

ARTIGO

Revista AMRIGS da Associação Médica do Rio Grande do Sul.

TAXA DE ERRADICAÇÃO DA *HELICOBACTER PYLORI* EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRATAMENTO DA BACTÉRIA

Elena Scardueli¹, Maria Júlia S. Vieira¹, Emílio Coan Berger^{*1}

Todos os autores declaram que o segundo autor teve igual participação no trabalho, tanto na coleta de dados quanto na escrita do manuscrito.

¹Departamento de Medicina, Universidade do Sul de Santa Catarina (UNESC), Criciúma, SC, Brasil

***Endereço para correspondência:** Emílio Coan Berger, Universidade do Sul de Santa Catarina (UNESC), Criciúma, SC, 88806000.

Fone: # 55 48 34312792. E-mail: mir@unesc.net

Resumo

Introdução: A *Helicobacter pylori* (HP) é uma bactéria microaerofílica gram negativa que coloniza o estômago humano e atinge aproximadamente 50% da população mundial. Diversas doenças têm sido associadas à HP, incluindo gastrite crônica, úlcera péptica, linfoma gástrico MALT e adenocarcinoma gástrico. Atualmente, a crescente resistência aos antimicrobianos se tornou o principal obstáculo para a erradicação da HP. **Objetivo:** Determinar a taxa de erradicação da HP em pacientes submetidos ao tratamento da bactéria por mais de dois meses e menos de um ano em uma clínica privada no Sul de Santa Catarina. **Metodologia:** O estudo foi realizado a partir da análise de biópsias gástricas de pacientes cujo tratamento para a HP havia sido feito no período previamente citado, buscando determinar a porcentagem de casos em que a bactéria havia sido erradicada. **Resultados:** Observou-se que 48.4% dos pacientes não tiveram a bactéria erradicada. Destes, 60% apresentaram entre 1 e 3 salários mínimo, 80% realizaram o tratamento por 14 dias e 40% utilizaram o Medicamento C como esquema terapêutico. **Conclusão:** A escolha do esquema terapêutico utilizado deve ser baseada, sempre que possível, nos padrões locais de resistência e novos estudos como este, são imprescindíveis para o combate mais eficaz à infecção por HP.

Unitermos: *Helicobacter pylori*, bactéria, erradicação, tratamento, resistência.

Abstract

Introduction: *Helicobacter pylori* (HP) is a microaerophilic bacterium gram negative that colonizes the human stomach and affects approximately 50% of the world population. Several diseases have been associated with H. pylory, including gastrites, pepitc ulcer, gastric MALT lymphoma and gastric adenocarcinoma. Today, the increasing resistance to antiicrobials has become the main obstacle to the eradication of HP. **Objective:** The objective of this study is to determine an eradication rate of HP in patients treated for the bacterium more than two months ago and less than a year ago in a private clinic in southern of Santa Catarina. **Methodology:** the study was based on the analysis of gastric biopsies of patients whose HP treatmeant had been in the previously mentioned period of time, to determine the percentage of cases in witch the bacterium had been eradicated. **Results:** It was observed that 48.4% of the patients did not have the bacteria eradicated. Of these, 60% had between 1 and 3 minimum wages, 80% underwent treatment for 14 days and 40% used Medication C as a therapeutic regimen. **Conclusion:** The choice of the therapeutic regimen used should be based, whenever possible, on local resistance patterns and new studies like this, are essential for a effective HP eradication.

Keywords: *Helicobacter pylori*, bacteria, eradication, treatment, resistance.

Introdução

A *Helicobacter pylori* (HP) é uma bactéria microaerofílica gram negativa que coloniza o estômago humano (1). Ela corresponde à infecção crônica mais comum do mundo e atinge aproximadamente 50% da população mundial, tendo prevalência variável em diferentes países e regiões (2).

Observaram-se taxas de prevalência mais altas em áreas subdesenvolvidas ou em desenvolvimento, como, por exemplo, na África (70,1%) e na América do Sul (69,4%) e taxas menores em regiões desenvolvidas como a Oceania (24,4%) e a Europa (34,3%) (3). Essas taxas de prevalência alteram, portanto, de acordo com fatores como a região geográfica, a idade, a etnia e o status socioeconômico da população em estudo (3). No Brasil, a prevalência é de 50% em crianças entre 2 e 5 anos, chegando a 70-90% em crianças entre 5 e 10 anos e continuando semelhante nos adultos (4).

As formas de transmissão da bactéria ainda não foram completamente elucidadas, contudo, existem algumas hipóteses bem aceitas. Dentre as principais rotas, destacam-se a oral-oral e a fecal-oral. A via sexual também tem sido estudada, e a transmissão se dá majoritariamente pelo sexo oral. Contudo essa via ainda é pouco expressiva em relação às outras (5).

Diversas doenças têm sido associadas à *H. pylori*, incluindo gastrite crônica, úlcera péptica, linfoma gástrico MALT (*mucosa associated lymphoid tissue lymphoma*) e adenocarcinoma gástrico. O diagnóstico desta infecção pode ser realizado por métodos invasivos, que incluem endoscopia digestiva alta seguida por testes em amostras de biópsias através dos métodos de teste rápido da urease, histologia e cultura da bactéria, e não invasivos, que compreendem o teste respiratório com ureia marcada, pesquisa de antígenos nas fezes e a sorologia (6).

O quarto e mais recente Consenso Brasileiro sobre Infecção por *H. Pylori* preconiza como tratamento de primeira linha o esquema com Inibidor da Bomba de Próton (IBP), Amoxicilina e Claritromicina por 14 dias. Como alternativa, há a terapia quádrupla com IBP, Subcitrato de Bismuto Coloidal, Tetraciclina e

Metronidazol. Ou ainda, a terapia concomitante sem bismuto, com IBP, Claritromicina e Metronidazol ou Tinidazol, também por 14 dias (7).

O principal obstáculo para a erradicação da HP atualmente é a crescente resistência aos antimicrobianos, responsável por grande porcentagem das cada vez mais frequentes falhas terapêuticas. Por esse motivo, a escolha do esquema terapêutico utilizado deve ser baseada, sempre que possível, nos padrões locais de resistência (8).

Na Itália, por exemplo, um estudo realizado entre 2010 e 2014 mostrou que a prevalência da resistência à Claritromicina pela *H. pylori* chegava a 72,44%, e ao Metronidazol, a 34,96 (9). Nos Estados Unidos, a prevalência geral da resistência à Claritromicina é de 32,3% (10).

No México, essa taxa foi de 17,8%, número que sugere a necessidade de monitorar a evolução da resistência antimicrobiana nessa área (11). Na Colômbia, foram encontradas taxas de resistência ao Metronidazol de 78,60% e à Claritromicina de 8,20%. Não foi encontrada resistência à Tetraciclina e à Amoxicilina (12).

No Brasil, Sanches (2016) publicou um estudo feito em seis grandes centros de endoscopia do país, no qual se constatou resistência à Claritromicina em 16,9% das amostras e às Fluorquinolonas em 13,5%. Nas diferentes regiões, a resistência microbiana à Claritromicina e às Fluorquinolonas foi, respectivamente, de 16,6% e 2,7% no Norte, 14,5% e 13,7% no Nordeste, 19,2% e 15,4% no Centro-Oeste, 17,5% e 13,8% no Sudeste e 19,1% e 16,4% no Sul.

Através destes resultados, conclui-se que a taxa média de resistência primária à Claritromicina pelo *Helicobacter pylori* no Brasil está situada no limite (15% a 20%) para a aplicação da terapia tripla de primeira escolha. A taxa de resistência primária à Fluorquinolona também é uma preocupação crescente (13).

A importância deste trabalho se deve à pequena quantidade de estudos similares na região, considerando que, comprovadamente, o tratamento baseado em informações sobre a resistência antimicrobiana é mais eficaz que o empírico (14).

O objetivo deste estudo é determinar a taxa de resistência da HP aos antibióticos mais comumente utilizados em uma clínica privada no sul de Santa Catarina, por considerar que essa informação é cada vez mais imprescindível na monitorização da eficácia e elucidação dos casos de falha terapêutica.

Métodos

Trata-se de um estudo observacional transversal, com coleta de dados primários e secundários e uma abordagem quantitativa. Foi realizado no período de janeiro a fevereiro 2020, em uma clínica privada no Sul de Santa Catarina. A população foi constituída por 31 pacientes com HP submetidos ao tratamento da bactéria por mais de dois meses e menos de um ano e que foram à clínica realizar a endoscopia digestiva alta de controle com pesquisa de HP através de biópsia gástrica.

Todos esses pacientes haviam realizado o tratamento há menos de um ano, para que se diminuísse a chance de a biópsia de controle ter encontrado uma reinfecção no caso de resultado positivo, e há mais de dois meses, para diminuir a probabilidade de a biópsia ser negativa devido a um período pré recrudescência, que é a cepa presente antes do tratamento é suprimida pelo mesmo e se torna indetectável no monitoramento após o fim da medicação, porém recoloniza e volta a ser detectável mais tarde (15).

A presente pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em pesquisa e Humanos da Universidade do Extremo Sul Catarinense, sob parecer do número 3.939.138. Os pacientes foram orientados quanto aos objetivos e confidencialidade do estudo. Aqueles que aceitaram participar, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e, após, responderam um questionário desenvolvido e aplicado pelos pesquisadores.

Inicialmente, o instrumento apresenta um setor de identificação incluindo idade, naturalidade, residência, gênero e a data do exame. Na sequência, responderam a respeito do tratamento quanto a sua duração, medicamentos utilizados, se está há pelo menos 2 semanas sem uso de inibidores da bomba de prótons e quando ele foi realizado. Os próximos itens se referem a condições

de moradia, a renda em quantidades de salários mínimos e por fim os hábitos sociais, incluindo ingestão alcoólica e tabagismo. No próximo passo, com o consentimento dos pacientes e do laboratório de patologia, os pesquisadores tiveram acesso aos laudos das biópsias supracitadas.

Os dados coletados através do questionário e os laudos das biópsias foram organizados e analisados com auxílio do *software IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 21.0*. As variáveis qualitativas foram expressas por meio de frequência e porcentagem. As análises estatísticas inferenciais foram realizadas com um nível de significância $\alpha = 0,05$, isto é, confiança de 95%.

A investigação da existência de associação entre as variáveis qualitativas foi realizada por meio da aplicação dos testes Razão de Verossimilhança e Exato de Fisher, seguidos de análise de resíduo quando observada significância estatística.

Resultados

Do total de 55 amostras, 24 foram excluídas. Dessas, 17 devido ao período do tratamento ter sido inferior a dois meses ou superior a um ano e sete por não ter sido possível encontrar o resultado do exame anatomopatológico. Portanto, 31 amostras foram analisadas e seus resultados estão expostos abaixo.

As informações referentes à identificação e estabelecimento do perfil socioeconômico dos pacientes, obtidas através do questionário utilizado como instrumento de coleta, estão ilustradas nas Tabelas 1 e 2. Na Tabela 1, destaca-se que 29% dos participantes apresentaram entre 40 e 49 anos e que do total, 20 participantes, contabilizando 64,5% eram do sexo feminino.

O grau de escolaridade encontrado foi variado. 32.3% declararam possuir Ensino Médio completo, 29% possuíam Ensino Superior completo e 6,5%, Ensino superior incompleto. Quanto a renda, 74.2% informaram possuir entre 1 a 6 salários mínimos.

Quanto aos hábitos de vida, foi observado que nenhum paciente relatou fazer uso abusivo de bebidas alcoólicas e 12.9% eram tabagistas.

Na Tabela 2, observa-se que 54.8% dos pacientes eram naturais e residentes de Criciúma. Do total, 12.9% residiam em Zona Rural e 6.5% dos participantes não apresentavam saneamento básico. Todos possuíam água encanada.

Em relação a moradia, nenhum dos participantes viviam com mais de 6 pessoas na mesma casa e 74.2% relataram dividir a moradia com 3 ou 4 pessoas.

Tabela 01. Identificação e *status* socioeconômico

	n(%)
	n = 31
Idade dos pacientes	
<20 anos	1 (3,2)
20 a 29 anos	6 (19,4)
30 a 39 anos	7 (22,6)
40 a 49 anos	9 (29,0)
50 a 59 anos	4 (12,9)
60 anos ou mais	4 (12,9)
Sexo dos pacientes	
Feminino	20 (64,5)
Masculino	11 (35,5)
Escolaridade	
Não estudou	-
1ª – 4ª série	-
5ª – 8ª série	3 (9,7)
Ensino médio incompleto	-
Ensino médio completo	10 (32,3)
Ensino superior incompleto	2 (6,5)
Ensino superior completo	9 (29,0)

Pós-graduação	7 (22,6)
Outros	-
Salário	
<1 salário mínimo	1 (3,2)
1-3 salários mínimos	12 (38,7)
4-6 salários mínimos	11 (35,5)
7-10 salários mínimos	4 (12,9)
>10 salários mínimos	2 (6,5)
Optou por não informar	1 (3,2)
Ingestão Alcoólica	
Sim	-
Não	31 (100)
Tabagismo	
Sim	4 (12,9)
Não	27 (87,1)

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

Tabela 02. Identificação e *status* socioeconômico

	n(%)
	n = 31
Naturalidade	
Criciúma	17 (54,8)
AMREC	6 (19,4)
Outros	8 (25,8)
Residência	
Criciúma	17 (54,8)
AMREC	8 (25,8)
Outros	6 (19,4)
Qual a zona da residência	

Zona Urbana	27 (87,1)
Zona Rural	4 (12,9)
Qual o material da casa/apartamento?	
Material	26 (83,9)
Madeira	2 (6,5)
Mista	3 (9,7)
Outro	-
Quantas pessoas moram em conjunto?	
1 ou 2	7 (22,6)
3 ou 4	23 (74,2)
5 ou 6	1 (3,2)
7 ou 8	-
9 ou 10	-
>10	-
Saneamento	
Presente	29 (93,5)
Ausente	2 (6,5)
Fornecimento de água encanada	
Presente	31 (100)
Ausente	-

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

Já a Tabela 3, ilustra os dados obtidos sobre o tratamento realizado para a erradicação da HP e outros aspectos clínicos relevantes. Observa-se, então, que dois pacientes (6,5%) fizeram uso de algum antibiótico nas quatro semanas que antecederam a entrevista e a coleta da biópsia. Todos os participantes, devido ao critério de exclusão utilizado, realizaram o esquema tratamento para HP há mais de dois meses e menos de um ano.

48.4% dos pacientes utilizaram o esquema do Medicamento C. O esquema do Medicamento A foi utilizado por 19,4% e o Medicamento B por 9,7%.

Além desses, 12.9% relataram ter utilizado outros esquemas e 9.7% não souberam informar.

Quanto à duração, 71% informaram ter feito uso de antibióticos por 14 dias, enquanto o restante por 7 dias. 74,2% dos participantes informou também estar há mais de duas semanas sem fazer uso de IBP no dia da entrevista. Todos os participantes realizaram o tratamento de forma correta.

Após a análise dos resultados das biópsias de todos os pacientes, constatou-se que em a HP não havia sido erradicada em 48.4% deles.

Tabela 03. Informações clínicas

	n(%)
	n = 31
Alguns tratamentos com ATB nas últimas 4 semanas?	
Sim	2 (6,5)
Não	29 (93,5)
Quando foi feito o tratamento para H.pylori?	
<2 semanas	-
2 – 12 meses	31 (100)
>12 meses	-
Não sabe informar	-
Qual foi o esquema de tratamento do H.pylori?	
Medicamento A (Lansoprazol 30mg + claritromicina 500mg + amoxicilina 500mg)	6 (19,4)
Medicamento B (Lansoprazol 30mg + levofloxacino 500mg + amoxicilina 500mg)	3 (9,7)
Medicamento C (Esomeprazol 20mg + claritromicina 500mg + amoxicilina 500mg)	15 (48,4)
Medicamento D (Omeprazol 20mg + claritromicina 500mg + amoxicilina 500mg)	-
Outros	4 (12,9)
Não sabe informar	3 (9,7)

Por quanto tempo usou?	
7 dias	9 (29,0)
10 dias	-
14 dias	22 (71,0)
Há pelo menos 2 semanas sem uso de inibidores de prótons?	
Sim	23 (74,2)
Não	8 (25,8)
Qual inibidor de prótons usava antes?	
Omeprazol	5 (16,1)
Lansoprazol	-
Pantoprazol	3 (9,7)
Rabeprazol	-
Esomeprazol	3 (9,7)
Não sabe informar	3 (9,7)
Não usava	17 (54,8)
Tratamento feito corretamente?	
Sim	31 (100)
Não	-
HP presente?	
Sim	15 (48,4)
Não	16 (51,6)

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

A Tabela 4 detalha a correlação entre alguns desses aspectos clínicos e socioeconômicos com a persistência ou não da bactéria após o tratamento.

Tabela 04. Taxa de erradicação da HP de acordo com o tempo de tratamento, esquema terapêutico utilizado e renda mensal

	Helicobacter pylori, n(%)		Valor- p
	Presente n=15	Ausente n=16	
Por quanto tempo usou?			
7 dias	3 (20,0)	6 (37,5)	0,433 [‡]
10 dias	-	-	
14 dias	12 (80,0)	10 (62,5)	
Qual foi o esquema de tratamento do H.pylori?			
Medicamento A (Lansoprazol 30mg + claritromicina 500mg + amoxicilina 500mg)	4 (26,7)	2 (12,5)	0,562 [†]
Medicamento B (Lansoprazol 30mg + levofloxacino 500mg + amoxicilina 500mg)	1 (6,7)	2 (12,5)	
Medicamento C (Esomeprazol 20mg + claritromicina 500mg + amoxicilina 500mg)	6 (40,0)	9 (56,3)	
Medicamento D (Omeprazol 20mg + claritromicina 500mg + amoxicilina 500mg)	-	-	
Outros	3 (20,0)	1 (6,3)	
Não sabe informar	1 (6,7)	2 (12,5)	
Salário			
<1 salário mínimo	-	1 (6,3)	0,031 [†]

1-3 salários mínimos	9 (60,0) ^b	3 (18,8)
4-6 salários mínimos	4 (26,7)	7 (43,8)
7-10 salários mínimos	-	4 (25,0) ^b
>10 salários mínimos	1 (6,7)	1 (6,3)
Optou por não informar	1 (6,7)	-

‡Valor obtido após aplicação do teste Exato de Fisher; †Valores obtidos após aplicação do teste Razão de Verossimilhança; ^bLetra indicando valor estatisticamente significativo após análise de resíduo; Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

Ilustrando a associação entre o tempo de uso do esquema antibiótico e a taxa de erradicação da bactéria, a Tabela 4 mostrou que não há significância entre as variáveis (p 0,433). Não houve significância também na relação entre os fármacos utilizados e a taxa de erradicação (p 0,562).

Com relação ao nível socioeconômico, representado na tabela pela variável “salário”, a maioria dos pacientes que continuaram com a HP presente após o tratamento informaram possuir renda mensal de 1 a 3 salários mínimos, sendo este um valor considerado estatisticamente significativo. A tabela também mostra que 4 pacientes que erradicaram a bactéria informaram renda mensal 4 a 10 salários mínimos (p 0,031).

Discussão

Como já mencionado, a infecção por HP é uma das mais prevalentes em todo o mundo, sendo que o principal problema relacionado à sua erradicação atualmente é a crescente resistência aos antimicrobianos, responsável por grande porcentagem das cada vez mais frequentes falhas terapêuticas (8). Esse problema faz com que se tenha cada vez menos opções eficazes para o tratamento, aumentando a necessidade de estratégias de descobertas de novas drogas para otimizar a terapia (9).

Das 31 amostras analisadas, 15 (48,4%) se mostraram resistentes às terapias aplicadas e destas, 10 à terapia padrão. Esse resultado difere daquele publicado por Sanches (2016), que encontrou uma resistência isolada à Claritromicina de 16,9% no Brasil e de 16,4% quando considerada apenas a região Sul (16), e também por Picoli (2014), que foi de 11,1% (17). A resistência

isolada à Claritromicina diminui a eficácia da antibioticoterapia de maneira geral, podendo ser considerada o principal fator de risco para falha terapêutica, já que nas linhagens de HP sensíveis a esse fármaco, as taxas de erradicação aproximam-se de 88% (17).

Diversos fatores podem explicar essa diferença percentual. O tamanho da amostra é provavelmente o principal deles (18), visto que Sanches analisou amostras de 519 pacientes e este estudo, uma quantidade significativamente menor. Além disso, diferenças na metodologia também podem ter tido influência.

Outro fator é o tempo entre a realização das pesquisas, visto que Sanches coletou amostras entre 2012 e 2015 e Picoli entre 2011 e 2012. Sabe-se que a resistência aos antimicrobianos cresce significativamente com o passar dos anos (19). Mendonça, em 2000, encontrou uma resistência à Claritromicina de 7% no Brasil (20), 9,9% a menos do valor encontrado por Sanches (2016).

Outra limitação do presente estudo foi o fato de não ter distinguido pacientes que haviam feito o tratamento apenas uma vez e os que já haviam realizado duas ou mais vezes, os quais possuem maior probabilidade de possuírem cepas resistentes. A resistência aos antibióticos é altamente influenciada também pela região geográfica estudada e pelo padrão de uso de antimicrobianos dentro de uma população (21).

No entanto, o resultado aqui exposto se aproxima com o de países como a Itália, por exemplo, onde a taxa de resistência à Claritromicina encontrada foi de 72,44% (10) e vai de acordo também com o IV consenso de Maastricht. Segundo ele, a terapia tripla padrão (Inibidor da Bomba de Prótons + Claritromicina + Amoxicilina ou Metronidazol) vem perdendo eficácia e frequentemente oferece cura em no máximo 70% dos pacientes (22).

Analisando a relação entre o tempo de tratamento (7 ou 14 dias) e a taxa de erradicação alcançada, não houve significância no valor encontrado. No entanto, o IV Consenso Brasileiro sobre Infecção por *H. pylori* preconiza que a terapia seja feita por 14 dias para que se atinja níveis mais altos de erradicação (8), visto que essa taxa vem diminuindo ano a ano especialmente com o uso da terapia tripla padrão por 7 dias (23).

O último aspecto analisado foi o nível socioeconômico, sendo que o estudo apontou que 60% dos pacientes que não erradicaram a HP após o tratamento possuem renda mensal de 1 a 3 salários mínimos. Além disso, 75,1% dos pacientes nos quais a biópsia de controle não detectou a presença da bactéria informaram possuir renda maior que 4 salários mínimos mensais. Esses resultados, considerando sua significância estatística, reforçam conhecimentos já comprovados de que níveis socioeconômicos mais baixos se relacionam com uma maior prevalência da infecção (24).

É comprovado que o tratamento baseado em informações concretas sobre a resistência antimicrobiana local é mais eficaz que o empírico prescrito sem esses dados (16) e embora as pesquisas sobre taxas de resistência aos antimicrobianos utilizados na erradicação da HP estejam se tornando mais frequentes, essas taxas não param de subir (9). Por isso, todas as regiões geográficas, especialmente aquelas onde a infecção é altamente prevalente, precisam ter estudos atualizados indicando a porcentagem da eficácia da terapia padrão utilizada.

Esses dados também são importantes na decisão da realização ou não de teste de suscetibilidade antes do emprego da antibioticoterapia. O tratamento da HP guiado pelo conhecimento da suscetibilidade se mostrou uma alternativa útil e eficaz na diminuição das falhas terapêuticas (16). É recomendado, segundo o V Consenso de Maastricht, que seja feito o teste de suscetibilidade para Claritromicina quando o tratamento de primeira linha for baseado nessa droga sempre que a taxa de resistência local exceda 15% (25). Além disso, o teste de suscetibilidade deve ser realizado também em todo indivíduo que permanecer infectado após realizar os tratamentos de primeira e segunda linha (16).

Visto que a escolha do esquema terapêutico utilizado deve ser baseada, sempre que possível, nos padrões locais de resistência, que segue em alta em todo o mundo (9), estudos como esse são cada vez mais imprescindíveis no combate à infecção por HP e suas consequências, que se tornou um grande desafio nas últimas décadas.

Conflito de Interesses

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses.

Referências

- (1) Hu Y, Wan JH, Li Xy, ZHU Y, Graham DY, Lu NH. Systematic review with meta-analysis: the global recurrence rate of *Helicobacter pylori*. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* Blackwell Publishing Ltd. 2017.
- (2) Kao C, Sheu B, Wu J. *Helicobacter pylori* infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. 2016.
- (3) Hooi JKY, Wan YL, Wee KN, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. 2017.
- (4) Gravina AG, Zagari RM, De Mussis C, Romano L, Logueiro C, Romano M. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: A review. 2018.
- (5) Leja M, Grinberga-Derica I, Bilgilier C, Steininger C. Review: Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection Mārcis. 2019.
- (6) Dimitriadi D. *Helicobacter pylori*: a sexually transmitted bacterium? 2014.
- (7) Sabbagh P, Javanian M, Koppolu V, Vasigala VR, Ebrahimpour S. *Helicobacter pylori* infection in children: an overview of diagnostic methods. 2019.
- (8) Coelho LGV, Marinho JR, Genta R, Ribeiro LT, Passos MCF, Zaterka S, et al. IVth Brazilian Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection. 2018.
- (9) Flores-Treviño S, Mendoza-Olazarán S, Bocanegra-Ibarias P, Maldonado-Garza JM, Garza-González E. *Helicobacter pylori* drug resistance: therapy changes and challenges. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology* Taylor and Francis Ltd. 2018.
- (10) Di Giulio M, Di Campli E, Di Bartolomeo S, Cataldi V, Marzio L, Grossi L, et al. In vitro antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* to nine antibiotics currently used in Central Italy. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, v. 51, n. 3, p. 263–269. 2016.
- (11) Park JY, Dunbar KB, Mitui M, Arnold CA, Lam-Himlin DM, Valasek MA, et al. *Helicobacter pylori* Clarithromycin Resistance and Treatment Failure Are

Common in the USA. *Digestive Diseases and Sciences*, v. 61, n. 8, p. 2373–2380, 1 ago. 2016.

(12) Alarcón-Millán J, Fernandez-Tilapa G, Cortés-Malagón EMC, Castañón-Sánchez CA, Sampedro-Reves J, Carmen IC et al. Clarithromycin resistance and prevalence of *Helicobacter pylori* virulent genotypes in patients from Southern México with chronic gastritis. *Infection, Genetics and Evolution*, v. 44, p. 190–198. 2016.

(13) Bedoya-Gómez IJ, Alvarez-Aldana A, Moncayo-Ortiz JI, Guaca-González YM, Santacruz-Ibarra JJ, Arturo-Arias BL et al. Surveillance of the Antimicrobial Resistance Rates of *Helicobacter pylori* Ten Years Later in the Western Central Region, Colombia. *Digestive Diseases*, p. 1–8, 2 out. 2019.

(14) Nazli A, Özlem Y, Ebru DG. Importance of antimicrobial susceptibility testing for the management of eradication in *Helicobacter pylori* infection. *World Journal of Gastroenterology* Baishideng Publishing Group Co., Limited. 2017

(15) Seung YK, Jong JH, Sung WJ, Jaseol K, Hyung JY, Sang W. *Helicobacter pylori* Recurrence after First- and Second-Line Eradication Therapy in Korea: The Problem of Recrudescence or Reinfection. *Helicobacter*, v. 19, n. 3, p. 202–206, 2014.

(16) Bruno SS, Gustavo MM, Karine L, Bianca C, Luciana DM, Laercio TR et al. Detection of *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin and fluoroquinolones in Brazil: A national survey. *Observational StudyWorld Journal of Gastroenterology* Baishideng Publishing Group Co., Limited, , 7 set. 2016.

(17) Simone UP, Luiz Edmundo M, Heriberto F, Laura Renata DB, Erli N, Larisse L et al. Resistência à Amoxicilina, Claritromicina e Ciprofloxacina de *Helicobacter pylori* Isolada de Pacientes do Sul do Brasil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 56, n. 3, 2014.

(18) Hélio AM. Tamanho da amostra em estudos clínicos e experimentais. *Jornal Vascular Brasileiro*, v. 10, n. 4, 2011.

(19) Carlo AF, Steven FM, Peter M. Reconciliation of Recent *Helicobacter pylori* Treatment Guidelines In a Time of Increasing Resistance to Antibiotics. *Gastroenterology*, 2019.

(20) Sergio M, Christina E, M.S S, Anita Paula OG, Rosângela AG, Maristela D et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole, clarithromycin, amoxicillin, tetracycline, and furazolidone in Brazil. Clinical Pharmacology and Gastroenterology Unit, São Francisco University Medical School, Bragança Paulista, SP, Brazil.

(21) Luther J, Higgins PD, Schoenfeld PS, Moayyedi P, Vakil N, Chey WD et al. Empiric Quadruple vs. Triple Therapy for Primary Treatment of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Tolerability. *The American Journal of Gastroenterology*, 2009.

(22) Peter M, Francis M, Colm AO, John A, Anthony TRA, Franco B et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. The European *Helicobacter* Study Group (EHSg), 2012.

(23) Sung EK, Moon IP, Seun JP, Won M, Yong JC, Ji HC et al. Trends in *H. pylori* eradication rates by first-line triple therapy and related factors in eradication therapy. *Korean J Intern Med.*, 2015.

(24) Rosa M, Vittoriana DL, Paolo T, Anna Maria R, Enzo I, Piero P. *Helicobacter pylori* infection: association with dietary habits and socioeconomic conditions. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, v. 43, p. 603-307, 2019.

(25) 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*, v. 66, p. 6-30, 2017.