

ATUALIZAÇÕES NO TRATAMENTO DA *HELICOBACTER PYLORI*: NOVAS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS E RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

UPDATES IN THE TREATMENT OF *HELICOBACTER PYLORI*: NEW THERAPEUTIC STRATEGIES AND ANTIMICROBIAL RESISTANCE

ACTUALIZACIONES EN EL TRATAMIENTO DE *HELICOBACTER PYLORI*: NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS Y RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

Tharín Marques Veiga¹
Rodrigo Lumi Barbosa²
Amira Melhem Harati³
Luiz Eduardo Mendes Vicente⁴
Pedro Henrique Siqueira Teixeira⁵
Victor Pacheco de Campos Neto⁶
Alice Gonçalves Garcia⁷
Juan del Castillo Nunes⁸
Felipe Mendes Machado⁹
Kelen Marques de Souza¹⁰
Rafaela Oliveira Vidal Carvalho¹¹
Jaqueline Assunção¹²
Audir Giordano Coelho Guimarães¹³
João Pedro Martins Napi Correa¹⁴

RESUMO: A infecção por *Helicobacter pylori* permanece como importante problema de saúde pública mundial devido à sua elevada prevalência e associação com gastrite crônica, úlcera péptica, adenocarcinoma gástrico e linfoma do tecido linfoide associado à mucosa. Nas últimas décadas, observou-se redução progressiva da eficácia dos esquemas terapêuticos convencionais, principalmente em decorrência do aumento da resistência antimicrobiana à claritromicina, levofloxacina e metronidazol. Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo revisar as principais atualizações no tratamento da infecção por *H. pylori*, com ênfase nas novas estratégias terapêuticas e nos impactos da resistência antimicrobiana na prática clínica contemporânea. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, SciELO e Scopus, utilizando descritores relacionados ao tratamento do *Helicobacter pylori*, resistência antimicrobiana e terapias emergentes. Foram incluídos artigos publicados entre 2015 e 2024, incluindo revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos randomizados, consensos internacionais e diretrizes clínicas. Os achados evidenciam que terapias alternativas, como a terapia quádrupla com bismuto, a terapia dupla em altas doses e os esquemas contendo vonoprazana, apresentam resultados promissores em cenários de elevada

1

¹Médica, Universidade Metropolitana de Santos.

²Medicina, Faculdade de Ciências Médicas de São José dos Campos – Humanitas.

³Medicina Humanitas SJC.

⁴Médico, Universidade do Sul de Santa Catarina – UNISUL Campus Tubarão.

⁵Medicina, Faculdade de Medicina de Campos — FMC.

⁶Especialista em Medicina de Família e Comunidade, Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade — SBMFC.

⁷Medicina, UNISUL Pedra Branca.

⁸Medicina, USCS SP.

⁹Médico, Universidade Federal de Santa Maria — RS.

¹⁰Especialização em Clínica Médica, Universidade do Estado do Amazonas.

¹¹Medicina, Escola Superior de Ciências da Saúde / Universidade do Distrito Federal.

¹²Medicina, Uninter-PY.

¹³Medicina, UNB.

¹⁴Médico, FACISB — Faculdade de Ciências da Saúde de Barretos.

resistência bacteriana. Além disso, probióticos, rifabutina e terapias guiadas por suscetibilidade antimicrobiana demonstraram potencial para otimizar as taxas de erradicação e reduzir falhas terapêuticas. Conclui-se que a atualização constante das estratégias terapêuticas e a individualização do tratamento representam medidas fundamentais para o controle efetivo da infecção por *Helicobacter pylori* diante do avanço da resistência antimicrobiana.

Palavras-chave: *Helicobacter pylori*. Resistência antimicrobiana. Terapia de erradicação. Vonoprazana. Probióticos.

ABSTRACT: *Helicobacter pylori* infection remains an important global public health issue due to its high prevalence and association with chronic gastritis, peptic ulcer disease, gastric adenocarcinoma, and mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Over recent decades, a progressive reduction in the efficacy of conventional therapeutic regimens has been observed, mainly due to increasing antimicrobial resistance to clarithromycin, levofloxacin, and metronidazole. In this context, the present study aimed to review the main updates in the treatment of *H. pylori* infection, emphasizing new therapeutic strategies and the impacts of antimicrobial resistance on contemporary clinical practice. This study is an integrative literature review conducted in the PubMed/MEDLINE, SciELO, and Scopus databases using descriptors related to *Helicobacter pylori* treatment, antimicrobial resistance, and emerging therapies. Articles published between 2015 and 2024 were included, comprising systematic reviews, meta-analyses, randomized clinical trials, international consensus reports, and clinical guidelines. The findings demonstrate that alternative therapies, such as bismuth quadruple therapy, high-dose dual therapy, and vonoprazan-based regimens, have shown promising results in settings of high bacterial resistance. In addition, probiotics, rifabutin, and susceptibility-guided therapies demonstrated potential to optimize eradication rates and reduce therapeutic failures. It is concluded that continuous updating of therapeutic strategies and individualized treatment are essential measures for the effective control of *Helicobacter pylori* infection in the context of increasing antimicrobial resistance.

Keywords: *Helicobacter pylori*. Antimicrobial resistance. Eradication therapy. Vonoprazan. Probiotics.

RESUMEN: La infección por *Helicobacter pylori* continúa siendo un importante problema de salud pública mundial debido a su alta prevalencia y asociación con gastritis crónica, úlcera péptica, adenocarcinoma gástrico y linfoma del tejido linfóide asociado a la mucosa. En las últimas décadas, se ha observado una reducción progresiva de la eficacia de los esquemas terapéuticos convencionales, principalmente debido al aumento de la resistencia antimicrobiana a claritromicina, levofloxacino y metronidazol. En este contexto, el presente estudio tuvo como objetivo revisar las principales actualizaciones en el tratamiento de la infección por *H. pylori*, con énfasis en las nuevas estrategias terapéuticas y en los impactos de la resistencia antimicrobiana en la práctica clínica contemporánea. Se trata de una revisión integradora de la literatura realizada en las bases de datos PubMed/MEDLINE, SciELO y Scopus, utilizando descriptores relacionados con el tratamiento de *Helicobacter pylori*, resistencia antimicrobiana y terapias emergentes. Se incluyeron artículos publicados entre 2015 y 2024, incluyendo revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, consensos internacionales y directrices clínicas. Los hallazgos evidencian que terapias alternativas, como la terapia cuádruple con bismuto, la terapia dual en altas dosis y los esquemas con vonoprazán, presentan resultados prometedores en escenarios de elevada resistencia bacteriana. Además, los

probióticos, la rifabutina y las terapias guiadas por susceptibilidad antimicrobiana demostraron potencial para optimizar las tasas de erradicación y reducir los fracasos terapéuticos. Se concluye que la actualización constante de las estrategias terapéuticas y la individualización del tratamiento representan medidas fundamentales para el control efectivo de la infección por *Helicobacter pylori* frente al avance de la resistencia antimicrobiana.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*. Resistencia antimicrobiana. Terapia de erradicación. Vonoprazán. Probióticos.

INTRODUÇÃO

A infecção por *Helicobacter pylori* representa uma das doenças bacterianas crônicas mais prevalentes no mundo, acometendo aproximadamente metade da população global. Trata-se de uma bactéria Gram-negativa capaz de colonizar a mucosa gástrica e desencadear um processo inflamatório persistente associado ao desenvolvimento de gastrite crônica, úlcera péptica, adenocarcinoma gástrico e linfoma do tecido linfoide associado à mucosa (MALT) (SUGANO et al., 2015; MALFERTHEINER et al., 2022). Em razão de sua estreita relação com o câncer gástrico, a Organização Mundial da Saúde classifica o *H. pylori* como carcinógeno do grupo I, reforçando a importância do diagnóstico e da erradicação precoce da infecção (CHEY et al., 2024).

Nas últimas décadas, os avanços terapêuticos permitiram aumento significativo das taxas de erradicação da bactéria. Entretanto, a eficácia dos esquemas terapêuticos convencionais vem diminuindo progressivamente devido ao aumento da resistência antimicrobiana, especialmente à claritromicina, ao metronidazol e à levofloxacina (SAVOLDI et al., 2018; YU et al., 2024). Estudos demonstram importante variabilidade geográfica nos perfis de resistência bacteriana, comprometendo o sucesso das terapias empíricas tradicionalmente utilizadas como primeira linha de tratamento (NG; LEUNG; CHEUNG, 2023). Nesse contexto, diretrizes internacionais passaram a recomendar estratégias terapêuticas baseadas em perfis regionais de resistência e, sempre que possível, em testes de suscetibilidade antimicrobiana (MALFERTHEINER et al., 2022).

Diante desse cenário, novas abordagens terapêuticas vêm sendo investigadas com o objetivo de ampliar as taxas de erradicação e reduzir falhas terapêuticas. Entre essas estratégias destacam-se a terapia quádrupla com bismuto, a terapia dupla em altas doses com inibidores da bomba de prótons e amoxicilina (HDDT), além do uso de rifabutina em esquemas de resgate terapêutico (ZHOU et al., 2023; YEH et al., 2024; GISBERT, 2021). Paralelamente, o desenvolvimento dos bloqueadores competitivos de potássio (P-CABs), especialmente a

vonoprazana, tem demonstrado resultados promissores devido à sua potente e sustentada supressão ácida, proporcionando taxas de erradicação superiores às observadas em esquemas tradicionais baseados em inibidores da bomba de prótons (CHEY et al., 2022; SHIRLEY, 2024).

Além das terapias farmacológicas convencionais, abordagens adjuvantes também vêm sendo amplamente estudadas. A suplementação com probióticos, por exemplo, demonstra potencial para aumentar as taxas de erradicação do *H. pylori* e reduzir os efeitos adversos associados ao tratamento antimicrobiano, favorecendo maior adesão terapêutica (YANG et al., 2024; ZHANG et al., 2015). Ademais, estratégias baseadas em testes moleculares, genotipagem bacteriana e terapias guiadas por suscetibilidade têm ganhado relevância na perspectiva da medicina personalizada, permitindo abordagens mais direcionadas e potencialmente mais eficazes (YU et al., 2019; NYSSSEN; ESPADA; GISBERT, 2022).

Dessa forma, considerando o impacto global da infecção por *Helicobacter pylori*, o avanço da resistência antimicrobiana e a necessidade de atualização constante das condutas terapêuticas, torna-se fundamental reunir e discutir as evidências científicas mais recentes relacionadas ao tratamento da infecção. Nesse sentido, o presente estudo tem como objetivo revisar as atualizações no tratamento do *H. pylori*, com ênfase nas novas estratégias terapêuticas e nos desafios impostos pela resistência antimicrobiana na prática clínica contemporânea.

MÉTODOS

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, de natureza descritiva e abordagem qualitativa, desenvolvida com o objetivo de reunir, analisar e sintetizar as evidências científicas disponíveis acerca das atualizações no tratamento da infecção por *Helicobacter pylori*, com ênfase nas novas estratégias terapêuticas e na resistência antimicrobiana. A revisão integrativa permite a incorporação de diferentes delineamentos metodológicos, favorecendo compreensão ampla e sistematizada do tema investigado (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

A elaboração da revisão seguiu as etapas metodológicas propostas para estudos integrativos: identificação do tema e definição da questão norteadora; estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão; definição das bases de dados e estratégia de busca; seleção e análise dos estudos; interpretação dos resultados; e síntese do conhecimento produzido (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008). A questão norteadora definida para o estudo foi:

“Quais são as principais atualizações terapêuticas e os impactos da resistência antimicrobiana no tratamento da infecção por *Helicobacter pylori*?”

O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados PubMed/MEDLINE, SciELO e Scopus, por meio da combinação de descritores controlados e não controlados em inglês, utilizando os operadores booleanos AND e OR. Foram empregados os seguintes termos: “*Helicobacter pylori*”, “treatment”, “antimicrobial resistance”, “eradication therapy”, “vonoprazan”, “dual therapy”, “probiotics”, “rifabutin” e “susceptibility-guided therapy”. As buscas contemplaram estudos publicados no período de 2015 a 2024, recorte temporal definido por concentrar evidências contemporâneas relacionadas às atualizações terapêuticas e ao avanço da resistência antimicrobiana.

Foram incluídos artigos originais, revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos randomizados, consensos internacionais e diretrizes clínicas publicados nos idiomas inglês, português e espanhol, disponíveis na íntegra e com relação direta ao tema proposto. Foram excluídos estudos duplicados, publicações sem acesso ao texto completo, editoriais, cartas ao editor, resumos simples, estudos com metodologia insuficientemente descrita e trabalhos que não abordassem especificamente estratégias terapêuticas ou resistência antimicrobiana associadas ao *H. pylori*.

A seleção dos estudos ocorreu em etapas sucessivas. Inicialmente, realizou-se a leitura dos títulos e resumos para identificação dos estudos potencialmente elegíveis. Em seguida, os artigos selecionados foram submetidos à leitura integral, considerando os critérios de inclusão previamente estabelecidos. Após a seleção final, os estudos foram organizados de forma temática para análise e discussão dos achados, contemplando os seguintes eixos: resistência antimicrobiana, terapias convencionais, terapia quádrupla com bismuto, terapia dupla em altas doses, uso de vonoprazana, terapias de resgate, probióticos e estratégias guiadas por suscetibilidade antimicrobiana.

Por se tratar de uma revisão integrativa baseada em dados secundários disponíveis na literatura científica, sem envolvimento direto de seres humanos, o estudo não necessitou de apreciação por Comitê de Ética em Pesquisa, conforme a Resolução nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Resistência antimicrobiana e impacto na erradicação do *Helicobacter pylori*

A resistência antimicrobiana representa atualmente o principal desafio para o sucesso terapêutico na erradicação do *Helicobacter pylori*. Nas últimas décadas, observou-se redução progressiva da eficácia dos esquemas convencionais, especialmente daqueles baseados em claritromicina, em decorrência do aumento global das taxas de resistência bacteriana (SAVOLDI et al., 2018). Esse cenário possui relevância clínica significativa, uma vez que a falha terapêutica está diretamente relacionada à persistência da infecção, recorrência dos sintomas gastrointestinais e maior risco de desenvolvimento de complicações, incluindo neoplasias gástricas (MALFERTHEINER et al., 2022).

Estudos recentes demonstram que a resistência primária à claritromicina, ao metronidazol e à levofloxacina apresenta crescimento contínuo em diferentes regiões do mundo, embora com importante variabilidade geográfica (YU et al., 2024). Segundo Savoldi et al. (2018), as taxas de resistência à claritromicina já ultrapassam os limites considerados aceitáveis para manutenção da terapia tripla clássica como esquema empírico de primeira linha em diversos países. Esse aumento da resistência compromete significativamente as taxas de erradicação, reduzindo a eficácia terapêutica para níveis inferiores aos recomendados pelas diretrizes internacionais. Ainda que os estudos apontem tendência consistente de aumento da resistência bacteriana, parte das evidências disponíveis apresenta heterogeneidade metodológica importante entre regiões e populações avaliadas.

Outros fatores também influenciam o sucesso terapêutico, como baixa adesão ao tratamento, metabolismo individual dos inibidores da bomba de prótons, elevada carga bacteriana e diferenças regionais nos perfis genéticos do *H. pylori* (NG; LEUNG; CHEUNG, 2023). Ainda assim, a resistência antimicrobiana permanece como o principal determinante das falhas terapêuticas, sobretudo em terapias empíricas prolongadas e repetidas. O uso indiscriminado de antibióticos na prática clínica contribui diretamente para ampliação desse problema, reforçando a necessidade de estratégias de stewardship antimicrobiano e monitoramento regional dos perfis de resistência.

Frente a esse panorama, consensos internacionais passaram a recomendar a substituição gradual das terapias empíricas convencionais por esquemas baseados em perfis regionais de resistência e, sempre que possível, guiados por testes de suscetibilidade antimicrobiana

(MALFERTHEINER et al., 2022). A terapia guiada por suscetibilidade tem demonstrado melhores taxas de erradicação quando comparada aos tratamentos empíricos tradicionais, sobretudo em pacientes com falha terapêutica prévia (YU et al., 2019). Corroborando esses achados, Nyssen, Espada e Gisbert (2022) evidenciaram, em revisão sistemática e meta-análise, que estratégias personalizadas tendem a apresentar maior eficácia terapêutica e menor risco de resistência secundária. Apesar dos resultados promissores, a aplicabilidade clínica dessas abordagens ainda depende da disponibilidade de testes laboratoriais especializados e de infraestrutura adequada.

O avanço da resistência antimicrobiana também impacta diretamente as recomendações terapêuticas internacionais. O Maastricht VI/Florence Consensus Report destaca que regiões com resistência à claritromicina superior a 15% não devem utilizar terapia tripla clássica empírica como primeira linha de tratamento (MALFERTHEINER et al., 2022). Como consequência, esquemas alternativos, como terapia quádrupla com bismuto, terapia dupla em altas doses e terapias contendo vonoprazana, passaram a ocupar posição de destaque nas diretrizes mais recentes. Embora essas estratégias apresentem resultados favoráveis, ainda não existe consenso absoluto quanto à superioridade universal entre os diferentes regimes terapêuticos disponíveis, especialmente em distintos contextos epidemiológicos.

3.2 Limitações das terapias convencionais no tratamento do *Helicobacter pylori*

Durante muitos anos, a terapia tripla clássica composta por inibidor da bomba de prótons, claritromicina e amoxicilina constituiu o principal esquema terapêutico para erradicação do *Helicobacter pylori*. Inicialmente, esse protocolo apresentava elevadas taxas de sucesso terapêutico, frequentemente superiores a 90%. Com o aumento progressivo da resistência antimicrobiana, porém, sua eficácia foi significativamente reduzida em diferentes regiões do mundo (SAVOLDI et al., 2018).

Atualmente, diversos estudos demonstram que a terapia tripla convencional não atinge taxas ideais de erradicação em áreas com elevada resistência à claritromicina, tornando seu uso empírico cada vez mais limitado (MALFERTHEINER et al., 2022). Segundo o consenso Maastricht VI, esquemas baseados em claritromicina não devem ser utilizados empiricamente em regiões onde a resistência a esse antibiótico ultrapasse 15%, devido ao elevado risco de falha terapêutica. Esse cenário reforça a necessidade de individualização terapêutica e atualização constante das recomendações clínicas. Ainda assim, a definição de um esquema terapêutico

universalmente eficaz permanece desafiadora, sobretudo diante das diferenças epidemiológicas observadas entre distintas populações.

Além da resistência bacteriana, outros fatores contribuem para a redução da eficácia das terapias convencionais. A adesão inadequada ao tratamento, frequentemente relacionada ao grande número de medicamentos, à duração prolongada da terapia e à ocorrência de efeitos adversos gastrointestinais, representa importante limitação clínica (NG; LEUNG; CHEUNG, 2023). Náuseas, diarreia, desconforto abdominal e alteração do paladar estão entre os eventos adversos mais relatados, podendo comprometer diretamente a continuidade terapêutica e favorecer falhas de erradicação. Apesar disso, a magnitude desses efeitos varia consideravelmente entre os estudos, o que pode refletir diferenças metodológicas e perfis clínicos distintos entre as populações avaliadas.

Outro aspecto relevante refere-se à influência do metabolismo individual dos inibidores da bomba de prótons sobre a supressão ácida gástrica. Polimorfismos genéticos relacionados à enzima CYP2C19 podem alterar a metabolização desses fármacos, reduzindo sua eficácia e impactando negativamente as taxas de erradicação do *H. pylori* (CHEY et al., 2024). Terapias que promovem supressão ácida mais potente e estável passaram, portanto, a ser consideradas alternativas promissoras para superar parte dessas limitações. Contudo, a aplicabilidade clínica dessas estratégias ainda depende de fatores como disponibilidade, custo e validação em diferentes contextos populacionais.

O uso repetido de esquemas convencionais após falhas terapêuticas anteriores também contribui para seleção progressiva de cepas bacterianas resistentes, dificultando ainda mais o manejo clínico da infecção (YU et al., 2019). Essa realidade evidencia que a manutenção de protocolos terapêuticos tradicionais, sem consideração dos perfis locais de resistência, pode resultar em redução contínua da efetividade terapêutica ao longo do tempo.

Diante dessas limitações, diretrizes internacionais mais recentes passaram a priorizar esquemas alternativos com maior eficácia terapêutica, incluindo terapia quádrupla com bismuto, terapia dupla em altas doses e regimes contendo vonoprazana (MALFERTHEINER et al., 2022; CHEY et al., 2024). Essas estratégias buscam não apenas aumentar as taxas de erradicação, mas também reduzir os impactos da resistência antimicrobiana e melhorar a tolerabilidade dos tratamentos atualmente disponíveis. Embora os resultados sejam promissores, parte das evidências ainda apresenta heterogeneidade metodológica, o que reforça a necessidade de estudos adicionais para consolidação dessas abordagens na prática clínica.

3.3 Terapia quádrupla com bismuto e novas estratégias terapêuticas

Frente à redução progressiva da eficácia das terapias convencionais, a terapia quádrupla com bismuto passou a ocupar posição de destaque nas diretrizes internacionais para o tratamento da infecção por *Helicobacter pylori*. Esse esquema terapêutico geralmente associa inibidor da bomba de prótons, bismuto, tetraciclina e metronidazol, apresentando maiores taxas de erradicação, especialmente em regiões com elevada resistência à claritromicina (MALFERTHEINER et al., 2022). Atualmente, o consenso Maastricht VI recomenda a terapia quádrupla com bismuto como uma das principais opções empíricas de primeira linha em cenários de alta resistência antimicrobiana.

Estudos demonstram que a presença do bismuto exerce importante efeito bactericida e potencializa a ação dos antimicrobianos, contribuindo para aumento da eficácia terapêutica mesmo diante de cepas parcialmente resistentes (CHEY et al., 2024). Esse esquema também apresenta desempenho satisfatório em pacientes previamente expostos à claritromicina ou com histórico de falha terapêutica anterior, circunstâncias frequentemente associadas à resistência secundária. Ainda assim, parte dos estudos disponíveis apresenta diferenças relevantes quanto à duração dos tratamentos e combinações farmacológicas utilizadas, o que pode influenciar os resultados observados.

Apesar da elevada eficácia, a terapia quádrupla com bismuto também apresenta limitações importantes. A necessidade de múltiplas administrações diárias, o maior número de comprimidos e a maior frequência de efeitos adversos podem comprometer a adesão terapêutica (NG; LEUNG; CHEUNG, 2023). Entre os principais eventos adversos descritos destacam-se náuseas, desconforto abdominal, diarreia e gosto metálico, fatores que frequentemente interferem na continuidade do tratamento. Na prática clínica, a tolerabilidade variável entre os pacientes ainda representa obstáculo relevante para manutenção de taxas adequadas de erradicação.

Na tentativa de superar essas limitações, novas estratégias terapêuticas vêm sendo desenvolvidas e avaliadas nos últimos anos. Entre elas, destaca-se a terapia dupla em altas doses (High-Dose Dual Therapy – HDDT), baseada na associação de altas doses de inibidor da bomba de prótons e amoxicilina. Essa abordagem busca manter supressão ácida gástrica prolongada, favorecendo maior estabilidade e ação bactericida da amoxicilina (YEH et al., 2024). Revisões sistemáticas recentes demonstram que a HDDT pode apresentar eficácia semelhante ou até superior à terapia quádrupla com bismuto, associada a menor incidência de

efeitos adversos e melhor tolerabilidade (ZHOU et al., 2023). Apesar dos resultados favoráveis, ainda não há consenso absoluto sobre sua superioridade em diferentes cenários epidemiológicos e perfis de resistência bacteriana.

Outra estratégia emergente envolve o uso da rifabutina em esquemas de resgate terapêutico para pacientes com múltiplas falhas de erradicação. Segundo Gisbert (2021), terapias contendo rifabutina apresentam resultados promissores em casos refratários, especialmente devido às baixas taxas de resistência primária a esse antimicrobiano. Contudo, seu uso ainda requer cautela em razão do potencial risco de eventos hematológicos adversos e da necessidade de evitar ampliação da resistência bacteriana. Além disso, a disponibilidade limitada e o custo mais elevado podem restringir sua aplicação em determinados contextos clínicos.

Observa-se, portanto, importante transição das terapias empíricas tradicionais para abordagens mais eficazes, individualizadas e adaptadas aos perfis contemporâneos de resistência antimicrobiana. As evidências atuais sugerem que a incorporação de novas estratégias terapêuticas representa medida essencial para manutenção de taxas adequadas de erradicação do *H. pylori* na prática clínica contemporânea. Ainda assim, a heterogeneidade metodológica entre os estudos e as diferenças regionais nos perfis de resistência reforçam a necessidade de interpretação cautelosa dos resultados disponíveis.

3.4 Vonoprazana e bloqueadores competitivos de potássio (P-CABs)

Nos últimos anos, os bloqueadores competitivos de potássio (Potassium-Competitive Acid Blockers – P-CABs) emergiram como uma das principais inovações terapêuticas no tratamento da infecção por *Helicobacter pylori*. Diferentemente dos inibidores da bomba de prótons convencionais, os P-CABs promovem supressão ácida mais rápida, intensa e sustentada, favorecendo condições intragástricas mais adequadas para ação dos antimicrobianos (SHIRLEY, 2024). Entre os fármacos dessa classe, a vonoprazana destaca-se como a principal alternativa terapêutica atualmente estudada.

A eficácia da vonoprazana está diretamente relacionada à sua capacidade de manter o pH gástrico elevado por períodos prolongados, independentemente de variações genéticas associadas ao metabolismo hepático dos inibidores da bomba de prótons convencionais. Essa característica representa importante vantagem clínica, especialmente em pacientes com metabolização acelerada mediada pela enzima CYP2C19, condição frequentemente associada à redução das taxas de erradicação em esquemas tradicionais (CHEY et al., 2024). Ainda assim,

parte das evidências disponíveis concentra-se em populações asiáticas, o que pode limitar a extrapolação uniforme dos resultados para diferentes contextos epidemiológicos.

Ensaio clínico recente demonstram que terapias baseadas em vonoprazana apresentam taxas de erradicação superiores às observadas em esquemas contendo inibidores da bomba de prótons, particularmente em regiões com elevada resistência à claritromicina (CHEY et al., 2022). O estudo PHALCON-HP evidenciou que tanto a terapia tripla quanto a terapia dupla com vonoprazana alcançaram elevadas taxas de erradicação, além de perfil de segurança satisfatório e boa tolerabilidade clínica. Apesar dos resultados favoráveis, ainda existem diferenças metodológicas entre os estudos quanto à duração terapêutica, composição dos esquemas e características das populações avaliadas.

Além da maior eficácia terapêutica, a vonoprazana apresenta potencial benefício na simplificação dos esquemas terapêuticos. Regimes duplos contendo vonoprazana e amoxicilina vêm sendo estudados como alternativas promissoras para redução da exposição desnecessária a múltiplos antibióticos, estratégia particularmente relevante diante do cenário crescente de resistência antimicrobiana (SHIRLEY, 2024). Essa abordagem pode contribuir para diminuição dos efeitos adversos, melhora da adesão terapêutica e menor pressão seletiva para desenvolvimento de resistência bacteriana. Contudo, a superioridade desses esquemas em relação às terapias quádruplas tradicionais ainda permanece tema de debate em parte da literatura recente.

Apesar dos resultados promissores, algumas limitações ainda restringem a ampla implementação dos P-CABs na prática clínica global. A disponibilidade limitada em determinados países, o custo elevado e a necessidade de maior número de estudos em populações distintas ainda representam desafios importantes (MALFERTHEINER et al., 2022). Diretrizes internacionais também ressaltam a necessidade de monitoramento contínuo da eficácia terapêutica e dos possíveis impactos microbiológicos relacionados ao uso prolongado desses fármacos, especialmente diante da incorporação crescente dessa classe na prática clínica.

Os P-CABs, especialmente a vonoprazana, representam avanço significativo no tratamento da infecção por *Helicobacter pylori*. As evidências disponíveis sugerem que essa classe terapêutica possui potencial para modificar de maneira relevante os protocolos de erradicação atualmente utilizados, sobretudo em cenários de elevada resistência antimicrobiana e falha terapêutica associada aos esquemas convencionais. Ainda assim, a consolidação dessas

estratégias depende de maior padronização dos estudos e da ampliação das evidências em diferentes populações clínicas.

3.5 Probióticos e terapias adjuvantes no tratamento do *Helicobacter pylori*

Além das terapias antimicrobianas convencionais, estratégias adjuvantes têm sido amplamente investigadas com o objetivo de aumentar as taxas de erradicação do *Helicobacter pylori* e reduzir os efeitos adversos relacionados ao tratamento. O uso de probióticos ganhou destaque nos últimos anos devido ao potencial de modular a microbiota gastrointestinal, reduzir processos inflamatórios e melhorar a tolerabilidade dos esquemas terapêuticos (YANG et al., 2024).

Os probióticos consistem em microrganismos vivos capazes de promover benefícios ao hospedeiro quando administrados em quantidades adequadas. Estudos sugerem que determinadas cepas, especialmente dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, podem exercer ação inibitória indireta sobre o *H. pylori*, competindo por sítios de adesão na mucosa gástrica, produzindo substâncias antimicrobianas e reduzindo a inflamação local (ZHANG et al., 2015). Embora o uso isolado de probióticos não seja suficiente para erradicação bacteriana, sua associação aos esquemas convencionais tem demonstrado resultados favoráveis. Ainda assim, os efeitos observados parecem variar conforme as cepas utilizadas e os protocolos terapêuticos adotados nos diferentes estudos.

Uma revisão de revisões (*umbrella review*) publicada por Yang et al. (2024) evidenciou que a suplementação probiótica associada à terapia de erradicação está relacionada ao aumento das taxas terapêuticas e à redução significativa dos efeitos adversos gastrointestinais, especialmente diarreia, náuseas e desconforto abdominal. Esses achados possuem relevância clínica importante, considerando que a ocorrência de efeitos adversos representa um dos principais fatores associados à baixa adesão terapêutica e, conseqüentemente, às falhas de erradicação. Apesar disso, parte das revisões incluídas apresenta heterogeneidade metodológica considerável, o que exige cautela na interpretação dos resultados.

Resultados semelhantes foram observados na meta-análise conduzida por Zhang et al. (2015), na qual pacientes que receberam probióticos associados ao tratamento convencional apresentaram melhor tolerabilidade terapêutica e maiores índices de adesão quando comparados aos grupos controle. Os autores também destacam que a modulação da microbiota intestinal pode contribuir para redução do desequilíbrio microbiano induzido pelo uso prolongado de

antibióticos. Contudo, ainda não existe consenso definitivo sobre quais cepas probióticas oferecem maior benefício clínico no contexto da erradicação do *H. pylori*.

Apesar dos benefícios observados, permanecem limitações relacionadas à padronização das cepas probióticas, doses utilizadas, tempo de administração e duração ideal da suplementação. A heterogeneidade metodológica entre os estudos disponíveis dificulta a definição de protocolos universalmente recomendados (YANG et al., 2024). Dessa maneira, embora os probióticos representem estratégia adjuvante promissora, novas pesquisas ainda são necessárias para melhor definição de sua aplicabilidade clínica e incorporação mais consistente às diretrizes terapêuticas.

Outras abordagens complementares também vêm sendo estudadas, incluindo terapias baseadas em medicina personalizada, testes moleculares para detecção de resistência bacteriana e estratégias guiadas por suscetibilidade antimicrobiana. Essas abordagens refletem tendência crescente de individualização terapêutica, buscando maior eficácia clínica e redução das falhas associadas às terapias empíricas tradicionais (NYSSSEN; ESPADA; GISBERT, 2022). Entretanto, fatores relacionados ao custo, disponibilidade tecnológica e padronização dos métodos ainda limitam sua aplicação ampla na prática clínica.

3.6 Terapias guiadas por suscetibilidade antimicrobiana e perspectivas da medicina personalizada

O avanço da resistência antimicrobiana associado à redução da eficácia das terapias empíricas convencionais impulsionou o desenvolvimento de estratégias terapêuticas individualizadas no tratamento da infecção por *Helicobacter pylori*. As terapias guiadas por suscetibilidade antimicrobiana vêm ganhando destaque por possibilitarem a seleção de antibióticos com maior probabilidade de eficácia, considerando o perfil específico de resistência bacteriana de cada paciente (YU et al., 2019).

Essa abordagem baseia-se principalmente na realização de culturas bacterianas, testes fenotípicos de sensibilidade e métodos moleculares capazes de identificar mutações associadas à resistência antimicrobiana. Estudos recentes demonstram que terapias guiadas por suscetibilidade apresentam taxas de erradicação superiores às observadas em esquemas empíricos tradicionais, especialmente em pacientes com falhas terapêuticas prévias (NYSSSEN; ESPADA; GISBERT, 2022). Essa estratégia também contribui para redução do uso inadequado de antibióticos e para menor pressão seletiva relacionada ao desenvolvimento de resistência

bacteriana. Apesar dos resultados promissores, a aplicabilidade clínica desses protocolos ainda varia conforme a disponibilidade de recursos diagnósticos e a infraestrutura laboratorial de cada serviço.

Entre os métodos diagnósticos mais promissores, destacam-se as técnicas moleculares baseadas em reação em cadeia da polimerase (PCR) e sequenciamento genético, capazes de detectar mutações relacionadas à resistência à claritromicina, levofloxacina e outros antimicrobianos utilizados no tratamento do *H. pylori* (NG; LEUNG; CHEUNG, 2023). Essas ferramentas apresentam elevada sensibilidade e especificidade, além de permitirem resultados mais rápidos quando comparadas aos métodos tradicionais de cultura bacteriana. Ainda assim, diferenças metodológicas entre os testes disponíveis e ausência de padronização universal podem influenciar a reprodutibilidade dos resultados.

Outro aspecto relevante refere-se à influência de fatores genéticos do hospedeiro sobre a resposta terapêutica. Polimorfismos relacionados ao metabolismo dos inibidores da bomba de prótons, especialmente aqueles associados à enzima CYP_{2C19}, podem interferir diretamente na supressão ácida gástrica e, conseqüentemente, nas taxas de erradicação bacteriana (CHEY et al., 2024). Nesse cenário, a medicina personalizada surge como estratégia promissora para otimização dos esquemas terapêuticos, permitindo seleção mais individualizada dos medicamentos utilizados. Entretanto, muitos desses avanços ainda permanecem restritos a centros especializados e ambientes de pesquisa clínica.

Apesar dos benefícios potenciais, a implementação ampla dessas estratégias ainda enfrenta limitações importantes. O elevado custo dos testes moleculares, a disponibilidade restrita em determinados serviços de saúde e a ausência de padronização universal dos métodos diagnósticos dificultam sua aplicação rotineira, especialmente em países de baixa e média renda (MALFERTHEINER et al., 2022). Além disso, muitos centros ainda dependem predominantemente de terapias empíricas devido à limitada infraestrutura laboratorial. Essa realidade evidencia importante discrepância entre os avanços científicos disponíveis e sua incorporação efetiva na prática clínica cotidiana.

Mesmo diante dessas limitações, as evidências atuais indicam que a individualização terapêutica tende a representar uma das principais perspectivas futuras no manejo da infecção por *Helicobacter pylori*. A integração entre testes de suscetibilidade antimicrobiana, métodos moleculares e novas estratégias farmacológicas pode contribuir significativamente para aumento das taxas de erradicação, redução das falhas terapêuticas e controle mais efetivo da

resistência antimicrobiana na prática clínica contemporânea. Contudo, a consolidação dessas abordagens ainda depende de maior padronização metodológica e ampliação do acesso às tecnologias diagnósticas.

CONCLUSÃO

A infecção por *Helicobacter pylori* permanece como importante problema de saúde pública mundial, especialmente devido à sua elevada prevalência e associação com doenças gastrointestinais graves, incluindo câncer gástrico. Os achados desta revisão evidenciam que o avanço da resistência antimicrobiana representa atualmente o principal fator relacionado à redução da eficácia dos esquemas terapêuticos convencionais, sobretudo daqueles baseados em claritromicina e levofloxacina.

Diante desse cenário, observa-se importante transformação nas estratégias terapêuticas utilizadas para erradicação do *H. pylori*. Esquemas alternativos, como a terapia quádrupla com bismuto, a terapia dupla em altas doses e os regimes contendo vonoprazana, demonstram resultados promissores, com maiores taxas de erradicação e melhor desempenho clínico em contextos de elevada resistência bacteriana. Além disso, terapias de resgate com rifabutina e o uso adjuvante de probióticos têm mostrado potencial benefício na otimização dos resultados terapêuticos e na redução dos efeitos adversos relacionados ao tratamento.

15

Os estudos analisados também demonstram crescente relevância das terapias guiadas por suscetibilidade antimicrobiana e das abordagens relacionadas à medicina personalizada. A incorporação de métodos moleculares para identificação de resistência bacteriana e a individualização dos esquemas terapêuticos representam estratégias promissoras para aumento da eficácia clínica e redução das falhas terapêuticas, embora sua aplicação ainda seja limitada em muitos serviços de saúde devido a fatores econômicos e estruturais.

Dessa forma, conclui-se que a atualização constante das recomendações terapêuticas, associada ao uso racional de antimicrobianos e à incorporação de novas estratégias farmacológicas, é fundamental para o controle efetivo da infecção por *Helicobacter pylori*. Além disso, novos estudos clínicos e epidemiológicos permanecem necessários para melhor definição das abordagens terapêuticas mais eficazes frente ao cenário global de resistência antimicrobiana.

REFERÊNCIAS

1. CHEY, William D. et al. **Vonoprazan triple and dual therapy for *Helicobacter pylori* infection in the United States and Europe: randomized clinical trial.** *Gastroenterology*, Philadelphia, v. 163, n. 3, p. 608-619, 2022.
2. CHEY, William D. et al. **ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection.** *The American Journal of Gastroenterology*, New York, v. 119, n. 4, p. 1730-1753, 2024.
3. GISBERT, Javier P. **Rifabutin for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: a review.** *Pathogens*, Basel, v. 10, n. 1, p. 15, 2021.
4. MALFERTHEINER, Peter et al. **Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report.** *Gut*, London, v. 71, n. 9, p. 1724-1762, 2022.
5. MENDES, Karina Dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. **Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem.** *Texto & Contexto Enfermagem*, Florianópolis, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008.
6. NG, Ho Y.; LEUNG, Wai K.; CHEUNG, Kwok S. **Antibiotic resistance, susceptibility testing and stewardship in *Helicobacter pylori* infection.** *International Journal of Molecular Sciences*, Basel, v. 24, n. 14, p. 11708, 2023.
7. NYSSSEN, Olga P.; ESPADA, Marina; GISBERT, Javier P. **Empirical versus susceptibility-guided treatment of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis.** *Frontiers in Microbiology*, Lausanne, v. 13, p. 913436, 2022.
8. SAVOLDI, Alessandro et al. **Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis in World Health Organization regions.** *Gastroenterology*, Philadelphia, v. 155, n. 5, p. 1372-1382.e17, 2018.
9. SHIRLEY, Matt. **Vonoprazan: a review in *Helicobacter pylori* infection.** *Drugs*, Auckland, v. 84, n. 2, p. 231-242, 2024.
10. SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. **Revisão integrativa: o que é e como fazer.** *Einstein*, São Paulo, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010.
11. SUGANO, Kentaro et al. **Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis.** *Gut*, London, v. 64, n. 9, p. 1353-1367, 2015.
12. YANG, Zhen et al. **The effects of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* standard treatment: a review of systematic reviews with meta-analyses.** *Scientific Reports*, London, v. 14, n. 1, p. 59399, 2024.
13. YEH, Jia An et al. ***Helicobacter pylori* eradication with high-dose proton pump inhibitor-amoxicillin dual therapy: a systematic review and meta-analysis.** *International Journal of Antimicrobial Agents*, Amsterdam, v. 63, n. 2, p. 107038, 2024.

14. YU, Liyan et al. **Susceptibility-guided therapy for *Helicobacter pylori* infection treatment failures.** Therapeutic Advances in Gastroenterology, London, v. 12, p. 1-12, 2019.
15. YU, Ying et al. **Global primary antibiotic resistance rate of *Helicobacter pylori* in recent 10 years: a systematic review and meta-analysis.** Helicobacter, Hoboken, v. 29, n. 2, e13036, 2024.
16. ZHANG, Min Min et al. **The effects of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and adverse events: a meta-analysis.** World Journal of Gastroenterology, Beijing, v. 21, n. 14, p. 4345-4357, 2015.
17. ZHOU, Bang Guang et al. **High-dose dual therapy versus bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis.** Therapeutic Advances in Gastroenterology, London, v. 16, p. 1-15, 2023.