

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E TAXAS DE REINFECÇÃO DA INFECÇÃO PELA BACTÉRIA HELICOBACTER PYLORI NA REGIÃO OESTE DO PARANÁ

ROCHA, Isabella Cristina Chagas¹
SALVADOR, Barbara²
REIS, Lucas³
BONATTO, Mauro⁴

RESUMO

Introdução: A Helicobacter Pylori (*H. pylori*) é uma bactéria bacilo gram-negativo, que se instala na camada mucosa do estômago, por meio de transmissão fecal-oral, oral-oral e causa um processo inflamatório que pode resultar em gastrite crônica, úlcera péptica e sua infecção é um importante fator de risco para cancer gástrico. **Objetivo:** Identificar o perfil epidemiológico a partir de dados de sexo e faixa etária da amostra em estudo e avaliar as taxas de reinfecção da bactéria *H. pylori* no controle recente e tardio na região Oeste do Paraná. **Metodologia:** Estudo descritivo, constituído por amostra de 800 indivíduos do banco de dados da Gastroclínica Cascavel. Os dados analisados são: idade, sexo, presença ou ausência de bactérias avaliado por meio de endoscopia digestiva alta e exame anatomo-patológico: no primeiro exame, no controle recente (1 ano), no controle tardio (5 anos). **Resultados:** O perfil epidemiológico predominante da amostra com infecção pela bactéria *H. pylori* no Oeste do Paraná é o sexo feminino e a faixa etária com idade superior aos 51 anos. A porcentagem de resistência ao tratamento foi de 15,9% e de reinfecção 4,6%, dessa forma a taxa de recidiva da infecção no último exame foi de 20,5%. O tratamento foi considerado efetivo em 79,45% da amostra em estudo.

PALAVRAS-CHAVE: *H. pylori*. Infecção. Epidemiologia.

EPIDEMIOLOGICAL PROFILE AND REINFECTION RATES OF HELICOBACTER PYLORI BACTERIA IN THE WEST OF PARANÁ

ABSTRACT

Introduction: Helicobacter Pylori (*H. pylori*) is a gram-negative bacillus that settles in the mucous layer of the stomach through fecal-oral, oral-oral transmission and causes an inflammatory process that can result in chronic gastritis, peptic ulcer and your infection is a major risk factor for gastric cancer **Objective** Identify the epidemiological profile from data on sex and age group of the sample under study and evaluate the rates of reinfection of the *H. pylori* bacteria in recent and late control in the western region of Paraná. **Methodology:** Descriptive study, consisting of a sample of 800 individuals from the database of Gastroclínica Cascavel. The data analyzed are: age, sex, presence or absence of bacteria assessed by upper digestive endoscopy and anatomo-pathological examination: in the first examination, in the recent control (1 year), in the late control (5 years). **Result:** The predominant epidemiological profile of the sample with infection by the *H. pylori* in the west of Paraná is the female sex and the age group over 51 years old. The percentage of resistance to treatment was 15,9% and of reinfection was 4,6%, so the rate of recurrence of infection in the last exam was 20,5%. The treatment was considered effective in 79,45% of the study sample.

KEYWORDS: *H. pylori*. Infection. Epidemiology.

¹ Acadêmica do Curso de Medicina da Fundação Assis Gurgacz. E-mail: isabellaaarocha204@gmail.com

² Acadêmica do Curso de Medicina da Fundação Assis Gurgacz. E-mail: barbarasalvador05@gmail.com

³ Acadêmico do Curso de Medicina da Fundação Assis Gurgacz. E-mail: luca.s.breis@hotmail.com

⁴Doutor pela pontifícia Universidade Católica do Paraná, Mestre pela Universidade Federal do Paraná, Especialista em Gastroenterologia e endoscopia digestiva. E-mail: bonatto@gastro.com.br

1. INTRODUÇÃO

Helicobacter pylori (*H.pylori*) é uma bactéria do tipo bacilo gram-negativo que possui inúmeros mecanismos de virulência, como adesinas, flagelos e a produção da enzima urease, responsável por hidrolisar a ureia presente no suco gástrico em íon bicarbonato e amônia, elevando o pH da mucosa. Estes mecanismos têm efeito de proteção acerca dos efeitos deletérios da acidez estomacal, tornando o ambiente menos inóspito e promovendo a instalação do patógeno na camada mucosa do estômago. O *H. pylori* pode distribuir-se de maneira focal, segmentar ou difusa na mucosa gástrica (SUZUKI; MORI, 2018).

A infecção por *H.pylori* é muito comum, porém, sua transmissão ainda não é totalmente esclarecida. As formas mais recorrentes são por meio da via fecal-oral, oral-oral, água e alimentos contaminados e transmissão entre familiares, principalmente de mãe para filho (ZAMAN *et al*, 2019).

Indivíduos de ambos os sexos e de todas as idades podem se infectar por *H.pylori*, entretanto, existem grupos de risco em que a prevalência é maior. Países em desenvolvimento e áreas rurais têm uma incidência maior por causa de fatores socioeconômicos e condições higiênicas que resultam na infecção (MONNO *et al*, 2019). A idade também é um fator contribuinte, normalmente ocorre durante a infância e perdura por toda a vida quando não tratada (OKUDA; LIN; KIKUCHI, 2019). Ainda, os idosos também apresentam altas taxas de contaminação. Fala-se também acerca de predisposição genética e risco ocupacional, mas são quesitos que carecem de maiores estudos.

Essa bactéria sobrevive ao pH ácido do estômago e se instala na camada mucosa, causando processos inflamatórios que podem gerar gastrite crônica, úlcera péptica e câncer gástrico. Dessa forma, a fisiopatologia da infecção é caracterizada pela liberação de citocinas pró-inflamatórias e recrutamento de células de defesa que irão resultar em uma inflamação crônica, desequilíbrio do sistema imune do hospedeiro e aumento da secreção gástrica que pode ter como consequência as doenças gástricas previamente citadas (HANAFY; SELEEM, 2019).

O tratamento da infecção é conduta definitiva pós diagnóstico e é baseado no uso de antibióticos da classe dos macrolídeos e das fluorquinolonas associados a protetores gástricos (ZAGARI *et al*, 2018). Entretanto, sabe-se que a falha na erradicação por vezes ocorre, e, pelo fato da bactéria ser considerada fator predisponente de inúmeras doenças gástricas esse projeto de pesquisa busca investigar a patologia.

A infecção por *H. pylori* é uma causa importante de morbidade e mortalidade nos seres humanos, pois tem um papel fundamental no desenvolvimento de doenças crônicas gástricas e, inclusive, neoplasias que podem afetar o prognóstico e a qualidade de vida do paciente (RAGHUNATH *et al*, 2003; ESPINOZA *et al*, 2018). Esse tema abordado é de extrema relevância

na área médica, como observado em artigos publicados acerca do assunto que revelam fatores agravantes para a presença de recorrência do patógeno em indivíduos com úlceras pépticas após tratamento com antibióticos (FERNANDES; BONATTO; BONATTO, 2016).

Desse modo, busca-se avaliar de forma extensa e elaborada a eficácia no tratamento farmacológico de primeira escolha contra a bactéria H. pylori, analisando a taxa de reincidência da infecção nos indivíduos da amostra e os possíveis motivos que ocasionaram a falha da erradicação do patógeno, visto que essa infecção é muito prevalente e consequentemente uma questão de saúde pública no Brasil e no mundo.

Nessa perspectiva, sabendo que cerca de metade da população mundial apresenta positividade para H. pylori (STEFANO *et al*, 2018), e que a presença dessa bactéria no estômago pode resultar em um fator agravante para diversas doenças gástricas, esse artigo pode auxiliar no entendimento dos fatores de risco para a falha do tratamento, assim como, pode contribuir para um aumento de medidas visando a promoção da saúde e a prevenção da infecção e do desenvolvimento de patologias associadas.

2 METODOLOGIA

O estudo a ser realizado é do tipo descritivo. A amostra será constituída de 370 pacientes ($n=370$) do banco de dados da Gastroclínica Cascavel, de ambos os sexos e com idades variadas. Os pacientes analisados no primeiro exame de endoscopia digestiva alta e biópsia gástrica deverão apresentar positividade para o teste da presença de H.pylori.

A amostra submetida ao tratamento com os seguintes antibióticos: levofloxacino, ciprofloxacino, azitromicina, e compostos associados de claritromicina e amoxicilina, será analisada no controle recente, isto é, até 1 ano após o tratamento. Assim, será constatada a erradicação efetiva ou não da bactéria. Em seguida serão avaliados separadamente os grupos positivos e negativos no controle recente, após, em média, 5 anos, a fim de observar se o grupo negativo no controle recente se manteve negativo durante todo o período de avaliação, evidenciando eficácia no tratamento, ou tornou-se positivo evidenciando uma provável reinfecção. Concomitantemente, irá se avaliar a amostra que não foi negativada no controle recente e que após 5 anos negativou-se. Assim como, a análise da parcela que se manteve positiva durante toda avaliação. Com bases nesses dados será possível estimar valores de taxa de recidiva do H. pylori, a partir do grupo que negativou no controle recente e positivou após 5 anos.

Serão analisados a partir do banco de dados da Gastroclínica Cascavel os dados de idade, sexo, presença de bactéria no primeiro exame, presença/ausência de bactéria no controle recente, presença/ausência de bactéria no último exame e uso de diferentes antibióticos para o tratamento.

Os dados obtidos foram alocados, tabulados e processados eletronicamente utilizando o programa *Microsoft Office Excel*. Os dados quantitativos foram apresentados com base nas frequências relativas e, a seguir, se procedeu ao cálculo da razão de chances, do intervalo de confiança da razão de chances ao nível 95% e da realização da análise bivariada utilizando o teste de Qui-Quadrado com nível de significância escolhido de 5% ($\alpha=0,05$) no software *RStudio*. (HESS; HESS, 2017; KIM, 2017).

Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos do Centro Universitário FAG e foi aprovado pelo CAAE nº 2557719.5.0000.5219.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Estudos Europeus, evidenciam que a prevalência da infecção por *H.pylori* tende ao declíneo. Em contrapartida, em alguns lugares do mundo, por exemplo, em alguns países do Oriente Médio, a prevalência não sofreu consideráveis alterações (ZOU *et al*, 2020). Ademais, foi verificado que as taxas de recorrência estão diretamente relacionadas ao índice de desenvolvimento humano e à prevalência da infecção.

Outra discussão relevante é sobre o uso excessivo de antibióticos e consequentemente o aumento da resistência frente essas drogas, tornando esses fármacos uma ameaça a saúde pública. Podemos citar três perfis de resistência – resistência a um único medicamento, multirresistência e heterorresistência (SJOMINA *et al*, 2018). Os atributos que impulsionam essa resistência incluem principalmente mutações codificadas cromossomicamente, mas também alterações fisiológicas, como regulação prejudicada da absorção e/ou efluxo de drogas e formação de biofilme.

Em 2017, a Organização Mundial da Saúde (OMS) designou o *Helicobacter pylori* resistente à claritromicina como uma alta prioridade para pesquisa e desenvolvimento de antibióticos. A resistência do *H pylori* aos antibióticos atingiu níveis alarmantes em todo o mundo, o que tem um grande efeito na eficácia do tratamento. (SAVOLDI *et al*, 2018).

Assim, sabe-se que a multirresistência do *Helicobacter pylori* (MDR) é um sério obstáculo à erradicação da infecção. MDR triplo, quádruplo e quíntuplo foi encontrado, sendo a MDR mais comum foi a tripla resistência à claritromicina, metronidazol e fluoroquinolonas. Isso implica na necessidade de maior controle sobre a administração de antibióticos. Dentre os mecanismos,

mutações pontuais, bombas de efluxo, produção de biofilme e infecções mistas têm sido associadas à MDR.

A resistência ao patógeno resulta em falhas no tratamento, dificuldades diagnósticas e ambiguidade na interpretação clínica dos resultados terapêuticos. Foi observada de forma global uma queda substancial na eficácia do tratamento de *H. Pylori*, após o aumento da resistência aos antibióticos. A falha terapêutica está provavelmente associada também a um aumento do risco de complicações como úlceras pépticas e câncer gástrico (BOYANOVA *et al*, 2019). Para combater essa resistência, é necessário medidas como, estabelecimento de novas estratégias de tratamento, melhoria das ferramentas de diagnóstico e até desenvolvimento de vacinas eficientes, visando a otimização das decisões clínicas.

Atualmente, as diretrizes recomendam a terapia quádrupla de bismuto para tratamento de primeira linha, substituindo a terapia tripla à base de claritromicina. Há consenso para a terapia concomitante com 4 drogas como alternativa, especialmente quando o bismuto não está disponível. Quando a terapia não é bem-sucedida, é provável que seja devido à resistência à claritromicina, levofloxacina e/ou metronidazol; esses medicamentos, se usados anteriormente, devem ser evitados nas tentativas de erradicação subsequentes. As terapias de segunda linha devem ser terapia quádrupla com bismuto ou terapia tripla com levofloxacina, dependendo da suspeita de resistência, reservando a terapia com inibidor da bomba de prótons de amoxicilina tripla e alta dose à base de rifabutina para tentativas de tratamento subsequentes (HESS; HESS, 2019).

Para melhorar a erradicação do *H. pylori*, várias opções foram sugeridas, como extensão do tratamento para 14 dias, adição de bismuto a regimes como terapia quádrupla com bismuto ou Pylera como tratamentos de primeira linha em pacientes virgens de tratamento, regimes à base de vonoprazan, envolvimento de antibióticos mais recentes , etc. A escolha de probióticos eficazes, N-acetilcisteína ou outros adjuvantes, isoladamente ou, possivelmente, em combinação pode ser benéfica. Uma combinação de vários métodos e uma colaboração multidisciplinar seria a melhor abordagem para neutralizar o aumento da MDR do *H. pylori*. (BOYANOVA *et al*, 2019)

A crescente resistência do *H pylori* à antibioticoterapia exige a disponibilidade local de testes de suscetibilidade para os indivíduos e o estabelecimento de programas de monitoramento regionais e nacionais para desenvolver estratégias de erradicação localmente relevantes baseadas em evidências. São necessários mais estudos para o desenvolvimento de métodos de teste de resistência mais facilmente acessíveis, como a análise de biomarcadores de amostras de fezes. As opções sob investigação incluem adição de probióticos e desenvolvimento de vacinas, antibióticos de espectro estreito e novos alvos terapêuticos podem ser identificados com base em análises genômicas do *H.*

pylori. Vale ressaltar que as redes locais de vigilância são necessárias para selecionar regimes de erradicação apropriados para cada região (FALLONE; MOSS; MALFERTHEINER, 2019).

4. ANÁLISES E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Na Tabela 1 foram descritas as características dos participantes da pesquisa. Observa-se que 54,3% são do sexo feminino e a maioria (65,4%) tem idade igual ou superior a 51 anos. O principal esquema antibacteriano utilizado foi o padrão, contendo amoxicilina e claritromicina, que foi prescrito para 87% dos participantes do estudo. Em 49,2% dos pacientes foi detectado a bactéria *Helicobacter pylori* durante a segunda Endoscopia Digestiva Alta (EDA) e em 20,5% na última EDA. Destaca-se que dos 20,5% que mantiveram-se positivos na última EDA, 17 participantes (4,6%) houve a detecção da bactéria apenas durante a última EDA, caracterizando reinfecção e em 59 (15,9%) a bactéria foi detectada tanto na segunda quanto na última EDA, evidenciando resistência ao tratamento.

Tabela 1 – Descrição de características como sexo, faixa etária, esquema antibacteriano utilizado e presença de *Helicobacter pylori* na segunda Endoscopia Digestiva Alta (EDA) e última EDA dos participantes da pesquisa (n=370)

Característica	N	%
Sexo		
<i>Feminino</i>	201	54,3%
<i>Masculino</i>	169	45,7%
Faixa etária		
<i>18-30 anos</i>	8	2,2%
<i>31-40 anos</i>	43	11,6%
<i>41-50 anos</i>	77	20,8%
<i>51-60 anos</i>	105	28,4%
<i>61-70 anos</i>	91	24,6%
<i>71 anos ou mais</i>	46	12,4%
Esquema antibacteriano utilizado		
<i>Padrão¹</i>	322	87%
<i>Esquema alternativo</i>	48	13%
Presença de <i>Helicobacter pylori</i>		
<i>Na segunda EDA</i>	182	49,2%
<i>Na última EDA</i>	76	20,5%

¹ Claritromicina e amoxicilina

Fonte: Autores (2021)

Tabela 2 – Associação bivariada entre efetividade do tratamento antibacteriano com sexo, faixa etária e esquema antibacteriano utilizado

Característica	Tratamento Efetivo (%)	Tratamento não efetivo (%)	OR (IC 95%)	Valor p
Sexo				
<i>Feminino</i>	58 (69,9%)	25 (30,1%)	1,21 (0,65 – 2,7)	0,54
<i>Masculino</i>	65 (65,7%)	34 (34,4%)	1	
Faixa etária				
<i>18-40 anos</i>	16 (61,5%)	10 (38,5%)	1	
<i>41-60 anos</i>	63 (67%)	31 (33%)	1,27 (0,52 – 3,12)	0,60
<i>61 anos ou mais</i>	44 (71%)	18 (29%)	1,53 (0,58 – 4,00)	0,39
Esquema antibacteriano utilizado				
<i>Padrão¹</i>	101 (66%)	52 (34%)	1	
<i>Esquema alternativo</i>	22 (75,9%)	7 (24,1%)	1,62 (0,65 – 4,04)	0,30

¹ Claritromicina e amoxicilina

Fonte: Autores (2021)

Foram realizadas análises bivariadas referentes ao sexo, faixa etária dos participantes e esquema antibacteriano utilizado com a efetividade do tratamento, sendo o tratamento considerado efetivo quando houve presença de *Helicobacter pylori* durante a segunda EDA (182 participantes), contudo não houve detecção na última EDA (123 participantes) ou na situação em que a bactéria estava ausente na 2^a e na última EDA (171 participantes). Dessa forma, o tratamento foi considerado efetivo em 294 participantes (79,4% da amostra).

Embora o tratamento tenha sido mais efetivo no sexo feminino (69,9%) na comparação com sexo masculino (65,7%) esta diferença não foi estatisticamente relevante ($p=0,54$). Com relação a faixa etária, a proporção de pacientes efetivamente tratados foi maior nos grupos entre 41-60 anos (67%) e com 61 anos ou mais (71%) na comparação com 18-40 anos, contudo sem relevância estatística ($p=0,60$ e $p=0,39$, respectivamente).

Referente ao esquema antibacteriano utilizado, houve maior prevalência de efetividade no tratamento naqueles que receberam esquemas antibacterianos alternativos na comparação com o padrão, embora também sem significância estatística ($p=0,30$). Dessa forma, não se pode determinar neste estudo fatores que isoladamente estejam associados com maior (ou menor) efetividade na eliminação da *Helicobacter pylori* detectada em exame de EDA.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo em vista os resultados obtidos no presente artigo, observa-se uma prevalência da infecção pela bactéria *Helicobacter Pylori* na população feminina e na faixa etária acima dos 51 anos de idade. Dessa forma, sabendo o perfil epidemiológico da infecção é possível elaborar estratégias de diagnóstico e tratamento precoce, evitando evoluções sintomáticas da doença.

Outro fator a ser levado em consideração é que a taxa de recidiva, constituída pelos valores de reinfecção e resistência ao tratamento, totalizaram 20,5% da amostra em estudo, sendo dessas 15,9% falha do tratamento antibacteriano, pois a bactéria se manteve presente durante o exame de controle recente e tardio e 4,6% evidencia reinfecção, tendo em vista que após o exame de endoscopia digestiva alta de controle recente negativo o controle tardio positivou.

Além disso, os dados obtidos evidenciam que os diferentes esquemas de antibióticos não tiveram relevância para a cura da doença, assim como o sexo e a faixa etária não apresentaram significância estatística para determinar neste estudo fatores que isoladamente estejam associados com maior efetividade na eliminação da *Helicobacter pylori* detectada em exame de EDA e biópsia gástrica.

Assim, considera-se de extrema importância a realização de mais estudos a respeito do tema, visando não só à redução do número de casos e complicações associadas, mas também ajudar na prevenção e promoção da saúde.

REFERÊNCIAS

- BOYANOVA, L.; HADZHIYSKI, P.; KANDILAROV, N.; MARKOVSKA, R; MITOV, I. **Multidrug resistance in Helicobacter pylori:** current state and future directions. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1654858>>. Acesso em: 20 jan. 2021
- ESPINOZA, J. L.; MATSUMOTO, A.; TANAKA, H.; MATSUMURA, I. Gastric microbiota: An emerging player in *Helicobacter pylori*-induced gastric malignancies. **Cancer letters**, 2018. 414, p. 147-152. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29669545/>>. Acesso em: 05 jun. 2021.
- FALLONE, C.; MOSS, S.; MALFERTHEINER, P. **Reconciliation of recent *Helicobacter pylori* treatment guidelines in a time of increasing resistance to antibiotics.** Disponível em: <<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.011>> . Acesso em: 05 jun. 2020
- FERNANDES, Y.; BONATTO, G.; BONATTO, M. Recurrence rate of *Helicobacter Pylori* in patients with peptic ulcer five years or more after successful eradication. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 53, n. 3, p. 152-155, 2016.
- HANAFY, A. S.; SELEEM, W. M. Refractory *Helicobacter Pylori* gastritis: The hidden predictors of resistance. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**. 2019.

HESS, A. S.; HESS, J. R. Understanding tests of the association of categorical variables: the Pearson chi-square test and Fisher's exact test. **Transfusion**, v. 57, n. 4, p. 877–879, abr. 2017. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/trf.14057>. Acesso em: 10 jun. 2021

KIM, H. Y. Statistical notes for clinical researchers: Chi-squared test and Fisher's exact test. **Restorative Dentistry; Endodontics**, v. 42, n. 2, p. 152, 2017. Disponível em: <<https://rde.ac/DOIx.php?id=10.5395/rde.2017.42.2.152>>. Acesso em: 05 jun. 2020

MONNO, R.; DE LAURENTIIS, V.; TREROTOLI, P.; ROSELLI, A. M.; IERARDI, E.; PORTINCASA, P. Helicobacter pylori infection: association with dietary habits and socioeconomic conditions. **Clinics and research in hepatology and gastroenterology**. 2019.

OKUDA, M.; LIN, Y.; KIKUCHI, S. **Helicobacter pylori Infection in Children and Adolescents**. 2019.

RAGHUNATH, A.; HUNGIN, A. P. S.; WOOFF, D.; CHILDS, S. Prevalence of Helicobacter pylori in patients with gastro-oesophageal reflux disease: systematic review. **Bmj**, 2003. 326(7392), p. 737.

SAVOLDI, A.; CARRARA, E.; GRAHAM, D.; CONTI, M.; TACCONELLI, E. **Prevalência de resistência a antibióticos em Helicobacter pylori:** uma revisão sistemática e meta-análise nas regiões da Organização Mundial da Saúde. Disponível em: <<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.007>>. Acesso em: 15 jun. 2021
SUZUKI, H.; MORI, H. World trends for H. pylori eradication therapy and gastric cancer prevention strategy by H. pylori test-and-treat. **Journal of gastroenterology**, v. 53, n. 3, p. 354-361, 2018.

SJOMINA, O.; PAVLOVA, J.; NIV, Y.; LEJA M. **Epidemiology of Helicobacter pylori infection**. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/hel.12514>>. Acesso em: 05 jun. 2021

STEFANO, K.; MARCO, M.; FEDERICA, G.; LAURA, B.; BARBARA, B.; GIOACCHINO, L. Helicobacter pylori, transmission routes and recurrence of infection: state of the art. **Acta biomedica: Atenei Parmensis**, v. 89, suppl 8, p. 72, 2018.

TSHIBANGU-KABAMBA, E.; YAMAOKA, Y. Helicobacter pylori infection and antibiotic resistance- from biology to clinical implications. **Nature Reviews Gastroenterology e Hepatology**, v. 18, p. 613-629, 2021.

ZAGARI, R. M.; RABITTI, S.; EUSEBI, L. H.; BAZZOLI, F. Treatment of Helicobacter pylori infection: A clinical practice update. **European journal of clinical investigation**, v. 48, n. 1, 2018.

ZAMAN, C.; OSAKI, T.; FURUTA, Y.; HOJO, F.; YONEZAWA, H.; KONNO, M.; KAMIYA, S. Enhanced infectivity of strains of Helicobacter pylori isolated from children compared with parental strains. **Journal of medical microbiology**, v. 68, n. 4, p. 633-641, 2019.

ZOU, Y.; QUIAN X.; LIU X.; YANPING C.; CONGHUA C.; WU S.; NA Y.; YUAN R.; WANG Y.; XIE Y. **O efeito da resistência aos antibióticos na eficácia da erradicação do Helicobacter pylori:** uma revisão sistemática e meta-análise. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/hel.12714>>. Acesso em: 05 jun. 2021