclina e doxiciclina. Os pacientes com dispepsia funcional apresentaram taxa de erradicação semelhante ao grupo total (78,6% por intenção de tratar, IC95% 70,1-86,3; 85,7% por protocolo, IC95% 78,1-94,7).

Efeitos adversos foram relatados por 17 (47,2%) pacientes. Houve significância marginal quanto à relação entre efeitos adversos e falha no tratamento (cinco de seis pacientes com falha no tratamento relataram efeitos colaterais versus 12 de 30 pacientes tratados com sucesso, teste exato de

Fisher, $p = 0,081$). O efeito colateral mais comum foi dor abdominal, relatado por 11 pacientes (30,5%), sendo epigástrica em sete pacientes (19,4%). Outros eventos adversos relatados foram náusea (sete, 19,4%), vômitos (cinco, 13,9%), gosto metálico (três, 8,3%), fadiga (um, 2,8%) e tontura (um, 2,8%).

Desfechos

Após o tratamento, 35 pacientes foram examinados através de endoscopia digestiva alta 8 a 26 (média de $10,17 \pm 4,91$) semanas pós-tratamento, cinco deles com falha no tratamento. Quatro destes pacientes permaneceram com gastrite nodular, e um evoluiu de gastrite hiperêmica para gastrite erosiva. Por outro lado, 23 pacientes tratados com sucesso apresentaram endoscopia normal, cinco permaneceram com gastrite nodular e dois com gastrite hiperêmica. Houve melhora notável de anormalidades histológicas, sendo que apenas seis pacientes apresentaram gastrite ativa, cinco deles eram pacientes com falha no tratamento, e o restante com gastrite inativa (moderada em três, leve em 14) ou histologia gástrica normal (12).

Todos os pacientes com dor abdominal funcional apresentaram infecção por *H. pylori* erradicada, 2/3 estavam assintomáticos após 2 meses e 1/3 melhoraram os sintomas. Todos os pacientes com úlcera duodenal foram tratados com sucesso, 3/4 estavam assintomáticos e 1/4 apresentavam melhora 2 meses mais tarde. Finalmente, 27/28 pacientes com dispepsia funcional foram avaliados após 2 meses; 14 deles estavam assintomáticos (um permaneceu infectado), 11 relataram alívio parcial dos sintomas (dois permaneceram infectados) e dois não relataram melhora clínica (falha no tratamento). Esses pacientes receberam um segundo tratamento com claritromicina, amoxicilina e omeprazol, e a infecção por *H. pylori* foi curada.

Discussão

Este estudo demonstrou que a tetraciclina é um antibiótico alternativo adequado para ser incluído em regimes de erradicação de *H. pylori*. A furazolidona demonstrou ser um medicamento efetivo no tratamento de *H. pylori* no Brasil, com taxas de erradicação em pacientes adultos de até 90% por intenção de tratar¹¹. Em crianças, sua eficácia é menor, porém semelhante àquela demonstrada pelo regime tradicional de Maastricht^{5,7}. A furazolidona não havia sido testada em associação com tetraciclina em crianças, sendo esta a maior contribuição deste estudo. Além disso, a terapia tripla foi bem tolerada, com efeitos adversos leves.

O presente estudo não é comparativo, e esta é uma importante limitação para sua generalização. Não há estudos comparativos em relação a custo-efetividade do tratamento do *H. pylori* porque os estudos são geralmente ensaios de tratamento único com tamanho amostral baixo¹². Por outro lado, ensaios controlados com placebo não são necessários para testar regimes medicamentosos, pois a erradicação espontânea da infecção não é comum¹³. O presente estudo não foi

delineado para ser comparativo, pois este regime nunca foi testado em crianças, e seria necessário estabelecer a viabilidade deste tratamento em crianças. Finalmente, as instituições de saúde que participaram deste estudo não são centros terciários, o que poderia levar a melhores resultados do tratamento.

Tetraciclina havia sido o medicamento original deste estudo, porém, infelizmente, o protocolo foi alterado devido à limitada disponibilidade comercial. Tetraciclina e doxiciclina têm custos e efeitos adversos semelhantes. A doxiciclina é quase completamente absorvida, sua absorção é menos comprometida pelo alimento, além de ser mais biodisponível do que a tetraciclina. Também apresenta meia-vida maior e pode ser usada duas vezes ao dia¹⁴. Em um estudo comparando braços com tetraciclina e doxiciclina, ambos os braços apresentaram taxas de erradicação semelhantes¹⁵. A principal diferença quanto à resistência antimicrobiana entre as duas drogas é que a doxiciclina pode inibir algumas bactérias Gram-positivas resistentes à tetraciclina¹⁶. Os resultados sugerem taxas de erradicação semelhantes, mas houve adesão significativamente melhor com a doxiciclina. Por outro lado, as taxas de erradicação foram um pouco maiores em pacientes tratados com tetraciclina, porém sem atingir significância estatística.

Uma diretriz recente do American College of Gastroenterology sugeriu um regime quádruplo com subsalicilato de bismuto, ranitidina, metronidazole e tetraciclina por 10-14 dias como regime de primeira linha testado para infecção por *H. pylori* em adultos, uma alternativa ao regime tradicional com claritromicina¹⁷. Em nosso país, um estudo recente avaliou um regime de lansoprazol, oxitetraciclina e furazolidona como terapia de primeira linha para adultos, descrevendo uma taxa de erradicação de 91,8% (IC95% 81,4-99,3) e 88,4% por intenção de tratar (IC95% 77,5-95,1)¹⁸. Outro estudo avaliou a eficácia de um regime de 7 dias com omeprazol, furazolidona e tetraciclina em pacientes com úlcera duodenal e infecção por *H. pylori*, previamente tratados e nunca tratados antes com outros antibióticos, e relatou uma taxa de erradicação de 69% na análise por intenção de tratar (IC95% 57-80) e 75% na análise por protocolo (IC95% 63-86)¹⁹. Resultados semelhantes foram relatados em outros países, com taxas de erradicação variando de 78,7 a 87,7% por intenção de tratar e de 85,7 a 92,5% por protocolo como terapia de primeira linha^{20,21}, e entre, respectivamente, 78-93 e 89-97% como opção de segunda linha^{22,23}. Entretanto, não há estudos avaliando um regime anti-*H. pylori* baseado em tetraciclina em crianças. A tetraciclina é uma alternativa viável de baixo custo ao tradicional regime de Maastricht, principalmente devido aos baixos níveis de resistência relatados (menos de 5% em adultos e crianças), com a exceção de um estudo chileno, no qual 26,8% das cepas de *H. pylori* eram resistentes a tetraciclinas^{24,25}.

A maioria dos regimes testados em crianças para erradicar a infecção por *H. pylori* apresentam eficácia não otimizada, com taxas de erradicação variando de 70 a 90%¹². Uma

metanálise recente mostrou taxa de sucesso de 71,7% (IC95% 61,4-83,0) da terapia de Maastricht (claritromicina, amoxicilina e omeprazol) em crianças em ensaios controlados randomizados¹². Este regime não foi efetivo em crianças brasileiras, com taxa de erradicação de 73% para um regime de 10 dias (IC95% 51-95) e de 50% (IC95% 19-81) para um regime de 7 dias⁵. Posteriormente, melhores resultados foram relatados pelo mesmo grupo com uma terapia de 7 dias com omeprazol, claritromicina e furazolidona, tanto por intenção de tratar (73,7%; IC95% 65,4-82) quanto por protocolo (84,8%; IC95% 78,5-91)⁷. Esses estudos^{5,7} apresentaram delineamento semelhante ao presente estudo, porém foram conduzidos em um centro terciário de saúde. A taxa de erradicação da terapia tripla baseada em tetraciclina foi um pouco melhor no presente estudo, atingindo 83,3% na análise por intenção de tratar e 89,7% por protocolo, e pode ser atribuída ao período de tratamento maior. A terapia tripla baseada em tetraciclina ainda não foi testada em crianças, e os resultados deste primeiro estudo sugerem que seja uma alternativa de baixo custo promissora, uma vez que custa R\$ 20,06 por paciente (dose máxima, com doxiciclina), *versus* R\$ 74,96 (furazolidona, claritromicina e omeprazol, dose máxima) ou R\$ 70,9 (amoxicilina, claritromicina e omeprazol, dose máxima) dos regimes tradicionais já testados em crianças no Brasil^{5,7}.

Os efeitos colaterais citados neste estudo foram leves, mas freqüentes (47,2%). Isso não é motivo de surpresa, uma vez que a maioria do pacientes apresentava dispepsia funcional, e as taxas de efeitos adversos com o placebo relatadas nesta condição atingem 37,3% em adultos²⁶. Já foram relatadas taxas de efeitos colaterais de até 34% em terapia de erradicação em crianças¹². Estudos prévios com regimes baseados em tetraciclina em adultos relataram taxas variando de 34 a 59,7%, sendo que a maioria deles foi leve, e o efeito colateral relatado com maior freqüência é náusea (até 34,6%)^{18,19,27}. É interessante que o principal efeito colateral relatado no presente estudo tenha sido dor abdominal, e é provável que este sintoma esteja relacionado à condição clínica do paciente, ao invés da terapia.

Em conclusão, a terapia tripla baseada em tetraciclina é uma alternativa de baixo custo para terapia de primeira linha de erradicação de infecção por *H. pylori*. O regime com furazolidona, tetraciclina e omeprazol é bem tolerado, mas ensaios multicêntricos e comparativos são necessários para estabelecer seu papel no tratamento da infecção por *H. pylori*.

Referências

- 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*. 2007;56:772-81.
- Bittencourt PF, Rocha GA, Penna FJ, Queiroz DM. [Gastrointestinal peptic ulcer and Helicobacter pylori infection in children and adolescents](#). *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:325-34.
- Drumm B, Koletzko S, Oderda G. [Helicobacter pylori infection in children: a consensus statement. European Paediatric Task Force on Helicobacter pylori](#). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30:207-13.
- Crone J, Granditsch G, Huber WD, Binder C, Innerhofer A, Amann G, et al. [Helicobacter pylori in children and adolescents: increase of primary clarithromycin resistance, 1997-2000](#). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;36:368-71.
- Kawakami E, Ogata SK, Portorreal AC, Magni AM, Pardo ML, Patricio FR. [Triple therapy with clarithromycin, amoxicillin and omeprazole for Helicobacter pylori eradication in children and adolescents](#). *Arq Gastroenterol*. 2001;38:203-6.
- Godoy AP, Ribeiro ML, Benvengo YH, Vitiello L, Miranda Mde C, Mendonca S, et al. [Analysis of antimicrobial susceptibility and virulence factors in Helicobacter pylori clinical isolates](#). *BMC Gastroenterol*. 2003;3:20.
- Kawakami E, Machado RS, Ogata SK, Langner M, Fukushima E, Carelli AP, et al. [Furazolidone-based triple therapy for H pylori gastritis in children](#). *World J Gastroenterol*. 2006;12:5544-9.
- Rasquin-Weber A, Hyman PE, Cucchiara S, Fleisher DR, Hyams JS, Milla PJ, et al. [Childhood functional gastrointestinal disorders](#). *Gut*. 1999;45 Suppl 2:II60-8.
- Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. [Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994](#). *Am J Surg Pathol*. 1996;20:1161-81.
- Ogata SK, Kawakami E, Patricio FR, Pedroso MZ, Santos AM. [Evaluation of invasive and non-invasive methods for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in symptomatic children and adolescents](#). *Sao Paulo Med J*. 2001;119:67-71.
- Dani R, Queiroz DM, Dias MG, Franco JM, Magalhaes LC, Mendes GS, et al. [Omeprazole, clarithromycin and furazolidone for the eradication of Helicobacter pylori in patients with duodenal ulcer](#). *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13:1647-52.
- Khurana R, Fischbach L, Chiba N, Van Zanten SV, Sherman PM, George BA, et al. [Meta-analysis: Helicobacter pylori eradication treatment efficacy in children](#). *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:523-36.
- Choe YH, Kim SK, Son BK, Lee DH, Hong YC, Pai SH. [Randomized placebo-controlled trial of Helicobacter pylori eradication for iron-deficiency anemia in preadolescent children and adolescents](#). *Helicobacter*. 1999;4:135-9.
- Agwuh KN, MacGowan A. [Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycylicyclines](#). *J Antimicrob Chemother*. 2006;58:256-65.
- Perri F, Festa V, Merla A, Quitadamo M, Clemente R, Andriulli A. [Amoxicillin/tetracycline combinations are inadequate as alternative therapies for Helicobacter pylori infection](#). *Helicobacter*. 2002;7:99-104.
- Neu HC, Gootz TD. [Antimicrobial Chemotherapy](#). In: Baron S, editor. *Medical Microbiology*. 4th ed. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=mmed.chapter.662>. Acesso:16/09/2007.
- Chey WD, Wong BC; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. [American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection](#). *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1808-25.

18. Frota LC, da Cunha Mdo P, Luz CR, de Araujo-Filho AH, Frota LA, Braga LL. [Helicobacter pylori eradication using tetracycline and furazolidone versus amoxicillin and azithromycin in lansoprazole based triple therapy: an open randomized clinical trial.](#) Arq Gastroenterol. 2005;42:111-5.
19. Silva FM, Eisig JN, Chehter EZ, Silva JJ, Laudanna AA. [Omeprazole, furazolidone and tetracycline: an eradication treatment for resistant H. pylori in Brazilian patients with peptic ulcer.](#) Rev Hosp Clin Fac Med. 2002;57:205-8.
20. Graham DY, Opekun AR, Belson G, El-Zimaity HM, Carlson MR. [Novel bismuth-metronidazole-tetracycline triple-layer tablet for treatment of Helicobacter pylori.](#) Aliment Pharmacol Ther. 2005; 21:165-8.
21. Lu H, Zhang DZ, Hu PJ, Li ZS, Lu XH, Fang XC, et al. [One-week regimens containing ranitidine bismuth citrate, furazolidone and either amoxicillin or tetracycline effectively eradicate Helicobacter pylori: a multicentre, randomized, double-blind study.](#) Aliment Pharmacol Ther. 2001;15:1975-9.
22. Chi CH, Lin CY, Sheu BS, Yang HB, Huang AH, Wu JJ. [Quadruple therapy containing amoxicillin and tetracycline is an effective regimen to rescue failed triple therapy by overcoming the antimicrobial resistance of Helicobacter pylori.](#) Aliment Pharmacol Ther. 2003;18:347-53.
23. Dore MP, Marras L, Maragkoudakis E, Nieddu S, Manca A, Graham DY, et al. [Salvage therapy after two or more prior Helicobacter pylori treatment failures: the super salvage regimen.](#) Helicobacter. 2003;8:307-9.
24. Boyanova L, Nikolov R, Lazarova E, Gergova G, Katsarov N, Kamburov V, et al. [Antibacterial resistance in Helicobacter pylori strains isolated from Bulgarian children and adult patients over 9 years.](#) J Med Microbiol. 2006;55: 65-8.
25. Vallejos MC, Garrido OL, Cáceres LD, Madrid AM, Defilippi C, Defilippi CC, et al. [Prevalencia de la resistencia a metronidazol, claritromicina y tetraciclina en Helicobacter pylori aislado de pacientes de la Region Metropolitana.](#) Rev Med Chil. 2007; 135:287-93.
26. Holtmann G, Talley NJ, Liebrechts T, Adam B, Parow C. [A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia.](#) N Engl J Med. 2006;354:832-40.
27. Matsushima M, Suzuki T, Kurumada T, Watanabe S, Watanabe K, Kobayashi K, et al. [Tetracycline, metronidazole and amoxicillin-metronidazole combinations in proton pump inhibitor-based triple therapies are equally effective as alternative therapies against Helicobacter pylori infection.](#) J Gastroenterol Hepatol. 2006;21:232-6.

Correspondência:

Rodrigo Strehl Machado
Av. Dr. Altino Arantes, 894/101
CEP 04042-004 - São Paulo, SP
Tel.: (11) 3542.2737
E-mail: rodrigo@gastroped.epm.br