

PRODUÇÃO CIENTÍFICA SOBRE A RESISTÊNCIA DO *HELICOBACTER PYLORI* A CLARITROMICINA E AMOXICILINA A NÍVEL GLOBAL

SCIENTIFIC PRODUCTION ON THE RESISTANCE OF *HELICOBACTER PYLORI* TO CLARITHROMYCIN AND AMOXYCYLIN AT A GLOBAL LEVEL

Guilherme Pereira Tavares Neves¹

Ankilma Andrade do Nascimento²

Renata Livia Silva Fonseca Moreira de Medeiros³

Thaise de Abreu Brasileiro⁴

RESUMO: **Introdução:** A bactéria *Helicobacter pylori* tem alta prevalência na população mundial, sendo responsável pelo desenvolvimento de diversas patologias do trato gastrointestinal, principalmente estômago e duodeno. Quando feito o diagnóstico correto da infecção, deve-se realizar o tratamento correto e definitivo, considerando a alta taxa de resistência ao tratamento empírico e grande risco de complicações futuras. **Objetivo:** Realizar uma revisão integrativa acerca da resistência aos antibióticos na erradicação do *Helicobacter pylori* a nível global, particularmente daqueles usados na tríplice terapia convencional. **Metodologia:** Este estudo trata-se de uma revisão integrativa de caráter descritivo e abordagem qualitativa a partir do levantamento de dados encontrados do período entre 2012 e 2017 em obras providas da *Public Medline* (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO). **Resultados e conclusão:** O uso abusivo de antibióticos tem levado a um aumento da resistência do *Helicobacter pylori* a antibióticos usados na sua erradicação. Os dados aqui expostos mostram a necessidade de novos estudos que comprovem a eficácia do tratamento tido como convencional a nível regional, visto que os padrões de resistência são altamente variáveis globalmente, de acordo com a população de cada região.

¹ Acadêmico do curso de Medicina - Faculdade Santa Maria - FSM, PB. Contato: guilhermesep2011@hotmail.com.

² Enfermeira. Docente FSM-PB. Mestre em enfermagem pela UFPB. Doutora em ciências da Saúde pela FMABC-Paulista

³ Doutoranda pela Faculdade de Ciências Médicas Santa Casa- FCMSCSP. Mestre em enfermagem pela Universidade Federal da Paraíba (2013). Especialista em saúde pública pela Faculdade de Ciências Sociais e Aplicadas (2008). Graduada em enfermagem pela Universidade Federal da Paraíba (2003).

⁴ Médica pela Faculdade De Medicina Nova Esperança (2011), com Residência em Pediatria pelo Hospital Universitário Osvaldo Cruz (HUOC). Docente no módulo Saúde da Criança e Coordenadora do internato do curso de medicina da Faculdade Santa Maria de Cajazeiras-PB.

Descritores: *Helicobacter pylori*, gastritis, ulcer, resistance, antibiotic.

ABSTRACT: Introduction: The bacterium *Helicobacter pylori* has a high prevalence in the world population, being responsible for the development of several pathologies of the gastrointestinal tract, mainly stomach and duodenum. When correctly diagnosing the infection, the correct and definitive treatment should be performed, considering the high rate of resistance to empirical treatment and great risk of future complications. **Objective:** To perform an integrative review on antibiotic resistance in the eradication of *Helicobacter pylori* at a global level, particularly those used in conventional triple therapy. **Methodology:** This is an integrative review of descriptive character and qualitative approach based on the data collected in the period between 2012 and 2017 in works from the Public Medline (PubMed), Virtual Health Library (VHS) and Scientific Eletronic Library Online (Scielo). **Results:** Overuse of antibiotics has increased the resistance of *Helicobacter pylori* to antibiotics used in its eradication. The data presented here show the need for new studies, which prove the effectiveness of the treatment considered as conventional at the regional level, since the resistance patterns are highly variable globally, according to the population of each region.

Keywords: *Helicobacter pylori*, gastritis, ulcer, resistance, antibiotic.

1 INTRODUÇÃO

O *Helicobacter pylori* é uma bactéria Gram negativa, microaerófila e espiralada, identificada pela primeira vez em 1982 por Warren e Marshal. Tendo uma relação de longa data em escala evolutiva com o ser humano, ela majoritariamente apresenta-se de maneira assintomática, e, em alguns casos, pode ser até benéfica ao hospedeiro, porém também causa uma gama de complicações, sendo quase universal o reconhecimento da necessidade de sua erradicação. (HU, Yue *et al*, 2016).

O *H. pylori* coloniza a mucosa gástrica, sendo a causa mais comum de infecção crônica em humanos e fator de risco para desenvolvimento de doenças do trato digestivo superior, tal como gastrite crônica, úlcera péptica, metaplasia intestinal, disfunção péptica, atrofia e carcinoma gástrico. (THUNG, I. *et al*, 2016).

Recentemente, a *International Agency for Research on Cancer* (IARC) emitiu uma declaração de que 89% dos casos de cânceres gástricos não localizados na cárdia são causados pelo *H. pylori*, sendo a mesma classificada como um agente carcinogênico de classe I. (SUGANO, 2016).

A patogenicidade da infecção pelo *H. pylori* ainda não está totalmente esclarecida; entretanto, é reconhecida a participação de alguns fatores virulentos no processo, como o VacA e CagA, que alteram o metabolismo celular e induzem à apoptose, necrose, imunogenicidade ou carcinogênese. (Dionyssios, N. *et al*, 2015).

A epidemiologia da infecção pelo *H. pylori* tem mudado nas últimas décadas devido ao uso de antibióticos visando à sua erradicação, porém, ainda apresenta uma alta prevalência na população global: estima-se que cerca de metade da população mundial apresenta colonização pela bactéria, dos quais 5 a 10% podem desenvolver gastrite ou úlceras pépticas e 1% pode desenvolver carcinoma gástrico. O *H. pylori* acomete cerca de 25% dos indivíduos em países desenvolvidos e 80% em países em desenvolvimento. No Brasil, a prevalência é de 41,1% da população entre dois e 19 anos. (EUSEBI. *et al*, 2014).

A resistência do *Helicobacter pylori* a certo espectro de antibióticos é a principal causa de falha no tratamento e erradicação da bactéria. As taxas de resistência a claritromicina e metronidazol aumentaram em várias partes do mundo, enfatizando a necessidade de se ponderar entre o tratamento empírico ou o tratamento específico guiado por um antibiograma. (COSME, Angel *et al*, 2016).

Embora a claritromicina já tenha sido uma droga de escolha no tratamento de primeira linha, hoje a prevalência de resistência a claritromicina aumentou para no mínimo 20% em países europeus e outras regiões do globo, sendo seu uso responsável pela maior parte das falhas terapêuticas, induzindo, assim, à sua substituição na terapêutica por levofloxacino e gerando, também, aumento na sua resistência. (Kocazeybek; Tokman, 2016).

No terceiro consenso brasileiro acerca do *Helicobacter pylori*, foi obtida uma concordância de 100% entre os participantes que a claritromicina associada a amoxicilina e ao inibidor de bomba de prótons deve ser a primeira opção terapêutica, com nível A de evidência. (Coelho, L. *et al*, 2012).

O estudo acerca da resistência do *H. pylori* aos antibióticos empregados na antibioticoterapia empírica é fundamental, vista a importância de considerar guiar o tratamento por antibiograma no caso de resistência. A terapêutica atualmente utilizada nos Estados Unidos é empírica apesar dos índices de falha terapêutica serem relativamente altos em mais de 20% dos casos. (THUNG, I. *et al*, 2016).

A alta prevalência a nível global da infecção por *Helicobacter pylori*, o amplo espectro de complicações geradas pela mesma e o crescente índice de falha na antibioticoterapia evidenciados em estudos recentes motivaram a realização deste estudo, que tem como foco uma investigação acerca da resistência pelo *H. pylori* aos antibióticos usados na terapia primária para sua erradicação e uma análise acerca da necessidade do uso do antibiograma para guiar o tratamento.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo realizado por meio da revisão integrativa, método específico que sintetiza os resultados obtidos em estudos já realizados, mostrando as conclusões do corpus da literatura sobre dado fenômeno. Os estudos são relacionados à questão norteadora, que direciona a busca e escolha da literatura, e os dados resumidos e comparados permitem conclusões gerais sobre a problemática. (Botelho *et al.*, 2011).

Este estudo trata de cumprir os objetivos de pesquisa estabelecidos a partir de uma busca descritiva de dados em obras recentes e relevantes, tais como: dissertações, artigos e teses. Também são objetivos dessa obra analisar, comparar e expor os achados de forma crítica, de forma que seja produtiva de novos pontos de vista. Os alvos do estudo serão preferencialmente as obras mais recentes e relevantes encontradas.

Serão seguidas seis etapas para desenvolver a revisão: 1 - definição da questão norteadora; 2 - delimitação dos critérios de inclusão e exclusão; 3 - escolha das bases de dados e busca das produções científicas; 4 - análise dos dados; 5 - discussão dos dados e 6- síntese da revisão. (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

Este estudo é direcionado a partir da seguinte questão norteadora: qual o nível de resistência aos antibióticos de primeira linha usados na erradicação do *Helicobacter pylori* a nível global?

Os filtros utilizados para atender os critérios de inclusão foram definidos: artigos gratuitos, disponíveis na íntegra, com ano de publicação de 2012 a 2017, em português, e inglês. Assim, excluíram-se, artigos com ano de publicação inferior a 2012, pagos, incompletos, sem resumo nas bases de dados e que não tinham relação ou não abordavam a temática. A busca pelas produções foi conduzida em novembro de 2017.

O acervo que servirá de base para esse estudo foi encontrado nas seguintes fontes: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Medical Literature Analysis and Retrieval*

Sistem on-line (MEDLINE), PubMed e Scientific Eletronic Library Online (SciELO).
Descritores: *Helicobacter pylori*, treatment, resistance, antibiotic, e associações entre eles.

A metodologia desse estudo foi dividida em etapas, que são: estabelecimento do objetivo a ser cumprido, busca literária, seleção dos estudos segundo a sua relevância, análise descritiva e comparativa dos mesmos, e apresentação dos resultados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O fluxograma a seguir ilustra as etapas seguidas na busca por artigos nas bases de dados descritas anteriormente.

Fluxograma 01. Busca e seleção de artigos.

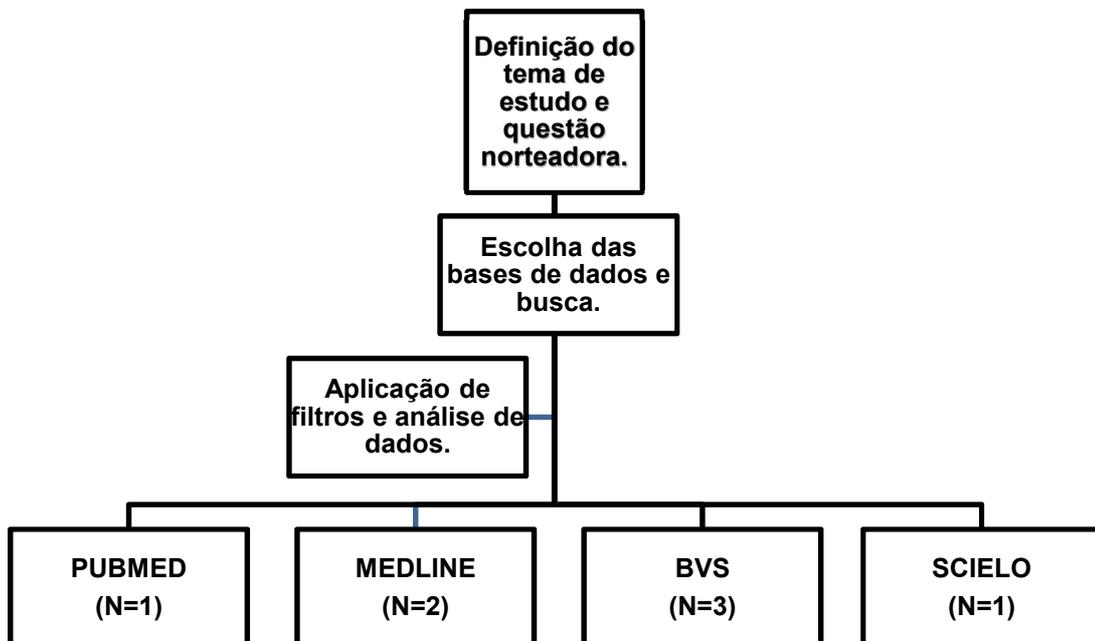


TABELA 01. Resultados obtidos sem uso de filtros.

BASE DE DADOS		PUBMED	MEDLINE	BVS	SCIELO	TOTAL
HELICOBACTER PYLORI	AND	40.544	40.322	1.521	826	83.213
PYLORI RESISTANCE	AND	3.559	1.380	68	73	5.080
PYLORI TREATMENT	AND	18.595	4.067	403	207	23.272
PYLORI ANTIBIOTICS	AND	8.024	580	113	66	8.783
HELICOBACTER ANTIBIOTICS	AND	8.101	277	113	66	8.557
HELICOBACTER TREATMENT	AND	18.689	20.109	408	200	39.406
HELICOBACTER AND PYLORI ANTIBIOTIC AND RESISTANCE	AND	2.498	236	43	27	2.804

TABELA 02. Resultados obtidos após uso de filtros de inclusão.

BASE DE DADOS		PUBMED	MEDLINE	BVS	SCIELO	TOTAL
HELICOBACTER PYLORI	AND	2.304	1.099	47	236	3.686
PYLORI RESISTANCE	AND	299	90	4	19	412
PYLORI TREATMENT	AND	1.059	170	16	67	1.312
PYLORI ANTIBIOTICS	AND	513	37	8	19	577
HELICOBACTER ANTIBIOTICS	AND	531	21	8	18	578
HELICOBACTER TREATMENT	AND	1.090	78	13	66	1.247
<i>HELICOBACTER PYLORI</i> AND ANTIBIOTIC AND RESISTANCE	AND	214	23	4	6	247

Utilizando o descritor “*helicobacter AND pylori*”, foram encontrados 82.213 artigos, com o descritor “*pylori AND resistance*”, com “*pylori AND resistance*”, foram encontrados 5.080 artigos, com “*pylori AND treatment*”, foram encontrados 23.272 artigos, usando “*pylori AND antibiotics*”, foram encontrados 8.783 artigos, “*helicobacter AND antibiotics*”, foram encontrados 8.557 artigos, “*helicobacter AND treatment*”, foram encontrados 39.406 artigos, “*Helicobacter pylori AND antibiotics AND resistance*”, foram encontrados 2.804 artigos. Após a aplicação de filtros e seleção pela leitura, restaram sete artigos, sendo dois chineses, um espanhol, um búlgaro, um português, um indiano e um israelita, todos publicados em inglês. O objetivo é cruzar os dados colhidos nesses estudos para discutir acerca da antibioticoterapia usada na erradicação do *Helicobacter pylori*.

TABELA 03. Título, autores, ano, taxa de resistência do H. pylori em porcentagem e resultados descritos em cada estudo.

TÍTULO	AUTORES	ANO	CLRr	AMXr	RESULTADOS
Antibiotic resistance of <i>Helicobacter pylori</i> isolated in the southeast coastal region of china.	Peng Su, Youming Li, Hongzhang Li, Jiakun Zhang, Lang Lin, Qunying Wang, Feng Guo, Zizhong Ji, Jibo Mao, Wuheng Tang, Zhengchao Shi, Wei Shao, Junliang Mao, Xinjian Zhu, Xiaofeng Zhang, Yuefeng Tong, Huimin Tu, Mizu Jiang, Zhiyong Wang, Fengzhe Jin,	2013	21,5%	0,1%	17.731 amostras testadas, os padrões mais altos de resistência à terapia múltipla foram a CLR+MTR, MTR+LVF e CLR+MTR+LVF.

TÍTULO	AUTORES	ANO	CLRr	AMXr	RESULTADOS
Emerging antimicrobial resistance pattern of <i>Helicobacter pylori</i> in central Gujarat.	Ningmin Yang and Jianzhong Zhang. HB Pandya, Harihar Har Agravat, JS Patel, NRK Sodagar.	2014	58,8%	72,5%	80 amostras de diferentes pacientes foram submetidas ao teste de resistência antibiótica. MTR (83,2%) mostrou alta resistência nesta localidade, seguidos de AMX (72,5%), CLA (58,8%), TET (53,8%, e CP (50%), sendo 85% das amostras multiresistentes.
<i>Helicobacter pylori</i> antimicrobial resistance rates in the central region of Portugal.	N. Almeida, J. M. Romãozinho, M. M. Donato, C. Luxo, O. Cardoso, M. A. Cipriano, C. Marinho, A. Fernandes, C. Calhau, C. Sofia	2014	50%	0,6%	360 amostras colhidas de 180 pacientes, os maiores índices de resistência são à CLR (50%), MTR (34,4%), LVF (33,9%) dos pacientes resistentes à CLR, 65 (72,5%) fizeram uso de antibióticos nos últimos 12 meses.
<i>Helicobacter pylori</i> resistance to six antibiotics by two breakpoint systems and resistance evolution in Bulgaria	Lyudmila Boyanova, Galina Gergova, Ivailo Evstatiev, Zoya Spassova, Naiden Kandilarov, Penka Yaneva, Rummyana Markovska, Ivan Mitov.	2015	84%	4%	7 (4%) amostras, das 173 testadas para resistência à AMX demonstraram resistência, sendo a porcentagem de 6,2% (1 para 16) nos casos em que houve uso pregresso com o antibiótico. 101 amostras das 299 testadas para CLR demonstraram resistência, sendo a porcentagem de

					resistência de 50% (13 para 26) em casos onde houve uso pregresso do antibiótico.
Prevalence of Primary Resistance of <i>Helicobacter pylori</i> to Clarithromycin and Levofloxacin in Southern Spain	José María Navarro Jarabo, Fernando Fernández Sánchez, Nuria Fernández Moreno, Antonio José Hervas Molina, Francisco Casado Caballero, Juan Jesús Puente Gutierrez, Hector Pallares Manrique, Claudio Rodríguez Ramos, Clotilde Fernández Gutierrez, Angeles Pérez Aisa, Francisco Rivas Ruiz, Natalia Montiel Quezel Guerraz.	2014	17,9%	X	401 amostras de diferentes pacientes de 6 hospitais do sistema público de saúde de Andalusia, a resistência à CLR variou de 11,5% a 24,7% dependendo do centro analisado, sendo o sexo feminino mais afetado por cepas resistentes à claritromicina, enquanto pacientes com maior idade mostraram-se mais afetados por cepas resistentes ao LVF.
TÍTULO	AUTORES	ANO	CLRr	AMXr	RESULTADOS
Susceptibility of <i>Helicobacter pylori</i> to antibiotics in Chinese patients	Peng BAI, LiYa ZHOU, Xiu Mei XIAO, Yang LUO, Yu DING.	2015	30,9%	3,9%	Amostras colhidas de 181 pacientes. Foi observado que em pacientes previamente tratados para HP os níveis de

					resistência à CLR e MTR aumentaram significativamente,
Resistance of <i>Helicobacter pylori</i> to tetracycline, amoxicillin, clarithromycin and metronidazole in Israeli children and adults	Avi Peretz, Maya Paritsky, Omar Nasser, Diana Brodsky, Tatyana Glyatman, Sofia Segal, Avi On.	2014	23,5%	7%	Foram colhidas 85 amostras, 41 de crianças e 44 de adultos. Foi observada maior presença de cepas resistentes ao AMX em crianças 12,2% contra 2,3% presentes em amostras de adultos. A taxa de resistência à CLR se manteve parecida nos dois grupos. Já o MTR encontrou uma maior taxa de resistência em adultos, de 75,5% contra 24,4% em crianças

Legenda: Siglas: AMX, amoxicilina. AMXr, cepas resistentes à amoxicilina. CLR, claritromicina. CLRr, cepas resistentes à claritromicina. HP, *Helicobacter pylori*. MTR, metronidazol. LVF, levofloxacino. X, sem resultados presentes no estudo.

A terapia tripla convencional é a mais usada globalmente, sendo esta o uso da dose padrão do inibidor de bomba de prótons, 1 grama de amoxicilina administrados duas vezes ao dia por sete dias, salvo em locais onde a resistência à claritromicina exceda 20%. Em pacientes com alergia à amoxicilina, outras opções incluem a substituição desta por levofloxacino ou metronidazol, sendo que este último já encontra padrões de resistência que variam de 14,4% a 93,2% a nível global, devido a seu uso abusivo em países em desenvolvimento. (SU, Peng *et al*, 2013).

Sabe-se que, nos últimos 10 anos, as taxas de erradicação situaram-se em torno de 80% com o uso da terapia convencional. No entanto, como evidenciado na

tabela, não existem publicações recentes provenientes do Brasil acerca do tema, não havendo estudos que indiquem o uso de uma terapia de primeira linha alternativa ou guiem o uso de outro esquema antibiótico com ou sem sais de bismuto em caso de falha terapêutica. Em todos os estudos expostos na tabela, a resistência à claritromicina já excede os 20%. (COELHO, L. G. *et al.* 2013).

Os dados expostos na tabela expressam a alta e ainda crescente resistência aos antibióticos tidos como de primeira linha, e alguns alternativos, utilizados na erradicação do *Helicobacter pylori*. Apesar de variável de acordo com a região em questão, os níveis de resistência à claritromicina, particularmente, têm aumentado significativamente, levando à necessidade de se repensar sua eficiência terapêutica. É urgente a necessidade de estudos nacionais direcionados ao público brasileiro a respeito do assunto, visto que, como mostrado acima, é variável o efeito destas medicações de acordo com a região em questão. (Ang, T. L. *et al.*, 2016).

Como exposto no estudo Ang, Tiing Leong *et al.*, 2016, onde 708 amostras foram analisadas de 2000 a 2014, os níveis de resistência à amoxicilina aumentaram de 3% entre os anos 2000 e 2002 para 4,1% entre 2012 e 2014, quanto à claritromicina, aumentaram de 7,9% entre 2000 e 2002, para 17,1% entre 2012 e 2014. Visto que a recomendação aceita a nível global e também no Brasil preconiza que níveis regionais de resistência estejam abaixo de 20% para o uso da terapia tríptica convencional, convém considerar o uso de esquemas terapêuticos alternativos. Quando sensível à claritromicina, os índices de sucesso terapêutico alcançam 87%, contra apenas 17% quando há resistência. (COELHO, L. G. *et al.* 2013).

COELHO, L. G. *et al.* (2013) constataram com 89% de concordância que esquemas triplos com amoxicilina, levofloxacino e inibidor de bomba de prótons por 10 dias, ou inibidor de bomba de prótons, levofloxacino e furazolidona por sete a 10 dias, ou ainda esquema quádruplo com inibidor de bomba de prótons, sais de bismuto, tetraciclina e furazolidona por 10 a 14 dias são alternativas terapêuticas de segunda ou terceira linha. Entretanto, estudos demonstraram alta variedade nos padrões de resistência dos antibióticos citados como alternativos.

Em um estudo indiano (Pandya, H.B *et al.* 2014), foi documentada uma resistência de 13,8% ao levofloxacino e furazolidona, e de 53,8% à tetraciclina. Em

outro estudo do mesmo ano em Portugal (ALMEIDA, N. *et al.* 2014), encontrou-se resistência de 33,9% ao levofloxacino e de 0,6% à tetraciclina. Já em um estudo chinês (SU, P. *et al.* 2013), houve um padrão de apenas 0,1% de cepas resistentes à furazolidona. A diferença entre os dados colhidos nestes estudos evidencia a importância de coletar dados e amostras sobre a população de uma região específica para que se possa realizar o tratamento com maior eficácia nesta área.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O *Helicobacter pylori* é uma bactéria que infecta grande parte da população, principalmente em regiões tropicais e temperadas, sendo responsável por uma gama extensa de patologias do trato gastrointestinal. Sua transmissão e colonização do trato gastrointestinal dá-se geralmente durante a infância, por via direta, e seu mecanismo fisiopatológico ainda não é completamente conhecido; entretanto, sabe-se que tem relação direta com variações genéticas da bactéria e do hospedeiro. Analisando a base de dados colhida, chegamos à conclusão de que a resistência da infecção ao esquema tríplice, tido como convencional, particularmente à claritromicina, é alta e variável de acordo com a região pesquisada. Entretanto, não há trabalhos brasileiros recentes voltados a essa problemática, dificultando o reconhecimento de um perfil de resistência antimicrobiano a nível nacional e a sua terapia. Logo, são necessários novos trabalhos para que se possa guiar o tratamento com precisão e aumentar o índice de sucesso terapêutico, reduzindo, assim, os riscos de complicações de seus hospedeiros e suas respectivas comorbidades.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, N. *et al.* *Helicobacter pylori* antimicrobial resistance rates in the central region of Portugal. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 20, n. 11, p. 1127-1133, 2014.

ANG, Tiing Leong *et al.* The Changing Profile of *Helicobacter pylori* Antibiotic Resistance in Singapore: A 15-Year Study. **Helicobacter**, v. 21, n. 4, p. 261-265, 2016.

BAI, Peng *et al.* Susceptibility of *Helicobacter pylori* to antibiotics in Chinese patients. **Journal of digestive diseases**, v. 16, n. 8, p. 464-470, 2015.

BOTELHO, L. L. R.; DE ALMEIDA CUNHA, C. C.; MACEDO, M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Gestão e sociedade*, v. 5, n. 11, p. 121-136, 2011. ISSN 1980-5756.

BOYANOVA, Lyudmila *et al.* *Helicobacter pylori* resistance to six antibiotics by two breakpoint systems and resistance evolution in Bulgaria. **Infectious Diseases**, v. 48, n. 1, p. 56-62, 2016.

COELHO, Luiz Gonzaga *et al.* 3rd Brazilian Consensus on *Helicobacter pylori*. **Arquivos de gastroenterologia**, v. 50, n. 2, p. 81-96, 2013.

COSME, Angel *et al.* Antimicrobial Susceptibility-Guided Therapy Versus Empirical Concomitant Therapy for Eradication of *Helicobacter pylori* in a Region with High Rate of Clarithromycin Resistance. **Helicobacter**, v. 21, n. 1, p. 29-34, 2016.

EUSEBI, Leonardo H.; ZAGARI, Rocco M.; BAZZOLI, Franco. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. **Helicobacter**, v. 19, n. s1, p. 1-5, 2014.

HU, Yue *et al.* *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance, a continuing and intractable problem. **Helicobacter**, v. 21, n. 5, p. 349-363, 2016.

KOCAZEYBEK, Bekir; TOKMAN, Hrisi Bahar. Prevalence of primary antimicrobial resistance of *H. pylori* in Turkey: a systematic review. **Helicobacter**, v. 21, n. 4, p. 251-260, 2016.

MORAES-FILHO, Joaquim Prado P. Luiz Gonzaga COELHO¹, Ismael MAGUINILK², Schlioma ZATERKA³, José Miguel PARENTE⁴, Maria do Carmo Friche PASSOS¹ e NAVARRO-JARABO, José María *et al.* Prevalence of primary resistance of *Helicobacter pylori* to Clarithromycin and levofloxacin in Southern Spain. **Digestion**, v. 92, n. 2, p. 78-82, 2015.

PACHECO, Sylmara LM *et al.* Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by means of reduced-dose ¹³C-Urea breath test and early sampling of exhaled breath. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**, v. 57, n. 5, p. 607-611, 2013.

PANDYA, H. B. *et al.* Emerging antimicrobial resistance pattern of *Helicobacter pylori* in central Gujarat. **Indian journal of medical microbiology**, v. 32, n. 4, p. 408, 2014.

PERETZ, Avi *et al.* Resistance of *Helicobacter pylori* to tetracycline, amoxicillin, clarithromycin and metronidazole in Israeli children and adults. **The Journal of antibiotics**, v. 67, n. 8, p. 555-557, 2014.

SGOURAS, Dionyssios N.; TRANG, Tran Thi Huyen; YAMAOKA, Yoshio. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. **Helicobacter**, v. 20, n. S1, p. 8-16, 2015.

SU, Peng *et al.* Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated in the Southeast Coastal Region of China. **Helicobacter**, v. 18, n. 4, p. 274-279, 2013.

SUGANO, Kentaro. Strategies for prevention of gastric cancer: Progress from mass eradication trials. **Digestive Diseases**, v. 34, n. 5, p. 500-504, 2016.

THUNG, I. *et al.* the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 43, n. 4, p. 514-533, 2016.