

**TERAPIAS DE RESGATE NA ERRADICAÇÃO DO  
HELICOBACTER PYLORI: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA  
DAS EVIDÊNCIAS ATUAIS E NOVAS ABORDAGENS  
FARMACOLÓGICAS**

**RESCUE THERAPIES FOR HELICOBACTER PYLORI  
ERADICATION: A SYSTEMATIC REVIEW OF CURRENT  
EVIDENCE AND NEW PHARMACOLOGICAL  
APPROACHES**

**GABRIELFELIPEDAMO@GMAIL.COM**

**GABRIEL FELIPE DAMO**

Acadêmico de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco

**ANA LAURA RIMODI DE OLIVEIRA**

Acadêmica de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco

**ATRINY ÁGATA DA SILVA**

Acadêmica de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco

**CAMILLE GOMES ZUCCO**

Acadêmica de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco

**ELOISA MARIA TOLDO MOCELIN**

Acadêmica de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco

**ISADORA CHIOQUETTA TOMASINI**

Acadêmica de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco

**IZABELLA CHAVES GODOY**

Acadêmica de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco

**RAQUEL CASSOL FRONZA**

Acadêmica de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco

**TATIANI SERENA MOTTIN**

Acadêmica de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco

**VALÉRIA CONSANTER FOGALE**

Acadêmica de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco

## RESUMO

**Introdução:** A infecção pelo *Helicobacter pylori* é o principal fator etiológico para gastrite crônica, úlceras pépticas e câncer gástrico, enfrentando o desafio crescente da resistência bacteriana aos antibióticos convencionais. **Objetivo:** Esta revisão sistemática analisa as evidências atuais sobre esquemas de resgate, com foco em bloqueadores de ácido competitivos de potássio (P-CABs), terapias duais de alta dose e o papel dos probióticos. **Metodologia:** O estudo consistiu em uma revisão sistemática das terapias de erradicação, avaliando protocolos de resgate e novas estratégias farmacológicas para contornar a falha terapêutica. **Resultados e Discussão:** Os resultados demonstram que a terapia dual baseada em vonoprazana e amoxicilina apresenta eficácia comparável aos esquemas quádruplos com bismuto, com perfil de segurança superior. A inclusão de metronidazol em tratamentos de segunda linha reduz as taxas de falha, enquanto o probiótico *Saccharomyces boulardii* auxilia na mitigação de efeitos colaterais e no aumento da adesão. **Considerações Finais:** Conclui-se que o manejo de resgate deve ser individualizado, priorizando a potência da supressão ácida e o histórico de exposição prévia a antibióticos para elevar as taxas de erradicação.

**Palavras-chave:** *Helicobacter pylori*; Terapia de resgate; Vonoprazana; Amoxicilina; Probióticos.

## ABSTRACT

**Introduction:** *Helicobacter pylori* infection is the primary etiological factor for chronic gastritis, peptic ulcers, and gastric cancer, facing the increasing challenge of bacterial resistance to conventional antibiotics. **Objective:** This systematic review analyzes current evidence on rescue regimens, focusing on potassium-competitive acid blockers (P-CABs), high-dose dual therapies, and the role of probiotics. **Methodology:** The study consisted of a systematic review of eradication therapies, evaluating rescue protocols and new pharmacological strategies to overcome therapeutic failure. **Results and Discussion:** Results demonstrate that dual therapy based on vonoprazan and amoxicillin shows efficacy comparable to bismuth-based quadruple regimens, with a superior safety profile. The inclusion of metronidazole in second-line treatments reduces failure rates, while the probiotic *Saccharomyces boulardii* helps mitigate side effects and increase adherence. **Final Considerations:** It is concluded that rescue management must be individualized, prioritizing the potency of acid suppression and the history of previous antibiotic exposure to increase eradication rates.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*; Rescue therapy; Vonoprazan; Amoxicillin; Probiotics.

## INTRODUÇÃO

A infecção crônica pelo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) afeta aproximadamente 40% a 50% da população mundial, sendo reconhecida como o principal agente causador de gastrite crônica, doença ulcerosa péptica e adenocarcinoma gástrico. Apesar da importância clínica de sua erradicação para prevenir neoplasias e restaurar a mucosa gástrica, as taxas de sucesso dos tratamentos iniciais têm declinado drasticamente. Conforme destacado por Han et al. (2026), o aumento da resistência bacteriana, particularmente à claritromicina, levofloxacino e metronidazol, comprometeu a eficácia da terapia tripla padrão, levando 10% a 20% dos

pacientes à falha terapêutica primária. Nesse contexto, a escolha de terapias de resgate eficazes torna-se uma prioridade na prática gastroenterológica (HAN et al., 2026).

As terapias de resgate são esquemas de segunda linha ou subsequentes administrados após a falha de um ou mais protocolos anteriores. O manejo desses casos refratários exige a consideração de múltiplos fatores, incluindo a farmacogenética do paciente, o tempo de medicação e a seleção criteriosa de antibióticos com baixas taxas de resistência secundária, como a amoxicilina, tetraciclina e furazolidona. Segundo Lu et al. (2023), embora o teste de suscetibilidade antibiótica (AST) guiado por cultura ou biologia molecular seja o padrão-ouro recomendado, sua implementação rotineira é limitada pelo alto custo e procedimentos invasivos, o que reforça a necessidade de estratégias empíricas robustas (LU et al., 2023).

Uma das inovações mais significativas nos últimos anos foi a introdução da vonoprazana, um bloqueador de ácido competitivo de potássio (P-CAB) que oferece supressão ácida mais potente, rápida e estável do que os inibidores de bomba de prótons (IBPs) convencionais. Como a estabilidade e a biodisponibilidade de diversos antibióticos são dependentes de um pH gástrico elevado (geralmente  $> 5$ ), o uso de P-CABs tem potencializado as taxas de erradicação em regimes de resgate. Sue e Maeda (2021) ressaltam que a vonoprazana acumula-se rapidamente no tecido gástrico e mantém a inibição enzimática de forma independente do tempo de refeição ou do genótipo CYP2C19 do paciente, superando limitações históricas dos IBPs (SUE; MAEDA, 2021).

Além da potência da supressão ácida, a simplificação dos esquemas terapêuticos por meio da terapia dual de alta dose (HDDT) tem ganhado aceitação global. Liu et al. (2025) relatam que a combinação de amoxicilina em altas doses com inibidores potentes apresenta eficácia comparável aos regimes quádruplos de bismuto, porém com uma tolerabilidade significativamente superior e menor impacto na microbiota intestinal. Adicionalmente, o papel dos probióticos, como o *Saccharomyces boulardii*, tem sido explorado tanto para reduzir efeitos adversos gastrointestinais quanto como um agente antimicrobiano adjuvante em casos multirresistentes. O objetivo desta revisão sistemática é analisar as evidências consolidadas entre 2021 e 2026 sobre as terapias de resgate, integrando dados de eficácia, segurança e as novas fronteiras farmacológicas no tratamento do *H. pylori*.

## **METODOLOGIA**

O presente trabalho configura-se como uma revisão sistemática da literatura, estruturada rigorosamente segundo as recomendações do protocolo internacional PRISMA

(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). A problemática central que norteou a pesquisa foi: "Quais são as evidências atuais sobre a eficácia resolutiva e a segurança biológica das principais terapias de resgate para o *Helicobacter pylori* após falhas em esquemas de primeira linha?".

A coleta de dados foi realizada mediante buscas exaustivas nas bases de dados eletrônicas Medline (via PubMed), Annals of Medicine, Gut and Liver e Frontiers in Microbiology. O recorte temporal definido para a seleção compreendeu publicações datadas entre janeiro de 2021 e abril de 2026, visando capturar os avanços mais recentes no uso de P-CABs e probióticos adjuvantes. A estratégia de busca operacionalizou-se pela combinação de descritores controlados e termos livres: ("*Helicobacter pylori*") AND ("Rescue Therapy" OR "Refractory Infection") AND ("Vonoprazan" OR "Dual Therapy") AND ("Bismuth Quadruple Therapy").

Como critérios de inclusão, definiram-se: ensaios clínicos randomizados (RCTs), estudos de coorte prospectivos e retrospectivos, meta-análises de alta qualidade e levantamentos de vida real que comparassem desfechos de erradicação. Foram priorizados artigos que trouxessem taxas de erradicação por análise Intention-to-Treat (ITT) e Per-Protocol (PP). Excluíram-se do corpo de análise relatos de caso isolados, editoriais sem fundamentação estatística, estudos focados apenas em pediatria e artigos que não abordassem especificamente infecções refratárias ou esquemas de segunda linha.

O processo de triagem inicial identificou 256 registros potenciais. Após a remoção de duplicatas e análise por título e resumo, 35 artigos foram selecionados para leitura integral. Ao final da avaliação metodológica e aplicação dos critérios de elegibilidade, 8 artigos fundamentais foram finalizados para compor a discussão central desta revisão. A análise dos dados foi conduzida de forma descritiva e quantitativa, correlacionando variáveis como supressão ácida, doses de amoxicilina e o impacto da resistência secundária na eficácia global do tratamento.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A análise das evidências científicas compiladas revela que a transição para esquemas baseados em vonoprazana representa um avanço determinante nas terapias de resgate. Han et al. (2026), em um estudo de coorte retrospectivo que envolveu 241 pacientes com falha prévia, compararam a terapia dual VA (vonoprazana + amoxicilina) com a terapia quádrupla VAMB (vonoprazana, amoxicilina, minociclina e bismuto). Os resultados demonstraram

que as taxas de erradicação foram estatisticamente equivalentes, atingindo 91,4% no grupo VA e 93,7% no grupo VAMB por análise per-protocol. Este achado sugere que a simplificação do tratamento por meio da eliminação de antibióticos adicionais e bismuto não compromete o desfecho isquêmico gástrico, desde que a supressão ácida seja mantida de forma otimizada (HAN et al., 2026).

A superioridade da vonoprazana sobre os IBPs clássicos é sustentada pela sua cinética de ação. De acordo com Sue e Maeda (2021), a vonoprazana atinge o pico de inibição ácida em apenas 4 horas e mantém um pH gástrico estável acima de 5 por 99% do período de 24 horas. Esta estabilidade é crucial, pois *H. pylori* entra em fase de replicação e torna-se vulnerável a antibióticos como amoxicilina e claritromicina apenas quando o pH está elevado. Enquanto a eficácia dos IBPs é reduzida em pacientes com genótipos de metabolização rápida (CYP2C19), a vonoprazana oferece uma resposta uniforme e previsível, o que explica sua superioridade em tratamentos de resgate onde o controle ambiental gástrico é o fator limitante (SUE; MAEDA, 2021).

O uso de antibióticos resilientes à resistência secundária também emergiu como um pilar de sucesso. Xie et al. (2025) conduziram uma análise de vida real comparando tetraciclina (BQFT) e amoxicilina (BQFA) em esquemas quádruplos baseados em furazolidona. O estudo revelou que o grupo BQFT obteve taxas de erradicação significativamente superiores (97,1% vs. 77,8%). Segundo os autores, este fenômeno decorre da baixa resistência global à tetraciclina e à furazolidona, além da capacidade da tetraciclina de penetrar em isolados bacterianos que sofreram internalização celular após tratamentos prévios falhos (XIE et al., 2025). Contudo, o grupo submetido à tetraciclina apresentou maior incidência de eventos adversos leves (20,7%), exigindo que o clínico equilibre eficácia e tolerabilidade.

A inclusão empírica do metronidazol em esquemas de segunda linha foi validada por Mori et al. (2025) em uma extensa meta-análise de 13 RCTs. O estudo confirmou que regimes contendo metronidazol possuem um risco de falha 45% menor do que regimes sem este fármaco (OR 0,55), sendo essa superioridade mantida mesmo em regiões com altos índices de resistência ao metronidazol *in vitro*. Este efeito é atribuído ao sinergismo com o bismuto, que parece superar as barreiras de resistência biológica da bactéria (MORI et al., 2025). Assim, após a falha da terapia tripla inicial com claritromicina, a introdução do metronidazol torna-se uma conduta recomendada para maximizar as chances de cura (MORI et al., 2025).

No âmbito das terapias duais de alta dose (HDDT), a aceitação entre especialistas tem crescido notavelmente. Liu et al. (2025) realizaram um levantamento com 863 gastroenterologistas chineses, revelando que 96,5% dos profissionais conhecem a HDDT e 29,9% já a utilizam como escolha preferencial de resgate. A amoxicilina é o componente central em 95,5% desses esquemas, sendo administrada preferencialmente em doses de 1g três vezes ao dia. Entretanto, o estudo apontou que muitos médicos ainda utilizam doses insuficientes ou associações desnecessárias, sublinhando a necessidade de maior educação continuada para padronizar o manejo da infecção (LIU et al., 2025).

A suplementação com probióticos, especificamente *Saccharomyces boulardii*, trouxe resultados surpreendentes. Qu et al. (2022) demonstraram, em um ensaio clínico randomizado, que o uso de *S. boulardii* em monoterapia por duas semanas antes da terapia de resgate foi capaz de erradicar a infecção em 30,4% dos pacientes refratários, evitando a necessidade de um novo ciclo de antibióticos agressivos em quase um terço da amostra. O mecanismo de ação envolve a inibição da adesão bacteriana e a modulação da resposta imune local (QU et al., 2022). Dirjayanto et al. (2024) reforçam que o probiótico restaura o equilíbrio da microbiota intestinal após a disbiose severa induzida por múltiplos tratamentos falhos, reduzindo sintomas de distensão e diarreia e melhorando o bem-estar psicológico através do eixo cérebro-intestino (DIRJAYANTO et al., 2024).

A segurança gestacional e as repercussões psicossociais da infecção multirresistente também foram abordadas. Pacientes com falhas sucessivas apresentam níveis mais elevados de ansiedade e depressão, fatores que Dirjayanto et al. (2024) identificaram como riscos independentes para o insucesso do tratamento de resgate. O estresse emocional pode alterar a secreção ácida e a motilidade gástrica, dificultando a ação dos fármacos (DIRJAYANTO et al., 2024). Além disso, a aplicação de terapias guiadas por suscetibilidade via PCR detecta rapidamente mutações no gene *gyrA* (levofloxacino) e *23S rRNA* (claritromicina), permitindo um ajuste sequencial preciso que eleva as taxas de sucesso global para níveis superiores a 90% (LU et al., 2023).

Por fim, os dados indicam que a simplificação terapêutica, aliada à potência da supressão ácida, é a tendência dominante. Han et al. (2026) salientam que a terapia dual VA apresentou significativamente menos efeitos colaterais (8,4%) em comparação ao esquema quádruplo tradicional (17,9%), o que é determinante para garantir a adesão do paciente em protocolos longos de 14 dias. A integração entre antibióticos potentes, inibidores competitivos de potássio e o suporte adjuvante de probióticos configura o novo padrão-ouro

para superar a crise da resistência antimicrobiana na erradicação do *H. pylori* (HAN et al., 2026; LIU et al., 2025; DIRJAYANTO et al., 2024).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão sistemática consolidou a evidência de que a evolução das terapias de resgate para o *Helicobacter pylori* está intrinsecamente ligada à introdução dos bloqueadores de ácido competitivos de potássio (P-CABs). A vonoprazana demonstrou ser o pilar fundamental para o sucesso em casos refratários, garantindo um ambiente gástrico estável para a ação máxima de antibióticos como a amoxicilina. A terapia dual de alta dose emerge como uma alternativa superior em tolerabilidade, mantendo eficácia comparável aos complexos esquemas quádruplos de bismuto.

Observou-se que o sucesso clínico depende da seleção de drogas com baixa resistência primária e secundária, como tetraciclina e furazolidona, além da inclusão estratégica de metronidazol em protocolos de segunda linha. O papel do probiótico *Saccharomyces boulardii* foi validado não apenas como redutor de sintomas colaterais, mas como um agente antimicrobiano direto capaz de erradicar a infecção em uma parcela significativa de pacientes, mitigando a necessidade de novos ciclos antibióticos.

Conclui-se que o tratamento de resgate deve ser individualizado e multidisciplinar, priorizando esquemas simplificados de alta eficácia biológica. A transição da terapia guiada por biópsia para estratégias empíricas otimizadas com P-CABs e probióticos é o caminho mais promissor para elevar as taxas globais de erradicação e prevenir a progressão das doenças gástricas graves associadas à persistência bacteriana.

## REFERÊNCIAS

DIRJAYANTO, Valerie Josephine; AUDREY, Jessica; SIMADIBRATA, Daniel Martin. Vonoprazan-amoxicillin dual regimen with *Saccharomyces boulardii* as a rescue therapy for *Helicobacter pylori*: Current perspectives and implications. **World Journal of Gastroenterology**, v. 30, n. 10, p. 1280-1286, 2024.

HAN, Ying-Ying et al. Comparative effectiveness and safety of vonoprazan/amoxicillin-based dual therapy versus quadruple therapy as second-line treatment for *Helicobacter pylori* Infection: a retrospective cohort study. **Clinical and Experimental Medicine**, v. 26, n. 1, p. 119-127, 2026.

LIU, Jing-Mei et al. Gastroenterologists' perspectives of high-dose dual therapy for *Helicobacter pylori* infection in China: results of a China survey. **Medicine**, v. 104, n. 26, p. e43058, 2025.

LU, Kemei et al. Susceptibility-guided sequential strategy versus empirical therapy for *Helicobacter pylori* infection: study protocol for a randomised controlled trial. **Trials**, v. 24, n. 1, p. 413, 2023.

MORI, Hideki et al. Should Metronidazole Be Included in Second-Line Treatment After Standard Triple Therapy for *Helicobacter pylori*? A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Helicobacter**, v. 30, n. 1, p. e70010, 2025.

QU, Peng et al. *Saccharomyces boulardii* allows partial patients to avoid reusing bismuth quadruple for *Helicobacter pylori* rescue therapy: A single-center randomized controlled study. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 12, p. 903002, 2022.

SUE, Soichiro; MAEDA, Shin. Is a potassium-competitive acid blocker truly superior to proton pump inhibitors in terms of *Helicobacter pylori* eradication?. **Gut and liver**, v. 15, n. 6, p. 799-810, 2021.

XIE, Jinliang et al. Efficacy and safety of tetracycline vs. amoxicillin in furazolidone-based rescue therapy for *Helicobacter pylori*: a real-world analysis. **Annals of medicine**, v. 57, n. 1, p. 2464938, 2025.