

Associação entre a infecção pelo *Helicobacter pylori* e o risco de desenvolvimento da doença arterial coronariana: uma revisão de escopo

Association between *Helicobacter pylori* infection and the risk of developing coronary artery disease: a scoping review

Asociación entre la infección por *Helicobacter pylori* y el riesgo de desarrollar enfermedad arterial coronaria: una revisión de alcance

Recebido: 06/01/2023 | Revisado: 16/01/2023 | Aceitado: 17/01/2023 | Publicado: 20/01/2023

Trinnye Luizze Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5537-7492>

Faculdade de Enfermagem e de Medicina Nova Esperança de Mossoró, Brasil

E-mail: santosluizze@gmail.com

Walquiria da Silva Pedra Parreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4814-9798>

Centro Universitário de Valença, Brasil

E-mail: walquiapparreira@gmail.com

Ricardo Ferreira Roman

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9737-2403>

Universidade Federal do Paraná, Brasil

E-mail: rickii3731@gmail.com

Gustavo Brustollin

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4847-5211>

Universidade do Oeste de Santa Catarina, Brasil

E-mail: gustavobrustollin32@gmail.com

Carlos Eduardo Martins Alves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2468-3788>

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Brasil

E-mail: cadualves589@gmail.com

Ruanner Ronann Marques Durães

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7028-2571>

Faculdade Presidente Antônio Carlos, Brasil

E-mail: RuannerRonann@hotmail.com

Ariane Matoso da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3827-7753>

Faculdade de Medicina de Marília, Brasil

E-mail: arianematoso.med@gmail.com

Lucas França Belfort Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7671-1824>

Universidade Federal do Maranhão, Brasil

E-mail: lucasbelfort@live.com

Maiko Rodrigo Fetzer

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8957-841X>

Universidad Privada del Este, Paraguai

E-mail: maikorf@hotmail.com

Luciano da Silva Alves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9937-9222>

Escola Superior de Ciências da Saúde, Brasil

E-mail: luciano.escs@gmail.com

Resumo

A infecção por *Helicobacter Pylori* (HP) afeta bilhões de pessoas ao redor do mundo, sendo essa bactéria considerada o agente infeccioso mais prevalente nos seres humanos. Nos últimos anos, a literatura tem evidenciado uma possível associação entre essa infecção e o desenvolvimento de doença arterial coronariana (DAC), uma vez que ambas condições são consideradas doenças crônicas, compartilhando entre si de eventos fisiopatológicos semelhantes. O presente estudo objetiva avaliar a associação entre a infecção por HP e o risco de desenvolvimento de DAC. Para essa Revisão de Escopo, realizada através das plataformas PubMed e Cochrane Library entre 2022 e 2012, os descritores eleitos foram “*Helicobacter Pylori*”, “Coronary Disease” e “Heart”, associados ao operador exclusivamente ao

booleano "AND". Os critérios de inclusão consistiram 1) ensaios clínicos, testes controlados e aleatórios, revisões e meta análises, 2) trabalhos acerca da associação entre DAC e HP, 3) estudos que avaliaram a extensão dos danos cardiovasculares em decorrência da infecção por HP e 4) artigos escritos em língua portuguesa, japonesa, inglesa ou em espanhol. Os critérios de exclusão incluíram inadequações ao tema, relatos de casos e estudos com animais, além de textos fora do limite temporal. As evidências encontradas sugeriram que os principais efeitos adversos cardiovasculares relacionados à infecção por HP estavam associados à DAC, a aterosclerose, a hipertensão arterial sistêmica e ao infarto agudo do miocárdio. Métodos de rastreio, avaliações intervencionistas e indicações para a utilização de marcadores laboratoriais, assim como mais análises clínicas acerca dessa interação ainda permanecem como tópicos a serem melhor elucidados.

Palavras-chave: *Helicobacter pylori*; Doença cardíaca coronária; Coração.

Abstract

Helicobacter Pylori (HP) infection affects billions of people around the world, and this bacterium is considered the most prevalent infectious agent in humans. In recent years, the literature has shown a possible association between this infection and the development of coronary artery disease (CAD), since both conditions are considered chronic diseases, sharing similar pathophysiological events. The present study aims to evaluate the association between HP infection and the risk of developing CAD. For this Scoping Review, carried out through the PubMed and Cochrane Library platforms between 2022 and 2012, the chosen descriptors were "*Helicobacter Pylori*", "Coronary Disease" and "Heart", associated exclusively with the Boolean operator "AND". Inclusion criteria consisted of 1) clinical trials, controlled and randomized tests, reviews and meta-analyses, 2) studies on the association between CAD and PH, 3) studies that evaluated the extent of cardiovascular damage due to PH infection and 4) articles written in Portuguese, Japanese, English or Spanish. Exclusion criteria included inadequacies to the theme, case reports and studies with animals, in addition to texts outside the time limit. The evidence found suggested that the main cardiovascular adverse effects related to HP infection were associated with CAD, atherosclerosis, systemic arterial hypertension and acute myocardial infarction. Screening methods, interventional evaluations and indications for the use of laboratory markers, as well as further clinical analysis of this interaction, remain topics to be better elucidated.

Keywords: *Helicobacter pylori*; Coronary disease; Heart.

Resumen

La infección por *Helicobacter Pylori* (HP) afecta a miles de millones de personas en todo el mundo, y esta bacteria se considera el agente infeccioso más frecuente en los seres humanos. En los últimos años, la literatura ha mostrado una posible asociación entre esta infección y el desarrollo de enfermedad arterial coronaria (EAC), ya que ambas condiciones se consideran enfermedades crónicas, compartiendo eventos fisiopatológicos similares. El presente estudio tiene como objetivo evaluar la asociación entre la infección por HP y el riesgo de desarrollar EAC. Para este Scope Review, realizado a través de las plataformas PubMed y Cochrane Library entre 2022 y 2012, los descriptores elegidos fueron "*Helicobacter Pylori*", "Coronary Disease" y "Heart", asociados exclusivamente al operador booleano 'Y'. Los criterios de inclusión consistieron en 1) ensayos clínicos, pruebas controladas y aleatorias, revisiones y metanálisis, 2) estudios sobre la asociación entre CAD y HP, 3) estudios que evaluaron la extensión del daño cardiovascular debido a la infección por HP y 4) artículos escritos en portugués, japonés, inglés o español. Los criterios de exclusión incluyeron insuficiencias en el tema, relatos de casos y estudios con animales, además de textos fuera del límite de tiempo. La evidencia encontrada sugiere que los principales efectos adversos cardiovasculares relacionados con la infección por HP estaban asociados a EAC, aterosclerosis, hipertensión arterial sistémica e infarto agudo de miocardio. Los métodos de detección, las evaluaciones de intervención y las indicaciones para el uso de marcadores de laboratorio, así como un mayor análisis clínico de esta interacción, siguen siendo temas que deben dilucidar mejor.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*; Enfermedad coronaria; Corazón.

1. Introdução

A bactéria *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) é um microrganismo gram-negativo, aerófilo, em forma de hélice e flagelado, que geralmente coloniza a mucosa gástrica e duodenal (Tali, et al., 2022). De acordo com as estatísticas mais recentes relacionadas a esse tema, esse patógeno infecta cerca de 4,4 bilhões de pessoas em todo o mundo, sendo considerado o agente de infecção crônica mais comum nos seres humanos (Keikha & Karbalaeei, 2022). Outras evidências científicas sugerem que a *H. Pylori* (HP) está presente na microbiota intestinal de mais da metade da população humana (Jiang, et al., 2017).

Em relação ao continente americano, os estudos apontam que a prevalência dessa infecção no Brasil é de aproximadamente 60% (Teixeira, et al., 2016), atingindo um valor de 40% nos Estados Unidos da América (Riad, 2021). A literatura também indica que a prevalência de HP é maior em homens do que em mulheres, assim como negros não hispânicos e

hispânicos são mais propensos à infecção, quando comparados à população caucasiana (Jamkhande, et al., 2016). A maioria dos indivíduos portadores desse patógeno permanecem assintomáticos, de forma que apenas 10% evoluem para quadros dispépticos ou que possam ser considerados clinicamente mais graves (Chmiela, et al., 2015).

De forma geral, a incidência de *H. Pylori* é maior nos países em desenvolvimento (Rahmani, et al., 2018). Em parte, isso se deve à história natural de transmissão dessa doença, que é vinculada às condições ambientais insalubres, presença de baixo nível socioeconômico, além da existência de comunidades primoinfectadas e não rastreadas pelos indicadores epidemiológicos, que contribuem para a subnotificação dos dados em saúde (Chung, et al., 2021). Tais aspectos predispõem a maior transmissibilidade por via fecal-oral ou oral-oral, através da água e dos alimentos, ou por via zoonótica (Jamkhande, et al., 2016). Em grande parte das vezes a infecção por HP ocorre ainda na infância, e se não tratada de forma eficaz, pode persistir por toda a vida (Rogha, et al., 2012).

Sabidamente, a lesão na mucosa do trato gastrointestinal relacionada a HP pode promover, ainda que na minoria dos indivíduos infectados, quadros de dispepsia, úlcera gastroduodenal, gastrite crônica, adenocarcinoma e linfoma gástrico (MALT) (Riad, M., 2021). Entretanto, nos últimos anos, as evidências têm apontado uma possível relação entre a infecção por *H. Pylori* e o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV's), sobretudo no que tange a doença arterial coronariana (DAC) (Chung, et al., 2021). Como via final dos processos inflamatórios sustentados, as DCVs e a infecção por HP são consideradas doenças crônicas que sugestivamente podem estar correlacionadas, uma vez que compartilham de eventos patogênicos em comum, além de possuírem um aumento de incidência com o avanço da idade (Matusiak, et al., 2016).

No mundo ocidental, as doenças cardiovasculares representam a principal causa de óbito e de internação hospitalar, e por isso impactam significativamente na logística e na distribuição de recursos para os sistemas de saúde (Chung, et al., 2021). Estima-se que, anualmente, 630.000 pessoas morram por DAC nos EUA (Tali, et al., 2022), sendo essa condição também responsável por um ataque cardíaco a cada vinte segundos (Rahmani, et al., 2017). Corroborando com esse cenário de intensa morbimortalidade, muitos pacientes cursam por décadas com a forma assintomática da doença coronariana, cuja primeira apresentação clínica pode ser a morte súbita cardíaca ou o infarto agudo do miocárdio (IAM) (Rogha, et al., 2012).

Da mesma forma que hipertensão arterial sistêmica (HAS), a obesidade, as dislipidemias e o tabagismo representam fatores de risco (FR's) tradicionais que aumentam a susceptibilidade para a DAC, os estudos também apontam o papel que as infecções crônicas exercem para o surgimento de eventos cardiovasculares (Tong, et al., 2022). Ainda assim, a literatura científica estabelece a necessidade de maiores investigações acerca da relação entre as coronariopatias e a existência de infecção prévia por HP, sendo imprescindível a busca por mais esclarecimentos no que concerne a esse tema.

Compreendida a relevância desse cenário, sobretudo no que tange à ausência de consenso em relação à extensão da disfunção cardiovascular a partir da infecção por HP, o presente estudo tem por objetivo avaliar a associação entre a infecção por HP e o risco de desenvolvimento da doença arterial coronariana.

2. Metodologia

Trata-se de uma Revisão de Escopo de literatura. Destaca-se que a revisão em questão se construiu por um processo fragmentado em etapas, sendo estas: definição de pesquisadores interessados; elaboração e registro do protocolo; delimitação e ajuste do objetivo e as questões de pesquisa; definição e ajuste dos critérios de inclusão e exclusão com os objetivos e questões norteadoras de pesquisa; descrição do método planejado para a busca e seleção de evidências; busca das evidências em 03 (três) etapas; seleção dos estudos em 03 (três) etapas; extração das evidências encontradas, após a análise dos estudos; e mapeamento e resumo das evidências.

A questão norteadora do estudo foi: “de que modo a infecção por *H. Pylori* se associa com o risco de desenvolvimento

da doença arterial coronariana?". Nesse estudo, utilizou-se a estratégia PEO para delimitar a revisão de escopo, sendo este um acrônimo representado no presente estudo como: P) pacientes investigados para o H. Pylori; E) exposição - presença de infecção e de soropositividade para o H. Pylori; O) desfecho - desenvolvimento de coronariopatia. O levantamento bibliográfico foi realizado de forma online, desenvolvido entre os meses de setembro a dezembro de 2021, por meio das bases U.S. National Library of Medicine National Institute of Health (PubMed) e Cochrane Library. Os descritores obtidos nas ferramentas Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH) foram: "Helicobacter Pylori", "Coronary Disease" e "Heart", associados exclusivamente ao operador booleano "AND".

Os critérios de inclusão consistiram em i) meta análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e controlados, coortes, estudos de caso controle e transversais, revisões de escopo e revisões narrativas; ii) trabalhos que abordassem a relação entre a doença arterial coronariana e a infecção pelo H. Pylori, iii) estudos que avaliaram os danos cardiovasculares em decorrência da infecção por H. Pylori, e iv) artigos escritos em língua portuguesa, japonesa, inglesa ou em espanhol.

Os critérios de exclusão consistiram em artigos fora do limite temporal estabelecido (entre 2012 e 2022), relatos de casos, estudos com animais, bem como artigos que não avaliaram a indução ou o risco de desenvolvimento da doença arterial coronariana a partir do H. Pylori. Artigos que avaliaram a presença de outras etiologias infecciosas, ou efeitos sistêmicos exclusivamente extra cardiovasculares também foram excluídos.

Além disso, incluiu-se para a constituição dessa Revisão Escopo a presença de um artigo específico, utilizado com a finalidade de detalhamento dos dados estatísticos, datado de 2022 (Keikha & Karbalaei., 2022), disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0882401022003333>. Também com a justificativa de corroborar com as evidências epidemiológicas, incluiu-se um artigo datado de 2016, com referência (Teixeira et al., 2016), disponível em: <http://periodicos.pucminas.br/index.php/percursoacademico/article/view/15473>. Outra referência inclusa e anexada ao total de artigos selecionados correspondeu a uma citação da própria revista em questão, corroborando para os achados dentro da perspectiva cardiovascular (Mendes, et al., 2022), disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/25514>.

Por meio do software Rayyan, utilizado para a seleção, realizou-se a remoção das duplicatas entre as bases de dados elegíveis. Dois membros da equipe realizaram a busca e o julgamento dos trabalhos foi realizado em dois computadores com endereços de protocolo de internet diferentes, utilizando os mesmos descritores e filtros. Em caso de discrepância entre os resultados, um terceiro pesquisador auxiliou na elaboração da busca, minimizando a probabilidade de ocorrência de vieses. Foram elencados ao todo 285 artigos.

Os títulos e resumos dos artigos foram lidos e analisados quanto à consistência metodológica e à adequação ao recorte temático de associação entre a infecção por H. Pylori e o risco de desenvolvimento da doença arterial coronariana. Ainda na metodologia, foi adicionado e referenciado (tanto ao longo do texto, como no final, na lista de referências), o principal autor responsável pelo suporte metodológico para a presente Revisão de Escopo. No caso, determinou-se que o autor foi (Tali, et al., 2022).

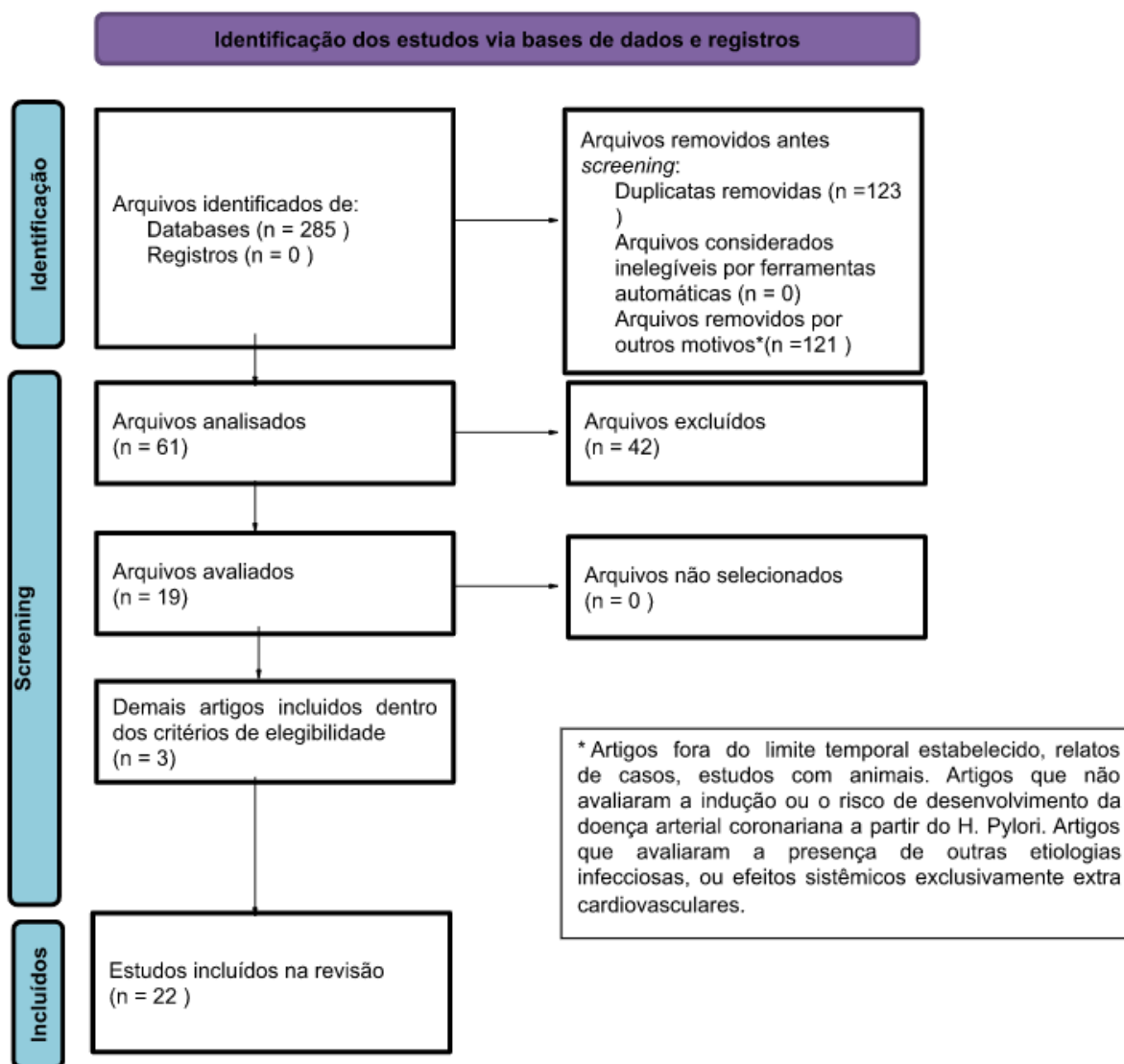
3. Resultados e Discussão

Limitando-se o tempo de publicação para a última década e após excluir o material com duplicatas, 61 artigos foram obtidos para leitura na íntegra, sendo 53 artigos referentes ao PubMed e 8 artigos provenientes da plataforma Cochrane Library. Ao avaliar o material que não contemplou a temática e a perspectiva proposta pelo estudo, foram excluídos 42 artigos.

Considerando os critérios de exclusão, e após uma leitura minuciosa dos resumos e dos textos selecionados, 22 artigos foram elencados para compor a amostra da presente revisão, conforme a Figura 1. Ao todo, 19 artigos selecionados são oriundos

da plataforma PubMed, além das 3 referências que foram adicionadas ao quantitativo final (Keikha & Karbalaei, 2022; Mendes, et al., 2022; Teixeira, et al., 2016).

Figura 1 - Diagrama de fluxo dos resultados da pesquisa de literatura com base na declaração do PRISMA.



Fonte: Autores (2023).

No tocante ao idioma, os artigos gerados estavam predominantemente em língua inglesa, havendo apenas um texto proveniente da literatura japonesa e um texto escrito em português. Os achados foram agrupados em três categorias, denominadas de i) História natural da doença cardiovascular, disfunção endotelial e formação de placas ateroscleróticas, ii) Associação entre a infecção pelo HP e a doença coronariana, indução dislipidêmica e marcadores sorológicos e iii) Risco de trombose e doença cardiovascular isquêmica.

3.1 História natural da doença cardiovascular, disfunção endotelial e formação de placas ateroscleróticas

A doença arterial coronariana (DAC), também denominada de doença cardíaca isquêmica (DCI) ou doença aterosclerótica cardiovascular, desenvolve-se de forma subjacente ao estreitamento do lúmen das artérias coronárias, cuja função principal é o fornecimento de oxigênio ao músculo cardíaco (Rogha, et al., 2012). Na maioria das vezes, a DAC resulta de

décadas de acúmulo de placas ateroscleróticas, que gradativamente reduzem o fluxo sanguíneo para determinada área do coração (Kozryieva, et al., 2016). Ainda que inicialmente assintomática, a doença coronariana, com o avançar dos anos, pode evoluir com formas clínicas heterogêneas, incluindo a angina estável ou instável, a morte súbita cardíaca e o infarto agudo do miocárdio (IAM) (Mendes, et al., 2022).

A disfunção endotelial comum as doenças cardiovasculares se desenvolvem a partir do acúmulo de lipoproteína LDL-c e de colesterol no lúmen dos vasos sanguíneos (Wang, et al., 2022). Ao promoverem alterações estruturais e conformacionais no endotélio vascular, as moléculas desses ésteres são oxidadas por radicais livres e expostas à ação macrofágica. Concomitantemente, as células do músculo liso se proliferam e migram da túnica média para a camada íntima (Riad., 2021). Esse processo representa uma via crucial, uma vez que permite que as células espumosas, envoltas entre macrófagos e citocinas, sejam recobertas pelo próprio tecido endotelial. Ao se cronificar, essa cascata de eventos bioquímicos tende a formar estrias lipídicas potencialmente fibróticas a longo prazo (Chmiela, et al., 2015).

A formação de placas ateroscleróticas no lúmen das artérias decorre de alterações do metabolismo lipídico e de reações imunes anormais (Jamkhande, et al., 2016). Na maioria das vezes, a presença da aterotrombose estável se relaciona a um menor risco de ruptura de placas, e por isso não se associa diretamente aos eventos cardiovasculares fatais ou com desfecho adverso (Tali, et al., 2022). Contudo, placas instáveis, sobretudo quando revestidas por cápsula fibrosa de intensa inflamação, estão mais propensas à ruptura, aumentando, portanto, a vulnerabilidade do coração a eventos isquêmicos e letais (Wang, et al., 2022).

Por promover o estreitamento e o enrijecimento dos vasos sanguíneos, a aterosclerose também predispõe à hipertensão arterial sistêmica (HAS), geralmente encontrada como um achado assintomático e subclínico em indivíduos coronariopatas (Sun, et al., 2016). Em suma, tal qual a HAS, a presença de infecções, dislipidemias, diabetes, obesidade, sedentarismo e estresse representam os principais fatores de risco (FR's) modificáveis e associados à DCV e DAC. Dentre os principais FR's não modificáveis, inclui-se o envelhecimento, o sexo masculino, a menopausa e a história familiar preditiva de DCV (Chmiela, et al., 2015).

3.2 Associação entre a infecção pelo HP e a doença coronariana, indução dislipidêmica e marcadores sorológicos

Riad e colaboradores sugeriram que a infecção por *H. Pylori* pode atuar como um fator de risco predisponente ao surgimento da doença cardiovascular. Nessa revisão, a presença de cepas de HP (CagA) positivas estavam associadas à maior virulência e indução de aterosclerose. As principais evidências relacionadas a esse estudo indicam que indivíduos portadores de anticorpos anti - CagA podem apresentar maior risco para o desenvolvimento de DCV e DAC (Riad, 2021).

A avaliação de Jiang e coautores, por sua vez, também indicou que a infecção por *H.Pylori* predispõe ao surgimento de coronariopatias. Esse estudo prospectivo sugeriu que, para um período observacional < 5 anos, a possibilidade de desfechos fatais e não fatais a partir de eventos cardiovasculares em pacientes portadores de HP apresentou um (RR = 1,15), considerando (95% IC = 1,00-1,32). Pacientes acompanhados por mais de 10 anos, ao serem avaliados para desfechos equivalentes, apresentaram (RR = 1,04), para (95% IC = 0,87-1,24). Tais achados, por conseguinte, apontam indícios de que a magnitude da DAC associada a HP é maior para intervalos de tempo com curto prazo de seguimento (Jiang, et al., 2017).

Tali e colaboradores comprovaram mediante a angiografia de cateterismo cardíaco que de 62 pacientes avaliados com DCC grave (portadores de estenose coronária $\geq 75\%$), 30 apresentaram anticorpos anti - *H.Pyori* Igg positivo, demonstrando assim uma franca relação entre as DCV's e os processos infecciosos (Tali, et al., 2022). Do mesmo modo que (Matusiak, et al., 2016), (Sun, et al., 2016) e (Tong, et al., 2022), esse estudo também corrobora que a presença do DNA de HP em placas ateroscleróticas representa um achado patognomônico e possivelmente preditor de risco cardiovascular.

As evidências científicas sinalizam que o real efeito da infecção por HP na doença arterial coronariana possa ser

mascarado ao longo do tempo, uma vez que com o avançar dos anos, os pacientes observados através dos ensaios clínicos tendem a desenvolver outros fatores de risco, em grande parte das vezes sinérgicos a comorbidades que também contribuem de forma significativa para o aumento do risco cardiovascular global (Lin, et al., 2015). Mesmo sendo considerada uma hipótese plausível, essa consideração possui uma difícil predição estatística, que se comprova devido à heterogeneidade das avaliações realizadas pelos ensaios clínicos (Rogha, et al., 2012).

Apesar de uma vasta gama de estudos na literatura apontarem a possível relação entre a DCC e a infecção prévia por HP, alguns estudos não são capazes de documentar uma forte compatibilidade nessa interação, conforme preconizado por (Lin, et al., 2015). Rogha e coautores por sua vez, em suas análises realizadas através da coronariografia de cateterismo cardíaco, sugerem que embora a infecção por *H. Pylori* CagA positiva possa desempenhar um papel determinante para a indução de doença cardiovascular, essa condição não se associa ao risco de progressão e de gravidade da aterosclerose (Rogha, et al., 2012).

Embora existam fortes evidências acerca da necessidade de rastreamento de HP em pacientes coronariopatas, principalmente como método de estratificação de risco e de avaliação de potenciais complicações clínicas, ainda não existe consenso ou recomendação formal que justifique a aplicação prática de protocolos como esse (Tali, et al., 2022). Da mesma forma, a erradicação da HP parece não interferir a longo prazo nos desfechos cardiovasculares que indivíduos previamente coronariopatas podem apresentar, uma vez que a relação entre essa infecção e a DAC é sugestivamente mais forte a curto prazo, como marcador inicial de disfunção endotelial (Chung, et al., 2021).

Como já mencionado anteriormente, o processo de infecção promovido pela *H. Pylori* é capaz de desregular os mecanismos cardioprotetores, induzindo a formação de dislipidemias por hiperincinética inflamatória. Uma das hipóteses mais aceitas que justificam esse conceito sugere que a HP induz o aumento de endotelina plasmática, permitindo a oxidação do LDL-c no sangue (Tali, et al., 2022). Wang e coautores, por sua vez, sustentam em suas análises que esse processo, ao interromper a diástole endotelial, também altera a perfusão de óxido nítrico, afetando consequentemente a permeabilidade vascular das artérias coronárias, acelerando o desenvolvimento de DCVs (Wang, Du & Li., 2022)

Encontra-se uma associação frequente entre o desenvolvimento de dislipidemias e de risco de DAC a partir da infecção por HP. (Jamkhande, et al., 2016), ao considerarem essa interação, justificam que o risco de coronariopatias é subjacente a desregulação imunológica, estimulada por cepas de HP produtoras de citotoxina vacuolizante A (VacA) e de citotoxina relacionada ao agente A (CagA). As evidências científicas demonstram que essa última representante, além de ser considerada mais virulenta, pode promover a impregnação difusa de colesterol no lúmen arterial (Chmiela, et al., 2015).

Chmiela e colaboradores, ao discutirem sobre a lipogênese induzida pelo HP como fator de risco cardiovascular, alertam que a presença desta infecção bacteriana tende a propiciar o aumento das concentrações séricas de LDL, de colesterol e de triglicerídeos, com redução concomitante dos níveis ideais de HDL, achado que corrobora para o processo de aterogênese associado à DAC. Esses autores também indicam que a interação frequente entre os padrões moleculares associados à patógenos (PAMPs) e os padrões moleculares associados a danos (DAMPs) regula os mecanismos imunes inatos. Quando estimulados a longo prazo, esse mecanismo representa uma das principais vias associadas aos desfechos cardiovasculares adversos e decorrentes da exposição a infecções (Chmiela, et al., 2015).

Em relação aos marcadores séricos que possivelmente poderiam atuar na predição de risco a partir da interação entre infecção por HP e DCV, o estudo transversal de Figura e coautores demonstrou que os níveis circulantes de BNP (peptídeo natriurético do tipo B), considerado um marcador de disfunção miocárdica, e de IL-6, ambos medidos em pg/mL, estavam aumentados em pacientes anti-CagA positivos, quando comparados aos indivíduos não infectados por HP. As evidências desse estudo apontaram que portadores de DAC e HP apresentaram valores séricos de BNP e IL-6 de respectivamente 781 pg/mL e 37,7 pg/mL, enquanto que portadores de DAC não infectados por HP apresentaram valores de 325 pg/mL e 7,7 pg/mL,

considerando os mesmos parâmetros. Os indícios dessa avaliação também sugeriram que pacientes coronariopatas anti-CagA negativos detiveram menores valores de BNP (Figura, et al., 2014).

De acordo com Chmiela e coautores, pacientes infectados por HP possuem maiores níveis sorológicos de radicais livres e de agentes oxidativos, como a homocisteína, a interleucina-1 (IL-1), a interleucina-6 (IL-6), proteína C reativa (PCR), além do fator de necrose tumoral- α (TNF- α) (Chmiela, et al., 2015). Esse estudo também revelou, assim como a análise de (Jamkhande, et al., 2016) que esses indivíduos também possuem níveis mais elevados de plasminogênio e de fibrinogênio, sugerindo maior susceptibilidade para o desenvolvimento de doença coronariana.

A associação entre DCV e HP a partir de análises laboratoriais também esteve presente no estudo de Rahmani e colaboradores. Nesse estudo, evidenciou-se que a presença de proteína C reativa nas placas de aterosclerose nos pacientes que seriam submetidos a revascularização miocárdica esteve associada à soropositividade para HP em 29,5% dos indivíduos avaliados nesta análise. Evidências sorológicas que incluíram o aumento de citocinas e de quimiocinas pró - inflamatórias foram encontradas em 53,3% desses pacientes (Rahmani, et al., 2018).

Wang e coautores, por sua vez, apontaram que a infecção por H. Pylori poderia promover o aumento dos níveis séricos de Hsp60, considerado um marcador expresso no tecido cardiovascular e intrinsecamente associado à formação de auto-antígenos após exposição de anticorpos oriundos de infecções crônicas. Nesse estudo, os autores consideraram que a formação dessa proteína decorre de um processo de necrose por resposta imune cruzada, aumentando o risco para o desenvolvimento de DAC e de DCC (Wang, et al., 2022).

3.3 Risco de trombose e doença cardiovascular isquêmica

Os mecanismos fisiopatológicos que sustentam a relação entre a infecção por HP e o risco de trombose indicam que a presença de cepas CagA positivas podem ativar a proliferação de enzimas como a COX-1 e a COX-2 no endotélio dos vasos sanguíneos, predispondo a formação de prostaglandinas e de tromboxano A2 (TXA2), agentes considerados como fortes indutores de aglomeração plaquetária, e que eventualmente podem predispor a formação de um estado pró inflamatório por hipercoagulação (Rahmani, et al., 2018).

Outras evidências que sugerem a relação entre a doença cardiovascular isquêmica e a infecção prévia por HP também se encontram presentes na meta-análise de Rahmani e colaboradores. Esse estudo sugeriu que pacientes portadores de HP possuem maior susceptibilidade a eventos como o infarto agudo do miocárdio (IAM), sendo a razão de risco duas vezes maior do que em pessoas sem HP (Rhamani, et al., 2017). Assim como essa meta-análise, os achados de (Jamkhande, et al., 2016) também apontam para relação entre doença cardíaca isquêmica e infecção por HP, sobretudo ao considerar que esse patógeno promove a desregulação de mecanismos cardioprotetores, aumentando assim as chances de coronariopatias e de isquemia cardíaca.

A angioplastia coronária transluminal percutânea (ACTP) com stent foi considerada como um importante método de avaliação nos pacientes coronariopatas portadores de HP. No estudo de Chmiela e coautores, essa técnica, ao ser indicada após a erradicação de HP, esteve associada a menores níveis de séricos de TNF- α , IL-1 β e IL-8, promovendo maior expansão da luz arterial, comparativamente aos pacientes que realizaram ACTP sem terapia de erradicação. Ainda sim, esse método não foi capaz de gerar redução sérica dos níveis de lipídios plasmáticos, homocisteína e fatores de coagulação (Chmiela, et al., 2015).

Ainda não existem diretrizes claras que indicam a erradicação da HP como forma de prevenção para eventos cardíacos isquêmicos. Contudo, algumas coortes, como a análise feita por Hughes, indicam uma possível relação entre a soropositividade para HP e o maior risco de DCV isquêmica. Através de uma análise temporal realizada nos Estados Unidos da América, esse estudo indicou que o declínio de ataques cardíacos poderia estar relacionado com a redução da incidência de úlceras duodenais

associadas à presença de HP (Hughes, 2014).

4. Conclusão

Com base nos aspectos discutidos no estudo, destaca-se a importância da compreensão acerca da associação entre a infecção por HP e o risco de desenvolvimento de doença arterial coronariana, tendo em vista a intensa prevalência de ambas condições. Apesar da literatura sugerir que essa relação possui evidências claras e sustentadas, inúmeros estudos ainda apontam que tal interação não possui um vínculo preditivo forte o suficiente para a determinação de desfechos cardiovasculares.

Os estudos analisados que sugerem relação direta entre DCV e HP apontam a doença arterial coronariana, o infarto agudo do miocárdio, a hipertensão e a insuficiência cardíaca como principais efeitos adversos ocasionados por consequência dessa infecção. Especificamente, a aterosclerose é também relatada como um desfecho bastante prevalente. As principais limitações que compõem esse estudo remetem ao curto período de seguimento dos pacientes incluídos na amostra desta revisão, bem como a heterogeneidade das recomendações para grupos populacionais com formas de acompanhamento e desfechos distintos. Em decorrência disso, optou-se pela realização dessa revisão de escopo, com a finalidade de abarcar o maior número possível de eventos nas populações avaliadas. Não obstante, foi possível constatar também uma escassez de dados no que tange a eficiência da erradicação da HP para o desenvolvimento e desfecho das doenças cardiovasculares. Os achados relacionados ao risco a longo prazo de complicações cardíacas também apresentaram falta de cegamento, além de definições a serem melhor esclarecidas.

Como sugestões para próximos trabalhos acerca do tema, propomos a avaliação de pacientes por um maior período, a partir da realização de cegamentos em pacientes portadores de HP e analisados para o desenvolvimento de DCV. Não obstante, também é imprescindível que haja uma maior inclusão de populações em trabalhos vindouros, principalmente oriundos de países em desenvolvimento.

Em relação às perspectivas futuras, espera-se que mais ensaios sobre a relação entre a infecção por *H. Pylori* e o risco de coronariopatias sejam desenvolvidos, a fim de se estabelecer uma relação mais precisa entre razão de risco para eventos cardiovasculares a longo prazo, indicações precisas de erradicação, bem como de manejo dos efeitos adversos. A medida que novas abordagens terapêuticas e análises com uma maior quantidade de desfechos primários e secundários sejam fomentados, torna-se evidente a maior necessidade de oferta de cuidados multidisciplinares para esses pacientes, envolvendo cardiologistas, gastroenterologistas, geriatras e patologistas. Almeja-se, dessa forma, que possíveis agravos associados à DAC e a infecção por HP sejam previstos e manejados, contribuindo-se dessa forma para a melhoria dos indicadores em saúde pública em perspectiva nacional e internacional.

Referências

- Chmiela, M., Gajewski, A., & Rudnicka, K. (2015). Helicobacter pylori vs coronary heart disease-searching for connections. *World J. Cardiol.*, 7(4), 187.
- Chung, J., Min, K. W., Son, B. K., Kim, D. H., & Kim, H. L. (2021). Association between histological severity of Helicobacter pylori infection and cardiovascular risk scores in the Korean population. *Atherosclerosis*, 333, 124-130.
- Figura, N., Palazzuoli, A., Vaira, D., Campagna, M., Moretti, E., Iacoponi, F., & Ponzetto, A. (2014). Cross-sectional study: CagA-positive Helicobacter pylori infection, acute coronary artery disease and systemic levels of B-type natriuretic peptide. *J. Clin. Pathol.*, 67(3), 251-257.
- Hughes, W. S. (2014). An Hypothesis: The Dramatic Decline in Heart Attacks in the United States is Temporally Related to the Decline in Duodenal Ulcer Disease and Helicobacter pylori Infection. *Helicobacter*, 19(3), 239-241.
- Jamkhande, P. G., Gattani, S. G., & Farhat, S. A. (2016). Helicobacter pylori and cardiovascular complications: a mechanism based review on role of Helicobacter pylori in cardiovascular diseases. *Integr Medicine Res.*, 5(4), 244-249.
- Jiang, J., Chen, Y., Shi, J., Song, C., Zhang, J., & Wang, K. (2017). Population attributable burden of Helicobacter pylori-related gastric cancer, coronary heart disease, and ischemic stroke in China. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 36(2), 199-212.

- Keikha, M., & Karbalaie, M. (2022). Prevalence of antibiotic heteroresistance associated with *Helicobacter pylori* infection: A systematic review and meta-analysis. *Microb. Pathog.*, 105720.
- Kozyrieva, T., Kolesnikova, E., & Shut, I. (2016). Correlation of *Helicobacter pylori* infection with development of cardiovascular risk in patients with coronary heart disease in association with type 2 diabetes mellitus. *Georgian Med. News.* (256-257), 24-29
- Lin, Y., Obata, Y., Kikuchi, S., Tamakoshi, A., Iso, H., & JACC Study Group. (2015). *Helicobacter pylori* infection and risk of death from cardiovascular disease among the Japanese population: a nested case-control study within the JACC study. *Journal Atheroscler. Thromb.*, 27987.
- Matusiak, A., Chałubiński, M., Broncel, M., Rechciński, T., Rudnicka, K., Miszczyk, E., & Chmiela, M. (2016). Putative consequences of exposure to *Helicobacter pylori* infection in patients with coronary heart disease in terms of humoral immune response and inflammation. *Arch Med Sci.*, 12(1), 45-54.
- Mendes, I. P. G., Fonseca Neto, O. J., Santana, B. V. R. C., Souza, J. L. de, Viana, B. L. A., Correia, R. S., Araujo, H. J. B., Krüger, Y. S., Mendes, Érica de A. S., & Moita, A. N. C. (2022). Cardiomiopatia de Takotsubo como diagnóstico diferencial de síndrome coronariana aguda: diferenças entre os aspectos clínicos. *Research, Society and Development*, 11(2), e8111225514. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i2.25514>
- Rahmani, Y., Mohammadi, S., Karim, H., Rezazadeh, M., Babanejad, M., Shahmohammadi, A., & Rai, A. (2018). Association of *Helicobacter pylori* and Coronary heart disease in Iran: A meta-analysis. *Med J Islamic Repub Iran*, 32, 73.
- Rahmani, Y., Mohammadi, S., Rai, A., Zalei, B., & Shahmohammadi, A. (2017). Association of *Helicobacter pylori* with presence of myocardial infarction in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Ethiop. J. of Health Sci.*, 27(4), 433-440.
- Riad, M. (2021). Association of *Helicobacter pylori* infection with coronary artery disease: is it an independent risk factor?. *Egypt Heart J.*, 73(1), 1-6.
- Rogha, M., Dadkhah, D., Pourmoghaddas, Z., Shirmeshan, K., Nikvarz, M., & Pourmoghaddas, M. (2012). Association of *Helicobacter pylori* infection with severity of coronary heart disease. *ARYA Atheroscler.*, 7(4), 138.
- Rogha, M., Nikvarz, M., Pourmoghaddas, Z., Shirmeshan, K., Dadkhah, D., & Pourmoghaddas, M. (2012). Is *Helicobacter pylori* infection a risk factor for coronary heart disease? *ARYA atheroscler.*, 8(1), 5.
- Sun, J., Rangan, P., Bhat, S. S., & Liu, L. (2016). A Meta-Analysis of the Association between *Helicobacter pylori* Infection and Risk of Coronary Heart Disease from Published Prospective Studies. *Helicobacter*, 21(1), 11-23.
- Tali, L. D. N., Faujo, G. F. N., Konang, J. L. N., Dzoyem, J. P., & Kouitcheu, L. B. M. (2022). Relationship between active *Helicobacter pylori* infection and risk factors of cardiovascular diseases, a cross-sectional hospital-based study in a Sub-Saharan setting. *BMC Infect. Dis.*, 22(1), 1-21.
- Tang, B. W., Wang, X. M., & Wu, J. (2020). Progress in research on the relationship between *Helicobacter pylori* infection and cardiovascular diseases and its risk factors. *Zhonghua yu fang yi xue za zhi [Chin J Prev Med.]*, 54(3), 327-331.
- Teixeira, T. F., de Souza, I. K. F., & Rocha, R. D. R. (2016). *Helicobacter pylori*: infecção, diagnóstico laboratorial e tratamento. *Percurso Acad.*, 6(12), 481-504.
- Tong, L., Wang, B. B., Li, F. H., Lv, S. P., Pan, F. F., & Dong, X. J. (2022). An Updated Meta-Analysis of the Relationship Between *Helicobacter pylori* Infection and the Risk of Coronary Heart Disease. *Front Cardiovasc Med.*, 9.
- Wang, X., Du, M., & Li, F. (2022). Clinical Observation of *Helicobacter pylori* Infection and Risk Factors and Cytotoxin-Associated Protein A in Patients with Coronary Heart Disease. *Contrast Media Mol Imaging*, 2022.