

# RELAÇÃO ENTRE A INFECÇÃO POR *HELICOBACTER PYLORI* E DOENÇAS HEMATOLÓGICAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

## *THE RELATIONSHIP BETWEEN HELICOBACTER PYLORI INFECTION AND HEMATOLOGIC DISEASES: AN INTEGRATIVE REVIEW*

Giovana Alice Sampaio Soares<sup>1</sup> , Felipe Augusto de Sousa Moraes<sup>1</sup> ,  
Mônica Santiago Barbosa<sup>2</sup> 

### RESUMO

*Clin Biomed Res.* 2022;42(2):176-185

1 Faculdade de Farmácia,  
Universidade Federal de Goiás.  
Goiânia, GO, Brasil.

2 Departamento de Biociências e  
Tecnologia, Instituto de Patologia  
Tropical e Saúde Pública,  
Universidade Federal de Goiás.  
Goiânia, GO, Brasil.

#### Autor correspondente:

Mônica Santiago Barbosa  
santiago@ufg.br  
Departamento de Biociências e  
Tecnologia, Instituto de Patologia  
Tropical e Saúde Pública,  
Universidade Federal de Goiás  
R. 235, s/n  
74605-050, Goiânia, GO, Brasil.

*Helicobacter pylori*, uma bactéria gram-negativa, desde 1984 vem sendo associada às doenças gástricas. A partir da década de 1990, surgiram crescentes relatos indicando a relação da infecção com manifestações extragástricas. Nesse sentido, o objetivo do estudo foi investigar, através de uma revisão integrativa, as evidências relacionadas à *H. pylori* e a presença de doenças hematológicas, focando na anemia por deficiência de ferro (ADF) e na púrpura trombocitopênica idiopática (PTI). Bases de dados foram consultadas com as palavras-chave e descritores *Helicobacter pylori*, Doenças extragástricas, Doenças hematológicas, Anemia ferropriva e Púrpura Trombocitopênica Idiopática, nos idiomas inglês, português e espanhol, combinados com o operador booleano "AND". Após a leitura de 1.964 títulos, 85 artigos atendiam aos critérios de inclusão. Com a exclusão dos artigos duplicados e pela análise dos resumos, 62 trabalhos foram selecionados e lidos na íntegra. Por fim, 27 estudos foram incluídos: 13 relacionados à ADF e 77% deles encontraram associação com *H. pylori*, e 14 relacionados à PTI, nos quais a relação com a bactéria foi encontrada em 93%. As evidências que associam essas doenças hematológicas com *H. pylori* são expressivas, portanto, mais estudos são necessários para elucidar os mecanismos relacionados e contribuir para prevenção, diagnóstico e tratamento mais eficazes.

**Palavras-chave:** *Helicobacter pylori*; Infecções bacterianas; Doenças hematológicas; Anemia ferropriva; Púrpura trombocitopênica idiopática

### ABSTRACT

*Helicobacter pylori* is a gram-negative bacterium that has been associated with gastric diseases since 1984. Since the 1990s, there have been increasing reports indicating that the infection may also be associated with extragastric manifestations. This integrative review aimed to investigate the evidence on the relationship between *H. pylori* and hematological diseases, specifically iron deficiency anemia (IDA) and idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Databases were searched for the keywords "*Helicobacter pylori*," "extragastric diseases," "hematologic diseases," "iron deficiency anemia," and "idiopathic thrombocytopenic purpura" in English, Portuguese, and Spanish, combined with the boolean operator "AND." The search yielded 1,964 studies. After reading the titles, only 85 met the inclusion criteria. Sixty-two studies were selected for full-text reading after exclusion of duplicates and abstract analysis. Finally, 27 studies were included in this review. Thirteen studies addressed IDA, among which 77% found an association with *H. pylori*; whereas 14 studies addressed ITP, among which 93% found a relationship with *H. pylori*. There is strong evidence supporting the association between hematologic diseases and *H. pylori*. Further studies are needed to elucidate the mechanisms involved in this relationship, contributing to more effective prevention, diagnosis, and treatment.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*; Bacterial infections; Hematologic diseases; Anemia; Iron-deficiency; Purpura thrombocytopenic idiopathic

## INTRODUÇÃO

*Helicobacter pylori* é uma bactéria gram-negativa adaptada à mucosa gástrica<sup>1</sup>. Essa bactéria é um dos patógenos humanos mais relevantes e estima-se que sua prevalência é superior a 50% da população mundial<sup>2</sup>. Existem diferenças geográficas na prevalência de infecção, sendo mais comum nos países emergentes em relação aos países desenvolvidos<sup>3</sup>. A transmissão de *H. pylori* requer principalmente contato direto ou indireto com saliva, vômito ou matéria fecal<sup>4</sup>.

A partir de 1984, a infecção crônica por *H. pylori* foi associada à várias doenças gástricas, incluindo gastrite ativa crônica, úlcera péptica, linfoma do tecido linfóide associado à mucosa (linfoma MALT) e adenocarcinoma gástrico (AdG)<sup>5</sup>. Na década de 1990 surgiram os primeiros relatos entre a associação dessa infecção e doenças extragástricas. Desde então, diversas patologias vêm sendo potencialmente vinculadas à bactéria, dentre elas as doenças hematológicas, tais como: anemia por deficiência de ferro (ADF), também denominada anemia ferropriva, e púrpura trombocitopênica idiopática (PTI)<sup>6</sup>.

Anemia é definida pela Organização Mundial da Saúde, como uma condição na qual a concentração de hemoglobina no sangue é menor que o normal. Estima-se que ela afeta aproximadamente um terço da população mundial e mais de 800 milhões de mulheres e crianças. Deficiências nutricionais, doenças e distúrbios genéticos da hemoglobina são os mais comuns contribuintes para anemia. AADF é a causa dominante (60%) da anemia globalmente<sup>7,8</sup>.

Essa condição tem consequências significativas para a saúde humana, bem como para o desenvolvimento social e econômico. Quando a concentração de hemoglobina diminui, a capacidade do sangue de transportar o oxigênio para os tecidos é comprometido, resultando em sintomas como fadiga, redução da capacidade de trabalho físico e falta de ar. Além disso, a anemia está associada ao baixo desenvolvimento cognitivo e motor em crianças e, quando ocorre na gravidez, está associada a problemas ao recém-nascido, bem como mortalidade materna e perinatal<sup>8</sup>.

A PTI se caracteriza pela baixa contagem de plaquetas (trombocitopenia) sem causa conhecida (idiopática). Apesar da etiologia desconhecida, reconhecem-se autoanticorpos direcionados a antígenos da membrana plaquetária. Esses anticorpos são reconhecidos por macrófagos localizados no baço e em outras áreas de tecido reticuloendotelial, onde as plaquetas são destruídas. A destruição dessas células leva a um menor tempo de vida médio plaquetário e, conseqüentemente, a menores contagens de plaquetas circulantes. Dessa forma, a PTI também é conhecida como púrpura trombocitopênica imunológica, autoimune ou isoimune. A detecção de anticorpos

contra plaquetas ocorre em aproximadamente 60% dos pacientes<sup>9,10</sup>.

A incidência dessa doença no mundo é de 50 a 100 novos casos por milhão por ano, com crianças representando metade desse valor. A maioria das crianças acometidas (cerca de 70%) apresenta a forma aguda e autolimitada da doença, definida como a recuperação das contagens de plaquetas em até 6 meses, mesmo na ausência de tratamento específico. Na população adulta, ao contrário, as remissões espontâneas não são tão frequentes, ocorrendo em menos de 10% dos casos<sup>9,10</sup>.

Embora a maioria dos casos sejam assintomáticos, nos casos agudos de PTI, os pacientes apresentam hematomas; petéquias, hemorragias nasais e gengivais também podem ocorrer nesses casos. Em casos mais graves, os pacientes podem apresentar sangramento nos pulmões, cérebro ou outros órgãos vitais<sup>10</sup>.

A bactéria *H. pylori* reduz o ácido ascórbico gástrico e plasmático, e interfere nos níveis séricos de hepcidina, diminuindo a absorção e desregulando a homeostase do ferro, levando à anemia ferropriva. A associação de PTI com *H. pylori* é sugerida principalmente pela reação cruzada entre os autoanticorpos, resultantes da infecção, e os anticorpos plaquetários, por prováveis semelhanças na estrutura molecular<sup>11</sup>.

Em função da alta prevalência da infecção por *H. pylori* na população global e dos altos índices de doenças hematológicas potencialmente relacionadas a essa bactéria, o presente estudo se propôs a investigar as evidências científicas disponíveis na literatura sobre essa associação.

## MÉTODOS

O estudo é de natureza bibliográfica, caracterizado como uma revisão integrativa da literatura. A revisão foi conduzida a partir do delineamento da seguinte pergunta: “Existem evidências que demonstrem a associação entre *H. pylori* e doenças hematológicas?”.

Para responder à questão norteadora, foram consultadas as bases de dados eletrônicas *Scientific Electronic Library on-line* (SciELO), *US National Library of Medicine* (PubMed), *Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line* (Medline) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). As palavras-chave e descritores identificados no Descritores de Ciências da Saúde (DeCS) utilizados para a busca dos artigos foram: *Helicobacter pylori*, Doenças extragástricas, Doenças hematológicas, Anemia ferropriva e Púrpura Trombocitopênica Idiopática, nos idiomas inglês, português e espanhol. A consulta foi feita combinando os termos com o operador booleano “AND”.

Os critérios de inclusão definidos foram: artigos que referiam à temática; artigo original e relato de

caso; publicados nos idiomas português, inglês e espanhol; com acesso completo gratuito e indexados no período de 2009 a 2019. Enquanto foram atribuídos como critérios de exclusão: estudos realizados com animais; pesquisas que envolviam outros micro-organismos; revisões ou editoriais; artigos que analisaram apenas os parâmetros hematológicos ou do ferro e artigos que classificaram a anemia ferropriva apenas com valores de hemoglobina.

Para a identificação dos estudos, realizou-se a leitura criteriosa dos títulos localizados pela estratégia de busca. Posteriormente, verificou-se a adequação aos critérios de inclusão do estudo. Do material obtido, procedeu-se à leitura minuciosa de cada resumo, destacando aqueles que responderam ao objetivo proposto por este estudo. A etapa seguinte configurou-se na leitura na íntegra dos artigos para

verificar a aderência ao tema e a capacidade de responder ao objetivo definido para esta revisão.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como resultado das buscas, obtiveram-se 1.964 publicações. A partir da leitura dos títulos, foram aplicados os critérios de inclusão. Em seguida, houve a exclusão de trabalhos que se encontravam indexados repetidamente nas bases de dados. Após este refinamento, foi totalizado 85 produções. A partir da leitura dos resumos, foram selecionadas 62 publicações. Ao proceder a leitura completa desses artigos, identificou-se a incompatibilidade de 35 trabalhos, os quais não responderam ao objetivo desta revisão e foram excluídos da análise. Ao final do refinamento, 27 publicações permaneceram para a coleta dos dados (Figura 1).

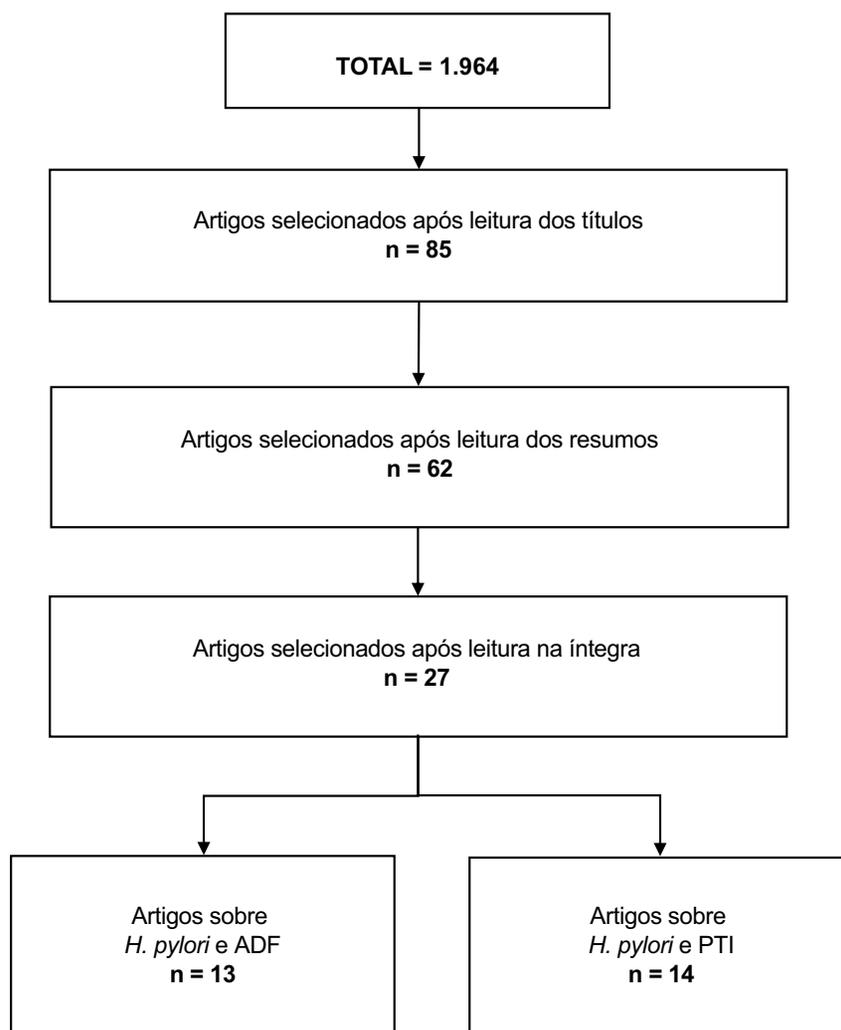


Figura 1: Fluxograma da seleção de artigos científicos da revisão integrativa.

**Anemia por deficiência de ferro**

Dos 27 artigos incluídos, 13 abordaram a ADF e infecção por *H. pylori*. Dentre os 13 artigos, dez (77%) encontraram e três (23%) não encontraram associação entre a doença e *H. pylori*. Esses dados demonstram que boa parte das evidências são

favoráveis à hipótese de que há associação entre ADF e a bactéria.

A caracterização dos estudos foi realizada conforme o local e tipo do estudo, tamanho da amostra (n), média de idade, número de pacientes com ADF, número de pacientes com *H. pylori* e método de diagnóstico da infecção por *H. pylori* (Tabela 1).

**Tabela 1:** Características dos estudos sobre anemia ferropriva incluídos na revisão.

Autor e ano de publicação	Local do estudo	Tipo de estudo	n	Idade média (anos)	Pacientes com ADF	Pacientes com <i>H. pylori</i>	Método de diagnóstico de <i>H. pylori</i>	Relação entre <i>H. pylori</i> e ADF
Tseng et al., 2019	EUA	Coorte	508	58	508	508/508 (100%)	Histopatológico/ Antígeno fecal/UBT/ Sorologia	Não
Demerdash et al., 2018	Egito	Caso-controle	174	39,6 ± 10,84	104	64/104 (61,5%)	Antígeno fecal	Sim
Kato et al., 2017	Japão	Caso-controle	8	13 a 16*	4	8/8 (100%)	Histologia/Cultura	Sim
Hacibekiroglu et al., 2015	Turquia	Estudo transversal	207	36,30 ± 13,27	115	ND	Sorologia	Não
Darvishi et al., 2015	Irã	Caso-controle	134	5,23 ± 0,65	64	52/64 (81,3%)	Sorologia	Sim
Sandström et al., 2014	Suécia	Ensaio clínico randomizado	127	15 a 19*	1	18/127 (14%)	Sorologia	Não
Monzón et al., 2013	Espanha	Estudo prospectivo	89	46,0 ± 11,8	89	89/89 (100%)	UBT/Histologia	Sim
Queiroz et al., 2013	América Latina	Coorte	311	10,7 ± 3,2	3	86/311 (27,7%)	Histologia/Cultura/ Teste da urease	Sim
Xia et al., 2012	China	Caso-controle	1037	12 a 18*	177	83/177 (46,9%)	Sorologia/Antígeno fecal	Sim
Malik et al., 2011	Índia	Ensaio clínico randomizado	201	≤ 20-30*	80	50/80 (62,5%)	Antígeno fecal	Sim
Lee et al., 2010	Coreia do sul	Ensaio clínico randomizado	38	37,55 ± 11,6	38	29/38 (76,3%)	Histologia/Teste da urease/Sorologia	Sim
Ferrara, Capozzi e Russo, 2009	Itália	Estudo retrospectivo	102	10 a 12*	102	45/102 (44,11%)	Antígeno fecal	Sim
Fagan et al., 2009	EUA	Ensaio clínico randomizado	219	7 a 11*	49	219/219 (100%)	UBT	Sim

\*Artigos que disponibilizaram a faixa etária. ND: dados não disponíveis; EUA: Estados Unidos da América; UBT: *urea breath test* (teste respiratório da ureia).

A maior parte dos estudos foram realizados em países asiáticos, em que a incidência de câncer gástrico é alta. Devido ao risco que *H. pylori* representa no desenvolvimento dessa doença, programas preventivos e pesquisas recebem grande fomento, como forma de reduzir as prevalências da infecção e, conseqüentemente, do câncer gástrico<sup>12</sup>. Entre os tipos de estudo, há um predomínio de caso-controle. Também se destacam na presente revisão os ensaios clínicos randomizados.

Um total de 3.155 pacientes foram analisados nos diferentes estudos e o tamanho amostral variou de 8 a 1.037 indivíduos. A média de idade dos pacientes variou de 5 a 58 anos, com predominância de indivíduos com faixa etária entre 7 e 20 anos. Essa faixa etária compreende indivíduos com maior demanda de ferro, necessário para o crescimento e desenvolvimento dos tecidos. Portanto, esse resultado condiz com a hipótese de que crianças e adolescentes podem

ser mais propensos a desenvolver ADF associada à infecção por *H. pylori*.

Dos 3.155 pacientes incluídos nos estudos, 1.334 (42,3%) apresentaram diagnóstico de ADF. A prevalência de *H. pylori* foi de 39,6% (1.251 indivíduos), sendo 977 (31%) infectados e acometidos pela ADF. A sorologia foi o método de diagnóstico não invasivo mais utilizado na identificação da bactéria. Esse método é comum em estudos epidemiológicos, devido seu custo-benefício, além de ser útil no diagnóstico em crianças. O método invasivo mais comum foi a análise histopatológica. Considerada padrão-ouro entre os métodos invasivos, essa técnica permite a identificação direta da bactéria no tecido, além de fornecer dados essenciais sobre o estado da mucosa<sup>13</sup>.

Um dos primeiros relatos da associação entre ADF e infecção por *H. pylori* foi descrito por Blecker et al.<sup>14</sup> em 1991. Esses pesquisadores observaram uma mulher de 15 anos com síncope relacionada à anemia e hemorragia ativa crônica induzida por gastrite que, após a erradicação sem suplementação de ferro, obteve melhora do quadro clínico.

*H. pylori* possivelmente pode causar ADF pelo aumento da perda de ferro, que se deve principalmente à hemorragia ativa secundária às doenças gastrointestinais; competição com o hospedeiro pelo íon, sequestrado na síntese proteica bacteriana, durante a colonização; diminuição da secreção ácida, ocasionada pela atrofia das glândulas na mucosa gástrica, comprometendo a absorção de ferro da dieta; e secreção reduzida de ácido ascórbico, um importante promotor da absorção de ferro, promovendo a redução para a forma ferrosa e formando um complexo molecular absorvível com ferro férrico, insolúvel em pH maior que 5. Além disso, os níveis elevados de pró-hepcidina sérica, decorrentes da inflamação provocada pela infecção, também podem indicar o papel do micro-organismo na etiologia de ADF<sup>15</sup>.

Em uma coorte com 311 crianças, Queiroz et al.<sup>16</sup> demonstraram que a infecção por *H. pylori* influencia as concentrações séricas de ferritina e hemoglobina, marcadores de depleção precoce dos estoques de ferro e anemia. Além disso, ADF foi detectada em três crianças infectadas e nenhuma criança não infectada apresentava a doença. Lee et al.<sup>17</sup> constataram níveis séricos reduzidos de pró-hepcidina e melhora da ADF em pacientes submetidos à erradicação de *H. pylori* e à administração de ferro. Além disso, demonstraram que a concentração sérica de pró-hepcidina está relacionada com o status de anemia e não com status atual da infecção.

Kato et al.<sup>18</sup> demonstraram que *H. pylori* com alta expressão de *sabA* pode causar ADF, especialmente em crianças e adolescentes que aumentaram a demanda diária de ferro. Além disso, é possível que outros genes, incluindo o *vacA*, possam desempenhar um papel sinérgico com o *sabA* no desenvolvimento de ADF.

Além dos mecanismos, o motivo pelo qual apenas uma pequena proporção de pacientes positivos para *H. pylori* desenvolve ADF, não está bem esclarecido. A maioria das pesquisas focadas na ADF associada à bactéria foi realizada em crianças em idade escolar ou na puberdade, quando esses indivíduos são mais vulneráveis à deficiência de ferro, devido à sua alta demanda durante o pico de crescimento e, nas mulheres, à perda de sangue menstrual<sup>19</sup>.

Em um estudo caso-controle com pacientes pediátricos, Darvishi et al.<sup>20</sup> compararam a prevalência de soropositividade para *H. pylori* entre 64 crianças com diagnóstico de ADF e 70 controles saudáveis e não anêmicos pareados por idade e sexo. No total, 52 (81,3%) crianças com ADF e 10 (14,3%) controles não anêmicos apresentaram níveis positivos de anticorpos para IgG específica para *H. pylori* e a diferença entre os dois grupos foi estatisticamente significativa. Ferrara, Capozzi e Russo<sup>21</sup> demonstraram que crianças pré-adolescentes, com infecção por *H. pylori* e ADF, possuíam um retardo de crescimento mais significativo, do que crianças com ADF devido a ingestão inadequada de ferro ou perda de sangue.

A evidência mais convincente da relação de causa e efeito entre a ADF e a infecção por *H. pylori* em crianças é a demonstração dos efeitos benéficos da erradicação na ADF pré-existente. Fagan et al.<sup>22</sup> evidenciaram em crianças com idade escolar nativas do Alasca, que a resolução da infecção melhorou modestamente o status de ferro e reduziu substancialmente a prevalência de ADF leve.

Baseado em evidências, a IV Conferência de Consenso Brasileiro sobre Infecção por *Helicobacter pylori* (2017), admite uma associação entre infecção pela bactéria e anemia ferropriva de etiologia desconhecida, recomendando a erradicação. Outros consensos internacionais corroboram com essa indicação<sup>23,24</sup>.

Vários trabalhos demonstraram a melhora da ADF pela erradicação bem-sucedida de *H. pylori*, com e sem suplementos de ferro. Dentre eles, o estudo de Monzón et al.<sup>25</sup>, que observou a resolução da ADF ou deficiência de ferro em 32 de 84 pacientes que erradicaram *H. pylori*. Em todos eles, a ADF ou recuperação de deficiência de ferro foi observada 6 meses após a erradicação, e não houve recidiva após um seguimento médio de 21 ± 2 meses. Portanto, a infecção foi considerada a etiologia da ADF nesses casos.

Um estudo de Xia et al.<sup>26</sup>, realizado com 1.037 meninas adolescentes, apresentou uma prevalência da infecção por *H. pylori* no grupo com ADF de 46,9% e no grupo não anêmico de 28,1%. Os autores demonstraram a existência da associação entre a infecção e a ADF. O tratamento da infecção está associado a uma resposta mais rápida à terapia oral de ferro.

Malik et al.<sup>27</sup> realizaram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo

em 40 mulheres entre 14 e 30 semanas de gestação, com ADF leve a moderada e com infecção por *H. pylori*. Esse estudo mostrou uma alta ocorrência da infecção em mulheres grávidas com ADF e a erradicação resultou em uma resposta melhor à suplementação oral de ferro.

No caso-controle de Demerdash et al.<sup>28</sup> a infecção por *H. pylori* foi mais prevalente em pacientes com anemia inexplicável ou refratária à deficiência de ferro (61,5%). Dos parâmetros hematológicos investigados, houve correlação apenas entre a infecção por *H. pylori* e o volume corpuscular médio. Além disso, houve correlação entre receber terapia tripla juntamente com suplementação de ferro e melhorias nos parâmetros hematológicos, em comparação com a suplementação de ferro isolada.

Com base nos estudos descritos acima, foi constatado que a infecção por *H. pylori* pode ser considerada um fator de risco para ADF. No entanto, diferenças no desenho do estudo; tamanho amostral; critérios de inclusão; número de indivíduos infectados; diferença da linha de base para o desfecho da hemoglobina, ferro sérico e ferritina sérica; período de acompanhamento e outras questões metodológicas estão entre os fatores que podem limitar a precisão das estimativas, a interpretação e a capacidade de generalizar a relevância dos resultados.

Embora a maioria dos artigos demonstrasse a associação entre a infecção por *H. pylori* e o desenvolvimento de ADF, 23% dos artigos não encontrou associação com a infecção.

Tseng et al.<sup>29</sup> conduziram uma coorte com 508 indivíduos da Califórnia com ADF inexplicada. Não houve nenhuma diferença na melhoria dessa condição após o tratamento da infecção por

*H. pylori*, quando acompanhada por até 2 anos em comparação com aqueles que não foram tratados. Mais especificamente, identificaram que a anemia se resolve na maioria dos pacientes, independentemente de a infecção ter sido tratada ou não.

No estudo transversal realizado por Hacibekiroglu et al.<sup>30</sup>, na Turquia, com 115 pacientes com ADF e 92 controles saudáveis, não houve correlação entre ADF, oligoelementos e *H. pylori*. Sandström et al.<sup>31</sup>, na Suécia, encontraram a prevalência de anticorpos anti-*H. pylori* IgG de 14% em adolescentes do sexo feminino, mas não demonstraram diferença quanto à frequência de deficiência de ferro e ADF entre aquelas positivas e negativas para *H. pylori*.

A relação entre *H. pylori* e deficiência de ferro pode estar subestimada, uma vez que a maioria dos estudos mencionados acima foi realizada em áreas geográficas onde a infecção por *H. pylori* e deficiência de ferro possuem prevalências menores. Nesse cenário, a ineficácia da erradicação de *H. pylori* relacionada a reversão do quadro de ADF deve ser interpretada com cautela.

#### **Púrpura trombocitopênica idiopática**

Entre as 27 publicações incluídas, 14 são acerca da PTI. Dentre os 14 artigos, treze (93%) encontraram e um (7%) não encontrou associação entre PTI e *H. pylori*. As evidências encontradas nessa revisão, portanto, são favoráveis à hipótese de que há associação entre essa doença e a bactéria.

A caracterização dos estudos foi realizada conforme o tamanho amostral (n), média de idade, número de pacientes com PTI, número de pacientes com *H. pylori* e método de diagnóstico da infecção por *H. pylori* (Tabela 2).

**Tabela 2:** Características dos estudos sobre PTI incluídos na revisão.

Autor e ano de publicação	Local do estudo	Tipo de estudo	n	Idade média (anos)	Pacientes com PTI	Pacientes com <i>H. pylori</i>	Método de diagnóstico de <i>H. pylori</i>	Relação entre <i>H. pylori</i> e PTI
Barbosa et al., 2018	Brasil	Coorte	28	47,4 ± 12,6	28	22/28 (78,5%)	Teste da urease	Sim
Nina García e Peredo Linares, 2018	Bolívia	Relato de caso	4	44,5	4	4/4 (100%)	Sorologia	Sim
Sultan et al., 2016	Paquistão	Estudo transversal prospectivo	197	43,18 ± 12,5	197	22/197 (11,1%)	Antígeno fecal	Sim
Hwang et al., 2016	Coreia do Sul	Estudo prospectivo	102	52,9 ± 19,3	102	42/102 (41,1%)	UBT	Sim
Abdollahi et al., 2015	Irã	Caso-controle	106	6,4 ± 3,4	42	38/42 (90,47%)	Antígeno fecal	Sim
Amiri, 2015	Irã	Ensaio clínico	23	9,5 ± 4,7	23	10/23 (43,5%)	UBT	Sim

Continua

Tabela 2: Continuação

Autor e ano de publicação	Local do estudo	Tipo de estudo	n	Idade média (anos)	Pacientes com PTI	Pacientes com <i>H. pylori</i>	Método de diagnóstico de <i>H. pylori</i>	Relação entre <i>H. pylori</i> e PTI
Rocha et al., 2015	Brasil	Estudo prospectivo	95	45,9 ± 16,4	95	74/95 (77,89)	UBT	Sim
Hill e Tung, 2014	EUA	Relato de caso	1	54	1	1/1 (100%)	Sorologia	Sim
Noonavath et al., 2014	Índia	Caso-controle	36	29,1 ± 10,9	36	17/36 (47,2%)	Teste da urease	Sim
Rocha, Botelho e Rocha, 2014	Brasil	Relato de caso	1	55	1	1/1 (100%)	Teste da urease	Sim
Gan et al., 2013	Malásia	Coorte	50	50	50	11/50 (22%)	UBT	Não
Yujiri et al., 2011	Japão	Estudo prospectivo	15	52,53	15	15/15 (100%)	UBT	Sim
Altemimi et al., 2010	Reino Unido	Relato de caso	1	69	1	1/1 (100%)	Antígeno fecal	Sim
Ferrara, Capozzi, Russo, 2009	Itália	Estudo prospectivo	24	8,0 ± 0,28	24	8/24 (33,3%)	Antígeno fecal	Sim

EUA: Estados Unidos da América. UBT: *urea breath test* (teste respiratório da ureia).

Assim como os estudos sobre anemia ferropriva e *H. pylori*, houve o predomínio de estudos de origem asiática tratando sobre essa bactéria e PTI. Estudos prospectivos predominaram, no quesito desenho metodológico, para tratar dessa associação.

Um total de 683 pacientes foram analisados nos diferentes estudos e o tamanho amostral variou de 1 a 197 indivíduos. Dentre os pacientes incluídos nos estudos, 619 apresentaram diagnóstico de PTI e a prevalência de *H. pylori* foi de 38,9% entre eles. A média de idade dos pacientes variou de 6,4 a 69 anos, com predominância de indivíduos na faixa etária de 40 e 55 anos. De acordo com as diretrizes, essa faixa etária corresponde à média de idade dos adultos no momento do diagnóstico. O número reduzido de estudos com crianças pode ser explicado pelo fato de que 70%, daquelas acometidas pela PTI, apresentam a forma aguda e autolimitada da doença<sup>10</sup>.

O método predominante de diagnóstico não invasivo da infecção foi o teste respiratório da ureia, o qual é considerado padrão-ouro, devido à alta sensibilidade, especificidade e precisão. O método invasivo mais comum foi o teste da urease. Esse método costuma ser a primeira escolha, quando se obtém biópsias, por ser rápido, barato e fornecer os resultados em poucas horas. Apesar de depender da densidade bacteriana nas amostras, sua sensibilidade e especificidade são superiores a 90%<sup>13</sup>.

O diagnóstico de PTI normalmente é atribuído por exclusão, após descartar outras etiologias identificáveis. Em 1998, Gasbarrini et al.<sup>32</sup> relataram que oito, dos onze

pacientes positivos para *H. pylori*, tiveram sucesso na erradicação da bactéria. Nesses pacientes houve um aumento da contagem de plaquetas após 2 e 4 meses; em seis, destes oito pacientes, desapareceram os autoanticorpos contra plaquetas. Enquanto esse resultado não foi observado nem em pacientes *H. pylori* negativos, nem naqueles tratados, mas nos quais *H. pylori* não foi erradicada. Esse foi um dos primeiros relatos sugerindo uma ligação fisiopatológica entre PTI e infecção crônica por *H. pylori*.

Nas crianças, a história natural da PTI é diferente da observada nos adultos. Assim, os efeitos da erradicação de *H. pylori* na PTI infantil também podem ser diferentes. Abdollahi et al.<sup>33</sup> mostraram, através de um estudo de caso-controle no Irã, que crianças com PTI têm mais antígenos de *H. pylori*, do que o grupo controle saudável. Amiri<sup>34</sup> também acompanhou pacientes pediátricos iranianos, com púrpura trombocitopênica idiopática crônica (PTIc), com prevalência da infecção de 43,5%. Após a erradicação bem-sucedida nos pacientes infectados, houve um aumento da contagem de plaquetas.

Ferrara, Capozzi e Russo<sup>35</sup> investigaram o efeito da terapia de erradicação de *H. pylori* na trombocitopenia em uma população de 24 crianças. O micro-organismo foi detectado em 33,3% dos pacientes e a erradicação bacteriana foi bem-sucedida. Seis dos oito pacientes (75%) tiveram recuperação total da contagem de plaquetas durante o primeiro ano após o tratamento. Diferenças não significativas foram encontradas na contagem de plaquetas entre pacientes infectados

e não infectados antes da erradicação, embora diferenças tenham sido observadas após a terapia.

A principal hipótese em relação aos mecanismos pelos quais *H. pylori* pode induzir o desenvolvimento de PTI envolve a produção de anticorpos contra os componentes da bactéria, que reagem de maneira cruzada com as glicoproteínas da superfície das plaquetas. Também foi proposto que *H. pylori* se liga ao fator de von Willebrand, interagindo com glicoproteínas da superfície das plaquetas e induzindo a agregação plaquetária. Outra hipótese seria a modulação do sistema imunológico do hospedeiro, pela bactéria, provocando o surgimento de células B autorreativas. A complexidade do sistema imunológico humano, a variabilidade das cepas de *H. pylori* e a fisiopatologia ainda não bem definida da PTI são fatores que tornam as investigações dessas hipóteses ainda limitadas<sup>15,36</sup>.

Antígenos de *H. pylori* induzem uma resposta mediada pelas células T e B, o que resulta na produção de anticorpos específicos para *H. pylori* no hospedeiro. Um estudo de Rocha et al.<sup>37</sup> avaliou o efeito da erradicação de *H. pylori* na resposta plaquetária e identificaram o perfil sérico de citocinas associadas em 95 pacientes com PTIc. A remissão da PTIc foi observada em 17 (28,8%) dos 59 pacientes nos quais a bactéria foi erradicada. Essa melhoria foi associada a uma supressão mais eficiente da resposta Th1 e Th17, um aprimoramento do perfil de citocinas Th2 e a uma resposta mais pronunciada das células T reguladoras nos pacientes.

Yujiri et al.<sup>38</sup> avaliaram quinze pacientes adultos com PTI e infecção por *H. pylori*. Nesse estudo foi observada uma taxa de erradicação da bactéria em 13 (87%) dos 15 pacientes. Quatro meses após o tratamento, observaram um aumento na contagem de plaquetas em sete pacientes tratados com sucesso. O nível médio de fator de ativação de células B sérico nesses pacientes diminuiu após o tratamento. Esses achados sugerem que o fator de ativação de células B pode estar envolvido na patogênese da PTI associada à infecção.

Os tratamentos tradicionais da PTI usam agentes imunossupressores e terapia com imunoglobulina. Embora a base molecular para a associação entre PTI e infecção por *H. pylori* não tenha sido estabelecida, a detecção e erradicação são sugeridas como parte do tratamento da doença. Algumas recomendações reservam testes mais extensos para a infecção somente para pacientes que residem em regiões altamente endêmicas ou exibem sintomas além da trombocitopenia<sup>24</sup>.

No Brasil, de acordo com a IV Conferência de Consenso Brasileiro sobre Infecção por *Helicobacter pylori*, a PTI é uma das doenças extragástricas em que se recomenda o tratamento de erradicação da bactéria<sup>23</sup>.

Essas recomendações se baseiam em estudos como o de Noonavath et al.<sup>39</sup>, que acompanharam pacientes com PTIc positivos e negativos para *H. pylori* que receberam a terapia de erradicação e a terapia convencional da doença, respectivamente. Tanto a curto prazo, como no acompanhamento de 6 semanas e 3 meses, a erradicação e a terapia convencional alcançaram um aumento na contagem de plaquetas. No entanto, após 6 meses de seguimento, verificou-se que pacientes sem infecção que receberam terapia convencional tiveram uma queda na contagem de plaquetas perto do nível basal, enquanto em pacientes com erradicação houve um aumento sustentado nas contagens de plaquetas.

Em um estudo transversal, Sultan et al.<sup>40</sup> encontraram a infecção por *H. pylori* em 22 (11,1%) de 197 pacientes com PTI. Embora a prevalência tenha sido baixa, os pacientes se beneficiaram com a terapia de erradicação restaurando a contagem de plaquetas. Hwang et al.<sup>41</sup> evidenciaram que a contagem de plaquetas aumentou 2 e 6 meses após a erradicação no grupo de *H. pylori* positivo e erradicado do que aqueles no grupo de *H. pylori* positivo e não erradicado e nos grupos negativos de *H. pylori*. Além disso, a taxa de sucesso da terapia foi maior no grupo respondedor do que no grupo não respondedor.

Hill e Tung<sup>42</sup> relataram o caso de uma mulher de 54 anos com PTI, que havia sido tratada com prednisona por 15 anos. Com a detecção de *H. pylori* e subsequente erradicação houve resolução completa da trombocitopenia em 2 meses. A terapia com esteroides foi eliminada e, após 1 ano, a contagem de plaquetas permaneceu na faixa normal. Rocha, Botelho e Rocha<sup>43</sup> também relataram o caso de uma paciente de 55 anos diagnosticada com PTI. Como a terapia com corticosteroides era ineficaz, ela foi tratada para infecção por *H. pylori*. Quatro semanas após o tratamento, a contagem de plaquetas aumentou, acompanhada de melhora clínica dos sintomas. A paciente permaneceu em remissão quinze meses após o término da terapia, com uma contagem de plaquetas de  $178 \times 10^9/L$ .

Altemimi et al.<sup>44</sup> relataram o caso de uma mulher de 69 anos em que a investigação não revelou uma causa para a trombocitopenia, até que *H. pylori* foi testada e comprovada. A contagem de plaquetas melhorou após a erradicação, evitando tratamento com esteroides e imunoglobulinas. Nina García e Peredo Linares<sup>45</sup> apresentaram quatro relatos de caso de pacientes com PTI secundária à infecção por *H. pylori*. A erradicação forneceu um impacto positivo na contagem de plaquetas em todos os casos, durante ou no final do tratamento.

Barbosa et al.<sup>46</sup> realizaram uma coorte que consistia em 28 pacientes com PTIc no nordeste do Brasil, dos quais 22,0 (78,5%) eram positivos

para *H. pylori*. A terapia tripla padrão foi realizada em 15 pacientes e a taxa de erradicação da bactéria foi de 86,6% (13/15). Esses pacientes apresentaram taxas de recuperação de plaquetas relativamente baixas (31,4%) em resposta à terapia, essa resposta foi observada durante um ano.

Em contrapartida, Gan et al.<sup>47</sup> recrutaram 50 pacientes adultos com PTI e os indivíduos dessa amostra infectados por *H. pylori* foram tratados. A prevalência de infecção foi baixa (22%) e a erradicação da infecção não teve nenhum efeito sustentado na recuperação plaquetária.

Potencial viés de seleção de pacientes deve ser considerado ao interpretar os resultados desses estudos. Muitos pacientes tiveram duração relativamente longa da doença e foram tratados anteriormente. Influências genéticas também podem estar implícitas no desenvolvimento de trombocitopenia na infecção por *H. pylori*. A maioria das publicações são estudos clínicos com taxas

variáveis de resposta ao tratamento, potencialmente devido à biogeografia e subsequente variação genética da bactéria e/ou paciente.

## CONCLUSÃO

Através da revisão integrativa, foi possível tecer um compilado de características atribuídas à relação entre *H. pylori* e doenças hematológicas, demonstrando que a literatura publicada é substancial o suficiente para sugerir um vínculo associativo. O reconhecimento disso pelos consensos nacionais e internacionais e a inclusão como indicações para estudo e erradicação da bactéria, representa uma profunda mudança no paradigma do manejo dessas doenças hematológicas e um grande avanço para a ciência.

Estudos adicionais da elucidação dos mecanismos fisiopatológicos, considerando as diferenças genéticas e biogeográficas, poderão contribuir no que diz respeito ao diagnóstico e tratamento de pacientes com PTI e ADF.

## REFERÊNCIAS

- Kao CY, Sheu BS, Wu JJ. Helicobacter pylori infection: an overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. *Biomed J*. 2016;39(1):14-23.
- Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global prevalence of Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-9.
- Sjomina O, Pavlova J, Niv Y, Leja M. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2018;23(Suppl 1):e12514.
- Kayali S, Manfredi M, Gaiani F, Bianchi L, Bizzarri B, Leandro G, et al. Helicobacter pylori, transmission routes and recurrence of infection: state of the art. *Acta Biomed*. 2018;89(8-S):72-6.
- Burkitt MD, Duckworth CA, Williams JM, Pritchard DM. Helicobacter pylori-induced gastric pathology: insights from in vivo and ex vivo models. *Dis Model Mech*. 2017;10(2):89-104.
- Gravina AG, Zagari RM, De Musis C, Romano L, Loguercio C, Romano M. Helicobacter pylori and extragastric diseases: a review. *World J Gastroenterol*. 2018;24(29):3204-21.
- Kassebaum NJ; GBD 2013 Anemia Collaborators. The global burden of anemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016;30(2):247-308.
- World Health Organization. *Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control*. Geneva: WHO; 2017.
- Kayal L, Jayachandran S, Singh K. Idiopathic thrombocytopenic purpura. *Contemp Clin Dent*. 2014;5(3):410-4.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas de púrpura trombocitopênica idiopática*. Brasília (DF): CONITEC; 2019.
- Zendejdel A, Roham M. Biological evidence of the relationship between Helicobacter pylori and associated extragastric diseases. *J Cell Biochem*. 2019;120(8):12128-40.
- Hiroi S, Sugano K, Tanaka S, Kawakami K. Impact of health insurance coverage for Helicobacter pylori gastritis on the trends in eradication therapy in Japan: retrospective observational study and simulation study based on real-world data. *BMJ Open*. 2017;7(7):e015855.
- Makrithathis A, Hirschl AM, Mégraud F, Bessède E. Review: diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2019;24(Suppl. 1):e12641.
- Blecker U, Renders F, Lanciers S, Vandenplas Y. Syncope leading to the diagnosis of a Helicobacter pylori positive chronic active haemorrhagic gastritis. *Eur J Pediatr*. 1991;150(8):560-1.
- Pacifico L, Osborn JF, Tromba V, Romaggioli S, Bascetta S, Chiesa C. Helicobacter pylori infection and extragastric disorders in children: a critical update. *World J Gastroenterol*. 2014;20(6):1379-401.
- Queiroz DM, Harris PR, Sanderson IR, Windle HJ, Walker MM, Rocha AM, et al. Iron status and Helicobacter pylori infection in symptomatic children: an international multi-centered study. *PLoS One*. 2013;8(7):e68833.
- Lee SY, Song EY, Yun YM, Yoon SY, Cho YH, Kim SY, et al. Serum prohepcidin levels in Helicobacter pylori infected patients with iron deficiency anemia. *Korean J Intern Med*. 2010;25(2):195-200.
- Kato S, Osaki T, Kamiya S, Zhang XS, Blaser MJ. Helicobacter pylori sabA gene is associated with iron deficiency anemia in childhood and adolescence. *PLoS One*. 2017;12(8):e0184046.
- Hagymási K, Tulassay Z. Helicobacter pylori infection: new pathogenetic and clinical aspects. *World J Gastroenterol*. 2014;20(21):6386-99.

20. Darvishi M, Ziari K, Mohebbi H, Alizadeh K. Association between iron deficiency anemia and *Helicobacter pylori* infection among children under six years in Iran. *Acta Med Iran*. 2015;53(4):220-4.
21. Ferrara M, Capozzi L, Russo R. Influence of *Helicobacter pylori* infection associated with iron deficiency anaemia on growth in pre-adolescent children. *Hematology*. 2009;14(3):173-6.
22. Fagan RP, Dunaway CE, Bruden DL, Parkinson AJ, Gessner BD. Controlled, household-randomized, open-label trial of the effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on iron deficiency among children in rural Alaska: results at 40 months. *J Infect Dis*. 2009;199(5):652-60.
23. Coelho LGV, Marinho JR, Genta R, Ribeiro LT, Passos MCF, Zaterka S, et al. IVth Brazilian Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection. *Arq Gastroenterol*. 2018;55(2):97-121.
24. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30.
25. Monzón H, Forné M, Esteve M, Rosinach M, Loras C, Espinós JC, et al. *Helicobacter pylori* infection as a cause of iron deficiency anaemia of unknown origin. *World J Gastroenterol*. 2013;19(26):4166-71.
26. Xia W, Zhang X, Wang J, Sun C, Wu L. Survey of anaemia and *Helicobacter pylori* infection in adolescent girls in Suihua, China and enhancement of iron intervention effects by *H. pylori* eradication. *Br J Nutr*. 2012;108(2):357-62.
27. Malik R, Guleria K, Kaur I, Sikka M, Radhakrishnan G. Effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy in iron deficiency anaemia of pregnancy – a pilot study. *Indian J Med Res*. 2011;134(2):224-31.
28. Demerdash DME, Ibrahim H, Hassan DM, Moustafa H, Tawfik NM. *Helicobacter pylori* associated to unexplained or refractory iron deficiency anemia: an Egyptian single-center experience. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2018;40(3):219-25.
29. Tseng DS, Li D, Cholleti SM, Wei JC, Jodesty Y, Pham HV. Effect of *Helicobacter pylori* treatment on unexplained iron deficiency anemia. *Perm J*. 2019;23:18-195.
30. Hacibekiroglu T, Basturk A, Akinci S, Bakanay SM, Ulas T, Guney T, et al. Evaluation of serum levels of zinc, copper, and *Helicobacter pylori* IgG and IgA in iron deficiency anemia cases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(24):4835-40.
31. Sandström G, Rödger S, Kaijser B, Börjesson M. *Helicobacter pylori* antibodies and iron deficiency in female adolescents. *PLoS One*. 2014;9(11):e113059.
32. Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet*. 1998;352(9131):878.
33. Abdollahi A, Shoar S, Ghasemi S, Zohreh OY. Is *Helicobacter pylori* infection a risk factor for idiopathic thrombocytopenic purpura in children? *Ann Afr Med*. 2015;14(4):177-81.
34. Amiri M. Impact of *Helicobacter pylori* eradication therapy on platelet counts in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Glob J Health Sci*. 2015;8(7):35-40.
35. Ferrara M, Capozzi L, Russo R. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet count in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Hematology*. 2009;14(5):282-5.
36. Frydman GH, Davis N, Beck PL, Fox JG. *Helicobacter pylori* eradication in patients with immune thrombocytopenic purpura: a review and the role of biogeography. *Helicobacter*. 2015;20(4):239-51.
37. Rocha AM, Souza C, Melo FF, Clementino NC, Marino MC, Rocha GA, et al. Cytokine profile of patients with chronic immune thrombocytopenia affects platelet count recovery after *Helicobacter pylori* eradication. *Br J Haematol*. 2015;168(3):421-8.
38. Yujiri T, Tanaka Y, Tanaka M, Takahashi T, Tanizawa Y. Alteration in serum B cell-activating factor levels in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura after *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Br J Haematol*. 2011;152(4):496-8.
39. Noonavath RN, Lakshmi CP, Dutta TK, Kate V. *Helicobacter pylori* eradication in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *World J Gastroenterol*. 2014;20(22):6918-23.
40. Sultan S, Irfan SM, Kaker J, Hasan M. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication as an upfront treatment of secondary immune thrombocytopenia: an experience from Pakistan. *Med J Malaysia*. 2016;71(2):53-6.
41. Hwang JJ, Lee DH, Yoon H, Shin CM, Park YS, Kim N. The effects of *Helicobacter pylori* eradication therapy for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Gut Liver*. 2016;10(3):356-61.
42. Hill LJ, Tung EE. From prednisone to *pylori*: a case of *Helicobacter pylori*-induced chronic immune thrombocytopenia. *BMJ Case Rep*. 2014;2014:bcr2014205786.
43. Rocha AM, Botelho LFB, Rocha DM. Improvement of thrombocytopenia after treatment for *Helicobacter pylori* in a patient with immunologic thrombocytopenic purpura. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2014;36(2):162-4.
44. Altemimi H, Brown J, Low KE, Al-Juboori S, Coates P. H. *pylori*-induced thrombocytopenia in a Caucasian female: a case report. *BMJ Case Rep*. 2010;2010:bcr0120102611.
45. Nina García NM, Peredo Linares G. Púrpura trombocitopénica inmune secundaria a infección por *Helicobacter pylori*. *Gac Med Bol*. 2018;41(2):37-42.
46. Barbosa AMC, Ribeiro RA, Silva CÍSM, Cruz FWS, Azevedo OGR, Pitombeira MHS, et al. Platelet count response to *Helicobacter pylori* eradication for idiopathic thrombocytopenic purpura in northeastern Brazil. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2018;40(1):12-7.
47. Gan GG, Norfaizal AL, Bee PC, Chin EF, Habibah AH, Goh KL. *Helicobacter pylori* infection in chronic immune thrombocytopenic purpura patients in Malaysia. *Med J Malaysia*. 2013;68(3):231-3.

Recebido: 09 jul, 2021

Aceito: 17 jan, 2022