

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XIII

Capítulo 7

HELICOBACTER PYLORI E SEUS IMPACTOS NA SAÚDE GASTROINTESTINAL

FERNANDA DEI RICARDI¹
ALICE POLENZ WIELEWICKI¹
MANOELA LENZI PINTO¹
RAFAEL KRÜGER SENRA¹
GONÇALO ZARDIN CHECHI¹
LUCAS OLIVEIRA MAZZO¹
LETÍCIA BASSO¹
JULIANA MARIA MACEDO¹
GABRIEL EDUARDO GRAVE¹
GUSTAVO HENRIQUE FALK¹
EDUARDO BARDEMAKER DAL PAZ¹
MARINA DALPIAN MOREIRA¹
PEDRO HENRIQUE SOARES DE SAMPAIO¹
DAVID NUSBAUM¹

1. Discente - Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

Palavras-chave
Helicobacter Pylori; Prevenção; Câncer Gástrico.

INTRODUÇÃO

A *Helicobacter pylori* é uma bactéria gram negativa espiralada que atinge o estômago e que acomete mais da metade da população mundial (em torno de 4,4 bilhões de pessoas) (NERSESYAN & KZAR, 2021). Esse patógeno causa doenças como a gastrite crônica e pode evoluir para outros distúrbios gástricos mais graves, como úlceras peptídicas, câncer gástrico e linfoma do tecido linfoide associado à mucosa gástrica. Em um contexto epidemiológico, sua prevalência está relacionada a diversos fatores, os quais incluem idade, etnia, doenças associadas, local geográfico, além de condições socioeconômicas e de higiene dos indivíduos (MALFERTHEINER *et al.*, 2023).

O ambiente gástrico é extremamente ácido devido à presença do ácido clorídrico, entretanto, *H. pylori* possui mecanismos de adaptação a essa hostilidade. Tal bactéria consegue neutralizar as suas proximidades, por meio da produção de urease. Ademais, possui estratégias de colonização, como a presença de flagelo para entrar na camada de muco gástrico e a adesão às células epiteliais da mucosa gástrica para permitir uma alta taxa de colonização. Concomitantemente, tem a capacidade de evadir ao sistema imunológico em virtude da dificuldade do organismo em reconhecer suas estruturas celulares e de produzir biofilme, sendo, assim, menos sensível a antibióticos. Para a identificação da doença, estão disponíveis testes diagnósticos invasivos e não invasivos (NERSESYAN & KZAR, 2021; MALFERTHEINER *et al.*, 2023).

A relação de *Helicobacter pylori* com o câncer gástrico é de extrema importância: ela é classificada como um cancerígeno do grupo 1 pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC). O processo inflamatório desencadeado por esse patógeno danifica as células e,

por consequência, submete-as a várias fases de modificações neoplásicas. Dentre os mecanismos que desencadeiam processos tumorais estão as alterações epigenéticas e da microbiota gástrica e a transformação de células tronco saudáveis em células-tronco cancerígenas. Dessa forma, acredita-se que a progressão neoplásica ocorra de atrofia para metaplasia, depois displasia e, por fim, carcinoma (no câncer gástrico do tipo intestinal). Em uma visão epidemiológica, a maior prevalência de câncer gástrico associado a *H. pylori* se deu na América e a menor na África. Essa evolução da bactéria pode ser detectada por rastreamento (CHIVU *et al.*, 2024; LIM & CHUNG, 2023; CHAPPELL *et al.*, 2024; AKE *et al.*, 2023).

Outro ponto importante a ser considerado é a crescente resistência de *H. pylori* aos antimicrobianos usuais. Entre as causas dessa resistência estão as mutações cromossômicas e alterações a nível fisiológico e a regulação inadequada em relação à absorção e/ou efluxo de vias medicamentosas. Tal patógeno possui vesículas de membrana externa que o protegem de compostos tóxicos, de moléculas antibióticas e de remédios como levofloxacino e claritromicina. Além disso, sua resistência também se dá por meio de proteínas de membrana externa, de mudanças na sua forma e da presença de recursos que suportam estresses oxidativos. Individualmente, esses mecanismos resistentes acarretam falhas no tratamento, no diagnóstico e na interpretação de resultados. Em uma visão global, eles levaram a uma diminuição abrupta da eficácia dos tratamentos já usados e conhecidos (TSHIBANGU-KABAMBA & YAMAOKA, 2021; NERSESYAN & KZAR, 2021).

Em relação às possibilidades terapêuticas, tratamentos de primeira linha, ou seja, terapias empíricas que associam supressores de ácidos e antibióticos, são preconizados frente àqueles

selecionados em testes de sensibilidade a antimicrobianos, uma vez que, caso ocorram falhas nesse método padrão, a resistência bacteriana pode aumentar ainda mais. Deve-se considerar os dados da resistibilidade desse patógeno a esses medicamentos tradicionais de acordo com a regionalidade. Essas medidas são tomadas para se adotar a melhor conduta de tratamento. Novas abordagens, como a medicina patente chinesa e a medicina tradicional chinesa, os aminoglicosídeos e os antimicrobianos baseados em CRISPR-Cas13a, se mostram alternativas promissoras (MALFERTHEINER *et al.*, 2023; TSHIBANGU-KABAMBA & YAMAOKA, 2021; ILIAZ *et al.*, 2024).

Diante da complexidade da infecção por *H. pylori*, esse presente capítulo reúne, sistematiza e discute as informações existentes e relevantes sobre esse patógeno. Mecanismos fisiológicos, patogênese, fatores epidemiológicos, aumento da resistência, relações cancerígenas e estratégias terapêuticas serão temas elucidados. Em conjuntura, também serão abordados os desafios e as perspectivas futuras desse cenário.

MÉTODOS

Foi realizada uma busca na base de dados PubMed/MEDLINE para identificar estudos que investigassem a relação entre *Helicobacter pylori* e doenças gástricas, como gastrite, doenças do estômago e neoplasias gástricas. A estratégia de busca foi: ("*Helicobacter pylori*"[MeSH Terms] OR "*Helicobacter pylori*"[Text Word]) AND ("*Gastritis*"[MeSH Terms] OR "*Gastritis, Atrophic*"[MeSH Terms] OR "*Gastritis*"[Text Word] OR "*Stomach Diseases*"[MeSH Terms] OR "*Stomach Neoplasms*"[MeSH Terms]). Foram encontrados 2.495 artigos originais publicados entre 2020 e 2025, em inglês. Foram considerados elegíveis

estudos observacionais, ensaios clínicos e metanálises que tiveram leitura do resumo e da introdução. Foram excluídos estudos em animais ou modelos experimentais *in vitro*, revisões narrativas, cartas ao editor, editoriais, relatos de caso e artigos cujo foco principal não fosse a relação entre *H. pylori* e doenças do estômago.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

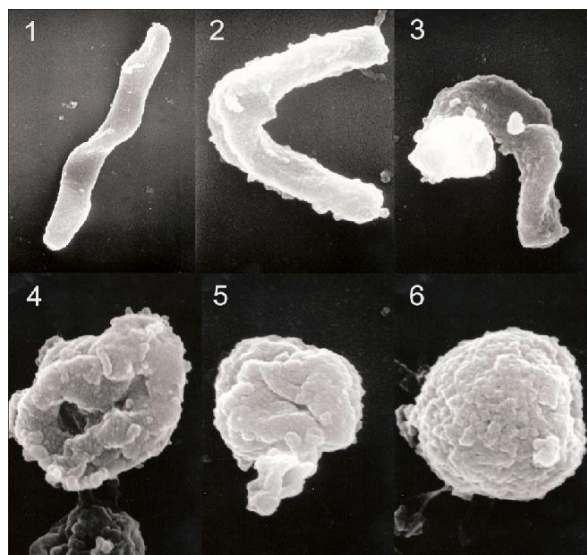
Fisiologia e patogênese do *H. pylori*

Helicobacter pylori, que infecta cerca de 4,4 bilhões de pessoas no mundo, é uma bactéria flagelada gram-negativa, com alta capacidade mutagênica, resultando em muitas cepas que podem recombinar-se entre si de modo a se ajustar ao ambiente de forma eficaz. Durante seu processo adaptativo, ao coevoluir há mais de 30 mil anos com o humano, esta bactéria desenvolveu diversos mecanismos para colonizar e se proliferar no estômago humano. Até mesmo o seu formato contribui para a sua sobrevivência em condições adversas, passando da forma espiral para a forma cocoide, que é mais resistente a antibióticos, replicável e viável, apesar de não ser cultivável, ou seja, inviável em uma cultura de amostra (NERSESYAN & KZAR, 2021; MALFERTHEINER *et al.*, 2023; YANG & HU, 2022; SHARN DAMA & MBA, 2022).

A motilidade conferida pelos flagelos, compostos pelo corpo basal, gancho e filamentos, é essencial em sua patogênese, uma vez que permite que a bactéria adentre o muco que cobre a mucosa gástrica com seu movimento rotacional conferido pelos seus filamentos compostos da proteína flagelina, que não é amplamente reconhecida pela imunidade inata do hospedeiro, conferindo um mecanismo de evasão da imunidade inata (MALFERTHEINER *et al.*, 2023). Outra vantagem dos flagelos é que possuem a capacidade de aumentar sua força motriz em

ambiente ácido, como o encontrado no estômago (SHARNDAMA & MBA, 2022). Assim, os flagelos se tornam fundamentais para a colonização, e as cepas que não os possuem não são capazes de colonizar o epitélio gástrico.

Figura 7.1 Conversão para a forma cocoide



Fonte: DUS *et al.*, 2013.

Além de conseguir mover-se pelo muco gástrico, o *H. pylori* precisa sobreviver à acidez presente no lúmen gástrico. Para isso, ele conta com a produção de urease, que neutraliza essa acidez, uma vez que sua ação enzimática converte a ureia em amônia e dióxido de carbono, aumentando consideravelmente o pH até que a bactéria possa se aderir às células epiteliais gástricas. Além disso, os subprodutos formados a partir dessa reação exercem papel na patogênese. A amônia por sua vez rompe as *tight junctions* entre as células do hospedeiro prejudicando a integridade celular, enquanto o dióxido de carbono produzido gera uma relativa proteção contra a ação bactericida do óxido nítrico. Outra enzima importante é a hidrogenase, que permite uma cascata de sinalização que possibilita que a bactéria utilize hidrogênio molecular para obter energia (MALFERTHEINER *et al.*, 2023; SHARNDAMA & MBA, 2022).

Para se aderir à célula gástrica, a bactéria utiliza as adesinas, fundamentais para que ela consiga permanecer colonizando apesar de diversos mecanismos gástricos que acarretariam sua eliminação, como a renovação epitelial e de muco, a ação mecânica dos alimentos passando pelo trânsito gástrico e o peristaltismo (MALFERTHEINER *et al.*, 2023).

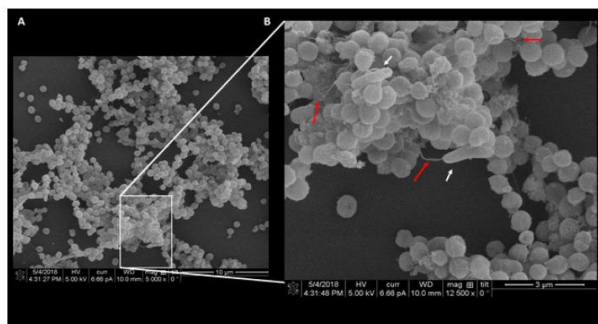
H. pylori chega à célula gástrica e, neste momento, libera fatores de virulência como VacA e CagA para firmar a sua patogênese. Esta situação só é possível pois, no processo evolutivo, cepas adquiriram a ilha de patogenicidade *cag* (*cag* PAI) por um ancestral em seu cromossomo, que confere genes que codificam um complexo proteico denominado T4SS, que tem a capacidade de atravessar o envelope bacteriano e transportar moléculas para o interior da célula afetada, configurando um sistema secretor tipo IV. Entre as moléculas transportadas, encontramos a proteína CagA, que, uma vez fosforilada, causará um desequilíbrio substancial, como dano ao material genético, à motilidade e ao citoesqueleto. As cepas podem ser CagA positivo, relacionadas a formas mais graves de sintomatologia gastrointestinal, como úlceras e câncer gástrico; ou menos expresso, CagA negativo. Outra molécula transportada é a citotoxina A vacuolizante (VacA), que gera vacúolos intracelulares que induzem a morte celular por apoptose, além de ter a capacidade de diminuir a ativação e proliferação linfocitária, por meio do bloqueio do ciclo celular, e, portanto, da resposta do sistema imune diante da destruição das células epiteliais (YANG & HU, 2022; MALFERTHEINER *et al.*, 2023; SHARNDAMA & MBA, 2022).

Frente aos mecanismos patogênicos de *H. pylori*, o organismo recruta o sistema imunológico para uma resposta. Em relação à resposta inata, as vias metabólicas alteradas pelas molé-

culas transportadas por meio do T4SS desencadeiam a produção de citocinas e quimiocinas inflamatórias como a interleucina-8, atraindo células de defesa como neutrófilos, monócitos e macrófagos, de modo a configurar inflamação local repercutindo em gastrite. Em relação à resposta imune adaptativa, pela incapacidade de eliminação da bactéria, a colonização crônica acarreta a formação de anticorpos, mas que pouco atuam na erradicação bacteriana (MALFERTHEINER *et al.*, 2023).

Após se firmar no estômago, *H. pylori* passa a formar microcolônias e pode formar biofilme, o que lhe permite uma vantagem muito importante em relação à proteção contra antibióticos. A sua formação é mediada pela lipoproteína A e B associada à adesão, que consiste em um aglomerado de proteínas, DNA extracelular e polissacarídeos. Os flagelos também exercem papel fundamental para a formação do biofilme, uma vez que promovem a coesão entre as células, em conjunto com as formações de pili, conferindo integridade ao biofilme que pode se formar tanto em superfícies vivas quanto abióticas, sendo que nas abióticas, a forma predominante é a cocoide (ELSHENAWI *et al.*, 2023).

Figura 7.2 Biofilmes maduros de *H. pylori* cultivados em superfícies abióticas



Nota: (A) Biofilmes maduros de *H. pylori* contêm uma população mista de células em formato de coco com uma minoria de células em formato de espiral; (B) imagem de alta resolução mostrando células em formato de espiral (seta branca) e células de coco se agregando por meio dos flagelos (seta vermelha). **Fonte:** ELSHENAWI *et al.*, 2023.

Prevalência global e variações geográficas

A infecção pela bactéria *H. pylori* é um desafio de saúde pública global, colonizando aproximadamente metade da população mundial. Este patógeno foi classificado como um carcinógeno de Grupo 1 pela Agência Internacional para a Pesquisa em Câncer (IARC), devido à sua forte e estreita ligação com o câncer gástrico (CG). A infecção com *H. pylori* aumenta significativamente o risco de desenvolver CG, especialmente em indivíduos com gastrite atrófica. O câncer gástrico é a principal complicação da infecção por *H. pylori*. O risco de desenvolver CG em indivíduos infectados varia de 1% a 5% ao longo da vida (MALFERTHEINER *et al.*, 2023; CHIVU *et al.*, 2024).

Uma meta-análise e revisão sistemática recente, que incluiu 149 estudos de 32 países, estimou que a prevalência agrupada de CG em pacientes positivos para *H. pylori* em estudos transversais foi de 19,46%. Consequentemente, para cada mil pacientes positivos para *H. pylori*, estima-se que 183 a 206 indivíduos sejam suscetíveis ao CG (SHIRANI *et al.*, 2023).

A infecção por *H. pylori*, mesmo na forma de gastrite não-atrótica, constitui um fator de risco claro para o CG, conforme sugerido pela declaração IARC/OMS em 1994. Um estudo demonstrou um risco relativo (RR) de 5,8 para câncer de estômago em pessoas infectadas, em comparação com pessoas com estômagos saudáveis. Este risco aumentou para 9,1 em homens com gastrite atrófica (CHIVU *et al.*, 2024; SHIRANI *et al.*, 2023; VOHLONEN *et al.*, 2016).

A prevalência de CG em pacientes *H. pylori* positivos demonstra alta heterogeneidade geográfica, com o risco variando de 15 a 20 vezes entre as populações de maior e menor risco. As regiões de alto risco incluem América do Sul, Europa Oriental, América Central e Leste Asiá-

tico (China e Japão). As regiões de baixo risco incluem América do Norte, Norte e Leste da África, Nova Zelândia, Austrália e Sul da Ásia. A maior prevalência agrupada de CG entre infectados foi observada nas Américas (18,06%) e a mais baixa na África (9,52%). Em termos de países individuais, o Japão registrou a prevalência mais alta (90,90%), enquanto a Suécia apresentou a mais baixa (0,07%). O contraste entre a alta incidência de infecção por *H. pylori* e a baixa prevalência de CG em algumas regiões, como a África, é conhecido como o "Enigma Africano", que sugere uma modificação na resposta inflamatória que impede manifestações neoplásicas (SHIRANI *et al.*, 2023).

A progressão do CG segue a cascata de Correa: atrofia gástrica, metaplasia, displasia e, finalmente, carcinoma, especialmente o tipo intestinal. O monitoramento epidemiológico envolve a avaliação de biópsias endoscópicas, como preconizado pelo sistema de Sydney, para o estadiamento de condições pré-cancerosas gástricas. A erradicação da infecção é fundamental para a prevenção, especialmente em pacientes com gastrite crônica atrófica ou não-atrófica. A erradicação demonstrou uma redução do risco global de CG de 46% em indivíduos saudáveis e assintomáticos. Em indivíduos com história familiar de CG em parentes de primeiro grau, a erradicação resultou em uma redução de risco de 55%. No entanto, em pacientes que já apresentam lesões pré-neoplásicas avançadas, como metaplasia intestinal (IM) ou displasia (DYS), a erradicação pode não reduzir significativamente o risco de CG (MALFERTHEINER *et al.*, 2023; CHEN *et al.*, 2021; CHIVU *et al.*, 2024; CHOI *et al.*, 2018; FORD *et al.*, 2025).

O aumento dramático da resistência aos antibióticos é o fator mais crucial na falha do tratamento de erradicação. A Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou a infecção por *H. pylori* resistente à claritromicina como uma

ameaça elevada entre infecções adquiridas na comunidade. A resistência à claritromicina deve ser excluída antes do uso empírico, e as diretrizes internacionais recomendam abandonar regimes baseados em claritromicina se as taxas de resistência regional excederem 15%. A resistência à levofloxacina é alta em muitas regiões, como na Europa (15%–18%) e na região Ásia-Pacífico (18%). A testagem da suscetibilidade a antibióticos é aconselhada antes do uso empírico de levofloxacina em regimes de segunda linha. A resistência antibiótica envolve mecanismos como mutação genética, bombas de efluxo, formação de biofilme e sobrevivência intracelular (MEGRAUD *et al.*, 2021; TSHIBANGU-KABAMBA & YAMAOKA, 2021). O fenômeno da heterorresistência (coexistência de cepas resistentes e sensíveis ao medicamento em diferentes regiões do mesmo estômago) pode contribuir para a falha do tratamento. Estudos demonstraram que a suscetibilidade aos antibióticos pode ser diferente entre o antro e o corpo do estômago (MALFERTHEINER *et al.*, 2023; TACCONELLI *et al.*, 2018; SELGRAD *et al.*, 2008; XU *et al.*, 2023).

O teste de suscetibilidade a antibióticos (AST) é crucial para monitorar a resistência e guiar a terapia após falhas de erradicação. Métodos moleculares e genotípicos, como PCR e sequenciamento, são importantes para a detecção rápida de resistência. Amostras de biópsia fixadas em formalina e em blocos de parafina também permitem testes de resistência genotípica em um momento posterior à endoscopia (MALFERTHEINER *et al.*, 2023).

Resistência a antibióticos em *H. Pylori* e consequências clínicas

A infecção por *H. pylori* representa um dos principais focos da gastroenterologia contemporânea. Este cocobacilo gram-negativo, flagelado e microaerófilo, coloniza a mucosa gástri-

ca de aproximadamente 50% da população mundial, sendo a causa mais comum de gastrite crônica em quase todos os indivíduos infectados. Tal infecção pode desencadear consequências graves, como úlcera gastroduodenal, e é classificada como um carcinógeno de grupo 1, associado ao desenvolvimento de CG. Contudo, a terapia padrão, frequentemente uma combinação tripla empírica, enfrenta um desafio crescente devido ao aumento dramático na resistência a antibióticos em todo o mundo. A própria OMS classificou a resistência do *H. pylori* à claritromicina como uma ameaça de alta prioridade (MALFERTHEINER *et al.*, 2023; SHARNDAMA & MBA, 2022; CHIVU *et al.*, 2024; XU *et al.*, 2023).

O fracasso terapêutico deve-se a mecanismos adaptativos complexos da bactéria. A resistência primária é largamente conferida pela aquisição de mutações genéticas, como as mutações pontuais no gene que codifica o 23S rRNA, que causam resistência à claritromicina (sendo as mutações A2143G, A2142G e A2142C as mais frequentemente relatadas). De forma semelhante, a resistência às quinolonas, como a levofloxacina, é conferida por mutações pontuais no gene da girase, *gyrA*. Além disso, o *H. pylori* pode transitar da forma espiral viável e cultivável (SVCF) para a forma cocoide viável não-cultivável (CVNCF) sob condições ambientais adversas, incluindo a exposição a agentes antimicrobianos, sendo que a forma cooide persiste como um grande desafio para a erradicação. Outras táticas incluem a formação de biofilme, que reduz a suscetibilidade a antibióticos, e a liberação de vesículas de membrana externa (OMVs), que têm sido associadas à proteção contra levofloxacina e claritromicina (SHARNDAMA & MBA, 2022; SHIRANI *et al.*, 2023; XU *et al.*, 2023).

Clinicamente, a heterorresistência, definida como a coexistência de cepas sensíveis e resistentes no mesmo paciente, é um fator complicador. Uma revisão sistemática recente estimou que a prevalência de heterorresistência à claritromicina é de 14% e a metronidazol é de 7%. Notavelmente, a suscetibilidade a antibióticos pode diferir em até 15% entre isolados bacterianos provenientes do antro e do corpo gástrico, o que pode ser uma razão direta para a falha terapêutica (XU *et al.*, 2023; MALFERTHEINER *et al.*, 2023; SHARNDAMA & MBA, 2022; TSHIBANGU-KABAMBA & YAMAOKA, 2021).

Diante do cenário de resistência crescente, que é o fator mais importante para o fracasso da terapia, a realização de testes de suscetibilidade a antibióticos (TSA) no paciente individual é essencial para guiar a escolha de terapias eficazes. As diretrizes internacionais, como o Consenso de Maastricht V/Florence, recomendam o monitoramento da resistência para a vigilância comunitária (MALFERTHEINER *et al.*, 2023; XU *et al.*, 2023; SHIRANI *et al.*, 2023; SHARNDAMA & MBA, 2022).

Os métodos de TSA dividem-se em fenotípicos (baseados em cultura) e genotípicos (baseados em ácido nucleico). A cultura microbiana, o principal método fenotípico, permite o perfilamento da suscetibilidade a antibióticos, sendo 100% específica. No entanto, sua sensibilidade é relativamente baixa (76–90%) e o processo é difícil devido à natureza fastidiosa do *H. pylori* (MALFERTHEINER *et al.*, 2023; SHARNDAMA & MBA, 2022).

Em contraste, os métodos moleculares (genotípicos), como o PCR em tempo real (qPCR) e o sequenciamento do genoma completo (WGS), oferecem alta sensibilidade e especificidade, sendo úteis para o diagnóstico inicial e o seguimento. A precisão dos métodos moleculares para prever a resistência é particularmente

alta para claritromicina e quinolonas. O WGS é o método preferido na vigilância genômica, pois fornece informações abrangentes sobre resistência, diversidade bacteriana e patogenicidade. A versatilidade dos testes genotípicos permite a detecção da resistência em diversas amostras, incluindo biópsias gástricas, amostras de tecido obtidas do teste de urease rápida (TUR), e até mesmo em amostras de biópsia fixadas em formalina. Adicionalmente, métodos baseados em sequenciamento de nova geração (NGS) podem detectar resistência em amostras de fezes, oferecendo resultados comparáveis aos de biópsias gástricas (MALFERTHEINER *et al.*, 2023; WENG *et al.*, 2023; SHARNDA & MBA, 2022).

É crucial distinguir estes testes dos métodos não invasivos de diagnóstico de infecção ativa, como o teste respiratório da ureia (UBT) e o teste de antígeno fecal (SAT). Embora o UBT seja considerado um padrão ouro não invasivo, com sensibilidade e especificidade de 95–100%, e o SAT também apresente alta acurácia, nenhum deles fornece informações sobre os perfis de suscetibilidade a drogas. Outro método, a sorologia, é o único teste não influenciado pelo uso de inibidores da bomba de prótons (IBP) e é útil para triagem em larga escala e em casos de sangramento gastrointestinal, mas não consegue distinguir infecção atual de prévia. O uso de IBP ou antibióticos recentes pode, no entanto, levar a resultados falso-negativos em testes como o TUR e o UBT (MALFERTHEINER *et al.*, 2023; SHARNDA & MBA, 2022).

O fracasso na erradicação leva à necessidade de terapias de resgate. As diretrizes de consenso de Toronto aconselham o abandono de regimes baseados em claritromicina se a resistência regional exceder 15%. Em casos de falha, a terapia quádrupla baseada em bismuto (BiQT) é uma opção chave. O subcitrato de bismuto coloidal demonstrou impedir a entrada de prótons

no *H. pylori*, aumentando a eficácia de antibióticos dependentes do crescimento (MALFERTHEINER *et al.*, 2023; XU *et al.*, 2023; SHARNDA & MBA, 2022).

A consequência mais grave da infecção persistente é o risco de câncer gástrico. A progressão do câncer segue a cascata de Correa: gastrite crônica evolui para atrofia, metaplasia intestinal (IM), displasia e, finalmente, carcinoma. A bactéria injeta a oncoproteína CagA no citoplasma das células epiteliais através do sistema de secreção tipo IV (T4SS). Após a translocação e fosforilação por tirosina, a CagA interage com moléculas hospedeiras como SHP2 e PAR1, promovendo a instabilidade genômica e a ativação da via Wnt, eventos críticos na neoplasia. A toxina VacA também é um importante fator de virulência, cujo polimorfismo genético (como *s1a/m1*) está associado à maior citotoxicidade e a resultados clínicos variados (CHIVU *et al.*, 2024; MALFERTHEINER *et al.*, 2023; SHARNDA & MBA, 2022).

A erradicação do *H. pylori* é uma estratégia eficaz de prevenção. Uma meta-análise de ensaios controlados randomizados (ECRs) demonstrou que a erradicação reduz o risco relativo (RR) de câncer gástrico em 36% (RR 0,64; IC 95%, 0,48–0,84) em indivíduos saudáveis infectados. Em pacientes que se submeteram à ressecção mucosal endoscópica (EMR) de neoplasia gástrica, o RR de CG foi reduzido em 48% (RR 0,52; IC 95%, 0,38–0,71). O número necessário para tratar (NNT) para prevenir um caso futuro de CG em indivíduos saudáveis infectados é de 228. No entanto, o risco de câncer gástrico persiste mesmo após a erradicação em pacientes com lesões pré-neoplásicas avançadas, como IM ou displasia. Nesses indivíduos, a vigilância endoscópica de alta qualidade, recomendada a cada 3 anos para os estágios mais avançados de gastrite atrófica (OLGA/OLGIM III e IV), é indispensável (FORD *et al.*, 2025;

LIM & CHUNG, 2023; CHIVU *et al.*, 2024; MALFERTHEINER *et al.*, 2023; XU *et al.*, 2023).

A ausência de novos medicamentos antimicrobianos e a complexidade da resistência exigem uma rigorosa gestão de antimicrobianos (*antimicrobial stewardship*). Além das terapias convencionais, novas estratégias, como a medicina tradicional chinesa (MTC), estão emergindo. Uma meta-análise de 12 ECRs demonstrou que a adição de formulações de MTC ao tratamento ocidental (omeprazol, amoxicilina e claritromicina) para gastrite atrófica crônica (GAC) resulta em uma eficácia clínica superior (RR agrupado de 4,87). A farmacologia de rede sugere que esse efeito está ligado à modulação de genes como MAPK1 e MAPK3, e a análise de acoplamento molecular revelou que compostos ativos, como a quercetina, encontrada em plantas como *Codonopsis pilosula* e *Coptis chinensis*, exibem boa atividade de ligação aos alvos, possuindo efeitos antiproliferativos no CG (MALFERTHEINER *et al.*, 2023; WENG *et al.*, 2023).

Estratégias terapêuticas

As estratégias terapêuticas para *H. pylori* têm como intuito erradicar a infecção, o que é realizado com abordagens empíricas e guiadas por teste de resistência, além do uso de novos antibióticos. Nesse sentido, a resistência antimicrobiana é um aspecto relevante, uma vez que a eficácia farmacêutica e o consequente tratamento efetivo vêm sendo ameaçados.

A terapia empírica é baseada nos padrões locais de resistência e geralmente utiliza esquemas de primeira linha como a terapia quádrupla com bismuto (inibidor de bomba de prótons, bismuto, tetraciclina e metronidazol) ou terapia concomitante (IBP, amoxicilina, claritromicina e metronidazol), preferencialmente por 10 a 14 dias. A escolha do regime deve considerar taxas

locais de resistência, sendo que a terapia tripla clássica (IBP, claritromicina e amoxicilina) só é recomendada quando a resistência a esse antibiótico é inferior a 15% na região. No atual cenário, devido aos desafios para tratar eficazmente o *H. pylori* e à crescente prevalência de cepas resistentes a antibióticos, a terapia tríplice com claritromicina (IBP + amoxicilina + claritromicina) não é mais recomendada como tratamento de primeira linha. As taxas de erradicação com este regime padrão nos Estados Unidos estão abaixo de 80% para cursos de 7 a 10 dias (BUJANDA *et al.*, 2024; SHAKIR *et al.*, 2023).

A terapia quádrupla com bismuto é preferida em áreas de alta resistência à claritromicina ou quando o status de resistência é desconhecido, pois mantém altas taxas de erradicação mesmo na presença de resistência, posição reforçada por órgãos regulamentadores e diretrizes internacionais, como o *ACG Clinical Guideline* (2017), o *Maastricht V/Florence Consensus Report* e o *Toronto Consensus*. O uso de inibidores de bomba de prótons em doses elevadas ou de bloqueadores de ácido potássio-competitivos pode aumentar a eficácia dos esquemas. Há evidências que reforçam a preferência por essa linha de tratamento, por apresentar uma taxa média de erradicação de 91% em estudos na América do Norte (SHAKIR *et al.*, 2023).

A terapia guiada por teste de resistência, por outro lado, envolve a realização de cultura ou testes moleculares para identificar mutações associadas à resistência, permitindo a seleção personalizada dos antibióticos. Segundo a *American College of Gastroenterology*, a terapia guiada por teste de suscetibilidade pode ser considerada especialmente após falha de tratamentos prévios ou antes do uso de regimes com claritromicina ou levofloxacino, embora a vantagem sobre a terapia empírica seja pequena quando se utiliza a quádrupla com bismuto como primeira linha. Métodos moleculares para detecção de

resistência estão em expansão, mas ainda são pouco acessíveis em muitos países. Alguns exemplos de terapia guiada por testes de sensibilidade são cultura e antibiograma (padrão-ouro) e testes moleculares (PCR em tempo real) para detecção de mutações genéticas que conferem resistência aos antibióticos mais utilizados.

Entre os novos antibióticos, destaca-se a vonoprazana, um bloqueador da bomba de prótons competitivo com o potássio (P-CAB) já aprovado pela agência *Food and Drug Administration* (FDA) e, portanto, em utilização nos EUA. Em combinação com amoxicilina e claritromicina, ou apenas amoxicilina, mostrou taxas de erradicação superiores às terapias baseadas em IBP, inclusive em cepas resistentes à claritromicina. Ensaios clínicos randomizados mostram que, em pacientes infectados por cepas resistentes à claritromicina, as taxas de erradicação com vonoprazana-tríplice ou vonoprazana-dupla variam de 66% a 81%, enquanto os esquemas com IBP raramente ultrapassam 32% a 40%. Em meta-análise recente, a eficácia dos esquemas com vonoprazana em pacientes resistentes à claritromicina foi de 81% (intervalo de confiança de 76% a 85%), comparado a 40% com IBP (SHAKIR *et al.*, 2023; CHEY *et al.*, 2022).

Os dados de segurança e eventos adversos associados ao uso prolongado de vonoprazana em diferentes populações, especialmente em comparação aos IBPs tradicionais, indicam que vonoprazana apresenta perfil de segurança semelhante ao dos IBPs, em análise de uso a curto e a longo prazo: em ensaios clínicos e meta-análises, as taxas de eventos adversos com vonoprazana, normalmente leves e autolimitados, em esquemas para erradicação de *Helicobacter pylori* variam de 16% a 21%, sendo comparáveis às taxas observadas com IBPs (HUANG *et al.*, 2024; BENITO *et al.*, 2024).

Tendo em vista a resistência antimicrobiana, o *American College of Gastroenterology* e

a *American Gastroenterological Association* recomendam, atualmente, a administração do regime com vonoprazana em regiões de resistência à claritromicina, ainda que deva ser considerada a disponibilidade do medicamento e custos associados, para adequação ao plano terapêutico singular de cada paciente. Com exceção dos EUA, levantamentos internacionais apontam disponibilidade variável, o que pode restringir a adoção em larga escala, especialmente em sistemas públicos ou regiões de menores índices socioeconômicos (SCHULZ *et al.*, 2025). Em locais nos quais a aquisição da vonoprazana é inviável, a terapia quádrupla com bismuto permanece como alternativa custo-efetiva, com menor custo direto e alta eficácia (CHANG *et al.*, 2022).

Há, ainda, outros agentes em investigação, dentre os quais se destaca a nitazoxanida, fármaco que apresenta resultados promissores em esquemas de resgate, utilizados quando a primeira linha preconizada falha, embora ainda não seja amplamente recomendada em diretrizes (LOSURDO *et al.*, 2022). Desse modo, a escolha do regime deve ser individualizada, considerando padrões epidemiológicos locais de resistência, histórico de antibióticos do paciente, disponibilidade de testes de resistência e acesso a novos agentes.

Relação entre *H. pylori* e câncer gástrico

A infecção por *Helicobacter pylori* está fortemente ligada ao adenocarcinoma gástrico não cardíaco e segue a sequência de Correa (gastrite crônica, atrofia, metaplasia, displasia, câncer) (LIM & CHUNG, 2023). Em nível molecular, a inflamação contínua ativa vias como NF- κ B e STAT, eleva IL-1, IL-6, IL-8 e TNF- α , gera espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, causa dano ao DNA e favorece instabilidade genômica. Ao mesmo tempo, ocorre reprogramação

epigenética com aumento de metilação em promotores de genes supressores (por exemplo, CDH1, MLH1, RUNX3, CDKN2A) e redução de metilação global em regiões repetitivas, criando um “campo” que facilita surgimento de focos tumorais ao longo da mucosa. Mudanças em microRNAs e em proteínas de histonas também contribuem para perda de controle do ciclo celular, do reparo e da apoptose. Em fases com atrofia e metaplasia, a acidez do estômago cai, a microbiota se altera e isso pode amplificar inflamação e estresse oxidativo; a erradicação de *H. pylori* melhora parcialmente esse cenário, mas nem sempre reverte totalmente quando as lesões pré-neoplásicas já existem (MALFERTHEINER *et al.*, 2023; CHIVU *et al.*, 2024).

Os fatores de virulência explicam por que algumas cepas causam mais dano do que outras. Um conjunto de genes chamado cagPAI permite à bactéria injetar a proteína CagA nas células do estômago usando uma “seringa” molecular (sistema de secreção tipo IV); a CagA, depois de ativada, mexe em proteínas de sinalização como SHP2, ativa MAPK/ERK e β -catenina, desorganiza as junções entre células e pode atrapalhar o p53 e o reparo do DNA, favorecendo proliferação e migração celular. A toxina VacA causa vacúolos nas células, afeta mitocôndrias e a autofagia, modula a resposta de linfócitos T e sustenta a inflamação. As proteínas de adesão BabA e SabA aumentam a fixação da bactéria à mucosa (receptores Lewis e sialil-Lewis), o que facilita a entrega de CagA e a colonização de áreas inflamadas; a proteína OipA intensifica a produção de IL-8 e a chegada de neutrófilos. Outros componentes também participam, como fragmentos de parede bacteriana reconhecidos por NOD1, a urease (que ajuda a neutralizar o ácido) e mudanças no LPS, todos contribuindo para ativação imune, evasão e dano tecidual (MALFERTHEINER *et al.*, 2023; CHIVU *et al.*, 2024).

Do ponto de vista clínico, erradicar *Helicobacter pylori* reduz a incidência de câncer gástrico, especialmente se feito antes de metaplasia e displasia, pois remove o estímulo inflamatório crônico e a exposição constante aos fatores de virulência, diminuindo o dano ao DNA e a progressão das marcas epigenéticas. Se atrofia e metaplasia já estão presentes, parte do risco permanece porque o “campo” epigenético e o ambiente do tecido continuam alterados, o que justifica vigilância endoscópica direcionada. Em resumo, as fontes indicam que a carcinogênese gástrica por *Helicobacter pylori* resulta da combinação entre inflamação crônica, reprogramação epigenética e fatores de virulência que reforçam sinais pró-tumor; reconhecer lesões pré-neoplásicas, estratificar risco e tratar cedo a infecção são os pilares práticos para reduzir o risco (LIM & CHUNG, 2023; MALFERTHEINER *et al.*, 2023; CHIVU *et al.*, 2024).

Desafios e perspectivas futuras

A erradicação da infecção por *H. pylori* é a principal estratégia de prevenção contra consequências graves, como o câncer gástrico. No entanto, o cenário contemporâneo é marcado por desafios crescentes que ameaçam o sucesso terapêutico global, sendo o aumento dramático da resistência antimicrobiana o obstáculo mais crucial (ROCHA *et al.*, 2025). Logo, com a classificação da resistência do *H. pylori* à claritromicina como uma ameaça de alta prioridade, impõe-se a necessidade de uma revisão das estratégias de erradicação e o reconhecimento de lacunas de pesquisa urgentes.

O aumento da prevalência de cepas resistentes impôs uma mudança no paradigma do tratamento. A terapia tripla clássica (IBP, claritromicina e amoxicilina) já não é mais recomendada em regiões onde a resistência regional excede 15%, apresentando taxas de erradicação abaixo de 80%. Como alternativa, a terapia quá-

drupla baseada em bismuto (BiQT) é preferida, demonstrando manter altas taxas de erradicação e sendo uma alternativa custo-efetiva. Paralelamente, uma das perspectivas mais significativas é a utilização da vonoprazana, um P-CAB, que demonstrou taxas de erradicação superiores aos IBPs, inclusive em cepas resistentes à claritromicina (ZHOU *et al.*, 2024a; ZHOU *et al.*, 2024b).

Contudo, essas estratégias avançadas não solucionam todos os problemas e revelam lacunas científicas e logísticas. A primeira é a dificuldade na implementação da terapia guiada pelo TSA. Embora ideal, os testes genotípicos e fenotípicos são de alto custo, exigem infraestrutura específica e podem ter um longo tempo de espera, dificultando a implementação de políticas públicas. A segunda é a própria capacidade de adaptação da bactéria, manifestada pela formação de biofilme e pela transição para a forma cocóide viável não-culturável (CVNCF) sob estresse, que conferem alta tolerância aos antibióticos (KRZYZEK *et al.*, 2022). Adicionalmente, o fenômeno da heteroresistência (coexistência de cepas sensíveis e resistentes no mesmo estômago) pode levar a falhas terapêuticas mesmo após um TSA.

Um desafio crítico adicional reside no "ponto de não retorno" da carcinogênese. Como demonstrado, a erradicação reduz o risco de câncer gástrico, mas em pacientes que já apresentaram lesões pré-neoplásicas avançadas, como metaplasia intestinal (IM) ou displasia (DYS), o risco de progressão pode persistir. O desafio futuro é, portanto, refinar os protocolos de vigilância endoscópica (como os sistemas OLGA/OLGIM) para manejar essa população de alto risco (LIU *et al.*, 2016; BENITES-GOÑI *et al.*, 2025).

Diante desses desafios, as perspectivas futuras se concentram em novas frentes. A primeira

é a busca por novos alvos terapêuticos: a pesquisa de novos antibióticos que mirem mecanismos bacterianos distintos é urgente, incluindo terapias anti-virulência (que buscam "desarmar" o patógeno, como inibidores do T4SS) e novas classes de antimicrobianos, como os aminoglicosídeos e abordagens baseadas em CRISPR-Cas13a. A segunda frente é a otimização terapêutica com adjuvantes, como o uso de probióticos específicos, que vêm sendo estudados por seu potencial em aumentar as taxas de erradicação e melhorar a adesão ao reduzir eventos adversos (HUANG *et al.*, 2024).

Finalmente, a perspectiva de longo prazo e a solução mais custo-efetiva seria a imunização. O desenvolvimento de uma vacina contra *H. pylori* tem se mostrado historicamente elusivo e desafiador, principalmente pela dificuldade em gerar uma resposta imune mucosa robusta e pela alta capacidade de evasão da bactéria. Contudo, a pesquisa permanece ativa, com vacinas de subunidade em ensaios clínicos avançados, representando a esperança mais importante para o controle global desta infecção (HAGHIGHI *et al.*, 2024).

CONCLUSÃO

A infecção por *Helicobacter pylori* representa um desafio persistente para a gastroenterologia contemporânea, não apenas por sua ampla distribuição global, mas principalmente pela resistência crescente aos tratamentos disponíveis. O aumento da resistência à claritromicina, classificada pela Organização Mundial da Saúde como uma ameaça de alta prioridade, comprometeu a eficácia da terapia tripla clássica e exigiu uma revisão das estratégias de erradicação. Nesse contexto, a terapia quádrupla baseada em bismuto consolidou-se como a principal opção empírica, e o advento da vonoprazana, um bloqueador de ácido competitivo com

o potássio (P-CAB), marcou um avanço significativo, alcançando taxas de erradicação superiores mesmo em cepas resistentes.

A necessidade de abordagens individualizadas tornou o TSA uma ferramenta essencial, permitindo a seleção racional de esquemas terapêuticos conforme o perfil genético da cepa infectante. Métodos moleculares, como PCR e sequenciamento genômico completo, ampliam o potencial diagnóstico e são cruciais para o monitoramento da resistência. Embora sua aplicação ainda seja limitada por custos e infraestrutura, sua incorporação progressiva é indispensável para a efetividade terapêutica e o controle epidemiológico.

A erradicação do *H. pylori* reduz substancialmente o risco de câncer gástrico, mas pacientes com metaplasia intestinal ou displasia permanecem em risco e exigem vigilância endoscópica contínua, conforme os sistemas OLGA e OLGIM. Diante desse cenário, o futuro do manejo da infecção depende da combinação entre inovação farmacológica, medicina de precisão e políticas de vigilância global. Avanços em terapias anti-virulência, tecnologias de edição genética e o desenvolvimento de uma vacina eficaz representam os caminhos mais promissores para conter o impacto desse patógeno e transformar um desafio histórico em um êxito definitivo da medicina preventiva.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BENITES-GOÑI, H. *et al.* OLGA and OLGIM staging systems on the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective cohorts. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, v. 18, 2025. doi: 10.1177/17562848251325461.
- BENITO, B.M. *et al.* Efficacy and safety of vonoprazan in dual/triple/quadruple regimens both in first-line and rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review with meta-analysis. *Helicobacter*, v. 29, e13148, 2024. doi: 10.1111/hel.13148.
- BUJANDA, L. *et al.* Effectiveness of *Helicobacter pylori* treatments according to antibiotic resistance. *The American Journal of Gastroenterology*, v. 119, p. 646, 2024. doi: 10.14309/ajg.0000000000002600.
- CHANG, Y.W. *et al.* Cost-effectiveness of empirical bismuth-based quadruple therapy and tailored therapy after clarithromycin resistance tests for *Helicobacter pylori* eradication. *Digestive Diseases and Sciences*, v. 67, p. 1222, 2022. doi: 10.1007/s10620-021-06938-y.
- CHEN, C.C. *et al.* The interplay between *Helicobacter pylori* and gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*, v. 13, 2021. doi: 10.1080/19490976.2021.1909459.
- CHEY, W.D. *et al.* Vonoprazan triple and dual Therapy for *Helicobacter pylori* Infection in the United States and Europe: randomized clinical trial. *Gastroenterology*, v. 163, p. 608, 2022. doi: 10.1053/j.gastro.2022.05.055.
- CHIVU, R.F. *et al.* The role of *Helicobacter pylori* infection in the development of gastric cancer: review of the literature. *Chirurgia*, v. 119, 2024. doi: 10.21614/chirurgia.119.eC.2971.
- CHOI, I.J. *et al.* *Helicobacter pylori* therapy for the prevention of metachronous gastric cancer. *The New England Journal of Medicine*, v. 378, p. 1085, 2018. doi: 10.1056/NEJMoa1708423.
- DUS, I. *et al.* Role of PCR in *Helicobacter pylori* diagnostics and research: new approaches for study of coccoid and spiral forms of the bacteria. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, v. 67, p. 261, 2013. doi: 10.5604/17322693.1044005.
- ELSHENAWI, Y. *et al.* Biofilm of *Helicobacter pylori*: life cycle, features, and treatment options. *Antibiotics*, v. 12, 2023. doi: 10.3390/antibiotics12081260.
- FORD, A.C. *et al.* Eradication therapy to prevent gastric cancer in *Helicobacter pylori*-positive individuals: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Gastroenterology*, v. 169, p. 261, 2025. doi: 10.1053/j.gastro.2024.12.033.
- HASANZADEH, H.F. *et al.* Developing a potent vaccine against *Helicobacter pylori*: critical considerations and challenges. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, v. 27, e12, 2024. doi: 10.1017/erm.2024.19.
- HUANG, S. *et al.* Efficacy and safety of Vonoprazan-based treatment of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*, v. 24, p. 953, 2024. doi: 10.1186/s12879-024-09885-x.
- HUANG, T.T. *et al.* Novel therapeutic regimens against *Helicobacter pylori*: an updated systematic review. *Frontiers in Microbiology*, v. 15, 2024. doi: 10.3389/fmicb.2024.1418129.
- KRZYZEK, P. *et al.* Biofilm formation of *Helicobacter pylori* in both static and microfluidic conditions is associated with resistance to clarithromycin. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 12, 2022. doi: 10.3389/fcimb.2022.868905.
- LIM, N.R. & CHUNG, W.C. *Helicobacter pylori* associated chronic atrophic gastritis and progression of gastric carcinogenesis. *Korean Journal of Gastroenterology*, v. 82, p. 171, 2023. doi: 10.4166/kjg.2023.097.
- LIU, K.S. *et al.* *Helicobacter pylori* associated gastric intestinal metaplasia: treatment and surveillance. *World Journal of Gastroenterology*, v. 22, p. 1311, 2016. doi: 10.3748/wjg.v22.i3.1311.
- LOSURDO, G. *et al.* Second-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication: state of the art. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, v. 22, p. 2430, 2022. doi: 10.2174/1389557522666220325153832.
- MALFERTHEINER, P. *et al.* *Helicobacter pylori* infection. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 9, 2023. doi: 10.1038/s41572-023-00431-8.
- MEGRAUD, F. *et al.* *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe in 2018 and its relationship to antibiotic consumption in the community. *Gut*, v. 70, p. 1815, 2021. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324032.
- ROCHA, G.R. *et al.* Overcoming antibiotic-resistant *Helicobacter pylori* infection: current challenges and emerging approaches. *World Journal of Gastroenterology*, v. 31, 2025. doi: 10.3748/wjg.v31.i10.102289.

- SCHULZ, C. *et al.* Helicobacter pylori antibiotic resistance: a global challenge in search of solutions. *Gut*, v. 74, p. 1561, 2025. doi: 10.1136/gutjnl-2025-335523.
- SELGRAD, M. *et al.* Dyspepsia and Helicobacter pylori. *Digestive Diseases*, v. 26, p. 210, 2008. doi: 10.1159/000121348
- SHAKIR, S.M. *et al.* Updates to the diagnosis and clinical management of Helicobacter pylori infections. *Clinical Chemistry*, v. 69, p. 869, 2023. doi: 10.1093/clinchem/hvad081.
- SHARNDAMA, H.C. & MBA, I.E. Helicobacter pylori: an up-to-date overview on the virulence and pathogenesis mechanisms. *Brazilian Journal of Microbiology*, v. 53, p. 33, 2022. doi: 10.1007/s42770-021-00675-0.
- SHIRANI, M. *et al.* The global prevalence of gastric cancer in Helicobacter pylori-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*, v. 23, 2023. doi: 10.1186/s12879-023-08504-5.
- TACCONELLI, E. *et al.* Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 18, p. 318, 2018. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3
- TSHIBANGU-KABAMBA, E. & YAMAOKA, Y. Helicobacter pylori infection and antibiotic resistance - from biology to clinical implications. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 18, p. 613, 2021. doi: 10.1038/s41575-021-00449-x.
- VOHLONEN, I. *et al.* Risk of gastric cancer in Helicobacter pylori infection in a 15-year follow-up. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, v. 51, p. 1159, 2016. doi: 10.1080/00365521.2016.1183225
- WENG, J. *et al.* Medicine for chronic atrophic gastritis: a systematic review, meta- and network pharmacology analysis. *Annals of Medicine*, v. 55, 2023. doi: 10.1080/07853890.2023.2299352.
- XU, Y. *et al.* Editorial: The pathogenesis and treatment of Helicobacter pylori-induced diseases. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 13, 2023. doi: 10.3389/fcimb.2023.1219503.
- YANG, H. & HU, B. Immunological perspective: Helicobacter pylori infection and gastritis. *Mediators of Inflammation*, 2022. doi: 10.1155/2022/2944156.
- ZHOU, B.G. *et al.* Vonoprazan-amoxicillin dual therapy versus bismuth-containing quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*, v. 29, 2024a. doi: 10.1111/hel.13040.
- ZHOU, J. *et al.* Efficacy and safety of vonoprazan-based bismuth quadruple therapy for first-line Helicobacter pylori eradication: a large-scale, real-world study. *Medicine*, v. 103, 2024b. doi: 10.1097/MD.00000000000040170.