

Doenças extra gástricas associadas à infecção por *Helicobacter pylori*: uma revisão integrativa

Extra gastric diseases associated with *Helicobacter pylori* infection: an integrative review

DOI:10.34119/bjhrv4n5-023

Recebimento dos originais: 05/08/2021

Aceitação para publicação: 02/09/2021

Kariny Brito Montalvão

Biomédica pela Universidade Paulista -UNIP
Universidade Paulista

BR-153, KM 7, Fazenda Botafogo. Goiânia, Goiás. CEP 74000-000
E-mail: kariny10@live.com

Larissa de Oliveira Rosa Marques

Biomédica pela Universidade Federal de Goiás – UFG
Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública – IPTSP

R. 235, S/n - Setor Leste Universitário. Goiânia, Goiás. CEP 74000-000
E-mail: larissa313@gmail.com

Megmar Aparecida dos Santos Carneiro

Doutora em Medicina Tropical pela Universidade Federal de Goiás – UFG
Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública – IPTSP

R. 235, S/n - Setor Leste Universitário. Goiânia, Goiás. CEP 74000-000
E-mail: Megmar242@gmail.com

Fábio Silvestre Ataides

Doutor em Medicina Tropical pela Universidade Federal de Goiás - UFG
Universidade Paulista -UNIP

BR-153, KM 7, Fazenda Botafogo. Goiânia, Goiás. CEP 74000-000
E-mail: fabio.ataides@docente.unip.br

Antonio Márcio Teodoro Cordeiro Silva

Doutor em Biologia Celular e Molecular pela Universidade Federal de Goiás - UFG
Pontifícia Universidade Católica de Goiás - PUC Goiás

Praça Universitária, 1440 - Setor Leste Universitário. Goiânia, Goiás. CEP 74000-000
E-mail: marciocmed@gmail.com

Nara Rúbia Rodrigues do Nascimento Silva

Mestra em Nutrição e Saúde pela Universidade Federal de Goiás - UFG
Centro Universitário Alfredo Nasser - UNIFAN

Av. Bela Vista N.º 26, Jd. das Esmeraldas Aparecida de Goiânia, Goiás. CEP 74945170
E-mail: nararodrigues@unifan.edu.br

Ana Cláudia Alves de Oliveira Santos

Mestra em Medicina Tropical pela Universidade Federal de Goiás - UFG
Centro Universitário Alfredo Nasser - UNIFAN

Av. Bela Vista N.º 26, Jd. das Esmeraldas Aparecida de Goiânia, Goiás. CEP 74945170.
E-mail: anaalves@unifan.edu.br

Xisto Sena Passos

Doutor em Medicina Tropical pela Universidade Federal de Goiás - UFG
Universidade Paulista -UNIP BR-153, KM 7, Fazenda Botafogo. Goiânia, Goiás. CEP
74000-000
E-mail: xisto.passos@docente.unip.br

Milton Camplesi Junior

Doutor em Medicina Tropical pela Universidade Federal de Goiás - UFG
Universidade Paulista -UNIP
BR-153, KM 7, Fazenda Botafogo. Goiânia, Goiás. CEP 74000-000
E-mail: milton.junior1@docente.unip.br

Juliana Menara de Souza Marques

Mestra em Biologia da Relação Parasito Hospedeiro pela Universidade Federal de
Goiás - UFG Universidade Paulista -UNIP
BR-153, KM 7, Fazenda Botafogo. Goiânia, Goiás. CEP 74000-000
E-mail: juliana.marques@docente.unip.br

Lucas Luiz de Lima Silva

Doutor em Biologia da Relação Parasito Hospedeiro pela Universidade Federal de
Goiás - UFG Universidade Paulista -UNIP
BR-153, KM 7, Fazenda Botafogo. Goiânia, Goiás. CEP 74000-000
E-mail: lucas.silva@docente.unip.br

RESUMO

Helicobacter pylori é uma bactéria Gram negativa, microaerófila, móvel, não esporulada capaz de colonizar a mucosa gástrica de humanos. A infecção por esse microrganismo provoca alterações gástricas e extra gástricas devido ao processo inflamatório crônico que pode promover um efeito sistêmico e provocar rompimento da homeostase de diversos órgãos e tecidos, desencadeando diversas patologias. O objetivo desse trabalho foi realizar o levantamento bibliográfico de patologias não gástricas que são desencadeadas pela infecção crônica por *H. pylori*, considerando a fisiopatologia e os efeitos sistêmicos no hospedeiro. Para isso foi realizada uma revisão da literatura integrativa, de característica qualitativa, nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), Google Acadêmico, LilACS e NCBI PubMed. Foram incluídos artigos publicados em português, espanhol e inglês, no período de 2010 a 2020 que abordavam a temática e os critérios de exclusão foram teses, monografias e dissertações, e artigos que não abordavam o tema. Foram identificados alguns grupos de doenças não gástricas associadas à infecção por *H. pylori*, incluindo doenças hematológicas, neurológicas, hepatobiliares, respiratórias, vasculares, alérgicas, neoplásicas, metabólicas, oculares, bucais e autoimunes. O efeito sistêmico à infecção por *H. pylori*, onde são liberadas diversas citocinas e mediadores químicos, provoca alterações e desequilíbrios homeostático em diferentes tecidos e órgãos extra gástricos do organismo, e muitas vezes ocorre uma resposta imunológica exacerbada. Apesar de não ser um consenso entre os trabalhos pesquisados, verificou-se que a infecção por *H. pylori* pode estar associada ao surgimento e progressão dessas diferentes patologias.

Palavras-chave: *Helicobacter pylori*, doenças extra gástricas e desencadadas.

ABSTRACT

Helicobacter pylori is a Gram-negative, microaerophilic, mobile, non-spore-forming bacterium capable of colonizing the gastric mucosa of humans. Infection by this microorganism causes gastric and extra gastric changes due to the chronic inflammatory process that can promote a systemic effect and cause disruption of the homeostasis of various organs and tissues, triggering various pathologies. The objective of this work was to carry out a bibliographic survey of non-gastric pathologies that are triggered by chronic infection by *H. pylori*, considering the pathophysiology and systemic effects on the host. For this, an integrative literature review, with a qualitative characteristic, was carried out in the Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Academic Google, LilACS and NCBI PubMed databases. Articles published in Portuguese, Spanish and English from 2010 to 2020 that addressed the topic were included and the exclusion criteria were theses, monographs and dissertations, and articles that did not address the topic. Some groups of non-gastric diseases associated with *H. pylori* infection have been identified, including hematologic, neurological, hepatobiliary, respiratory, vascular, allergic, neoplastic, metabolic, ocular, oral, and autoimmune diseases. The systemic effect of *H. pylori* infection, where several cytokines and chemical mediators are released, causes changes and homeostatic imbalances in different tissues and extra gastric organs of the body, and often an exacerbated immune response occurs. Despite not being a consensus among the studies researched, it was found that *H. pylori* infection may be associated with the emergence and progression of these different pathologies

Keywords: *Helicobacter pylori*, extra gastric and unchained diseases.

1 INTRODUÇÃO

Helicobacter pylori é uma bactéria Gram negativa, microaerófila, móvel, não esporulada capaz de colonizar a mucosa gástrica de humanos, sua transmissão pode ocorrer por via oral-oral, gastro-oral e fecal-oral. Além disso, segundo o *International Agency for Research on Cancer*, *H. pylori* é considerado patógeno com efeito carcinógeno do tipo I, o que pode desencadear adenocarcinoma e linfoma, além da infecção crônica na mucosa gástrica, como úlceras pépticas; e doenças extra gástricas como cardiovasculares, hematológicas e neurológicas(1,2,3).

Considerando os fatores que influenciam no processo patológico por *H. pylori*, conforme a variação genômica de cada cepa são expressos diferentes fatores de virulência, que estão relacionados com diferentes lesões no hospedeiro. Entre esses fatores destaca-se a secreção de urease, enzima fundamental que determina a viabilidade da bactéria não acidófila frente ao pH ácido estomacal ao converter ureia em amônia e CO₂, neutralizando assim o microambiente ao redor no microrganismo. Diferentes efeitos patológicos a partir da liberação de íons de amônia na mucosa gástrica, como o

enfraquecimento das junções intracelulares e toxicidade para células da mucosa do estômago(4,5,6).

Um dos principais genes de virulência de *H. pylori* é o *vacA*, o qual expressa a proteína vacuolizante VacA que é capaz de provocar várias alterações na célula do hospedeiro, como despolarização do potencial de membrana, formação de vacúolos no citoplasma, apoptose, deslocamento de células epiteliais e interferência na apresentação de antígeno classe II. Outro fator de virulência é a proteína CagA expressa pelo gene *cagA*, que consiste em um antígeno altamente imunogênico pois estimula a síntese de elevados níveis de citocinas pelo hospedeiro, incluindo a Interleucina (IL) 1b e IL 8, o que desencadeia um perfil pró-inflamatório ao intensificar a inflamação e migração de leucócitos provocando efeitos sistêmicos graves (7,8,9 10,11,12).

A composição microbiana intestinal é um fator modulador ao desenvolvimento de patologias induzidas pela infecção por *H. pylori*. A complexidade microbiana favorece a formação de monoassociação entre *H. pylori* e outros patógenos, provocar maiores alterações e lesões no organismo(5).

A intensa inflamação causada pela infecção por *H. pylori* pode promover diversas alterações como a desestruturação de placas ateroscleróticas, além de diversas doenças extra gástricas(6). A infecção persistente e crônica por *H. pylori* desenvolve uma ruptura na homeostase de diversos sistemas do organismo, como a superprodução de mediadores inflamatórios provoca o rompimento da barreira hematoencefalica e desenvolve patologias no Sistema Nervoso Central(SNC), também desregulação de hormônios, mimetismo cruzado de auto anticorpos que reagem contra estruturas do próprio organismo, além de diversos outros mecanismos e alterações.

2 OBJETIVO

Objetiva-se realizar o levantamento bibliográfico das doenças extra gástricas desencadeadas pela infecção por *H. pylori*, apontar os efeitos sistêmicos da infecção crônica e o desenvolvimento das patologias não gástricas.

3 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa e qualitativa da literatura que identificou as patologias não gástricas desencadeadas pelo efeito sistêmico da infecção crônica por *H. pylori* relatadas nos artigos selecionados por meio das bases de dados da *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), Google Acadêmico, LilACS e NCBI

PubMed. Foram utilizados os descritores “*H. pylori*”, “*extra gastric diseases*” e “*associated*” para a busca dos artigos nas bases de dados, sendo os critérios de inclusão artigos em inglês, português e espanhol, publicados no período de 2010 a 2020 e relacionados às palavras chaves. Os critérios de exclusão foram teses, monografias e dissertações, artigos publicados antes do período determinado e não relacionados às palavras chaves usadas. Ao final do levantamento bibliográfico foram 48 artigos foram utilizados 48 artigos.

Revisão da Literatura

Para facilitar o entendimento desta revisão as doenças identificadas foram divididas em grupos, sendo as hematológicas, respiratórias, vasculares, alérgicas, neoplasias, metabólicas, neurológicas, hepatobiliares, oculares, bucais e autoimunes (Quadro1). Além disso, o número de artigos bem como as doenças não gástricas associadas a infecção por *H. pylori* são encontradas no Quadro 2.

Quadro 01. Grupo de doenças não gástricas associadas a infecção por *Helicobacter pylori*.

Grupo de Patologias	Patologias
Hematológicas	Anemia por Deficiência de Ferro (Fe)
Respiratórias	Asma
	Doença respiratória Crônica
	Amigdalite Crônica
Doenças Vasculares	Disfunção Endotelial
	Trombocitopenia Imunomediada Idiopática
	Síndrome Coronariana Aguda
	Aterosclerose
Doenças Alérgicas	Atopia
	Doenças Alérgicas
Neoplasias	Pólipos Hipeplásicos
	Neoplasia Colorretal
Doenças Metabólicas	Síndrome Metabólica
	Resistência Insulínica
	Dislipidemia
Doenças Neurológicas	Doença de Alzheimer
	Doença de Parkinson
Doenças Hepatobiliares	Hiperplasia Prostática Benigna
	Pólipos na Vesícula Biliar
	Doença Hepática Gordurosa não alcoólica
Doenças Oculares	Blefarite
	Glaucoma
Doenças Buciais	Periodontite crônica

Doenças Autoimunes	Gengivite Crônica
	Gengivite assintomática
	Síndrome Guillian-Barré
	Purpura Trombocitopênica
	Doença Celíaca
	Psoríase
	Timpanosclerose

Quadro 2. Doenças não gástricas e número de trabalhos encontrados relacionados à infecção por *Helicobacter pylori*

Doença	Número de Artigos
Anemia por Deficiência de Ferro (Fe)	2
Asma	2
Doença respiratória Crônica	1
Amigdalite crônica	2
Disfunção Endotelial	1
Trombocitopenia Imunomediada Idiopática	2
Síndrome coronariana aguda	2
Aterosclerose	1
Atopia	1
Doença alérgica	1
Pólipos hiperplásicos	1
Neoplasia Colorretal	1
Síndrome metabólica	1
Resistência Insulínica	2
Dislipidemia	1
Doença de Alzheimer	1
Doença de Parkinson	2
Hiperplasia prostática benigna	1
Pólipos na Vesícula Biliar	1
Doença Hepática Gordurosa não alcoólica	2
Blefarite	1
Glaucoma	3
Periodontite crônica	1
Gengivite Crônica	1
Gengivite assintomática	1
Síndrome de Guillain-Barré (GBS)	1
Púrpura Trombocitopênica	4
Doença Celíaca	3
Psoríase	2

4 DOENÇAS HEMATOLÓGICAS

Os mecanismos patogênicos de *H. pylori* podem desencadear anemia por deficiência de ferro (IDA)(7), em decorrência da redução da absorção de ferro. Essa deficiência está relacionada com a atrofia das glândulas gástricas, diminuição da secreção do ácido clorídrico e ácido ascórbico, aumentando assim o pH intragástrico. Além disso, deve ser considerado a captura do ferro pela bactéria na mucosa gástrica, o que altera a expressão dos reguladores de transporte desse elemento. O processo inflamatório estimula a liberação de interleucinas e a secreção do hormônio peptídico hepático, hepcidina, que atua no sistema fagocítico mononuclear sequestrando ferro circulante; e ainda reduz a absorção intestinal de ferro presente nos alimentos, devido uma maior descamação das células epiteliais intestinais (17,18,19,20,21).

5 DOENÇAS RESPIRATÓRIAS

As cepas de *H. pylori cagA* positivas estão associadas a doença respiratória crônica (DRC)(10), desencadeada pela liberação de diversos mediadores químicos, e consequente resposta persistente ao processo inflamatório. A sintomatologia associada ao processo inflamatório e edema é caracterizada pelo refluxo laríngeo faríngeo (RLF), o que pode possibilitar à migração da bactéria do estômago para as vias superiores podendo chegar às amígdalas e, conseqüentemente determinar um quadro de faringite(28,29,30).

H. pylori por ser uma bactéria microaerófila, induz o perfil Th1 (*T helper 1*) do linfócito T CD4, causando lesão celular e penetrando até chegar a um local com menor teor de oxigênio. Em casos de asma com início adulto a presença da infecção tem aumentado o risco para asma. Porém durante a infância o acometimento pela infecção por *H. pylori* reduz o risco de asma infantil, as citocinas que são liberadas pelas células imunológicas, estimula os linfócitos perfil Th1 a sintetizarem interferon γ que ativa os macrófagos e inibe o perfil Th2, responsável pela indução de interleucinas 4 e 5 que ativam mastócitos, eosinófilos e linfócitos B responsáveis pela resposta inflamatória. (22,23,25)

6 DOENÇAS VASCULARES

O estágio inicial das doenças vasculares, como a aterosclerose, é caracterizado pela disfunção endotelial, em decorrência da ação de citocinas inflamatórias, principalmente PCR (proteína C reativa), que são liberadas por estresse oxidativo, o que

desequilibra a homeostase vascular e altera os níveis séricos dos lipídeos. Além disso, ocorre a superprodução de vasoconstritores, alteração na hemostasia, trombose no endotélio vascular e inflamação. As cepas mais virulentas de *H. pylori* são um fator de predisposição a aterosclerose, pois é possível a detecção do DNA da bactéria na placa aterosclerótica(13,31,32).

A infecção promove distúrbios trombóticos devido à resposta inflamatória, superprodução de mediadores químicos, comprometimento da remodelação vascular e disfunção vasomotora levando a aterosclerose e síndrome coronariana. A ativação da via inflamatória inespecífica sintetiza mediadores pró-aterogênicos aumentando a expressão da molécula de adesão intracelular 1 (ICAM-1) e molécula de adesão vascular celular 1 (VCAM-1)(39,40,44).

H. pylori estimula os leucócitos mononucleares que produzem atividade pró coagulante, convertendo fibrinogênio em fibrina pela via extrínseca da coagulação, o que pode ser relacionado com patologias cerebrovasculares. Outro mecanismo importante, é a capacidade que algumas cepas da bactéria de ligar-se ao fator Von Willebrand reagindo com glicoproteína Ib induzindo agregação plaquetária, alterações trombóticas e de proteínas lipídicas(15,16).

Mediadores inflamatórios estimulam o hipotálamo, que ativa o eixo da hipófise supra-renal, promove a secreção de adrenalina, cortisol e ativação do sistema nervoso simpático autônomo desencadeando alterações e distúrbios metabólicos como aumento da lipoproteína LDL (baixa densidade) e diminuição do HDL de alta densidade(48,49,51).

Doenças Alérgicas

A inflamação crônica por *H. pylori* está associada com desenvolvimento de doenças alérgicas devido a liberação de histamina induzida pelos basófilos. A infecção pela bactéria também é um fator de risco aos casos de doença alérgica não associada à IgE(52,54,55).

As cepas *H. pylori cagA* positivas demonstraram 65% de diminuição do risco para atopia. Essas cepas associadas a atividade de *vacA* induzem resposta celular perfil Th1 pró inflamatório e o T regulador imunossupressor de resposta celular (Treg). Os Tregs secretando altos níveis de IL-10 promove baixa concentração de IgE sérica (50,51).

7 NEOPLASIAS

H. pylori desencadeia tropismo de células-tronco-mesenquimais (MSCs) na mucosa gástrica, este grupo celular estimula atividades carcinogênicas de ha-MSCs pela

superexpressão do gene *bcl2* que atua contra expressão de *p53* (agente de apoptose) induzindo perfil anti-apoptose. Esta migração para o tecido infectado por *H. pylori* ocorre devido a liberação de citosinas quimiotáticas inflamatórias(59,60,61,62).

Durante a resposta inflamatória a bactéria interfere na progressão e desenvolvimento de pólipos hiperplásicos (HPs), estimulando a proliferação de células, inibindo a apoptose, induzindo fatores de crescimento que aumenta a expressão de oncogenes, gerando maior risco de HPs e neoplasia gástrica (56,57,64).

8 DOENÇAS METABÓLICAS

A síndrome metabólica é caracterizada pela resistência à insulina induzida por fatores de risco que antecedem diabetes tipo 2. A inflamação diminui a secreção de hormônios como a grelina, importante na ingestão de alimentos e no peso corporal, induzindo a perda do apetite desencadeando a síndrome metabólica. A superexpressão de proteínas inflamatórias é um fator de risco para síndrome metabólica por contribuir na sua patogênese(65,66).

A infecção por *H. pylori* promove resistência insulínica (RI) devido ao quadro inflamatório e por interferir na ação de hormônios gastrointestinais reguladores da insulina, como grelina e leptina que são essenciais para homeostase energética. Estes hormônios são secretados pelas células epiteliais gástricas, sendo que a grelina induz ganho de peso por diminuir consumo de energia e leptina aumenta utilização de energia e induz o apetite. Desta forma, pode-se dizer que são fatores de risco para RI os indivíduos com IMC <25 kg/m², *H. pylori* positivo e Diabetes Mellitus (DM)(67,68,69,70,71,72,73).

Os indivíduos soropositivos para *H. pylori* apresentam diminuição dos níveis de HDL-C, aumento do LDL-C e colesterol total. Esse processo de dislipidemia é iniciado pela ação de citocinas como IL-1, IL-6 e Fator de Necrose Tumoral- alfa liberadas durante o processo infeccioso, o que consequentemente eleva as chances de desenvolver doenças cardiovasculares e aterosclerose(74,75).

9 DOENÇAS NEUROLÓGICAS

Na presença da infecção por *H. pylori* a doença de Alzheimer apresenta quadro de maior gravidade. Uma hipótese é que a bactéria pode chegar ao cérebro pela via oral-nasal-olfatória, gerando clínica de neuro degeneração. Esse acometimento do sistema nervoso central (SNC) ocorre através de monócitos infectados (por se replicar em vesículas autofágicas) que atravessam a barreira hematoencefálica, devido à regulação

positiva na matriz do SNC por metaloproteinasas (defensinas), liberando TNF- α e outros mediadores químicos este fenômeno denominado de “Trojan horse theory” (teoria do cavalo de tróia) (27,76,77,78,79).

Uma maior degeneração na doença Parkinsoniana (DP) é observada em pacientes *H. pylori* positivo. Durante a infecção bacteriana são liberadas IL vasoativas, proteínas de fase aguda e ativação de monócitos podendo provocar ativação microglial e ruptura da barreira hematoencefálica devido ao processo inflamatório, o sistema dopaminérgico nigrostriatal sofre efeito deletério(82,83,84).

A ação de auto anticorpos durante a infecção por *H. pylori* em indivíduos acometidos por DP, ocorre reconhecendo o fator de iniciação da tradução eucariótica 4A3 (eIF4A3), fator nuclear I subtipo A (NFIA) e fator de crescimento derivado de plaquetas B (PDGFB) promovendo efeito autoimune. As proteínas essenciais para função normal neurológica são comprometidas devido a elevada presença desses auto anticorpos, produzindo maior degeneração neurológica na presença da bacteriana. A infecção lesiona a mucosa duodenal afetando a absorção de L-dopa e a biodisponibilidade de L-3,4-dihidroxifenilalanina (L-dopa), substância utilizada para tratamento de DP(79,85).

10 DOENÇAS HEPATOBILIARES

As patologias hepatobiliares são caracterizadas pela formação de pólipos na vesícula biliar, em que a infecção por *H. pylori* inibe as funções de reparo e regulação imune normal induzidas pelo processo inflamatório. A obstrução ocorre devido processo inflamatório, incapacitando realização de funções normais e estímulo de crescimento excessivo(87,88).

Pesquisas demonstraram que a infecção é um fator de risco a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e distúrbios cardiovasculares, induzindo também ativador de plasminogênio, elementos inflamatórios e protrombóticos(32,33).

Indivíduos *H. pylori* positivo e acometidos por doença hepática crônica foi identificada a presença da bactéria no tecido hepático podendo assim estar associada com o desenvolvimento desta patologia (91).

11 DOENÇAS OCULARES

O fator comum entre a blefarite (inflamação das pálpebras) e infecção por *H. pylori* é o estado inflamatório crônico(34). A infecção por *H. pylori* aumenta os níveis séricos ou teciduais de óxido nítrico(35) estimulando a modulação imunológica,

vasodilatação e processo inflamatório inclusive nas pálpebras(36,37). É relatado que a produção excessiva de antioxidantes como espécies reativas de oxigênio (ROS) desencadeia estresse oxidativo que atua como fator importante em patologias oculares inflamatórias e envelhecimento ocular(38).

A infecção bacteriana promove mecanismos de resposta celular e humoral, reações cruzadas com componentes genéticos, desencadeando mecanismos de destruição de células como apoptose, incluindo no tecido neurológico desenvolvendo doenças neurodegenerativas, como glaucoma e demência. O aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica possibilita a porta de entrada da bactéria, influenciando de forma acelerada o desenvolvimento do glaucoma(97,98,99,100).

12 DOENÇAS BUCAIS

H. pylori pode tanto agravar o processo de periodontite crônica quanto promover o crescimento de patógenos periodontais. A proteína expressa por células de defesa positivas para gene *Wnt5a* principalmente as apresentadoras de antígenos (APC's) encontrados na periodontite crônica, sugere potencial degradação periodontal. *H. pylori* estimula as células THP-1 a aumentar a expressão e secreção de *Wnt5a* e as cepas *CagA* positivo tem regulação significativa da expressão desta proteína(26,101,102).

A principal via de transmissão do *H. pylori* é a oral-oral podendo estar presente nas placas dentárias(41). Cálculos bucais é um tipo de placa dentária endurecida devido ao acúmulo contínuo de minerais da saliva ou fluidos creviculares gengival proporcionando ambiente ideal para colonização bacteriana(42).

Crianças infectadas por cepas de *H. pylori vacA/cagA* positivas desenvolve gengivite assintomática(10). As placas dentárias fornecem condições microaeróbicas e microbianas que permitem prevalência de *H. pylori* na cavidade oral(42).

13 DOENÇAS AUTOIMUNES

A Síndrome Guillain-Barré (GBS) é uma neuropatia autoimune aguda. Os gangliosídeos de nervos periféricos sofrem mimetismo molecular devido a síntese de auto anticorpos produzidos contra *H. pylori*. Outra patologia desenvolvida pelo mimetismo molecular em que o antígeno (bactéria) induz síntese de imunoglobulinas contra antígenos de superfície do próprio organismo, havendo reação cruzada contra glicoproteínas plaquetárias é púrpura trombocitopênica imunológica(46,112,114).

A infecção por *H. pylori* estimula o epitélio do ouvido médio a infiltrar células inflamatórias, desempenhando papel importante na patogênese da otite (timpanosclerose)(52). Os efeitos sistêmicos da infecção bacteriana são o comprometimento da integridade vascular, aumento da permeabilidade do epitélio gástrico a antígenos alimentares além de mecanismos autoimunes e susceptibilidade dos indivíduos. A psoríase é caracterizada por inflamação crônica que afeta articulações e pele, podendo ser induzida pela bactéria (1,48,57,123,125). A alteração de pH gástrico durante infecção, aumenta a imunogenicidade ao glúten denominada doença celíaca. Outras pesquisas indicam que é um fator de proteção à DC indivíduos acometidos pela infecção por *H. pylori*(53,54,55).

A trombocitopenia imunomediada idiopática (ITP) é uma doença auto-imune em que as plaquetas são opsonizadas por glicoproteínas da classe IgG auto anticorpos (AutoAbs), provocando destruição das plaquetas no sistema retículo endotelial, desencadeando a púrpura(53,54). A síntese de anticorpos contra antígenos da bactéria reage de forma cruzada com glicoproteínas da parte externa das plaquetas(55). Diferentes padrões de alelos genéticos são expressos durante a infecção bacteriana como o HLA classe II, este mecanismos induz o ITP(56).

14 DISCUSSÃO

Este estudo abordou o tema de quais doenças não gástricas são desencadeadas pelo efeito sistêmico da infecção crônica por *H. pylori* e quais fatores patogênicos da bactéria que levam ao desenvolvimento destas patologias ou fator de proteção.

Suwarnalata et al. demonstraram a relação da infecção por *H. pylori* e maior degeneração na DP em indivíduos com idade de 30 anos. Já Huang et al. relataram o aumento do risco para DP em indivíduos em idade ≥ 60 anos e com presença da infecção por *H. pylori*. Ambos estudos mesmo com faixas de idades diferentes demonstraram associação da infecção por *H. pylori* e DP. Independente da faixa etária acometida pela infecção, a resposta pró-inflamatória por meio de mediadores proporciona efeitos nessa patologia.

Narang et al. observaram que a doença celíaca (DC) e *H. pylori* estão inversamente associados. Bartels et al. identificaram que a infecção por *H. pylori* é um fator protetivo para desenvolvimento da DC. O primeiro estudo descrito foi realizado em grupo de 324 crianças com idade entre 1-18 anos, porém o segundo que descrevemos a amostra de estudo foi bem maior onde 56.001 indivíduos durante período de 6 anos. Os estudos

concordam em seus resultados pois ambos relatam reposta protetiva a doença celíaca na presença da infecção bacteriana, mesmo com diferentes números de participantes. Pois a resposta imune a infecção protege do desenvolvimento da doença celíaca.

Campanati et al. e Azizzadeh et al.¹²⁸ relataram que não há nenhuma relação relevante entre psoríase e *H. pylori*. Miranda et al. argumentaram que infecção por *H. pylori* desempenha importância na gravidade da psoríase. Os dois estudos utilizaram grande número de participantes na investigação, um selecionou o grupo acometido por psoríase vulgar e outro classificou os indivíduos participantes do estudo conforme gravidade da psoríase em grave, moderada e leve. Demonstrando assim controversa de relação entre *H. pylori* e psoríase ao comparar os estudos apresentados. A controvérsia observada pode estar associada com a não classificação em subgrupos em um dos estudos para melhor diagnóstico da patologia e abordar com maior especificidade.

Choe et al. descrevem que *H. pylori* possui mecanismo de sequestro de lactoferrina na mucosa gástrica e que está associada com o desenvolvimento da anemia por deficiência de ferro (IDA). Kim et al. e Mubarak et al. afirmaram não haver associação da infecção por *H. pylori* e IDA. O primeiro estudo foram 105 participantes de ambos gêneros, porém o outro estudo incluiu 18 participantes apenas do gênero masculino. Podemos observar assim que a provável controversa ocorre devido ao número limitado de participantes e apenas um gênero e menor período de tempo do estudo que pode afetar a obtenção de dados, comparação dos resultados, interpretação e chegar a uma conclusão eficaz.

Ning et al. argumentam associação positiva entre a infecção por *H. pylori* e doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD). Polyzos et al. concluíram que a infecção por *H. pylori* é um fator de risco para desenvolvimento de NAFLD. Os resultados dos estudos concordam na relação da infecção bacteriana e a patologia hepática.

15 CONCLUSÃO

O principal fator induzido pela infecção por *H. pylori* que desencadeia grande parte das patologias citadas nesta revisão é o efeito sistêmico provocado por mediadores químicos e citocinas liberadas na inflamação crônica devido à colonização gástrica, desequilibrando a homeostase sanguínea e de diversos tecidos. Alguns estudos apontaram o achado clínico da presença da bactéria em tecidos por meio da migração, alterações em diversos tecidos como reflexo na circulação sanguínea, provocando rompimento de barreiras no organismo. Além de conseguir alcançar e afetar diversos órgãos sua

patogênese provoca através de mediadores químicos e alterações morfológicas no trato digestivo, diversos distúrbios metabólicos desencadeando uma sequência de modificações desenvolvendo assim diversas patologias em vários sistemas do organismo. Sendo observado que são poucas as investigações de como são desencadeadas a partir da infecção primária por *H. pylori*, sendo necessário para encontrar a alteração provocada e possível intervenção no tratamento e mais estudos na área para melhor entendimento.

REFERÊNCIAS

1. Miranda P, Mesquita D, Jorge MT. Relationship of *Helicobacter pylori* seroprevalence with the occurrence and severity of psoriasis. *An Bras Dermatol*. 2017;92(1):52–7.
2. Hosseininasab Nodoushan S, Nabavi A. The Interaction of *Helicobacter pylori* Infection and Type 2 Diabetes Mellitus. *Adv Biomed Res*. 2019;8(1):15.
3. Rodrigues MN, Queiroz DMM, Bezerra Filho JG, Pontes LK, Rodrigues RT, Braga LLBC. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children from an urban community in north-east Brazil and risk factor for infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16(2):201–5.
4. Camilo V, Sugiyama T, Touati E. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2017;22:1–6.
5. Kawakubo M, Ito Y, Okimura Y, Kobayashi M, Sakura K, Kasama S, et al. Natural antibiotic function of a human gastric mucin against *Helicobacter pylori* infection. *Science (80-)*. 2004;305(5686):1003–6.
6. Papini E, Zoratti M, Cover LT. *Toxicon*. 2001;39(11):1757–67.
7. Chang WL, Yeh YC, Sheu BS. The impacts of *H. pylori* virulence factors on the development of gastroduodenal diseases. *J Biomed Sci*. 2018;25(1):1–9.
8. Yamaoka Y, Miftahussurur M. *Helicobacter pylori* virulence genes and host genetic polymorphisms as risk factors for peptic ulcer disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;9(12):1535–47.
9. Dadashzadeh K, Peppelenbosch MP, Adamu AI. *Helicobacter pylori* pathogenicity factors related to gastric cancer. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2017;2017.
10. Vianna JS, Silva PEA da, Ramis IB. *Helicobacter pylori* pathogenicity genes , cytokine polymorphisms and environmental factors affect the development of gastric diseases : an overview. *Rev Epidemiol e Control Infecção*. 2016;6(4):1–9.
11. Miftahussurur M, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* virulence genes and host genetic polymorphisms as risk factors for peptic ulcer disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(12):1535–47.
12. Kucukazman M, Yeniova O, Dal K, Yavuz B. *Helicobacter pylori* and cardiovascular disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(19):3731—41.
13. He C, Yang Z, Lu N. *Helicobacter pylori* — An Infectious Risk Factor for Atherosclerosis ? *J Atheroscler Thromb*. 2014;21(12):1229–42.
14. Kountouras J, Zavos C, Grigoriadis N, Deretzi G, Katsinelos P, Tzilves D. *Helicobacter pylori* infection as an environmental familial clustering risk factor for primary open-angle glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol*. 2008;36(3):296–7.

15. Lofgren JL, Whary MT, Ge Z, Muthupalani S, Taylor NS, Mobley M, et al. Lack of commensal flora in helicobacter pylori-infected INS-GAS mice reduces gastritis and delays intraepithelial neoplasia. *Gastroenterology*. 2011;140(1):210-20.e4.
16. Pacifico L, Anania C, Osborn JF, Ferraro F, Chiesa C. Consequences of *Helicobacter pylori* infection in children. *World J Gastroenterol*. 2010;16(41):5181-94.
17. DuBois S, Kearney DJ. Iron-deficiency anemia and *Helicobacter pylori* infection: A review of the evidence. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(2):453-9.
18. Capurso G, Lahner E, Marcheggiano A, Caruana P, Carnuccio A, Bordi C, et al. Involvement of the corporal mucosa and related changes in gastric acid secretion characterize patients with iron deficiency anaemia associated with *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(11):1753-61.
19. Choe YH, Oh YJ, Lee NG, Imoto I, Adachi Y, Toyoda N, et al. Lactoferrin sequestration and its contribution to iron-deficiency anemia in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18(8):980-5.
20. Romaña DL de, Pizarro F, Diazgranados D, Barba A, Olivares M, Brunser O. Effect of *Helicobacter pylori* infection on iron absorption in asymptomatic adults consuming wheat flour fortified with iron and zinc. *Biol Trace Elem Res*. 2011;144(1-3):1318-26.
21. Nairz M, Haschka D, Demetz E, Weiss G. Iron at the interface of immunity and infection. *Front Pharmacol*. 2014;5(153):1-10.
22. Sitaraman R. Allergies, *Helicobacter pylori* and the continental enigmas. *Front Microbiol*. 2015;6(578):1-5.
23. Portal-Celhay C, Perez-Perez GI. Immune responses to *Helicobacter pylori* colonization: Mechanisms and clinical outcomes. *Clin Sci*. 2006;110(3):305-14.
24. D'Elis MM, Codolo G, Amedei A, Mazzi P, Berton G, Zanotti G, et al. *Helicobacter pylori*, asthma and allergy. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2009;56(1):1-8.
25. Wang Y, Lin T, Shang S, Chen H, Kao C, Wu C. *Helicobacter pylori* infection increases the risk of adult-onset asthma : a nationwide cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(1):1-8.
26. Hu Z, Zhang Y, Li Z, Yu Y, Kang W, Han Y. Effect of *Helicobacter pylori* infection on chronic periodontitis by the change of microecology and inflammation. *Impact Journals*. 2016;7(41):66700-12.
27. Kanbay M, Kanbay A, Boyacioglu S. *Helicobacter pylori* infection as a possible risk factor for respiratory system disease: A review of the literature. *Respir Med*. 2007;101(2):203-9.
28. Shiotani A. Linking *Helicobacter pylori* and chronic bronchitis: Fact or fancy? *J*

Gastroenterol. 2002 Feb 1;37(5):402–3.

29. Zhuo WL, Zhu B, Xiang ZL, Zhuo XL, Cai L, Chen ZT. Assessment of the Relationship between *Helicobacter pylori* and Lung Cancer: A Meta-analysis. *Arch Med Res.* 2009;40(5):406–10.

30. Siupsinskiene N, Katutiene I, Jonikiene V, Janciauskas D, Vaitkus S. *Helicobacter pylori* in the tonsillar tissue: a possible association with chronic tonsillitis and laryngopharyngeal reflux. *J Lorynlogy Otol.* 2017;131(6):1–8.

31. Judaki A, Norozi S, Reza M, Ahmadi H, Ghavam SM, Asadollahi K, et al. ORIGINAL Flow mediated dilation and carotid intima media thickness in patients with chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection. *J Arq Gastroenterol.* 2017;54(4):300–4.

32. Gimbrone MA, García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):620–36.

33. Lai HC, Chien WC, Chung CH, Lee WL, Wu TJ, Wang KY, et al. Atrial fibrillation, liver disease, antithrombotics and risk of cerebrovascular events: A population-based cohort study. *Int J Cardiol.* 2016;223(2016):829–37.

34. Zuin M, Rigatelli G, Del Favero G, Picariello C, Meggiato T, Conte L, et al. Coronary artery disease and *Helicobacter pylori* infection: Should we consider eradication therapy as cardiovascular prevention strategy? *Int J Cardiol.* 2016;15(223):711–2.

35. Semple JW. Infections, Antigen-Presenting Cells, T Cells, and Immune Tolerance: Their Role in the Pathogenesis of Immune Thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23(6):1177–92.

36. Semple JW, Provan D, Garvey MB, Freedman J. Recent progress in understanding the pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol.* 2010;17(6):590–5.

37. Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K, Inoue Y, Sato Y, Fujii Y, et al. Molecular mimicry by *Helicobacter pylori* CagA protein may be involved in the pathogenesis of *H. pylori*-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2004;124(1):91–6.

38. Veneri D, De Matteis G, Solero P, Federici F, Zanuso C, Guizzardi E, et al. Analysis of B- and T-cell clonality and HLA class II alleles in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: Correlation with *Helicobacter pylori* infection and response to eradication treatment. *Platelets.* 2005;16(5):307–11.

39. Kinjo K, Sato H, Sato H, Shiotani I, Kurotobi T, Ohnishi Y, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and its link to coronary risk factors in Japanese patients with acute myocardial infarction. *Circ J.* 2002;66(9):805–10.

40. KOWALSKI M, KOUNTUREK PC, PIENIAZEK P, KARCZEWSKA E, KLUCZKA A, GROVE R, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in coronary

artery disease and effect of its eradication on coronary lumen reduction after percutaneous coronary angioplasty. *Dig Liver Dis.* 2001;33(3):222–9.

41. Skowasch D, Jabs A, Andrié R, Dinkelbach S, Schiele TM, Wernert N, et al. Pathogen burden, inflammation, proliferation and apoptosis in human in-stent restenosis. Tissue characteristics compared to primary atherosclerosis. *J Vasc Res.* 2004;41(6):525—34.

42. Figura N, Palazzuoli A, Vaira D, Campagna M, Moretti E, Iacoponi F, et al. Cross-sectional study: CagA-positive *Helicobacter pylori* infection, acute coronary artery disease and systemic levels of B-type natriuretic peptide. *J Clin Pathol.* 2014;67(3):251–7.

43. Collins SM, Denou E, Verdu EF, Bercik P. The putative role of the intestinal microbiota in the irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis.* 2009;41(12):850–3.

44. Wood JD. Neuropathophysiology of functional gastrointestinal disorders. *J Gastroenterol.* 2007;13(9):1313–32.

45. Celik T, Iyisoy A, Yuksel UC. Possible pathogenetic role of *Helicobacter pylori* infection in cardiac syndrome X. *Int J Cardiol.* 2010;142(2):193–4.

46. Danesh J. disease, *Chlamydia pneumoniae*, and cytomegalovirus: Meta-analyses of prospective studies. *Am Heart J.* 1999;138(5):S434–7.

47. Budzyński J, Kłopocka M, Bujak R, Świętkowski M, Pulkowski G, Sinkiewicz W. Autonomic nervous function in *Helicobacter pylori*-infected patients with atypical chest pain studied by analysis of heart rate variability. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16(5):451–7.

48. Kanbay M, Gür G, Yücel M, Yilmaz U, Boyacıoğlu S. Does eradication of *Helicobacter pylori* infection help normalize serum lipid and CRP levels? *Dig Dis Sci.* 2005;50(7):1228–31.

49. Satoh H. On lipid profile and *Helicobacter pylori* infection. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18(3):255.

50. Taye B, Enquselassie F, Tsegaye A, Amberbir A, Medhin G. Association between infection with *H. pylori* and atopy in young Ethiopian Children: a longitudinal study. *Epidemiol Allerg Disease.* 2017;47(10):1299–308.

51. Reibman J, Marmor M, Filner J, Fernandez-Beros ME, Rogers L, Perez-Perez GI, et al. Asthma is inversely associated with *Helicobacter pylori* status in an urban population. *PLoS One.* 2008;3(12):1–6.

52. Figura N, Perrone A, Gennari C, Orlandini G, Giannace R, Lenzi C, et al. CagA-positive *Helicobacter pylori* infection may increase the risk of food allergy development. *J Physiol Pharmacol.* 1999;50(5):827—31.

53. Tsang KW, Lam WK, Chan KN, Hu W, Wu A, Kwok E, et al. *Helicobacter pylori*

sero-prevalence in asthma. *Respir Med.* 2000;94(8):756–9.

54. Permin H, Nørgaard A, Norn S, Andersen LP, Nielsen H. IgE-mediated immune response to *Helicobacter pylori* examined by basophil histamine release in patients with dyspepsia. *Inflamm Res.* 2000;49(SUPPL. 1):29–30.

55. Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, Fortini M, Ferrigno L, Rapicetta M, et al. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: Epidemiological study. *Br Med J.* 2000;320(7232):412–7.

56. Nam SY, Park BJ, Ryu KH, Nam JH. Effect of *Helicobacter pylori* infection and its eradication on the fate of gastric polyps. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(4):449–54.

57. Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D. Apoptotic and anti-angiogenic strategies in liver and gastrointestinal malignancies. *J Surg Oncol.* 2005;90(4):249–59.

58. Pilpilidis I, Kountouras J, Zavos C, Katsinelos P. Upper gastrointestinal carcinogenesis: *H. pylori* and stem cell cross-talk. *J Surg Res.* 2011;166(2):255–64.

59. Moradi SL, Eslami G, Goudarzi H, Hajishafieeha Z. Role of *Helicobacter pylori* on cancer of human adipose-derived mesenchymal stem cells and metastasis of tumor cells — an in vitro study. *J Tumor Biol.* 2016;37(3):3371–8.

60. Bessède E, Staedel C, Acuña Amador LA, Nguyen PH, Chambonnier L, Hatakeyama M, et al. *Helicobacter pylori* generates cells with cancer stem cell properties via epithelial-mesenchymal transition-like changes. *Oncogene.* 2014;33(32):4123–31.

61. Ferrand J, Lehours P, Schmid-Alliana A, Mégraud F, Varon C. *Helicobacter pylori* infection of gastrointestinal epithelial cells in vitro induces mesenchymal stem cell migration through an NF- κ B-dependent pathway. *PLoS One.* 2011;6(12):4–13.

62. Ward CL, Sanchez CJ, Pollot BE, Romano DR, Hardy SK, Becerra SC, et al. Soluble factors from biofilms of wound pathogens modulate human bone marrow-derived stromal cell differentiation, migration, angiogenesis, and cytokine secretion Microbe-host interactions and microbial pathogenicity. *BMC Microbiol.* 2015;15(1):1–14.

63. Ahn JS, Sinn DH, Son HJ, Gwak G. Letter : *Helicobacter pylori* -related non-alcoholic fatty liver disease with concomitant metabolic syndrome as risk factor for colorectal neoplasia – authors ’ reply. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(4):577–8.

64. Verit A, Urkmez A, Kivrak M, Yazicilar H, Ozbay N, Uruc F. S275: *Helicobacter pylori* and benign prostatic hyperplasia: Any relation? And how? *Eur Urol Suppl.* 2014;13(7):e1589.

65. Francois F, Roper J, Joseph N, Pei Z, Chhada A, Shak JR, et al. The effect of *H. pylori* eradication on meal-associated changes in plasma ghrelin and leptin. *BMC Gastroenterol.* 2011;11(37):1–9.

66. ECKEL RH, GRUNDY SM, ZIMMET PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.*

2005;365(9501):1415–28.

67. Shinohara K, Shoji T, Emoto M, Tahara H, Koyama H, Ishimura E, et al. Insulin resistance as an independent predictor of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(7):1894–900.
68. Haj S, Chodick G, Refaeli R, Goren S, Shalev V. Associations of *Helicobacter pylori* infection and peptic disease with diabetic mellitus: Results from a large population-based study. *PLoS One.* 2017;12(8):1–13.
69. Chuang CH, Sheu BS, Yang HB, Lee SC, Kao AW, Cheng HC, et al. Gender difference of circulating ghrelin and leptin concentrations in Chronic *Helicobacter pylori* infection. *J Compil.* 2009;14(1):54–60.
70. Roper J, Francois F, Shue PL, Mourad MS, Pei Z, Olivares De Perez AZ, et al. Leptin and ghrelin in relation to *Helicobacter pylori* status in adult males. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(6):2350–7.
71. CUMMINGS DE, OVERDIUN J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest.* 2007;117(1):513–7.
72. Bado A, Lévassieur S, Attoub S, Kermorgant S, Laigneau JP, Bortoluzzi MN, et al. The stomach is a source of leptin. *Nature.* 1998;394(6695):790–3.
73. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature.* 1999;402(6762):656–60.
74. Georges JL, Rupprecht HJ, Blankenberg S, Poirier O, Bickel C, Hafner G, et al. Impact of pathogen burden in patients with coronary artery disease in relation to systemic inflammation and variation in genes encoding cytokines. *Am J Cardiol.* 2003;92(5):515–21.
75. Kim TJ, Lee H, Kang M, Kim JE, Choi Y, Min YW, et al. *Helicobacter pylori* is associated with dyslipidemia but not with other risk factors of cardiovascular disease. *Nat Publ Gr.* 2016;6(38015):1–8.
76. Kountouras J, Boziki M, Gavalas E, Zavos C, Deretzi G, Grigoriadis N, et al. Increased cerebrospinal fluid *Helicobacter pylori* antibody in Alzheimer’s disease. *Int J Neurosci.* 2009;119(6):765–77.
77. Zelaya MV, Pérez-Valderrama E, De Morentin XM, Tuñón T, Ferrer I, Luquin MR, et al. Olfactory bulb proteome dynamics during the progression of sporadic Alzheimer’s disease: Identification of common and distinct olfactory targets across Alzheimer-related co-pathologies. *Oncotarget.* 2015;6(37):39437–56.
78. Förster S, Vaitl A, Teipel SJ, Yakushev I, Mustafa M, La Fougère C, et al. Functional representation of olfactory impairment in early Alzheimer’s disease. *J Alzheimer’s Dis.* 2010;22(2):581–91.

79. Huang HK, Wang JH, Lei WY, Chen CL, Chang CY, Liou LS. Helicobacter pylori infection is associated with an increased risk of Parkinson's disease: A population-based retrospective cohort study. *Park Relat Disord*. 2018;47(13):26–31.
80. Kountouras J, Deretzi G, Gavalas E, Zavos C, Polyzos SA, Kazakos E, et al. A proposed role of human defensins in Helicobacter pylori -related neurodegenerative disorders. *Med Hypotheses*. 2014;82(3):368–73.
81. Kountouras J. Helicobacter pylori: An intruder involved in conspiring glaucomatous neuropathy. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(11):1413–5.
82. Weller C, Charlett A, Oxlade NL, Dobbs SM, Dobbs RJ, Peterson DW, et al. Role of chronic infection and inflammation in the gastrointestinal tract in the etiology and pathogenesis of idiopathic parkinsonism. Part 3: Predicted probability and gradients of severity of idiopathic parkinsonism based on H. pylori antibody profile. *Helicobacter*. 2005;10(4):288–97.
83. Deretzi G, Kountouras J, A. Polyzos S, Zavos C, Giartza-Taxidou E, Gavalas E, et al. Gastrointestinal Immune System and Brain Dialogue Implicated in Neuroinflammatory and Neurodegenerative Diseases. *Curr Mol Med*. 2011;11(8):696–707.
84. Supajatura V, Ushio H, Wada A, Yahiro K, Okumura K, Ogawa H, et al. Cutting Edge: VacA, a Vacuolating Cytotoxin of Helicobacter pylori , Directly Activates Mast Cells for Migration and Production of Proinflammatory Cytokines. *J Immunol*. 2002;168(6):2603–7.
85. Suwarnalata G, Tan AH, Isa H, Gudimella R. Augmentation of Autoantibodies by Helicobacter pylori in Parkinson ' s Disease Patients May Be Linked to Greater Severity. *PLoS One*. 2016;11(4):1–17.
86. Doulberis M, Kotronis G, Thomann R, Polyzos SA, Boziki M, Gialamprinou D, et al. Review: Impact of Helicobacter pylori on Alzheimer's disease: What do we know so far? *Helicobacter*. 2018;23(1):1–18.
87. Arabski M, Kazmierczak P, Wisniewska-Jarosinska M, Poplawski T, Klupinska G, Chojnacki J, et al. Interaction of amoxicillin with DNA in human lymphocytes and H. pylori-infected and non-infected gastric mucosa cells. *Chem Biol Interact*. 2005;152(1):13–24.
88. Zhang FM, Yu CH, Chen HT, Shen Z, Hu FL, Yuan XP, et al. Helicobacter pylori infection is associated with gallstones: Epidemiological survey in China. *World J Gastroenterol*. 2015;21(29):8964–73.
89. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Deretzi G. Helicobacter pylori infection and insulin resistance. *Helicobacter*. 2013;18(2):165–6.
90. Kountouras J, Polyzos SA, Deretzi G, Katsinelos P, Kyriakou P. Helicobacter pylori infection and the risk for cardiovascular disease. *Eur J Intern Med*. 2011;22(6):e146–7.

91. Feng H, Zhou X, Zhang G. Association between cirrhosis and Helicobacter pylori infection: A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(12):1309–19.
92. Gasbarrini A, Serricchio M, Tondi P, Gasbarrini G, Pola P. Association of Helicobacter pylori infection with primary Raynaud phenomenon. *Lancet*. 1996;348(9032):966–7.
93. Güreler MA, Erel A, Erbaş D, Çağlar K, Atahan Ç. The seroprevalence of Helicobacter pylori and nitric oxide in acne rosacea. *Int J Dermatol*. 2002;41(11):768–70.
94. Utas S, Ozbakir O, Turasan A, Utas C. Helicobacter pylori eradication treatment reduces the severity of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40(3):433–5.
95. Szlachcic A, Sliwowski Z, Karczewska E, Bielański W, Pytko-Polonczyk J, Konturek SJ. Helicobacter pylori and its eradication in rosacea. *J Physiol Pharmacol*. 1999;50(5):777–86.
96. Saccà SC, Roszkowska AM, Izzotti A. Environmental light and endogenous antioxidants as the main determinants of non-cancer ocular diseases. *Mutat Res - Rev Mutat Res*. 2013;752(2):153–71.
97. Kountouras J, Gavalas E, Zavos C, Stergiopoulos C, Chatzopoulos D, Kapetanakis N, et al. Alzheimer's disease and Helicobacter pylori infection: Defective immune regulation and apoptosis as proposed common links. *Med Hypotheses*. 2007;68(2):378–88.
98. Shimizu F, Kanda T. Disruption of blood–brain barrier in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Japanese J Clin Med*. 2014 Nov 1;72(11):1949–54.
99. Haar H, Burgmans S, Hofman P, Verhey F, Jansen J, Backes W. Blood–brain barrier impairment in dementia: Current and future in vivo assessments. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;49:71–81.
100. Tsolaki F, Kountouras J, Topouzis F, Tsolaki M. Helicobacter pylori infection, dementia and primary open-angle glaucoma: are they connected? *BMC Ophthalmol*. 2015;15(24):1–4.
101. Sen M, Lauterbach K, El-Gabalawy H, Firestein GS, Corr M, Carson DA. Expression and function of wingless and frizzled homologs in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(6):2791–6.
102. Çalışkan R, Yazgan AS, Tokman HB, Sofyali E, Erzin YZ, Akgül Ö, et al. The cytokine response in THP-1 (monocyte) and HL-60 (neutrophil-differentiated) cells infected with different genotypes of Helicobacter pylori strains. *Turkish J Gastroenterol*. 2015;26(4):297–303.
103. Deltenre M, Koster E de. How come I've got it? (A review of Helicobacter pylori transmission). *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12(5):479–82.
104. Yansong Z, Minyan L, Hua S. ScienceDirect Relationship between oral problems

- and *Helicobacter pylori* infection. *Arch Oral Biol.* 2014;59(9):938–43.
105. Álvarez-Arellano L, Maldonado-Bernal C. *Helicobacter pylori* and neurological diseases: Married by the laws of inflammation. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014;5(4):400–4.
106. Kountouras J, Deretzi G, Zavos C, Karatzoglou P, Touloumis L, Nicolaides T, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol.* 2005;12(2):139–43.
107. Moran AP, Prendergast MM. Molecular mimicry in *Campylobacter jejuni* and *Helicobacter pylori* lipopolysaccharides: Contribution of gastrointestinal infections to autoimmunity. *J Autoimmun.* 2001;16(3):241–56.
108. Stasi R, Provan D. *Helicobacter pylori* and Chronic ITP. *Am Soc Hematol.* 2008;1(1):206–11.
109. Practice C, Mccoll KEL. *Helicobacter pylori* Infection Case Vignette. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1597–604.
110. Narang M, Puri A, Sachdeva S, Singh J, Saran R. Celiac Disease and H. Pylori Infection in Children: Is there any Association? *J Gastroenterol Hepatol.* 2016 Nov 15;32(6):1–14.
111. Bartels LE, Jepsen P, Christensen LA, Gerdes LU, Vilstrup H, Dahlerup F. Diagnosis of *Helicobacter Pylori* Infection is Associated with Lower Prevalence and Subsequent Incidence of Crohn ' s Disease. *J Crohn ' s Colitis.* 2016;10(4):443–8.
112. Langham S, Langham J, Goertz HP, Ratcliffe M. Large-scale, prospective, observational studies in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: A systematic and critical review. *BMC Med Res Methodol.* 2011;11(32):1–12.
113. Testerman TL, Morris J. Beyond the stomach: An updated view of *Helicobacter pylori* pathogenesis, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol.* 2014;20(36):12781–808.
114. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol.* 2007;25(6):606–15.
115. Magen E, Delgado JS. *Helicobacter pylori* and skin autoimmune diseases. *World J Gastroenterol.* 2014;20(6):1510–6.
116. Versalovic J. *Helicobacter pylori*: Pathology and diagnostic strategies. *Am J Clin Pathol.* 2003;119(3):403–12.
117. Kariya S, Okano M, Fukushima K, Nomiya S, Kataoka Y, Nomiya R, et al. Expression of inflammatory mediators in the otitis media induced by *Helicobacter pylori* antigen in mice. *Clin Exp Immunol.* 2008;154(1):134–40.
118. Campanati A, Ganzetti G, Martina E, Giannoni M, Gesuita R, Bendia E, et al.

Helicobacter pylori infection in psoriasis: Results of a clinical study and review of the literature. *Int J Dermatol.* 2015;54(5):e109-14.

119. Azizzadeh M, Nejad ZV, Ghorbani R, Pahlevan D. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and psoriasis. *Ann Saudi Med.* 2014;34(3):241-4.

120. Kim HK, Jang EC, Yeom JO, Kim SY, Cho H, Kim SS, et al. Serum prohepcidin levels are lower in patients with atrophic gastritis. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013(201810):1-6.

121. Mubarak N, Gasim GI, Khalafalla KE, Ali NI, Adam I. *Helicobacter pylori*, anemia, iron deficiency and thrombocytopenia among pregnant women at Khartoum, Sudan. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2014;108(6):380-4.

122. Ning L, Liu R, Lou X, Du H, Chen W, Zhang F, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and nonalcoholic fatty liver disease: A systemic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019;31(7):735-42.

123. Polyzos SA, Nikolopoulos P, Stogianni A, Romiopoulos I, Katsinelos P, Kountouras J. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on hepatic steatosis, NAFLD fibrosis score and hsCRP in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a MR imaging-based pilot open-label study. *J Gastroenterol.* 2014;51(3):261-8.