

VIVIAN LÚCIA ASLAN D'ANNIBALE CARTÁGENES

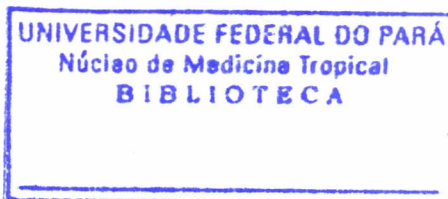
SOROEPIDEMIOLOGIA DA *Helicobacter pylori* EM
CRIANÇAS E SUAS MÃES:
AVALIAÇÃO DOS FATORES DE RISCO

Dissertação apresentada à Universidade Federal do
Pará junto ao Núcleo de Medicina Tropical para
obtenção do título de Mestre em Patologia das
Doenças Tropicais.

Orientadora: Profa. Dra. Tereza Cristina de Oliveira
Corvelo.

Belém
2003

VIVIAN LÚCIA ASLAN D'ANNIBALE CARTÁGENES



**SOROEPIDEMIOLOGIA DA *Helicobacter pylori* EM
CRIANÇAS E SUAS MÃES:
AVALIAÇÃO DOS FATORES DE RISCO**

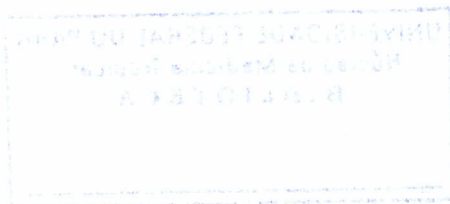
Dissertação apresentada à Universidade Federal do Pará junto ao Núcleo de Medicina Tropical para obtenção do título de Mestre em Patologia das Doenças Tropicais.

Orientadora: Profa. Dra. Tereza Cristina de Oliveira Corvelo.

616-33098445
C 3225
DIS

Belém
2003

acervo: 157723
24:292171



Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

C322e Cartágenes, Vivian Lúcia Aslan D'Annibale
Soroepidemiologia da *Helicobacter pylori* em crianças e suas mães:
avaliação dos fatores de risco / Vivian Lúcia Aslan D'Annibale Cartágenes. -
Belém, 2003.
137f. : il. ; 30 cm

Dissertação (Mestrado em Patologia das Doenças Tropicais) - Universidade
Federal do Pará, Núcleo de Medicina Tropical, 2003.
Inclui bibliografias.

1. Infecções pela *Helicobacter pylori*. 2. Doenças - Fatores de risco. I.
Título.

CDD 616.92

Catalogação: Maria das Graças Campos Sampaio
Bibliotecária - CRB-2 112

VIVIAN LÚCIA ASLAN D'ANNIBALE CARTÁGENES

SOROEPIDEMIOLOGIA DA *Helicobacter pylori* EM

CRIANÇAS E SUAS MÃES:

AVALIAÇÃO DOS FATORES DE RISCO

Dissertação submetida à aprovação para obtenção do título de Mestre em Patologia das Doenças Tropicais pela Universidade Federal do Pará, junto ao Núcleo de Medicina Tropical (Patologia das Doenças Tropicais).

Aprovado em 29 de abril de 2003.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Tereza Cristina de Oliveira Corvelo
Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará - UFPA

Prof. Dr. Manoel Barbosa de Rezende
Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará - UFPA

Profa. Dra. Maria Rita de Cassia Costa Monteiro
Hospital Universitário João de Barros Barreto, Universidade Federal do Pará - UFPA

Profa. Dra. Edna Aoba Yassui Ishikawa
Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará - UFPA

Prof. Dr. José Luiz Fernandes Vieira
Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará - UFPA

*Aos meus pais, Leila (in
memoriam) e Cláudio.*

*Aos meus filhos, Alexandre e
Paulo Henrique.*

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Tereza Cristina de Oliveira Corvelo, por sua dedicação, disponibilidade e carinho na orientação deste trabalho.

À Luísa Carício Martins, pelas sugestões e atenção, contribuindo sobretudo nos momentos mais difíceis deste trabalho.

Aos acadêmicos e pós-graduandos do Laboratório de Imunogenética da Universidade Federal do Pará, de modo especial à Lígia, Catarine e Rosane, pela disponibilidade e cooperação essenciais para os resultados alcançados.

Aos servidores do Hospital Universitário João de Barros Barreto, particularmente aos da Enfermaria de Pediatria, do Centro de Terapia Intensiva e do Laboratório, pela colaboração recebida, sobretudo no período de coleta de amostras.

Aos membros da banca examinadora da qualificação, pelas valiosas contribuições, e em especial à Profa. Dra. Maria Rita de Cassia Costa Monteiro, pela atenção, pelo carinho e competente ajuda dispensada a este trabalho.

Ao Prof. Dr. Habib Fraiha Neto, coordenador do Curso de Mestrado em Patologia das Doenças Tropicais da Universidade Federal do Pará, pela dedicação e determinação na condução e conclusão deste curso.

À Maria Gorete Bentes Campos, chefe do Serviço de Enfermagem do Hospital Universitário João de Barros Barreto, pelo apoio dispensado.

À Laura Maria Vidal Nogueira, coordenadora do Curso de Graduação em Enfermagem da Universidade Estadual do Pará, pela compreensão e auxílio dedicados.

À Ana Gracinda Ignácio da Silva, chefe do Departamento de Enfermagem Hospitalar da Universidade Estadual do Pará, e às colegas da disciplina de Enfermagem em Centro de Terapia Intensiva, pelo incentivo, apoio e compreensão dispensados.

Ao Paulo Cartágenes, amigo e companheiro, pelo amor, apoio e insubstituível colaboração nos momentos decisivos.

À Anete Cartágenes da Costa, odontóloga, cunhada e amiga, pelo apoio e orientação dispensados em relação ao cuidado bucal no período de coleta de informações.

Ao Fábio Agnelo da Costa, tecnólogo em processamento de dados, cunhado e amigo, pela orientação na área de informática.

Ao Prof. Dr. Manuel Ayres, pela indispensável e valiosa contribuição dada à fase inicial da casuística e à análise dos resultados.

À Deise Maria Campos Barroso, estatística do Departamento de Arquivos Médicos do Hospital Universitário João de Barros Barreto, pelas contribuições ao trabalho.

À bibliotecária Graça Sampaio, do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, pela atenção e carinho sempre dispensados, contribuindo de forma especial na solicitação das referências e na revisão das normas técnicas.

Às diversas pessoas e instituições que direta ou indiretamente contribuíram para o planejamento, execução e conclusão deste trabalho.

*Há momentos em que só
saberemos como agir após termos dado o
primeiro passo em direção ao
desconhecido.*

Clarissa Pinkola Estés

RESUMO

Uma investigação com o objetivo de estudar a soroprevalência da infecção pela bactéria *Helicobacter pylori* foi realizada em 100 crianças, entre 1 e 12 anos, no Hospital Universitário João de Barros Barreto, em Belém, Brasil, e em suas respectivas 100 mães. Analisaram-se possíveis fatores de risco relacionados à infecção e possíveis associações da infecção entre as mães e seus filhos, inclusive por cepas CagA. Colheram-se amostras de sangue e saliva de todos os participantes e fezes das crianças. A sorologia anti-*H. pylori* foi realizada pela hemaglutinação indireta e a anti-CagA por Elisa. Os fenótipos ABH e Lewis no sangue foram determinados por hemaglutinação direta e na saliva por *dot-blot* Elisa. Pesquisou-se antígenos da bactéria em 79 amostras de fezes das crianças por um Elisa de captura. Informações pessoais e familiares foram obtidas através de um questionário padrão. A soroprevalência nas crianças foi de 50,0% e nas mães de 86,0%. A soroprevalência nas crianças aumentou com a idade ($p < 0,05$) e com o hábito de freqüentarem creche ou escola ($p < 0,05$). Os métodos Elisa de captura e hemaglutinação indireta apresentaram desempenhos semelhantes nas crianças, sendo que nas de 1 a 4 anos observaram-se maiores discordâncias ($p < 0,05$). Mães infectadas representaram fator de risco para infecção em seus filhos ($p < 0,05$), sobretudo mães com cepas CagA ($p < 0,05$). Procedência de municípios com 100 mil habitantes ou mais ($p < 0,05$), água encanada ($p < 0,05$), ausência de instalações sanitárias ($p < 0,05$) e de saneamento na residência ($p < 0,05$) representaram risco para infecção familiar. A transmissão da *H. pylori* foi facilitada pelas precárias condições de higiene e saneamento, conglomerados urbanos e por contatos íntimos entre as crianças e mães, mediante as rotas de transmissão fecal-oral, oral-oral e/ou gastro-oral.

ABSTRACT

An investigation with the objective of studying seroprevalence of infection by the bacterium *Helicobacter pylori* was carried out with 100 children, between 1 and 12 years of age at the João de Barros Barreto University Hospital in Belém, Brazil, and with their respective mothers. Possible risk factors related to infection were analysed and possible associations of infection between mothers and their children, including the CagA strains. Blood and saliva samples were collected from the participants and stool samples from the children. Anti-*H. pylori* serology was done using the indirect haemoagglutination method and anti-CagA was done by Elisa. The ABH and Lewis phenotypes in blood were determined with the direct haemoagglutination test and in saliva by Elisa dot-blot. Antigens of the bacteria were studied in 79 stool samples from the children by Elisa capture. Personal and family information was obtained using a standard questionnaire. Seroprevalence among children was 50.0% and 86.0% among mothers. Seroprevalence among children increased with age ($p < 0.05$) and the habit of attending schools or creches ($p < 0.05$). The diagnostic methods Elisa capture and indirect haemoagglutination showed similar performance in children, with greater discordance observed in the 1 to 4 year age group ($p < 0.05$). Infected mothers represented a risk factor for infection in their children ($p < 0.05$), above all mothers with CagA strains ($p < 0.05$). The fact of coming from municipalities with 100 thousand or more inhabitants ($p < 0.05$), piped water ($p < 0.05$), absence of sanitary installations ($p < 0.05$) and sanitation in homes ($p < 0.05$) represented a risk for family infection. Transmission of *H. pylori* was facilitated by precarious hygiene and sanitation conditions, urban conglomerations and by human contact between children and their mothers, through faecal-oral, oral-oral and/or gastro-oral routes.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição das crianças de acordo com sexo, cor da pele, faixa etária, consumo de fibras e vitamina C na dieta, higiene bucal e ato de freqüentar creche ou escola.....	78
Tabela 2	Distribuição das crianças de acordo com o diagnóstico médico de admissão..	79
Tabela 3	Distribuição das mães de acordo com a faixa etária, cor da pele, número de filhos, higiene bucal, consumo de fibras e vitamina C, grau de instrução e atividade remunerada.....	81
Tabela 4	Distribuição das mães de acordo com a ocupação.....	82
Tabela 5	Distribuição das famílias de acordo com as variáveis procedência, abastecimento e tratamento da água, instalações sanitárias, coleta de lixo e saneamento.....	83
Tabela 6	Distribuição das famílias de acordo com as variáveis renda mensal familiar, número de cômodos da residência, coabitação e criança compartilha local de dormir com a mãe.....	84
Tabela 7	Distribuição da infecção pela <i>H. pylori</i> nas crianças de acordo com a presença de anticorpos no soro e de antígenos nas fezes.....	85
Tabela 8	Distribuição da infecção pela <i>H. pylori</i> nas crianças de acordo com o uso de antibióticos e a presença de anticorpos no soro e de antígenos nas fezes.....	86
Tabela 9	Distribuição da infecção pela <i>H. pylori</i> nas crianças de acordo com a faixa etária e a presença de anticorpos no soro e de antígenos nas fezes.....	87

Tabela 10	Distribuição da infecção pela <i>H. pylori</i> nas crianças de acordo com a faixa etária e a presença de anticorpos no soro	87
Tabela 11	Distribuição da infecção pela <i>H. pylori</i> nas crianças de acordo com a faixa etária e a presença de antígenos nas fezes	88
Tabela 12	Distribuição da soroprevalência para a infecção pela <i>H. pylori</i> nas crianças de acordo com as variáveis sexo, cor da pele e faixa etária.....	89
Tabela 13	Distribuição da soroprevalência para a infecção pela <i>H. pylori</i> nas crianças de acordo com as variáveis consumo de fibras e vitamina C na dieta, higiene bucal e ato de freqüentar creche ou escola.....	90
Tabela 14	Distribuição da soroprevalência para a infecção pela <i>H. pylori</i> nas crianças de acordo com o diagnóstico médico.....	91
Tabela 15	Distribuição da soroprevalência para a infecção pela <i>H. pylori</i> nas mães de acordo com as variáveis faixa etária, cor da pele, número de filhos, higiene bucal e consumo de fibras e vitamina C.....	93
Tabela 16	Distribuição da soroprevalência para a infecção pela <i>H. pylori</i> nas mães de acordo com as variáveis grau de instrução e atividade remunerada.....	94
Tabela 17	Distribuição da soroprevalência para a infecção pela <i>H. pylori</i> nas mães de acordo com a ocupação.....	95
Tabela 18	Distribuição da soroprevalência para a infecção pela <i>H. pylori</i> entre as crianças e suas mães.....	96
Tabela 19	Distribuição da soroprevalência para a infecção pela <i>H. pylori</i> entre as crianças e suas mães de acordo com cepas CagA.....	97

Tabela 20	Distribuição da soroprevalência para a infecção pela <i>H. pylori</i> nas crianças e suas mães com resultados sorológicos concordantes de acordo com as variáveis procedência, abastecimento e tratamento da água, instalações sanitárias, coleta de lixo e saneamento.....	99
Tabela 21	Distribuição da soroprevalência para a infecção pela <i>H. pylori</i> nas crianças e suas mães com resultados sorológicos concordantes de acordo com as variáveis renda mensal familiar, número de cômodos da residência, coabitação e criança compartilha local de dormir com a mãe.....	101
Tabela 22	Distribuição da soroprevalência para a infecção pela <i>H. pylori</i> e pela cepa CagA nas crianças de acordo com os fenótipos de grupos sanguíneos ABH e Lewis.....	103
Tabela 23	Distribuição da soroprevalência para a infecção pela <i>H. pylori</i> e pela cepa CagA nas mães de acordo com os fenótipos de grupos sanguíneos ABH e Lewis.....	104

LISTA DE ABREVIATURAS

μL	Microlitro
μm	Micrômetro
Ac	Anticorpo
Ag	Antígeno
<i>babA</i>	Gene responsável pela BabA
BabA	Adesina da bactéria
<i>cagA</i>	Gene responsável pela CagA
CagA	Citotoxina associada ao gene <i>cagA</i>
<i>cagE</i>	Gene da <i>cagPAI</i>
<i>cagPAI</i>	Região do cromossoma da bactéria
CO_2	Gás carbônico
C-UBT	Teste respiratório de uréia com carbono marcado
DNA	Ácido desoxirribonucleico
Elisa	Ensaio imunoenzimático
EUA	Estados Unidos da América
H	Antígeno H
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
HCl	Ácido Clorídrico
HCO_3^-	Íon bicarbonato
HspA	Proteína A do choque térmico

HspB	Proteína B do choque térmico
HUJBB	Hospital Universitário João de Barros Barreto
IBP	Inibidor da bomba de próton
IC	Intervalo de confiança
IgG	Imunoglobulina de cadeia γ
Le	Lewis
Le ^a	Antígeno Lewis a
Le ^b	Antígeno Lewis b
Le ^x	Antígeno Lewis x
Le ^y	Antígeno Lewis y
LPS	Lipopolissacarídeo
M	Molaridade
MALToma	Linfoma de tecido linfóide associado à mucosa
MgCl ₂	Cloreto de magnésio
mL	Mililitro
N	Normalidade
NaCl	Cloreto de Sódio
PAI	Ilha de patogenicidade
PCR	Reação em cadeia da polimerase
pH	Potencial hidrogeniônico
rpm	Rotações por minuto
SEB	Sistema de ensino brasileiro
Se	Secretor

SM	Salário mínimo
SIDA	Síndrome de imunodeficiência adquirida
UFPA	Universidade Federal do Pará
<i>vacA</i>	Gene responsável pela toxina VacA
VacA	Citotoxina vacuolizante
ZnCl ₂	Cloreto de Zinco

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
1.1	HISTÓRICO DA BACTÉRIA <i>Helicobacter pylori</i>	19
1.2	EPIDEMIOLOGIA DA INFECÇÃO PELA <i>Helicobacter pylori</i>	20
1.2.1	Prevalência da infecção em determinadas populações	20
1.2.2	Rotas de transmissão	22
1.2.2.1	Rota de transmissão fecal-oral.....	23
1.2.2.2	Rota de transmissão oral-oral.....	25
1.2.2.3	Rota de transmissão gastro-oral.....	27
1.2.2.4	Rota de transmissão iatrogênica.....	28
1.2.3	Fatores de risco	29
1.2.3.1	Fatores de risco contextuais.....	29
1.2.3.2	Fatores de risco ambientais.....	31
1.2.3.3	Fatores de risco genéticos.....	33
1.3	CARACTERÍSTICAS DA <i>Helicobacter pylori</i>	35
1.3.1	Morfologia	35
1.3.2	Genoma	36
1.3.3	Fatores de virulência	37
1.3.3.1	Fatores de colonização.....	37
1.3.3.2	Fatores de persistência.....	39
1.3.3.3	Fatores indutores de doenças.....	41

1.4	PATOLOGIAS ASSOCIADAS À INFECÇÃO PELA <i>Helicobacter pylori</i>	44
1.5	MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DA INFECÇÃO PELA <i>Helicobacter pylori</i>	46
1.5.1	Testes em fragmentos de biópsia da mucosa gástrica	48
1.5.2	Testes sorológicos	49
1.5.3	Testes em urina	50
1.5.4	Testes em saliva	50
1.5.5	Testes em placa dental	51
1.5.6	Testes em fezes	51
1.5.7	Testes respiratórios	52
1.6	TRATAMENTO E PREVENÇÃO DA INFECÇÃO PELA <i>Helicobacter pylori</i>	53
1.7	ANTÍGENOS DE GRUPOS SANGUÍNEOS ABH E LEWIS E SUAS ASSOCIAÇÕES COM A INFECÇÃO PELA <i>Helicobacter pylori</i>	55
2	OBJETIVOS	59
2.1	OBJETIVO GERAL.....	59
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	59
3	MATERIAL E MÉTODOS	60
3.1	TIPO DE ESTUDO.....	60
3.2	POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA	60
3.3	POPULAÇÃO DE ESTUDO E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	60
3.4	LOCAL DA PESQUISA	61
3.5	PARECER DO CONSELHO DE ÉTICA.....	61

3.6	VARIÁVEIS ESTUDADAS	62
3.7	PROCEDIMENTOS	62
3.7.1	Convite e transmissão de informações aos participantes do estudo.....	63
3.7.2	Termo de autorização.....	63
3.7.3	Obtenção de informações.....	64
3.7.4	Coleta de material biológico.....	64
3.8	TESTES LABORATORIAIS	66
3.8.1	Determinação dos fenótipos ABH e Lewis no sangue.....	66
3.8.2	Determinação do estado secretor ABH e Lewis na saliva.....	68
3.8.3	Deteção sorológica de anticorpos IgG- <i>Helicobacter pylori</i> específicos... 70	
3.8.4	Deteção sorológica de anticorpos IgG anti-CagA.....	72
3.8.5	Deteção de antígenos da <i>Helicobacter pylori</i> nas fezes.....	73
3.9	CODIFICAÇÃO E DIGITAÇÃO DAS INFORMAÇÕES	75
3.10	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	75
4	RESULTADOS	77
4.1	DESCRIÇÃO DA AMOSTRA.....	77
4.1.1	Características pessoais das crianças.....	77
4.1.2	Características pessoais das mães	79
4.1.3	Características familiares das crianças e suas respectivas mães.....	82
4.2	ANÁLISE DA FREQUÊNCIA DE INFECÇÃO PELA <i>Helicobacter pylori</i>	85
4.2.1	Resultados referentes às características pessoais das crianças.....	85
4.2.2	Resultados referentes às características pessoais das mães.....	92

4.2.3	Resultados referentes às características familiares das crianças e suas respectivas mães.....	96
4.2.4	Resultados referentes aos fenótipos de grupos sanguíneos ABH e Lewis nas crianças e suas respectivas mães.....	102
5	DISCUSSÃO.....	105
6	CONCLUSÕES.....	116
	REFERÊNCIAS.....	119
	ANEXOS.....	132

1 INTRODUÇÃO

1.1 HISTÓRICO DA BACTÉRIA *Helicobacter pylori*

Em 1979, Robin Warren (WARRREN; MARSHALL, 1983), patologista do Royal Perth Hospital, na Austrália, notificou que uma bactéria curva estava freqüentemente presente em amostras de mucosa gástrica obtidas através de biópsias e submetidas à análise histológica (Figura 1). Este microrganismo não era encontrado invadindo a mucosa gástrica, mas sim no muco ao redor do tecido, protegido da acidez do suco gástrico. Em seus estudos em busca de respostas, Warren encontrou relato de um organismo similar a este, descrito no final do século XIX, em 1892, pelo patologista italiano Giulio Bizzozero (*apud* MISZPUTEN, 2001). Porém, foi esquecido por gerações de médicos e cientistas devido às dificuldades pertinentes à época em se conseguir isolar este microrganismo para estudá-lo.

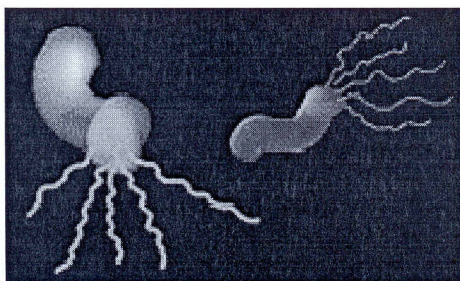


Figura 1 - Esquema da morfologia da *Helicobacter pylori*.
Fonte: extraído da internet (www.cellsalive.com).

Barry Marshall, em 1983 (WARRREN; MARSHALL, 1983), interessou-se nas observações de Warren e juntos isolaram o microrganismo a partir de fragmentos de mucosa gástrica obtidos através de biópsia, utilizando métodos empregados em espécies de *Campylobacter*. Conseguiram cultivar esta bactéria através do aumento accidental do período de

incubação das placas de cultura devido ao feriado de Páscoa. Inicialmente, as pesquisas concentraram-se na cultura *in vitro* da bactéria e sua classificação. Posteriormente, foram realizadas análises histopatológicas dos fragmentos de mucosa. Incluíram o microrganismo no gênero *Campylobacter* pelas semelhanças com estas bactérias patogênicas intestinais, como seu aspecto quando corado por Gram e sua característica microaerófila para cultivo. Estes pesquisadores estavam convencidos de que esta bactéria desempenhava importante papel na gênese dos processos inflamatórios no estômago. Em 1985, Marshall e Warren (MARSHALL *et al.*, 1985), ingeriram voluntariamente caldo de cultura da bactéria e conseguiram comprovar a teoria de que ela seria a principal causa de inflamação gástrica.

Estas descobertas revolucionaram a gastroenterologia e a microbiologia, conduzindo à mudanças em condutas terapêuticas e diagnósticas das doenças gástricas na presença desta bactéria. Análises posteriores, incluindo estudos estruturais, enzimas, respiração e crescimento, detectaram diferenças em relação ao gênero *Campylobacter*. Então, em 1989 recebeu o nome de *Helicobacter*, sobretudo devido ao formato de seus flagelos, os quais parecem hélices. Atualmente, a espécie encontrada em humanos é designada *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) (VELAZQUEZ; FEIRTAG, 1999).

1.2 EPIDEMIOLOGIA DA INFECÇÃO PELA *Helicobacter pylori*

1.2.1 Prevalência da infecção em determinadas populações

A infecção pela *H. pylori*, de distribuição universal, é considerada a segunda infecção bacteriana mais comum do mundo, seguida da infecção pela *Streptococcus mutans*,

responsável pela cárie dental. Seu principal reservatório é o estômago de seres humanos (YAÑEZ *et al.*, 2000).

Sua prevalência varia de acordo com a área geográfica, sendo significativamente maior em países em desenvolvimento. Esta distribuição é fato bem definido na epidemiologia da infecção, e apresenta-se diretamente relacionada com fatores contextuais, tais como as condições socioeconômicas e sanitárias das regiões (TELFORD *et al.*, 1997; MARSHALL, 2000).

Outras condições também parecem influenciar a prevalência como a idade, fatores genéticos do hospedeiro e da bactéria, ou mesmo os fatores ambientais, como hábitos alimentares e consumo de bebidas alcoólicas e fumo (BROWN, 2000).

A prevalência da infecção segundo a idade, geralmente apresenta-se com um perfil característico, independente de outros fatores. A maioria dos casos de infecção são adquiridos na infância, ocorrendo um rápido aumento da taxa de prevalência, particularmente nos cinco primeiros anos de vida. Aproximadamente a partir dos 15 anos de idade, o aumento segue de forma mais lenta. Em torno dos 60 anos, a prevalência atinge um patamar e entra em leve declínio (KODAIRA *et al.*, 2002). Todavia, notificou-se uma elevada prevalência em indivíduos de determinadas faixas etárias de países desenvolvidos, como Estados Unidos da América (EUA) e Europa Ocidental, fato que pode representar infecções adquiridas em momentos de sinistros, acompanhados de precárias condições sanitárias (DUNN *et al.*, 1997; RAVEL, 1997; POUNDER; NG, 1995; OLMOS *et al.*, 2000).

Nos EUA e na região ocidental da Europa é descrita uma prevalência da infecção pela *H. pylori* de 40,0% a 50,0% em adultos, alcançando pouco mais de 50,0% na população acima de 60 anos de idade, com incidência anual de 0,1% a 1,0% (KODAIRA *et al.*, 2002). Na população infantil, até 12 anos, observa-se uma prevalência em cerca de 5,0%, com

uma incidência de 0,3% a 2,7% ao ano (PATEL *et al.*, 1994; PEACH *et al.*, 1997; NABWERA; LOGAN, 1999; VAIRA *et al.*, 2000; YAÑEZ *et al.*, 2000).

Em países em desenvolvimento, esta infecção acomete mais de 80,0% da população adulta, e cerca de 50,0% das crianças são colonizadas antes dos dez anos de idade. A taxa de incidência em crianças apresenta índices em torno de 5,0% ao ano. No Quênia, na Índia, na Colômbia e no Peru, as condições de miséria e a promiscuidade marcante a que está submetida a população infantil, fazem com que o índice atingido de infecção pela *H. pylori* seja significativa, alcançando entre 60,0% e 80,0% (COVACCI *et al.*, 1999; DELTENRE; COSTER, 2000; EVERHART, 2000; NABWERA *et al.*, 2000; PODDAR; THAPA, 2000).

Em Belo Horizonte, Brasil, um estudo que incluiu crianças de 1 mês de vida a 18 anos de idade também observou que a infecção ocorre precocemente e aumenta com a idade. A prevalência encontrada nestas crianças foi de 34,1%. Os resultados foram semelhantes entre os sexos, e percebeu-se associação significativa com as condições socioeconômicas da população estudada (OLIVEIRA *et al.*, 1994). A incidência em crianças nesta região foi registrada em 4,0% ao ano (ROCHA *et al.*, 1995).

Em determinadas regiões, em decorrência de melhoria nas condições sanitárias e higiênicas, a transmissibilidade da bactéria está diminuindo e conseqüentemente sua prevalência e incidência estão decrescendo, assim como tem decrescido o registro de casos novos de úlcera péptica e câncer gástrico nestas populações (RUPNOW *et al.*, 2000).

1.2.2 Rotas de transmissão

Embora a infecção pela *H. pylori* seja endêmica e possa ser identificada no estômago de mais da metade da população mundial, passaram-se 20 anos de pesquisa e o seu

exato modo de transmissão não está estabelecido (DUNN *et al.*, 1997; DELTENRE; KOSTER, 2000; THOMAS *et al.*, 1992; DOWSET *et al.*, 1999; SONG *et al.*, 2000a; NABWERA; LOGAN, 1999). É universalmente aceito que a bactéria apenas consegue alcançar a mucosa gástrica através da boca, pois trata-se de um microrganismo não invasivo (GOODWIN *et al.*, 1997; KODAIRA *et al.*, 2002).

A transmissão de um agente infeccioso requer exposição e susceptibilidade do hospedeiro, as quais não estão bem compreendidas para a *H. pylori* (EVERHART, 2000). A maior dúvida é como a *H. pylori* passa do estômago de uma pessoa para o de outra. Duas rotas básicas parecem possíveis: a bactéria passa do estômago para a boca transitoriamente ou permanentemente, sugerindo uma transmissão oral-oral, e/ou é excretada nas fezes, sugerindo a transmissão fecal-oral. Os patógenos do trato digestivo podem ser divididos em duas categorias, que incluem os estritamente humanos, transmitidos de pessoa a pessoa, e os zoonóticos, que podem dispor de outros reservatórios não humanos. A existência de um reservatório ambiental ou zoonótico para a *H. pylori* não está estabelecida, e a transmissão de patógenos estritamente humanos pode ocorrer através de água e alimentos contaminados. Sendo assim, esta bactéria parece ser um patógeno estritamente humano, transmitido pessoa a pessoa, de forma direta ou indireta (MÉGRAUD, 1995; DUNN *et al.*, 1997; GOODWIN *et al.*, 1997; DELTENRE; KOSTER, 2000; YOUNG *et al.*, 2000).

1.2.2.1 Rota de transmissão fecal-oral

As evidências a favor da transmissão fecal-oral da *H. pylori* envolvem a condução da bactéria pelo intestino, a partir da sua presença no estômago e da constante

produção de muco e suco gástrico, favorecendo sua transferência e eliminação. A *H. pylori* é eliminada através das fezes e pode sobreviver no ambiente. Assim, as fezes ou meios contaminados por elas (água, alimentos) podem ser veículos de transmissão (THOMAS *et al.*, 1992; MÉGRAUD, 1995; STEINBRUECKNER *et al.*, 1997).

Em um estudo experimental, induziu-se a infecção pela *H. pylori* em ratos murinos com o objetivo de avaliar suas possíveis rotas de transmissão e mecanismos de infecção. A inoculação oral de culturas concentradas da bactéria produziu alterações nos ratos, tais como colonização do microrganismo, alterações histopatológicas gástricas e resposta sor imunológica, com variações de acordo com o período analisado, entre 2 e 12 semanas da inoculação. Os mesmos resultados obtidos em ratos não inoculados que conviveram com os inoculados em ambientes que favoreceram a transmissão fecal-oral e oral-oral, reforçaram estas rotas de infecção (CELLINI *et al.*, 1999).

A hipótese de que esta bactéria seria eliminada pelas fezes partiu da observação de elevada prevalência da infecção em comunidades que vivem sob precárias condições higiênicas e sanitárias (THOMAS *et al.*, 1992; EVERHART, 2000). A curva de prevalência de infecção da hepatite A relacionada à idade é considerada marcador para a transmissão de agentes infecciosos por contaminação fecal-oral. Nos países em desenvolvimento, a infecção pela *H. pylori* progride na mesma proporção da infecção pelo vírus da hepatite A. Um dos mecanismos desta rota de contaminação estaria representado pela água e alimentos contaminados, responsáveis pela infecção primária em crianças e reinfecção em adultos (AGUILAR *et al.*, 2001; YOUNG *et al.*, 2000; KODAIRA *et al.*, 2002).

No Peru, detectou-se a *H. pylori* na água de beber proveniente de torneiras, relacionando a infecção nas comunidades de baixo poder aquisitivo ao suprimento municipal de água, o qual seria um importante modo de contaminação (WEST *et al.*, 1992; HULTEN *et al.*, 1996; DELTENRE; KOSTER, 2000). Na Colômbia, considerou-se um alto risco para

crianças adquirirem a infecção, o fato de beber água de riacho ou nadar em riachos e piscinas (GOODMAN *et al.*, 1996).

A contaminação de alimentos pode ocorrer, uma vez submetidos às más condições higiênicas (DUNN *et al.*, 1997; EVERHART, 2000). Alguns trabalhos relatam que indivíduos que seguem uma dieta vegetariana são tão infectados quanto os não vegetarianos (DELTENRE; KOSTER, 2000), porém, uma elevada soropositividade tem sido associada com o consumo de vegetais crus, principalmente alface. Conclui-se que estes alimentos poderiam estar sendo contaminados a partir da irrigação com água poluída. Assim, a água e os alimentos representariam possíveis rotas de transmissão da bactéria (FOX, 1995; VELAZQUEZ; FEIRTAG, 1999). Medidas de prevenção envolvendo melhoria das condições higiênicas e sanitárias ajudariam a combater tanto a infecção pela *H. pylori* quanto outras enfermidades diarreicas (SHAHINIAN *et al.*, 2000).

1.2.2.2 Rota de transmissão oral-oral

O raciocínio para a transmissão oral-oral inclui a presença da bactéria no estômago e a constante produção de muco e suco gástrico, favorecendo sua transferência e eliminação da mucosa gástrica. Através do refluxo gastroesofágico, a bactéria pode alcançar a cavidade oral e colonizar-se na boca, particularmente na placa dental, e a saliva pode ser um veículo de transmissão para outros indivíduos (MÉGRAUD, 1995). A *H. pylori* foi encontrada também no dorso da língua (DOWSETT *et al.*, 1999). Ainda não é possível determinar se a principal via de transmissão é a oral-oral ou a fecal-oral, sendo provável que ambas atuem simultaneamente entre os seres humanos (KODAIRA *et al.*, 2002).

Vários estudos sugerem importante participação da rota oral-oral na transmissão da infecção, apresentando associações significantes com os hábitos de determinados indivíduos. Goodman e outros, em 1996, na Colômbia (GOODMAN *et al.*, 1996), detectaram maiores freqüências da infecção em pessoas que bebem no mesmo copo, sem lavagem dos mesmos. Os mesmos autores mencionaram também que, na China, a transmissão da infecção parece ser favorecida devido ao hábito de indivíduos utilizarem o mesmo recipiente e mesmo palito chinês para alimentação. Da mesma forma, no Gâmbia, estes pesquisadores observaram maiores prevalências da infecção em famílias que se alimentam com as mãos usando tigelas comuns.

Em Burkina Faso, na África, Albenque e outros, em 1990 (ALBENQUE *et al.*, 1990), relataram elevadas incidências de infecção pela *H. pylori* em crianças, provavelmente devido ao fato de as mães terem o hábito de cobrir os mamilos com saliva antes da amamentação. Nesta região, observaram-se, inclusive, maiores taxas de infecção em crianças cujas mães assopravam ou pré-mastigavam os alimentos antes de oferecer-lhes.

O isolamento da *H. pylori* em amostras de placa dental foi registrado pela primeira vez em 1989, por Krajden e outros (KRAJDEN *et al.*, 1989). Alguns autores constataram que a bactéria permanece em grande quantidade na placa dental dos indivíduos, mesmo após terapêutica antimicrobiana, sobretudo naqueles que vivem sob condições precárias de saneamento e higiene, sem atenção ao cuidado bucal, pois estes apresentam maior índice de placa dental (PEACH *et al.*, 1997). Na Índia, os resultados foram anormalmente positivos, onde 97,0% dos pacientes apresentaram *H. pylori* na cavidade oral, independente de infecção gástrica (HARDO *et al.*, 1995). Estes achados reforçam a hipótese da placa dental poder ser um reservatório natural para a bactéria, sugerindo que a *H. pylori* faça parte da microflora local, e assim possa ser transmitida através de contatos diretos entre os indivíduos.

A cavidade oral apresenta anatomicamente várias regiões que favorecem o crescimento de diferentes espécies de bactéria. Ainda não foi identificado o hábitat intra-oral da *H. pylori*, porém amostras de placa de diferentes dentes apresentam resultados peculiares. A prevalência da bactéria em molares foi de 82,0%, em pré-molares de 64,0% e em incisivos de 59,0%. Assim, a *H. pylori* da saliva pode advir da placa dental (SONG *et al.* 1999; 2000a).

Portanto, controlar a eliminação da *H. pylori* da cavidade oral pode ser uma forma de evitar a recolonização desta bactéria no estômago, e também evitar a transmissão do patógeno pela rota oral-oral (DESAI *et al.*, 1991; NGUYEN *et al.*, 1995; PARSONNET *et al.*, 2000). Foi descrita também a presença da bactéria nas unhas, porém mais estudos são necessários para a confirmação desta hipótese, na qual as mãos também poderiam ser um instrumento que propiciaria esta rota (DOWSETT *et al.*, 1999).

1.2.2.3 Rota de transmissão gastro-oral

Alguns autores reconhecem que a transmissão da *H. pylori* pode envolver também a rota gastro-oral, sobretudo em crianças que convivem juntas, principalmente entre irmãos. A bactéria, que é encontrada no suco gástrico, já foi isolada em amostras de vômitos, podendo ser este um veículo que facilitaria a passagem destes organismos na forma viável para a boca. A regurgitação e o vômito, além de comuns em crianças, são também considerados sinais clínicos característicos da fase aguda ou inicial da infecção, a qual surge algumas semanas após a criança infectar-se. Nos adultos, a gastrite, especialmente na fase aguda da infecção, também é freqüentemente acompanhada por episódios de refluxo, os quais podem

facilitar a passagem desses organismos viáveis para a boca (EVERHART, 2000; PODDAR; THAPA, 2000; YOUNG *et al.*, 2000).

Quando presente em conteúdos de vômitos ocasionais ou freqüentes, a bactéria permanece protegida pela urease, da ação bactericida do ácido gástrico, e poderia sobreviver por muito tempo, até contaminar outros indivíduos (LUZZA *et al.*, 2000). Há também a possibilidade de transmissão por inalação de conteúdos gástricos exalados de indivíduos infectados, porém este fato precisa ser melhor documentado (DUNN *et al.*, 1997; DELTENRE; KOSTER, 2000; PARSONNET *et al.*, 2000).

1.2.2.4 Rota de transmissão iatrogênica

Devido à estrutura complexa do endoscópio, existem dificuldades para realizar sua limpeza, desinfecção e esterilização, tornando possível a infecção iatrogênica em pacientes submetidos à endoscopia, não apenas pela *H. pylori*, como também pelos vírus da hepatite B, C e da síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), bem como pelo bacilo da tuberculose. Esta rota de transmissão é a única comprovada, documentada em estudos que encontraram casos de pacientes que desenvolveram infecção após o uso de endoscópios inadequadamente processados (BROWN, 2000).

Pesquisa-se também a prevalência de infecção em gastroenterologistas, endoscopistas, enfermeiras e dentistas, uma vez que estes profissionais entram em contato com secreções gástricas e orais infectadas, assim como com equipamentos de endoscopia e odontologia utilizados em pacientes infectados (CARAS; PEURA, 1999; DELTENRE; KOSTER, 2000). Nishikawa e outros, em 1998, no Japão (NISHIKAWA *et al.*, 1998),

confirmaram que médicos e enfermeiras que trabalham com endoscopia, possuem prevalências maiores para a infecção. Neste estudo, foram considerados profissionais até a idade de 40 anos, devido à elevada prevalência desta infecção em indivíduos japoneses com mais idade. Braden e outros, em 1997 (BRADEN *et al.*, 1997), demonstraram que existe um risco maior de adquirir a infecção dentre os profissionais médicos, endoscopistas ou não, quando comparados com os não médicos. Então, é possível que os profissionais da área da saúde tenham um risco aumentado de adquirir a infecção pela *H. pylori*.

Contudo, estudos que envolvem dentistas têm obtido resultados contrários, sugerindo que o muco gástrico possa ser um meio melhor que a saliva para a transmissão da *H. pylori* (BROWN, 2000). Da mesma forma, um estudo realizado no leste da Escócia, região de alta endemicidade para *H. pylori*, não constatou evidências de maiores prevalências de infecção em enfermeiras que trabalham em endoscopias (KUGATHASAN; CZINN, 1998).

Atualmente, as recomendações descritas pelo *Center for Disease Control and Prevention* para o processamento dos endoscópios, bem como para as medidas de precauções padrão durante os procedimentos, são condutas que previnem a infecção iatrogênica (ALVARADO; REICHELDERFER, 1999).

1.2.3 Fatores de risco

1.2.3.1 Fatores de risco contextuais

Estudos que abordam questões epidemiológicas concordam entre si que o maior fator preditivo para a infecção pela *H. pylori* seja a condição socioeconômica, uma vez

que observam-se maiores proporções de prevalências dentre os indivíduos que se apresentam em precárias condições de moradia, saneamento e higiene. Outros indicadores das condições socioeconômicas das populações são a renda familiar, escolaridade e a ocupação. A infecção pela *H. pylori* apresenta-se inversamente proporcional a estes determinantes. Em abrangente estudo multicêntrico realizado pelo Eurogast com participação de 17 países, observou-se que mães alfabetizadas promovem higiene mais adequada a seus filhos (THE EUROGAST, 1993).

A concordância de tipos moleculares desta bactéria entre indivíduos da mesma família indica que a transmissão ocorra entre seus membros (DELTENRE; KOSTER, 2000). A presença de infecção nos pais, especialmente nas mães, é um importante fator na prevalência da *H. pylori* em seus filhos. Estudos sugerem que as mães infectadas podem ser importantes fontes de transmissão intrafamiliar devido aos contatos provenientes de seus cuidados (SHIMIZU *et al.*, 2000). A hipótese de que a infecção ocorra predominantemente dos parentes para as crianças, e não vice-versa, está embasada no fato de a infecção ocorrer principalmente na infância, além da prevalência ser maior nos adultos do que nas crianças (HAN *et al.*, 2000).

Assim, é possível que as crianças, além de serem mais predispostas a adquirirem a infecção por meio de seus hábitos, tenham também a facilidade de transmiti-la, tanto para adultos como para outras crianças, fato que poderia explicar esta prevalência intrafamiliar (OLIVEIRA *et al.*, 1994; PATEL *et al.*, 1994; BEST *et al.*, 1994; MÉGRAUD, 1995; NABWERA; LOGAN, 1999; BROWN, 2000; KODAIRA *et al.*, 2002).

Apesar da importância da transmissão intrafamiliar na circulação da *H. pylori*, não se descarta a possibilidade de uma fonte de infecção ambiental comum, influenciando a prevalência destes indivíduos (SHIMIZU *et al.*, 2000).

A disseminação pessoa-pessoa parece ser o mais comum modo de transmissão, determinando a infecção primária ou reinfecção, pois observa-se uma prevalência

maior de infecção em indivíduos que vivem agrupados, em conglomerados humanos, familiares ou institucionais, tais como residências superlotadas, creches, escolas, asilos de idosos, militares, e clínicas psiquiátricas (DRUMM *et al.*, 1990; BEST *et al.*, 1994; WEBB *et al.*, 1994; DUNN *et al.*, 1997; COVACCI *et al.*, 1999; DOMINICE *et al.*, 1999; NABWERA; LOGAN, 1999; EVERHART, 2000; HAN *et al.*, 2000; ROWLAND, 2000). O percentual de indivíduos soropositivos para a infecção aumenta também de acordo com o tempo de duração da institucionalização (BROWN, 2000).

Alguns autores citam o homossexualismo e a história de doenças sexualmente transmissíveis como alguns dos fatores predisponentes à infecção (BEST *et al.*, 1994; PEACH *et al.*, 1997), porém outros estudos não identificaram associação da infecção com a transmissão sexual. É possível que a ocorrência de maior prevalência nestes indivíduos possa estar novamente relacionada, sobretudo à deficientes condições de higiene (DUNN *et al.*, 1997; EVERHART, 2000; PARSONNET *et al.*, 2000).

1.2.3.2 Fatores de risco ambientais

Fatores ambientais também têm sido analisados e podem influenciar a infecção. Alguns estudos que avaliaram o consumo regular de grande quantidade de álcool não encontraram associação direta com a infecção, ou seja, a infecção pela *H. pylori* não é mais freqüente em alcoólatras do que no grupo controle. Dentre os etilistas, encontra-se associação entre a infecção e alteração histológica da mucosa gástrica, entretanto, estas alterações podem ser conseqüência do etilismo. Assim, mais estudos são necessários para afirmar estes achados (HAUGE *et al.*, 1994; BROWN, 2000; EVERHART, 2000).

O fumo parece atuar facilitando a colonização da bactéria em indivíduos expostos, pois altera a fisiologia e os mecanismos de defesa da mucosa gástrica, aumentando os efeitos nocivos da *H. pylori*. Também, comprovadamente, a nicotina diminui a ação de algumas drogas utilizadas na terapêutica da infecção, prejudicando o tratamento. A partir destas informações, indivíduos infectados pela bactéria têm o cigarro como um co-fator para o desenvolvimento de gastrite (PARASHER; EASTWOOD, 2000; McCOLL *et al.*, 2000; NAKAMURA *et al.*, 2002).

Da mesma forma, fumantes apresentam níveis mais baixos de antioxidantes, como vitamina C e beta-caroteno, quando comparados com não fumantes. A infecção pela *H. pylori* está associada com uma concentração baixa de ácido ascórbico no líquido gástrico, e a erradicação da bactéria eleva os níveis deste ácido, assim como a administração de altas doses de vitamina C inibe o crescimento da bactéria (ZHANG *et al.*, 1997; PARASHER; EASTWOOD, 2000). Além disto, a falta de antioxidantes na dieta é reconhecidamente associada com a atrofia da mucosa e o câncer gástrico (McCOLL *et al.*, 2000). Uma dieta saudável, rica em frutas e verduras parece proteger contra a infecção (BROWN, 2000), apesar de alguns autores não terem encontrado associação entre o uso de vitamina C e de beta-caroteno com a infecção. Na Alemanha e nos EUA constatou-se associação da infecção com alto consumo de bebidas com cafeína (EVERHART, 2000; EVERHART *et al.*, 2000). Todas as associações relatadas acima precisam ser mais estudadas.

A mosca doméstica é considerada, em alguns estudos, como um agente vetorial mecânico do microrganismo, podendo carrear a bactéria nos pêlos de suas patas ou através de seu tubo digestivo (GRUBEL *et al.*, 1997; OSATO *et al.*, 1998; ROWLAND, 2000). No Japão, onde a prevalência da infecção e do câncer gástrico são altos, um estudo utilizando reação em cadeia da polimerase (PCR) encontrou 96,0% a 100,0% de fragmentos homólogos à bactéria em águas de rios, em algumas espécies de moscas, em fezes de vacas e

em solos de campos, sugerindo e reforçando a hipótese de existência da *H. pylori* no meio ambiente (SASAKI *et al.*, 1999). Em algumas situações, a *H. pylori* pode adquirir a forma cocóide, através da qual consegue persistir em situações adversas do ambiente (CAVE, 1997).

Os humanos podem não ser os únicos potenciais hospedeiros da bactéria. Estudos com animais que entram em contato com o homem identificaram *H. pylori* em gatos domésticos, porcos e macacos, porém ainda não está definido se realmente esses animais podem ser reservatórios naturais desta bactéria (FOX, 1995; MÉGRAUD, 1995). Um estudo com macacos *rhesus* concluiu que o grau de gastrite destes animais decresce após o tratamento contra a infecção pela *H. pylori* (VELÁZQUEZ; FEIRTAG, 1999).

Apesar de rara a possibilidade de transmissão por carnes de animais infectados, tem-se registrado que nos andes colombianos, há alta soroprevalência em indivíduos que consomem carne de carneiro (EVERHART, 2000). O trabalho com animais infectados é considerado por alguns autores um fator de risco para adquirir a infecção, incluindo novamente o carneiro como uma das fontes de contaminação (HAUGE *et al.*, 1994; BROWN, 2000).



1.2.3.3 Fatores de risco genéticos

Mesmo existindo evidências de associação da infecção pela bactéria com precárias condições higiênicas e sanitárias, tem-se observado freqüências elevadas da infecção em certos grupos étnicos, independente destas condições. Da mesma forma, homens apresentam entre 20,0% e 30,0% mais infecção do que as mulheres (COVACCI *et al.*, 1999). Uma razão que explicaria estes resultados divergentes seria o uso mais freqüente de

antimicrobianos urogenitais por mulheres, fato que poderia eliminar a *H. pylori*. A possibilidade de um maior consumo de bebidas alcóolicas e cigarros pelos homens poderia aumentar o risco para a infecção. Não há razão biológica para afirmar que os homens teriam maior tendência à esta infecção, pois considera-se que ambos os sexos sejam igualmente susceptíveis (EVERHART, 2000; EVERHART *et al.*, 2000).

Estudos que apontam para a associação da prevalência da infecção pela *H. pylori* com grupos étnicos, relatam uma soroprevalência maior entre hispânicos negros do que em hispânicos brancos, sob as mesmas condições socioeconômicas. A infecção pela *H. pylori* em negros é duas vezes maior que em indivíduos da raça branca, podendo esta maior susceptibilidade estar associada ou não com bases genéticas (MALATY *et al.*, 1992). Everhart e outros (2000), em uma pesquisa envolvendo 7.465 indivíduos adultos dos EUA, concluiu que existe uma maior prevalência de infecção em negros e mexicanos do que em brancos. Outro estudo cita que os afroamericanos exibem uma incidência cerca de duas vezes maior que a observada em europeus (RAVEL, 1997). Embora estas diferenças sejam questionáveis, uma vez que possam ser devidas às condições socioeconômicas destas populações (DUNN *et al.*, 1997; EVERHART *et al.*, 2000), identificou-se um predomínio diferenciado dentre as linhagens da bactéria conforme a distribuição geográfica ou etnia dos hospedeiros.

No entanto, apenas poucos genótipos poderiam ser melhor adaptados para todos os humanos. A heterogeneidade do hospedeiro com relação à sua resposta imune e inflamatória, pode determinar a susceptibilidade à infecção e ser responsável pela seleção dentre as diferentes cepas da *H. pylori* (KERSULYTE *et al.*, 2000). Além disto, uma pesquisa detectou cepas idênticas ou extremamente similares entre indivíduos de uma mesma família com doença maligna ou histologia pré-maligna gástrica (MIEHLKE *et al.*, 1999).

1.3 CARACTERÍSTICAS DA *Helicobacter pylori*

1.3.1 Morfologia

A *H. pylori* é uma bactéria Gram-negativa. Possui extremidades arredondadas e apresenta forma curva e espiralada, lembrando a letra "S". Cresce em ambientes com alta umidade (96,0% a 100,0%), pouco oxigênio (5,0% a 15,0%) e enriquecido com gás carbônico (CO₂), ou seja, é microaerófila. Cresce à temperatura entre 30 e 37°C (RAVEL, 1997; VELAZQUEZ; FEITAG, 1999). Reside dentro do muco e sobre a superfície epitelial das células da mucosa gástrica, sobretudo profundamente nas depressões gástricas. A *H. pylori* apresenta especificidade ao tecido de revestimento, associada exclusivamente às células da mucosa gástrica. Pode ser encontrada no duodeno apenas em casos de metaplasia intestinal do estômago (DUNN *et al.*, 1997). Não há evidências de que a bactéria invada a mucosa (KANDEL, 2000).

Em espécimes de biópsia gástrica, a *H. pylori* possui aproximadamente entre 2,5 a 5,0 µm de comprimento, e 0,5 a 1,0 µm de largura, com extremidades arredondadas. Possuem entre quatro a seis flagelos unipolares e embainhados, em formato de hélices, os quais são essenciais para sua mobilidade no muco gástrico. Cada flagelo tem em torno de 30 µm de comprimento e 2,5 µm de espessura (BLASER, 1996).

Diferencia-se do gênero *Campylobacter* pela presença dos flagelos e a forte atividade da urease, além de seqüências muito diferentes no seu genoma. Não foram encontrados em seus plasmídios genes que codificam fatores de virulência (BLASER, 1996; DUNN *et al.*, 1997; THOMSON, 1999; PARSONNET *et al.*, 2000).

1.3.2 Genoma

A identificação e caracterização da bactéria em nível genômico é muito importante, sobretudo quando se tenta elucidar a etiologia das doenças sob suspeita de estarem associadas com o microrganismo.

A *H. pylori* é uma espécie fenotipicamente homogênea, porém confirmou-se a sua grande diversidade genética através de estudos que analisam as variações alélicas por meio de eletroforese, além da variável localização de múltiplos genes no mapa genômico, sugerindo a ocorrência de extensos rearranjos (HAN *et al.*, 2000). A importância da diversidade advém sobretudo desta ocorrência em seqüências de determinados genes, incluindo aqueles responsáveis pela codificação da urease, dos flagelos, da proteína vacuolizante (*vacA*) e da citotoxina CagA (*cagA*), os quais são reconhecidamente fatores de virulência da bactéria e apresentam importância clínica e epidemiológica. A significância biológica desta diversidade ainda não está totalmente esclarecida, porém, com a descrição do genoma, existe a possibilidade de maior compreensão das variações e do metabolismo deste microrganismo (DUNN *et al.*, 1997; HATZIFOTI *et al.*, 2000).

A seqüência completa do genoma da cepa ACTC 26695 da *H. pylori* foi publicada em agosto de 1997, aproximadamente 15 anos após seu primeiro cultivo. Foi o primeiro enteropatógeno completamente seqüenciado, representando uma nova era nas pesquisas (DORRELL; WREN, 1998). Em 1999, o genoma de outra cepa foi seqüenciado, a *Helicobacter pylori* J99, permitindo a comparação entre os genomas. Este conhecimento permite estudar genes específicos desta bactéria, os quais são responsáveis pela sua virulência e patogenicidade, proporcionando oportunidades inéditas na ciência, sobretudo para o desenvolvimento de vacinas (MONTECUCCO *et al.*, 1999; KERSULYTE *et al.*, 2000).

1.3.3 Fatores de virulência

A *H. pylori* possui fatores que permitem a sua colonização e persistência na mucosa gástrica, além de produzir diversas alterações no hospedeiro que conduzem a patologias. Assim, as propriedades patogênicas desta bactéria podem ser divididas em três classes: fatores de colonização, que permitem ao patógeno estabelecer-se no hospedeiro; fatores de persistência, que permitem colonização prolongada e sobrevivência da bactéria; e fatores que induzem doença, os quais causam efeitos patológicos adversos na mucosa gástrica (MORAN, 1996a).

1.3.3.1 Fatores de colonização

Dentre os fatores que permitem a colonização da bactéria, destacam-se:

- a) Motilidade: a forma espiral permite sua motilidade através da camada de muco gástrico, atuando de forma similar a um "saca-rolhas", favorecendo assim a sua aproximação às células epiteliais gástricas. Os flagelos conferem à bactéria motilidade mais eficiente no muco gástrico, e dificultam sua eliminação através de mecanismos de defesa do hospedeiro, como a acidez e peristaltismo gástricos, assim, a bactéria pode alcançar o epitélio gástrico (MORAN, 1996a; DUNN *et al.*, 1997; LOPEZ-BREA, 2002; GO; CROWE, 2000);

- b) Microaerofilismo: permite à bactéria residir no muco em pequenas concentrações de oxigênio (MORAN, 1996a);
- c) Urease: é encontrada de forma abundante na superfície e citoplasma da bactéria. Permite à *H. pylori* sobreviver no meio ácido do lume do estômago. Esta enzima citoplasmática converte uréia [CO(NH₂)₂] em dióxido de carbono [CO₂] e amônio [NH₃]. As moléculas de amônio reagem com a água e formam íons de amônia [NH₄⁺] e bicarbonato [HCO₃⁻], bases fortes, capazes de neutralizar o meio ao redor da bactéria, alcançando pH de seis. A uréia é proveniente da saliva e do suco gástrico, onde está presente em abundância (BERGER, 2000; MARSHALL, 2000; AGUILAR *et al.*, 2001). Parece ser essencial para a colonização inicial da mucosa gástrica, apesar de não ser indispensável para a persistência da infecção. Existem evidências de que a amônia e a urease causam lesões histológicas na mucosa devido sua atividade quimiotática para leucócitos, estimulando o processo inflamatório (MORAN, 1996a; GO; CROWE, 2000; MONTECUCCO *et al.*, 1999);
- d) Proteínas do choque térmico (HspA e HspB): parecem aumentar a atividade da urease e influenciar na habilidade do patógeno a tolerar as condições extremas do estômago, como a acidez (DUNN *et al.*, 1997);
- e) Adesinas: a adesão da bactéria às células epiteliais é importante para garantir sua colonização. As adesinas são moléculas superficiais da bactéria, as quais reconhecem especificamente determinados receptores da mucosa gástrica, que são estruturas glicoconjugadas e se unem a eles, iniciando a colonização bacteriana e propiciando sua persistência no hospedeiro. A adesão da bactéria ao epitélio gástrico ainda não está

totalmente elucidada (BLASER, 1992; MORAN, 1996a; DUNN *et al.*, 1997; LOPEZ-BREA, 2002). Alguns estudos têm demonstrado que a adesão e colonização da bactéria à mucosa gástrica humana é mediada através de antígenos fucosilados de grupo sanguíneos Lewis b (Le^b) e H Tipo 1. Estes antígenos são expressos na superfície das células epiteliais da mucosa gástrica de alguns indivíduos. Estes são considerados receptores de uma adesina da *H. pylori* conhecida como BabA que parece conferir maior aderência à mucosa gástrica, sobretudo em indivíduos de fenótipo de grupo sanguíneo Le^b e H Tipo 1 (ILVER *et al.*, 1998; COVACCI *et al.*, 1999; APPELMELK; GRAULS, 2000; CRAWFORD, 2000; KANDEL, 2000).

1.3.3.2 Fatores de persistência

Para permitir a sobrevivência da bactéria, e conseqüentemente sua persistência, adicionalmente, citam-se os seguintes fatores:

- a) Lipopolissacarídeo (LPS): o LPS, também denominado endotoxina, é um glicolípido tóxico fosforilado encontrado no envelope celular de bactérias Gram-negativas, nas quais atuam como principal antígeno de superfície. Alguns estudos comprovam que o LPS pode ter variações em sua ação endotóxica para estimular a inflamação. Na *H. pylori*, o LPS apresenta-se com fraca atividade pró-inflamatória, ou seja, menos tóxico, permitindo a sobrevivência da bactéria e cronicidade da infecção, ao contrário dos patógenos mais agressivos e com vida mais curta no hospedeiro. A arquitetura geral das cadeias de LPS apresenta-se heterogênea entre as cepas, sugerindo que esta

variação possa estar associada à virulência da bactéria (BLASER, 1992; MORAN 1996a; 1996b; DUNN *et al.*, 1997; AGUILAR *et al.*, 2001). O LPS parece estar envolvido, também, na aderência da bactéria a partir do mimetismo molecular;

- b) Mimetismo molecular entre *H. pylori* e o hospedeiro (evasão do sistema imune): a resposta imunológica do hospedeiro frente à infecção parece insuficiente para erradicar a bactéria. Isto parece ocorrer devido à mecanismos de escape desenvolvidos pelo patógeno, para evadir-se da resposta imune do hospedeiro. Um dos mecanismos mais importantes é o mimetismo de antígenos, expressados na camada de LPS da bactéria. O LPS de muitas cepas de *H. pylori* expressam antígenos de grupo sanguíneo Lewis (Le) (Le^a, Le^b, Le^x, Le^y e H Tipo 1), os quais são similares com aqueles expressados pelas células epiteliais gástricas. Para Appelmelk e outros (1997), a cadeia externa do LPS da *H. pylori*, denominada antígeno O, é idêntica aos antígenos de grupo sanguíneo Le^x e Le^y. Não se conhece nenhuma outra bactéria Gram-negativa que expresse este tipo de mimetismo, que pode resultar em tolerância imunológica contra antígenos do patógeno, e/ou em auto-imunidade (COVACCI *et al.*, 1999; APPELMELK; GRAULS, 2000). O mimetismo camufla o agente e os antígenos bacterianos, permitindo à bactéria sua sobrevivência e o escape aos mecanismos de reconhecimento do sistema imune, contribuindo para a cronicidade da infecção (MORAN, 1996b; DUNN *et al.*, 1997; APPELMELK *et al.*, 1997; GO; CROWE, 2000). A *H. pylori* não apenas expressaria Le^x e Le^y, mas a relativa proporção desta expressão corresponderia ao fenótipo Le do hospedeiro, sugerindo uma adaptação do microrganismo ao hospedeiro (WIRTH *et al.*, 1997);

- c) Forma cocóide: é considerada uma forma de resistência, a partir da forma bacilar, a fim de adaptar-se transitoriamente às condições impróprias do ambiente. Seu formato é arredondado, lembrando a letra "U", com ambas as partes finais unidas através de estruturas da membrana. É viável, metabolicamente ativa, porém com sua atividade reduzida, incapaz de sofrer divisão celular (DUNN *et al.*, 1997; COVACCI *et al.*, 1999; COSTA, 1999; VELÁZQUEZ; FEIRTAG, 1999). Esta forma pode ser induzida também pelo uso terapêutico de antiácidos e antibióticos, podendo ser responsável pela reinfecção após tratamento (MORAN, 1996a);
- d) Catalase e superóxido dismutase: são enzimas envolvidas no mecanismo de escape da bactéria, associadas à resistência bacteriana, que atuam na neutralização da ação oxidativa tóxica de radicais livres, sobretudo dos neutrófilos polimorfonucleares (DUNN *et al.*, 1997).

1.3.3.3 Fatores indutores de doenças

Os mecanismos patogênicos responsáveis pela grande variedade de manifestações clínicas da infecção pela *H. pylori* precisam ser melhor esclarecidos. Além dos fatores de colonização e persistência, que contribuem com a alteração da fisiologia gástrica e o surgimento de processos inflamatórios na mucosa (DUNN *et al.*, 1997), destacam-se outros fatores indutores de doenças nos seres humanos:

- a) Fosfolipases e proteases: são enzimas da bactéria responsáveis pela degradação do complexo glicoproteína-lipídio da camada de muco, levando à redução da espessura e viscosidade do mesmo, deixando o epitélio gástrico mais exposto ao ácido, e susceptível à formação de lesão ulcerada. Estas enzimas também degradam componentes das células gástricas, causando lesão no epitélio, em nível de gastrite, úlcera ou neoplasia (DUNN *et al.*, 1997);
- a) Auto-imunidade: em 1991, foi demonstrado imunológica e histoquimicamente que o LPS desta bactéria pode induzir a produção de auto-anticorpos séricos que reagem contra células da mucosa gástrica, a partir do mimetismo, freqüentemente observado em pacientes com gastrite crônica, contribuindo de forma auto-imune para o desenvolvimento também de gastrite crônica, úlceras gástricas e duodenais (MORAN, 1996b; DUNN *et al.*, 1997; APPELMELK *et al.*, 1997; KAMIYA *et al.*, 1999; GO; CROWE, 2000);
- b) Citotoxina vacuolizante (VacA): esta proteína tem sido bastante estudada como marcador de virulência da *H. pylori*. É a principal toxina secretada pela bactéria. O gene *vacA*, o qual codifica esta proteína, está presente em quase todas as cepas da *H. pylori*, porém a VacA é produzida por aproximadamente 50,0% das cepas. A VacA está associada com quadros mais graves da infecção. Induz a formação de vacúolos ácidos no citoplasma das células epiteliais gástricas, sendo responsável pela erosão destas células, causando degeneração nas células alvo, interferindo com a fusão intracelular da membrana. Recentemente foi demonstrado também que esta toxina possui a capacidade de enfraquecer as junções celulares. Alguns estudos têm demonstrado associação entre a diversidade deste gene e a virulência da bactéria, com

diferença na intensidade da atividade citotóxica e da lesão epitelial, devido ao maior ou menor grau de infiltrado de neutrófilos na mucosa (CENSINI *et al.*, 1996; SHIMOYAMA; CRABTREE, 1998; RUDI *et al.*, 1998; COVACCI *et al.*, 1999; KIDD *et al.*, 1999; GO; CROWE, 2000; AGUILAR *et al.*, 2001; LOPEZ-BREA, 2002);

- c) Ilha de Patogenicidade (PAI): é uma região do cromossoma da bactéria, denominada de *cagPAI*, onde estão localizados mais de 30 genes responsáveis por fatores de virulência (TELFORD *et al.*, 1997; SHIMOYAMA; CRABTREE, 1998). Dentre os genes presentes na *cagPAI* estão o *cagA* e *cagE*. A citotoxina associada ao gene A (CagA) é uma proteína codificada pelo gene *cagA*, encontrado em aproximadamente 60,0% das cepas. Esta proteína também é um marcador de virulência extensivamente estudado, expressada na superfície externa da membrana bacteriana, altamente imunogênica, induzindo forte processo inflamatório, conduzindo a severos danos à mucosa gástrica. O hospedeiro produz anticorpos anti-CagA (CENSINI *et al.*, 1996; RUDI *et al.*, 1998; COVACCI *et al.*, 1999; AGUILAR *et al.*, 2001). Diversos estudos associam a presença desta citotoxina com úlcera péptica e adenocarcinoma gástrico (BLASER, 1998; MIEHLKE *et al.*, 1999; COVER; BLASER, 1999; QUEIROZ *et al.*, 2000; LOPEZ-BREA, 2002). Existe, também, a comprovação de associação do gene *cagE* com doenças clinicamente severas em crianças (KIDD *et al.*, 1999; DAY *et al.*, 2000; VALENCIA *et al.*, 2000). Além disto, observam-se diferenças nos alelos do *cagA* entre as cepas de indivíduos ocidentais e asiáticos, as quais podem ser importantes, uma vez que as cepas *cagA* do ocidente causam lesão tecidual mais intensa que as *cagA* da Ásia (KATO *et al.*, 2000);

d) Tipos de linhagens da bactéria: a grande diversidade genética entre as cepas da *H. pylori* pode estar associada com as diferentes manifestações clínicas, bem como com a intensidade da inflamação na mucosa gástrica. Assim, as cepas da bactéria são agrupadas em duas grandes famílias, tipo I e tipo II, baseadas no seu maior ou menor grau de virulência, respectivamente. Isto inclui principalmente a presença da *cagPAI*, com a CagA, e a expressão da VacA. Cepas tipo I são positivas para essas características, enquanto que as tipo II não expressam estes antígenos, mesmo que apresentem o gene *vacA*. As tipo II podem apresentar o gene *vacA*, porém a proteína codificada não é secretada ou é inativa (CENSINI *et al.*, 1996; MARWICK, 2000; AGUILAR *et al.*, 2001). A maioria dos pacientes com úlcera duodenal e carcinoma gástrico apresentam infecção por cepas tipo I. Este fato sugere que as citotoxinas CagA e VacA estão associados com inflamações mais severas na mucosa gástrica, podendo atuar na patogenicidade destas doenças. A maioria das crianças com cepas que apresentam esses marcadores de virulência estão mais predispostas a desenvolverem úlcera duodenal (BLASER, 1998; COVER; BLASER, 1999; LOPEZ-BREA, 2002; THOMSON, 1999; CHELIMSKY; CZISS, 2000; ROCHA *et al.*, 2000).

1.4 PATOLOGIAS ASSOCIADAS À INFECÇÃO PELA *Helicobacter pylori*

Em torno de 50,0% das pessoas infectadas pela bactéria, adultos e crianças, podem permanecer portadores assintomáticos durante toda a vida. Este fato está relacionado, principalmente, à infecção por cepas não virulentas, ou tipo II (RAVEL, 1997; MONTECUCCO *et al.*, 1999; CHELIMSKY; CZISS, 2000). Os demais indivíduos infectados

poderão apresentar manifestações clínicas, que se traduzem em desconforto abdominal alto, náuseas, vômitos, eructações e pirose. O paciente também pode referir indigestão e distensão abdominal, ou sensação de estômago vazio, dentre outros sinais e sintomas (SHEFF, 2001). Destes indivíduos, alguns podem evoluir para a cura espontânea da infecção. Porém, a reinfecção pode ocorrer, uma vez expostos aos fatores de risco (ROWLAND *et al.*, 1999).

Sabe-se que a extensa atrofia no corpo do estômago, bem como o uso de antimicrobianos, justificam o declínio da prevalência, inclusive em idosos (EVERHART, 2000; KODAIRA *et al.*, 2002).

Além disto, dentre todos os indivíduos infectados, 10,0% a 20,0% poderão desenvolver doenças. As mais comuns são a gastrite crônica ativa e a úlcera péptica. Um longo período de tempo na presença de infecção crônica é um fator de risco para o desenvolvimento de linfoma do tecido linfóide associado à mucosa do estômago (MALToma) e adenocarcinoma gástrico (DRUMM *et al.*, 1990; FALL *et al.*, 1997; TELFORD *et al.*, 1997; OBERHUBER *et al.*, 1998; BLASER, 1998; COVER; BLASER, 1999; WARREN, 2000; MISZPUTEN, 2001; MINCIS, 2001; GIUDICE *et al.*, 2001). Em 1994, a *International Agency for Research on Cancer*, órgão subordinado à Organização Mundial de Saúde, baseada nas evidências epidemiológicas da infecção e considerando o câncer uma das doenças mais letais do mundo, declarou a *H. pylori* como carcinógeno humano do grupo 1 (THOMSON, 1999). O câncer gástrico é a segunda causa de morte em câncer no mundo, com incidência de 800.000 casos por ano (KODAIRA *et al.*, 2002).

A infecção tem sido detectada em 90,0% dos pacientes com úlcera duodenal, em 75,0% dos pacientes com úlcera gástrica, em cerca de 50,0% dos pacientes com dispepsia não ulcerosa e em cerca de 20,0% a 25,0% dos pacientes com câncer gástrico (RAVEL, 1997).

O diagnóstico da doença em crianças apresenta dificuldades, pois habitualmente a criança apresenta dores abdominais e vômitos. Apesar de outras causas de

distúrbios gástricos serem praticamente irrelevantes neste grupo, existem dificuldades para se estabelecer uma relação exata entre a infecção e sintomas dispépticos ou dores abdominais recorrentes (KIMIA *et al.*, 2000; MACARTHUR *et al.*, 1999; LYNCH; LYNCH, 2000). Recentemente, alguns estudos têm demonstrado que crianças infectadas com cepas CagA apresentam freqüentemente dores abdominais e vômitos (BODE *et al.*, 1998).

A incidência de úlceras em crianças é baixa, porém, assim como em adultos, 90,0% das úlceras duodenais são associadas com *H. pylori* no estômago (KIMIA *et al.*, 2000).

Enquanto a associação da *H. pylori* com afecções do aparelho digestivo está suficientemente comprovada, alguns estudos pesquisam a influência desta bactéria em patologias de outros sistemas, tais como doenças coronarianas e cardiovasculares (STRANDBERG *et al.*, 1997; DANESH; PETO, 1998; MITCHELL, 1999), auto-imunes, doenças de pele, além de encefalopatia hepática, artrite reumatóide (ZENTILIN *et al.*, 1999), diabetes *mellitus*, MALToma extragástrico, enxaqueca, atraso da menarca, anemia ferropriva, retardo no crescimento e desenvolvimento de crianças (PERRI *et al.*, 1997), desnutrição crônica, síndrome de má absorção (PATEL *et al.*, 1994; BLASER, 1996; SHASHIDHAR *et al.*, 2000; FALL *et al.*, 1997; WOOD; FELDMAN, 1997; CHOE *et al.*, 2000) e anorexia da idade (DUNN *et al.*, 1997; BLASER, 1998; KAMINSTEIN, 1999). São necessários mais estudos para afirmar estas associações.

1.5 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DA INFECÇÃO PELA *Helicobacter pylori*

É importante a realização de um método diagnóstico eficaz para nortear a decisão do tratamento (GISBERT, 2000; SHIOTANI; YAMAOKA, 2000). Os testes

diagnósticos têm sido utilizados em indivíduos com suspeita de infecção, bem como para avaliar a eficácia da terapêutica (NI *et al.*, 2000). Além disto, o método mais apropriado deve ser cuidadosamente escolhido para otimizar a acurácia diagnóstica mediante a consideração de dois aspectos críticos, os quais são a sensibilidade e a especificidade (VAIRA; VAKIL, 2001).

Os métodos diagnósticos podem ser classificados como diretos ou indiretos, a partir da detecção direta da bactéria, ou de produtos do seu metabolismo, respectivamente. Os testes que têm sido empregados convencionalmente em fragmentos de amostras de mucosa gástrica obtidos a partir da biópsia são a análise histopatológica, a cultura e o teste da urease (VAIRA *et al.*, 2000).

Existem ainda, métodos que não necessitam de endoscopia, os quais têm demonstrado resultados satisfatórios (YAÑEZ *et al.*, 2000). Pela facilidade de execução, deveriam ser utilizados com mais frequência, todavia, são mais aplicados em estudos epidemiológicos (RAYMOND *et al.*, 2000; VAIRA *et al.*, 2000; NI *et al.*, 2000; YAÑEZ *et al.*, 2000). Incluem o ensaio imunoenzimático (Elisa), o *western blot*, a hemaglutinação indireta, a reação em cadeia da polimerase (PCR) e a cultura. Identificam anticorpos e/ou antígenos da bactéria em amostras de sangue total, soro, urina, placa dental, fezes, suco gástrico e/ou amostras de mucosa gástrica.

Além destes, o método considerado padrão ouro para o diagnóstico da infecção pela *H. pylori* é o teste respiratório com uréia marcada (C-UBT), porém sua disponibilidade é limitada a grandes centros médicos de referência (VAIRA; VAKIL, 2001).

São raros os estudos sobre a avaliação de métodos de detecção da bactéria no ambiente, como na água, no solo e nos alimentos, mas as abordagens descritas utilizam principalmente métodos moleculares, como a PCR e hibridização (VELÁZQUEZ; FEIRTAG, 1999).

1.5.1 Testes em fragmentos de biópsia da mucosa gástrica

Alguns fatores podem afetar a performance dos métodos que utilizam biópsia da mucosa, como o local, a quantidade e a dimensão das amostras de mucosa, ou ainda recente tratamento contra a infecção, os quais podem diminuir significativamente a acurácia diagnóstica (VAIRA *et al.*, 2000). Assim, recomenda-se a retirada de vários fragmentos da mucosa para melhorar a sensibilidade (RAVEL, 1997).

A recomendação de endoscopia é rara para as crianças, pois é rara a incidência de úlcera péptica ou câncer gástrico nesta idade (YAÑEZ *et al.*, 2000). Além disto, a pequena quantidade de organismos presente na mucosa gástrica pode dificultar a análise histológica e sensibilidade do teste, fato que sugere a pesquisa da infecção pela *H. pylori* por um método que não utiliza endoscopia (BANSAL *et al.*, 1999).

A sensibilidade da histologia apresenta-se maior que 82,0%, e a especificidade estimada em torno de 94,0% (YAÑEZ *et al.*, 2000; VAIRA *et al.*, 2000). Uma importante vantagem da histologia é que ela permite a análise da lesão da mucosa.

Em relação à cultura, a partir de amostras da mucosa gástrica, a especificidade deste método está documentada em 100,0%, porém a sensibilidade tem sido descrita com grandes variações entre os centros de pesquisa, com resultados em torno de 77,0%, devido aos cuidados exigidos para garantir o crescimento da *H. pylori* (VAIRA *et al.*, 2000). A principal justificativa para sua recomendação é a necessidade de antibiograma, sobretudo em casos cujo tratamento com antibióticos falhou (VAIRA; VAKIL, 2001).

O teste da urease (DRUMM *et al.*, 1990; BEST *et al.*, 1994; RAVEL, 1997; GISBERT, 2000) é mais rápido e menos oneroso que a histologia e a cultura, além de apresentar sensibilidade e especificidade descritas em valores superiores a 90,0% (BANSAL *et*

al., 1999; LEHMANN *et al.*, 1999; YAÑEZ *et al.*, 2000; BRADEN *et al.*, 2000; VAIRA *et al.*, 2000).

1.5.2 Testes sorológicos

A maioria dos estudos epidemiológicos tem utilizado testes sorológicos, os quais detectam a presença de anticorpos específicos contra a *H. pylori* (WEBB *et al.*, 1994; BEST *et al.*, 1994; DOMINICE *et al.*, 1999). Estes testes apresentam as vantagens de serem menos onerosos e relativamente de fácil execução. Porém, não devem ser utilizados para monitorar a erradicação da bactéria. A sorologia não reflete a infecção aguda, mas sim a exposição à bactéria (LEHMANN *et al.*, 1999; BRADEN; CASPARY, 2001). Os títulos de anticorpos anti-*H. pylori* específicos decrescem de forma lenta e progressiva durante 6 a 12 meses após o tratamento de erradicação da bactéria com antibióticos (DUNN *et al.*, 1997; BRADEN *et al.*, 2000; KATO *et al.*, 2000). A sorologia negativa associa-se com a cura, porém, testes negativos são infreqüentes antes de dois anos após terapia. Por outro lado, a sorologia negativa pode representar infecção recente, quando os níveis de anticorpos ainda não são detectáveis (HUSSON *et al.*, 2000; SHIOTANI; YAMAOKA, 2000).

Dentre os métodos sorológicos mais empregados, atualmente, estão a hemaglutinação indireta, o Elisa e o *western blot* (RAYMOND *et al.*, 2000; ROCHA *et al.*, 2000; BRADEN; CASPARY, 2001).

O teste da hemaglutinação indireta pode ser usado como um teste rápido, que requer um técnico com pouca destreza (VAIRA *et al.* 2000).

O Elisa é relativamente pouco oneroso, rápido e fácil de realizar (ROCHA *et al.*, 2000). Apresenta sensibilidade documentada entre 85,0% e 92,0%, e especificidade entre

79,0% e 90,0% (BANSAL *et al.*, 1999; DOWSET *et al.*, 1999; RAYMOND *et al.*, 2000; VAIRA; VAKIL, 2001).

O *western blot* é um teste que pode ajudar no diagnóstico da infecção, principalmente em casos de resultados por Elisa inconclusivos, pois é mais sensível (90,0%) e específico (98,0%), principalmente em baixos títulos de anticorpo, porém é mais oneroso (VAIRA *et al.*, 2000; RAYMOND *et al.*, 2000).

O Elisa e o *western blot*, podem identificar a presença de anticorpos contra fatores de virulência da bactéria, como a CagA e a VacA (ROCHA *et al.*, 2000; VAIRA *et al.*, 2000; RAYMOND *et al.*, 2000).

1.5.3 Testes em urina

A pesquisa de anticorpos na urina foi documentada através do Elisa, com sensibilidade de 86,0% e especificidade de 91,0% (VAIRA; VAKIL, 2001). As informações disponíveis sobre os métodos empregados em urina para o diagnóstico da infecção pela *H. pylori*, bem como sobre os empregados nas unhas das mãos através da PCR (PEACH *et al.*, 1997), ainda são insuficientes para discussão.

1.5.4 Testes em saliva

Na saliva têm sido estudados testes que envolvem a detecção de anticorpos IgG anti-*H. pylori*, através do Elisa, e a presença de antígenos da bactéria, pela PCR. A

vantagem principal destes métodos é a possibilidade de aplicação em crianças (PATEL *et al.*, 1994; BALLAM *et al.*, 2000; BRADEN; CASPARY, 2001). Contudo, as pesquisas que empregam Elisa em saliva têm apresentado resultados desapontadores, com sensibilidade entre 66,0% e 88,0%, e especificidade entre 70,0% e 85,0% (VAIRA *et al.*, 2000; VAIRA; VAKIL, 2000).

1.5.5 Testes em placa dental

O melhor método para detectar a bactéria na placa dental também parece ser a PCR, devido à elevada sensibilidade e especificidade. Porém, a pequena quantidade da *H. pylori* na placa pode interferir na detecção pela PCR, bem como pela cultura, subestimando a prevalência da bactéria na cavidade oral (CAMMAROTA *et al.*, 1996b; SONG *et al.* 1999; 2000a; 2000b).

1.5.6 Testes em fezes

Recentemente, um novo teste diagnóstico tem sido avaliado, o qual fundamenta-se na detecção de antígenos da *H. pylori* nas fezes. Este método é o Elisa de captura nas fezes e para sua realização a bactéria não precisa estar viva (LEHMANN *et al.*, 1999; VAIRA *et al.*, 2000; YAÑEZ *et al.*, 2000; BRADEN; CASPARY, 2001).

Em 1998, este imunoensaio nas fezes foi aprovado pela *Food and Drug Administration*, tanto para o diagnóstico como para o controle da terapia, inclusive em crianças

(ODERBA *et al.*, 2000). É um método qualitativo, altamente sensível (92,0% a 94,0%) e específico (92,8% a 95,4%) (BRADEN *et al.*, 2000; BRADEN; CASPARY, 2001). Tem a vantagem de ser não invasivo, fácil e rápido de operar, e apenas uma amostra de fezes é necessária. Além disto, é mais econômico que o C-UBT, fatos que conduziram o *European Helicobacter pylori Study Group* a indicá-lo como uma alternativa ao teste respiratório (VAIRA; VAKIL, 2001).

Exames antes de quatro semanas após o término do tratamento com antibióticos para confirmar a erradicação da bactéria, incluindo o C-UBT e o teste das fezes, não devem ser realizados, pela possibilidade de ainda serem encontradas *H. pylori* em níveis detectáveis (COELHO *et al.*, 2000; SHIOTANI; YAMAOKA, 2000; ODERBA *et al.*, 2001).

Embora a sorologia seja menos onerosa na maioria dos países, a avaliação do custo-benefício dos métodos diagnósticos C-UBT e Elisa nas fezes, sugere que estes podem substituir os testes sorológicos, sobretudo pela maior acurácia verificada. A escolha dentre estes dois exames pode basear-se, a partir da disponibilidade, no preço vigente no país, bem como na conveniência do paciente (VAKIL *et al.*, 2000; VAIRA; VAKIL, 2001).

1.5.7 Testes respiratórios

O teste respiratório com carbono marcado, ou *C-urea breath test* (C-UBT), é o teste de escolha para o diagnóstico da infecção, antes e após o tratamento (LEHMANN *et al.*, 1999; BRADEN *et al.*, 2000). Porém, requer equipamento caro e pessoal treinado, e por isto sua disponibilidade é limitada (SANTAMARÍA *et al.*, 1999; YAÑEZ *et al.*, 2000). Baseia-se na administração oral de uréia marcada com carbono 13 (^{13}C) ou 14 (^{14}C) e sua sensibilidade e especificidade apresentam-se superiores a 95,0% (RAVEL, 1997).

É um método que apresenta dificuldades para ser aplicado em crianças pequenas ou indivíduos com dificuldade de compreensão, pois exige colaboração do paciente, tanto para ingerir a solução, como para expirar o ar (HUSSON *et al.*, 2000). A sensibilidade e a especificidade destes testes estão registradas em torno de 95,0% (VAIRA; VAKIL, 2001).

Por empregar isótopos radioativos, o ^{14}C tem muito mais restrições em relação ao ^{13}C que não é radioativo. Assim, embora o ^{13}C -UBT seja mais oneroso, tem a vantagem de sua utilização em crianças e gestantes (VAIRA *et al.*, 2000; VAKIL *et al.*, 2000; SHIOTANI; YAMAOKA, 2000).

1.6 TRATAMENTO E PREVENÇÃO DA INFECÇÃO PELA *Helicobacter pylori*

A terapêutica de erradicação da *H. pylori* está definida nos casos de presença de infecção acompanhada de úlcera gástrica e duodenal e MALToma, entretanto, encontra-se recomendada, porém de forma experimental, nos casos de gastrite e história familiar de câncer gástrico. Nas dispepsias ainda não há concordância entre os autores a respeito da necessidade de erradicação. Apesar das controvérsias entre a associação de sintomas gastrointestinais e a presença da *H. pylori* em crianças, o *European Helicobacter pylori Study Group* recomenda terapia de erradicação da bactéria na presença da infecção com sintomas, inclusive dores abdominais (SHASHIDHAR *et al.*, 2000).

O tratamento contra a *H. pylori* é considerado difícil. A isto atribui-se a localização da bactéria abaixo do muco, aderida ao epitélio gástrico, onde o acesso de antimicrobianos é restrito, ocorrendo pelo suporte sanguíneo gástrico ou pelo lume do estômago (PODDAR; THAPA, 2000). Outro fator de dificuldade é a presença de resistência

antimicrobiana, a qual pode ser primária, devido à susceptibilidade diferente dentre as várias cepas ao medicamento, ou secundária, desenvolvida pelo uso indiscriminado de antibióticos. Por isso, a implementação de um protocolo para guiar o tratamento de erradicação da bactéria se faz importante (CAMMAROTA *et al.*, 1996a).

As terapias tríplexes são as mais recomendadas. Para garantir o sucesso do tratamento, a escolha dentre os esquemas depende da resistência da bactéria aos antimicrobianos utilizados (COELHO *et al.*, 2000; SHAMALY *et al.*, 2000; SHASHIDHAR *et al.*, 2000; SHIOTANI; YAMAOKA, 2000; PODDAR; THAPA, 2000; SAUL, 2001).

Em geral, em países desenvolvidos, são documentadas baixas freqüências de reinfecção (entre 0,0% e 1,2%), enquanto que em países em desenvolvimento estes dados não são conhecidos, necessitando-se de estudos para que se possa determinar a freqüência de reinfecção (MITCHEL, 1999; GOTO *et al.*, 1999; HATZIFOTI *et al.*, 2000).

O insucesso do primeiro tratamento da infecção pela *H. pylori* pode sugerir a resistência ao antibiótico utilizado, entretanto, é importante considerar os vários fatores associados à falha do tratamento, tais como a aderência do paciente ao tratamento, a droga e sua dose, o tempo da terapêutica, e por fim, a pré-existência de cepa resistente ao antibiótico (COELHO *et al.*, 2000).

É importante que se faça o tratamento de pacientes ulcerosos com erradicação da bactéria, pois poupa custos que incluem novas consultas médicas, novos exames e procedimentos, os quais, quando comparados com os custos com antimicrobianos, são significativamente muito maiores (SHASHIDHAR *et al.*, 2000).

Existe grande interesse por parte da comunidade científica em se estabelecer estratégias de prevenção e erradicação da infecção, sobretudo devido ao grande número de patologias a ela relacionadas. A infecção pela *H. pylori* pode ser prevenida através da adoção

de medidas que interrompam a transmissão, tais como melhoria das condições socioeconômicas e sanitárias e higiene pessoal.

Em países em desenvolvimento, onde existem dificuldades para implementar estas mudanças, o melhor modo de prevenção seria vacinar, principalmente as crianças, todavia, a vacina não está disponível. Estima-se que, dentro de 10 a 15 anos, a vacina segura e eficaz contra a *H. pylori* estará pronta para uso na população (HATZIFOTI *et al.*, 2000; PODDAR; THAPA, 2000; GIUDICE *et al.*, 2001).

1.7 ANTÍGENOS DE GRUPOS SANGUÍNEOS ABH E LEWIS E SUAS ASSOCIAÇÕES COM A INFECÇÃO PELA *Helicobacter pylori*

Os antígenos de grupos sanguíneos são antígenos de membrana expressos na superfície das células de vários tecidos. Apesar dos antígenos de grupos sanguíneos ABO terem sido inicialmente identificados na superfície dos eritrócitos, eles foram demonstrados também em outras células, amplamente distribuídos pelos diferentes órgãos, na maioria dos tecidos epiteliais e nas secreções (HENRY *et al.*, 1995).

Os produtos dos genes do sistema ABO, H, Secretor (*Se*) e Lewis (*Le*) são glicosiltransferases específicas que atuam no processo de síntese destes antígenos, transferindo açúcares específicos para a substância precursora. Este precursor é constituído por uma cadeia de açúcares que se ligam a uma estrutura proteica ou lipídica das hemácias, de células de outros tecidos ou dos líquidos orgânicos (THOMPSON *et al.*, 1991). Na espécie humana existem pelo menos quatro tipos de cadeias precursoras (Tipo 1, Tipo 2, Tipo 3 e Tipo 4), cujas diferenças residem no dissacarídeo terminal (HENRY *et al.*, 1995).

Os antígenos ABO são mucopolissacarídeos hidrossolúveis, que podem ser encontrados em líquidos orgânicos de indivíduos *secretores*, principalmente na saliva e no suco gástrico, mas também no leite materno, sêmen e urina, em concordância com o fenótipo ABO eritrocitário (OSÓRIO; ROBINSON, 1993; HENRY *et al.* 1994; 1995).

Os genes *Se* e *H* codificam distintas α -2-fucosiltransferases, que trabalham preferencialmente em cadeias precursoras Tipo 1 e Tipo 2, respectivamente. Da mesma forma, os antígenos Le^a e Le^b apresentam-se a partir de precursores de cadeia Tipo 1, e Le^x e Le^y apresentam-se a partir de cadeia Tipo 2 (WIRTH *et al.*, 1997; TAYLOR *et al.*, 1998).

Os antígenos *Le* podem ocorrer como oligossacarídeos livres, em secreções, como leite, urina, saliva, ou na circulação sangüínea, no plasma. Os determinantes *Le* dos eritrócitos não são sintetizados por eles. As células epiteliais exócrinas lançam estes antígenos juntamente com suas secreções. O trato digestivo é o principal local de síntese destes antígenos, onde ocorre processo de digestão, com absorção destas estruturas, as quais são transportadas pelo plasma e adsorvidas pelos eritrócitos (HENRY *et al.* 1994; 1995). Por isto, Le^a e Le^b também são conhecidos como antígenos eritrocitários (TAYLOR *et al.*, 1998).

As proporções dos fenótipos ABO diferem entre as populações, com predomínio de O em Africanos, A em Europeus e B e AB em orientais (THOMPSON *et al.*, 1991). Alguns estudos demonstraram que esses antígenos podem estar associados à susceptibilidade ou à resistência a certas doenças. Indivíduos de fenótipo O, com antígeno H *inalterado*, apresentam risco maior para desenvolver úlcera péptica e duodenal, e 80,0% dos caucasóides são secretores de substâncias ABH (OSÓRIO; ROBINSON, 1993).

A bactéria *H. pylori* persiste no hospedeiro através de mecanismos incompletamente compreendidos, sendo um deles atribuído ao mimetismo molecular relacionado à estruturas de antígenos *Le* em seu LPS. Com o objetivo de camuflar-se no hospedeiro, algumas cepas mimetizam estruturas Le^x , Le^y , Le^a e Le^b em sua cadeia O do LPS.

Além de mimetisar, a bactéria varia a expressão dos antígenos Le, conforme o predomínio destes antígenos no hospedeiro, como forma de adaptar-se neste ambiente (MORAN, 1996a; WIRTH *et al.*, 1997; TAYLOR *et al.*, 1998; JONES; SHERMAN, 1999). Esse mimetismo pode estimular a produção de anticorpos que reagem não apenas contra as estruturas da bactéria, mas também contra as células epiteliais gástricas, causando lesão tecidual (APPELMELK; GRAULS, 2000).

Da mesma forma, os antígenos Le parecem também estar envolvidos na adesão da bactéria ao epitélio gástrico. Cepas sem Le^x nem Le^y colonizam com menor eficiência (TAYLOR *et al.*, 1998), enquanto que antígenos de grupo sanguíneo fucosilados Le^b e H Tipo 1, presentes no hospedeiro, parecem mediar a aderência da bactéria ao epitélio gástrico (CARNEIRO *et al.*, 1996; ILVER *et al.*, 1998). Estes antígenos de grupos sanguíneos são considerados receptores de uma adesina da *H. pylori* conhecida como BabA. Isto pode explicar a alta prevalência de infecção e doença ulcerosa péptica em indivíduos de sangue tipo O, uma vez que estes receptores da mucosa estão diminuídos em indivíduos de grupo sanguíneos A e B (COVACCI *et al.*, 1999; APPELMELK; GRAULS, 2000; CRAWFORD, 2000; KANDEL, 2000).

A infecção pela *H. pylori* é provavelmente uma das infecções crônicas mais comuns do mundo. Desde seu primeiro cultivo, em 1983, a comunidade científica mundial tem demonstrado interesse crescente a seu respeito. No Brasil, poucas regiões realizam estudos que envolvem esta bactéria. Além disto, ainda não está definido como este microrganismo é transmitido. O único fato aceito universalmente é o de que a *H. pylori* alcança a mucosa gástrica através da boca, envolvendo sobretudo as rotas de transmissão fecal-oral e oral-oral.

Assim, na tentativa de contribuir para determinar o perfil de uma população em relação à prevalência da infecção por esta bactéria, delineou-se o propósito desta pesquisa, envolvendo a análise de possíveis fatores de risco. Houve a oportunidade de estudar a soropidemiologia da infecção pela *H. pylori* nas crianças e em suas mães, bem como caracterizar as condições familiares, envolvendo o binômio mãe-filho. Está relatado que mães infectadas podem contribuir para uma maior prevalência de infecção em seus filhos, provavelmente devido ao contato íntimo proveniente de seus cuidados, e por isto a inclusão das mães neste trabalho.

Como já descrito, sabe-se atualmente que a frequência da infecção pela *H. pylori* aumenta com a idade e que a infância é o período de maior incidência, sobretudo em países em desenvolvimento, onde as condições de higiene e saneamento da população são insatisfatórias. Sendo assim, a população pediátrica pode representar um grupo ideal para o estudo desta infecção. Além disto, como os processos inflamatórios gástricos estão diretamente associados com o tempo de persistência da bactéria, da infância à idade adulta, o conhecimento da prevalência desta infecção nas crianças pode nortear as medidas de tratamento e prevenção.

O acesso aos menores acompanhados por suas mães foi facilitado mediante a hospitalização em uma instituição que atendesse a uma clientela com este perfil socioeconômico.

Seguindo a linha científica que investiga a participação de fatores genéticos na prevalência da infecção pela *H. pylori*, este trabalho buscou analisar a expressão de antígenos de grupos sanguíneos ABH e Lewis nas crianças e em suas mães com a infecção, inclusive pela cepa virulenta CagA.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Estudar a soroe epidemiologia da infecção pela *H. pylori* em crianças atendidas na Enfermaria de Pediatria do Hospital Universitário João de Barros Barreto e em suas respectivas mães.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar possível associação entre a infecção pela *H. pylori* em crianças e em suas respectivas mães.

Observar a presença de associação entre as cepas *H. pylori* CagA presentes nas crianças estudadas e em suas respectivas mães.

Investigar o desempenho dos métodos diagnósticos hemaglutinação indireta e Elisa de captura empregados, respectivamente, em amostras de soro e fezes das crianças.

Analisar possíveis associações entre a infecção pela *H. pylori* e os fatores de risco investigados nas crianças e em suas mães.

Examinar possíveis associações entre a infecção por cepas CagA da *H. pylori* e os fenótipos de grupos sanguíneos ABH e Lewis nas crianças e mães estudadas.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Neste trabalho, empregou-se o modelo de estudo descritivo-analítico observacional do tipo transversal.

3.2 POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA

Definiu-se como população de referência as crianças atendidas na Enfermaria de Pediatria do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUIBB) e as suas respectivas mães biológicas que as acompanhavam na internação.

3.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foi definida como população de estudo uma amostra não representativa de crianças da população de referência, na faixa etária entre 1 e 12 anos, composta por aquelas cujas mães consentiram nas suas participações, com qualquer diagnóstico médico, mas que não estivessem em estado grave, definidas como em instabilidade hemodinâmica, e/ou sob cuidados intensivos de enfermagem (em dependência

total, necessitando de cuidados complexos de enfermagem). Além disto, como critério de inclusão da mãe, esta deveria ser mãe biológica e residir com seu filho desde o nascimento.

Devido aos elevados custos laboratoriais empregados nesta pesquisa, optou-se por um tamanho amostral de 100 crianças e 100 mães. Para trabalhar com um tamanho amostral que fosse representativo desta população haveria necessidade de mais recursos financeiros fato que inviabilizaria este projeto por questões econômicas.

3.4 LOCAL DA PESQUISA

Esta pesquisa desenvolveu-se na cidade de Belém, na enfermaria de Pediatria do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUIBB), onde as amostras e informações foram obtidas, e no Laboratório de Imunogenética da Universidade Federal do Pará (UFPA), onde foram realizados os testes laboratoriais. O HUIBB é órgão do Ministério da Saúde do Brasil, vinculado à UFPA, e volta suas atividades para o ensino, a pesquisa e extensão. Atende exclusivamente à clientela da rede pública e dispõem, atualmente, de 43 leitos de Pediatria.

3.5 PARECER DO CONSELHO DE ÉTICA

O projeto desta pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Núcleo de Medicina Tropical da UFPA, e pela Comissão de Ética em Pesquisa do HUIBB da UFPA.

3.6 VARIÁVEIS ESTUDADAS

As variáveis estudadas, referidas no item 3.7.3, que trata da obtenção das informações das crianças e de suas respectivas mães, foram relacionadas:

- a) às características pessoais das crianças;
- b) às características pessoais das mães;
- c) às características familiares das crianças e suas respectivas mães;
- d) aos fatores de risco relacionados à infecção pela *H. pylori* nas crianças;
- e) aos fatores de risco relacionados à infecção pela *H. pylori* nas mães;
- f) aos fatores de risco intrafamiliares relacionados à infecção nas crianças e suas respectivas mães.

3.7 PROCEDIMENTOS

Tanto o convite à participação na pesquisa quanto o repasse das informações aos participantes, bem como a aplicação do questionário às mães, a coleta de material biológico e o transporte das amostras ao Laboratório de Imunogenética foram realizados no período compreendido entre os dias 12 de fevereiro e 18 de abril de 2001, e 18 de agosto e 12 de setembro de 2001.

3.7.1 Convite e transmissão de informações aos participantes do estudo

A cada mãe foram repassadas informações de forma objetiva, com uma linguagem simples e com termos conhecidos por elas para que pudessem ser entendidos. Estes informes abordavam dados gerais sobre a pesquisa, tais como: noções sobre a bactéria (prevalência, transmissão, associação com doenças); forma como ocorreria a coleta de materiais para a pesquisa; aplicação do questionário, bem como a necessidade da veracidade das informações declaradas por elas; o caráter voluntário e gratuito da pesquisa e a necessidade de autorização através da assinatura de um documento.

Não foi delimitado um número diário de participantes. Assim, de todas as mães e de seus filhos internados na enfermaria no dia, e que consentissem com a sua participação, foram colhidas amostras de sangue e de saliva para realização dos exames relativos à pesquisa. Todavia, obteve-se por dia uma quantidade que variou entre 3 a 12 crianças com suas respectivas mães. Estas receberam um frasco identificado com o nome de seu filho, para que pudessem colher a amostra de fezes diretamente da criança no momento da evacuação espontânea. Após cada coleta, esses materiais foram encaminhados ao laboratório de Imunogenética da UFPA, para análise e/ou armazenamento, descritos nos itens 3.7.4 e 3.8.

3.7.2 Termo de autorização

Às mães que concordaram em participar da pesquisa e permitiram que seus filhos também participassem, foi solicitado que assinassem um termo de autorização (Anexo A).

3.7.3 Obtenção das informações

Para obtenção das informações relativas às mães e às crianças foi utilizado um questionário padrão (Anexo B), antes ou após a coleta de sangue e saliva de ambas. Este questionário foi respondido pela mãe, na enfermaria de Pediatria, e constava de 38 perguntas, em sua maioria com respostas fechadas, para facilitar a codificação dos dados. As variáveis pesquisadas estão especificadas em anexo (Anexo C).

3.7.4 Coleta de material biológico

a) Sangue

Foi coletado através de punção venosa periférica aproximadamente 4 mL de sangue de cada mãe e de cada criança, utilizando-se material estéril descartável, conforme as normas de biossegurança determinadas pelo Ministério da Saúde do Brasil.

O sangue foi armazenado imediatamente em dois frascos estéreis de vidro de 12x75mm, sendo um com e outro sem anticoagulante (1 mL de heparina). Estes frascos com sangue foram acondicionados em recipiente de isopor refrigerado, onde foram transportados até o Laboratório de Imunogenética.

O sangue total (com anticoagulante) foi centrifugado a 3.000 rotações por minuto (rpm), durante 20 minutos, e o plasma foi separado e estocado a -20°C. As hemácias foram utilizadas para determinação dos fenótipos ABH e Lewis, através do teste de

hemaglutinação direta, logo após a separação do plasma, ou no prazo de até três dias, sendo então mantidas em 4°C. O restante das hemácias foi conservado em solução de glicerol (glicerolização de hemácias), e mantidas a -20°C, reservadas para a eventualidade de repetição do teste.

O material do tubo sem anticoagulante foi centrifugado a 3.000 rpm durante 20 minutos, e o soro foi separado e estocado a -20°C. O coágulo foi desprezado. O plasma sem anticoagulante foi utilizado posteriormente para a detecção de anticorpos IgG anti-*H. pylori* através do teste de hemaglutinação indireta. Em todos os casos soropositivos para IgG anti-*H. pylori* foi pesquisado a presença de anticorpos IgG anti-CagA no soro, aplicando-se um ensaio imunoenzimático.

b) Saliva

A coleta de amostras de saliva não apresenta característica invasiva ou dolorosa à criança, nem à mãe. O frasco utilizado nesta coleta era estéril (usado em urocultura), e dentro dele foi colocado uma bolinha de algodão hidrófilo. A preparação da bolinha de algodão foi realizada de forma estéril usando luvas de procedimento e máscara protegendo boca e nariz. Para a coleta da saliva das 100 crianças e das 100 mães, a bolinha de algodão do frasco era colocada na boca de cada participante com o cuidado de não contaminá-la. Pelo processo de mastigação, o algodão sofreu umidificação, e foi recolhido da boca diretamente ao frasco, sendo este imediatamente acondicionado em recipiente de isopor sob refrigeração. Após o transporte ao Laboratório, as amostras foram congeladas a -20°C, até a realização do teste. A forma de coleta da saliva foi realizada sem o uso de estimulantes da produção de saliva e sem contato manual direto no algodão, utilizando-se luvas de uso individual para auxiliar em cada procedimento. A técnica de *dot-blot* Elisa em membranas de

nitrocelulose foi empregada em amostras de saliva para identificação de fenótipos ABH e Lewis.

c) Fezes

Para a coleta das fezes, um frasco devidamente identificado com o nome da criança foi oferecido à mãe. Esta recebeu informação para colher as fezes diretamente da criança, a fim de que não houvesse contato destas com a água do vaso sanitário e que fosse colhido mais de um grama de fezes. Das 100 crianças participantes, 79 colaboraram com amostras de fezes. As mães foram orientadas também para que estas amostras fossem imediatamente acondicionadas sob refrigeração, no recipiente específico para este fim. Dentro do período de uma a duas horas foram transportadas para armazenamento em -20°C no laboratório do HUIBB, de onde, posteriormente, seriam transportadas congeladas em recipiente de isopor refrigerado para o Laboratório de Imunogenética da UFPA. As fezes foram pesquisadas quanto à presença de antígenos da *H. pylori* pelo método de Elisa de captura.

3.8 TESTES LABORATORIAIS

3.8.1 Determinação dos fenótipos ABH e Lewis no sangue

Para a determinação dos fenótipos ABH e Lewis nos eritrócitos empregou-se o teste hemaglutinação direta a partir de amostras de sangue das mães e das crianças,

seguinte uma técnica padronizada no Laboratório de Imunogenética. Este teste consiste de uma reação de aglutinação entre os antígenos que estão na superfície das hemácias e anticorpos específicos, que se agregam formando grumos de células visíveis a olho nu.

Foram empregados anticorpos monoclonais com as seguintes especificidades: anti-A (Lote: 01B1524), anti-B (Lote: 00E1722), anti-Le^a (Lote: 02F1935), anti-Le^b (Lote: 00J0132) da *Ortho Diagnostics* e anti-H (Lote: 00D0731) da *Fresenius Diagnostics*. Para a confirmação dos resultados, em cada sucessão de testes empregou-se um controle positivo e outro negativo

As hemácias, logo após serem separadas do plasma, conforme já descrito no item 3.6.4, foram lavadas três vezes com solução salina a 0,9%, desprezando-se o sobrenadante. Em seguida, foram ressuspensas a 3% em solução salina (30 µL do pacote de hemácias com 1 mL de solução salina).

O teste foi feito misturando em tubos *griffith* um volume de 20µL da suspensão de hemácias a 3%, com igual volume de cada anticorpo específico para cada antígeno a ser detectado (A, B, H, Le^a ou Le^b). Cada tubo foi homogeneizado e posteriormente as amostras foram incubadas por uma hora em temperatura ambiente.

Em seguida, realizou-se a centrifugação das amostras a 1.000 rpm, por 30 segundos, e posteriormente verificado os resultados a olho nu. Foram considerados positivos os testes em que se visualizava um botão no fundo do tubo, correspondendo à agregação das hemácias ligadas por pontes de anticorpos. Nos resultados negativos, não ocorreu esta agregação e as hemácias não se encontravam em forma de botão, mas sim dissolvidas pela solução. Nos resultados inconclusivos, ou seja, quando a caracterização era duvidosa, o material foi retestado pelo método *dot-blot* Elisa, no qual empregou-se o mesmo processo utilizado para detecção dos antígenos destes fenótipos na saliva.

3.8.2 Determinação do estado secretor ABH e Lewis na saliva

Para a caracterização das especificidades ABH e Lewis na saliva, empregou-se a técnica *dot-blot* Elisa, que é um ensaio imunoenzimático em membrana de nitrocelulose.

Inicialmente, as membranas de nitrocelulose foram marcadas com um lápis preto n. 2, com espaços de 1 cm em linha horizontal e vertical. Em seguida, cortaram-se cinco tiras com tamanhos de acordo com o número de amostras. Cada amostra corresponde a um espaço 1x1cm. Assim, cada pedaço foi destinado para a caracterização de um fenótipo (A, B, H, Le^a ou Le^b). Em seguida, foram lavadas com água destilada e secadas utilizando-se papel filtro. A manipulação das membranas foi realizada com pinças estéreis, para evitar contato direto, bem como com o uso de máscaras, para evitar respingos de saliva.

Os frascos com algodão umedecido com saliva foram descongelados naturalmente. Pipetou-se 10 μ L de saliva, e diluiu-se em 90 μ L de tampão bloqueador Tris-Triton (0,01M Tris-HCl, pH 7,4; 1% Triton X-100). Em seguida, um volume de 5 μ L da saliva diluída (1:10) foi aplicado em áreas previamente marcadas na membrana. Em cada membrana foi aplicada uma amostra de controle positivo e negativo para confirmação dos resultados. Em seguida, deixou-se fixar por 45 a 60 minutos em estufa a 37°C.

Para bloquear as áreas livres da membrana, foram colocadas em solução bloqueadora (20 mL de solução tampão bloqueador Tris-Triton com leite em pó desnatado) no agitador (250 rpm), por 45 a 60 minutos,.

Após o bloqueio, preparou-se a solução de anticorpos: em 22,5mL de tampão bloqueador Tris-Triton adicionou-se 2,5mL de albumina bovina, 25 μ L de anti-Mouse IgM conjugado a fosfatase alcalina. Em tubos de ensaio especificados para cada anticorpo a

ser diluído, dividiu-se esta solução em alíquotas de 5mL para cada tubo. Em cada um acrescentou-se um determinado anticorpo monoclonal primário, em diluição específica, ou seja, anti-A 1:50, anti-B 1:100, anti-H 1:20, anti-Le^a 1:500 e anti-Le^b 1:1000, referidas no item 3.8.1.

Cada membrana de nitrocelulose foi incubada com sua respectiva solução de anticorpos monoclonais, por um período entre uma e seis horas, em câmara úmida.

Em seguida, as membranas foram lavadas quatro vezes com solução tampão bloqueador Tris-Triton, e duas vezes com solução tampão de lavagem Tris-HCl salina (0,001M Tris-HCl, pH 7,4; 0,005% Triton X-100), por um período de cinco minutos em cada lavagem, em agitação constante (250rpm), para remover o anticorpo excedente. Depois foram secadas em papel absorvente. Para iniciar a revelação, aplicou-se solução reveladora [25 mL de tampão glicina/NaOH (0,25M), pH 10,4; 500µL de MgCl₂ (0,1M); 500µL de ZnCl₂ (0,1M); 50µL de solução STOCK (50mg de 5-bromo-4-cloro-3-iodofosfato em 1mL de dimetil-formamida)], incubou-se a 37°C, até a visualização de pontos azuis nos locais de reação antígeno-anticorpo. Seguiu-se a lavagem das membranas em água corrente, e posterior secagem com papel absorvente sob temperatura ambiente.

Na leitura a olho nu dos resultados, os pontos corados de azul foram considerados positivos para o respectivo fenótipo da membrana e os pontos não corados foram considerados negativos. As amostras nas quais a intensidade da cor azul visualizada foi muito fraca, gerando dúvida para a definição do fenótipo, foram retestadas aplicando-se o mesmo método.

3.8.3 Detecção sorológica de anticorpos IgG-*Helicobacter pylori* específicos

a) Hemaglutinação indireta

Amostras de soro foram testadas quanto a presença de anticorpos IgG *H. pylori* específicos pelo método de hemaglutinação indireta, utilizando um *kit* comercial da *Viva Diagnostika, Alemanha* (Lote: 010206). Este ensaio tem caráter qualitativo, ou seja, classifica o indivíduo em positivo ou negativo, conforme a presença ou ausência, respectivamente, destes anticorpos. O teste foi realizado de acordo com as instruções recomendadas pelo fabricante.

A hemaglutinação indireta consiste na reação entre hemácias sensibilizadas laboratorialmente com antígenos da bactéria e o soro dos indivíduos. Poderá ou não ocorrer aglutinação das hemácias, caso haja ou não presença de anticorpos no soro aplicado, respectivamente.

A amostra de soro de cada paciente foi diluída em série, na placa de microtitulação, com a solução diluente, já pronta, presente no *kit*. Esta diluição seguiu a proporção de 1:20, 1:40, 1:80 e 1:160. No primeiro poço, adicionou-se 95µL de solução diluente, mais 5µL de soro do paciente (1:20). Nos poços sucessivos, foram acrescentados 50µL de solução diluente. Do primeiro poço, foi pipetado 50µL e posteriormente transferido para o segundo poço (1:40). O mesmo ocorreu do segundo para o terceiro poço (1:80) e do terceiro para o quarto poço (1:160). Do quarto poço, retirou-se 50µL e desprezou-se.

Em seguida, adicionou-se, a partir do segundo poço de microtitulação, 25µL de hemácias de carneiro sensibilizadas com antígenos da *H. pylori* (*kit*).

Para cada sucessão de testes, destinou-se um poço para o controle negativo e outro para o controle positivo. No controle negativo, adicionou-se 50 μ L de soro diluído na proporção de 1:20, mais 25 μ L de hemácias de carneiro não sensibilizadas (*kit*). No controle positivo, adicionou-se 50 μ L de soro diluído na proporção de 1:20, mais 25 μ L de hemácias de carneiro sensibilizadas. Posteriormente, as amostras em teste foram agitadas levemente e mantidas em repouso por três horas em temperatura ambiente.

A análise dos resultados foi feita a olho nu. Nos casos positivos, onde existe anticorpos específicos contra a *H. pylori* no soro, forma-se um manto de células no fundo da placa, como uma esteira. Já nos negativos, os eritrócitos formam um botão, pois se acumulam por gravidade no fundo. Assim, considerou-se positivo quando ocorreu a reação de positividade descrita em dois tubos seguidos ou mais, e negativo quando ocorreu a reação de positividade em apenas um ou em nenhum tubo. Quando houve dificuldade em se caracterizar o resultado em negativo ou positivo, foi considerado inconclusivo.

Os testes inconclusivos, bem como os negativos, foram retestados através de um Elisa, utilizando-se um *kit* comercial denominado *Kit Immunocard H. pylori*, descrito abaixo.

b) Ensaio imunoenzimático

Para maior segurança nos resultados, todas as amostras caracterizadas como negativas ou inconclusivas através do método de hemaglutinação indireta, foram retestadas pelo método de Elisa, utilizando-se um *Kit Immunocard H. pylori*, da *Meridian Diagnostics, Inc., USA* (Lote: 710030.099).

É um teste rápido, com caráter qualitativo, classificando os indivíduos como positivos ou negativos, a partir de amostras de soro do paciente. As instruções de uso foram seguidas conforme recomendações do fabricante. O *kit* dispõe de um cartão com quatro poços (dois superiores e dois inferiores), constituído de um pedaço de membrana de nitrocelulose na qual foram impregnados antígenos da bactéria. Após a identificação do cartão com o nome do paciente, ele deve ser posicionado em superfície plana para a realização do teste. O *kit* dispõem de pipetas com as quais são aplicadas duas gotas de plasma em cada poço inferior do cartão. Aguarda-se um minuto para garantir a absorção, e em seguida adiciona-se duas gotas de anti-humano IgG conjugado à peroxidase (*kit*) em ambos os poços superiores. Aguarda-se mais um minuto, e em seguida acrescenta-se duas gotas de tampão de lavagem (*kit*) nos poços superiores. Quando o tampão for completamente absorvido, adiciona-se duas gotas de solução de substrato nos poços superiores e espera-se cinco 5 minutos. Os resultados já podem ser lidos, a olho nu, onde os pontos corados de azul são considerados positivos e os não corados negativos. Os inconclusivos, onde a tonalidade de azul fica muito fraca, devem ser retestados com a mesma técnica.

3.8.4 Detecção sorológica de anticorpos IgG anti-CagA

Foi utilizado um *kit* comercial *Helicobacter P-120 EIA*, da *VIVA Diagnostica, Hürth, Alemanha* (Lote: 001111), sendo este um ensaio imunoenzimático recentemente desenvolvido, baseado nos recombinantes *H. pylori CagA*.

A placa de microtitulação, presente no *kit*, é revestida com antígeno P-120, altamente purificado. O soro de cada amostra foi diluído na proporção de 1:100 em tampão de diluição (*kit*), ou seja, 10 μ L de soro em 990 μ L de solução tampão. Em cada poço desta placa,

adicionou-se 100µL do soro diluído. Reservou-se dois poços para os controles, sendo adicionado em um deles 100µL do controle negativo e, em outro, 100µL do controle positivo. Ambas soluções de controle fazem parte do *kit*, e vêm prontas para o uso. As amostras foram incubadas por uma hora, em temperatura de 37°C em câmara úmida. Depois, a placa foi lavada três vezes com solução tampão de lavagem (*kit*).

Posteriormente, acrescentou-se em cada poço 100µL de anti-humano IgG conjugado à peroxidase (*kit*) e novamente incubado por uma hora, em temperatura de 37°C em câmara úmida. A placa foi lavada novamente, três vezes, com solução tampão de lavagem.

Acrescentou-se, em cada poço, 100µL de solução substrato (*kit*), e foi deixado em incubação por 30 minutos em temperatura ambiente. A solução foi então bloqueada, adicionando-se, em cada poço, 100µL de solução de parada (*kit*).

A análise dos resultados foi feita no leitor de Elisa (espectrofotômetro), em um filtro de 450 nanômetros, entre 15 a 30 minutos após acrescentar-se a solução de parada. A absorbância do controle negativo deve ser menor que 0,100, e do positivo maior que 0,800.

Foram reconhecidos como negativos os soros que apresentaram absorbância menor que 0,200 e positivos os maiores que 0,300. Os soros que apresentaram absorbância entre 0,200 e 0,300, no limiar indefinido, foram considerados inconclusivos e foram retestados com o mesmo método para confirmação.

3.8.5 Detecção de antígenos da *Helicobacter pylori* nas fezes

Para a detecção de antígenos da *H. pylori* nas fezes foi utilizado um *kit* comercial da *Platinum HpSA, Meridian Diagnostics, Cincinnati, OH, USA* (Lote:

601348.063). Este teste é um Elisa de captura para detecção de antígenos, ou seja, emprega anticorpos policlonais anti-*H. pylori* fixados às microcanaletas para a captura dos antígenos. Para a realização deste teste, seguiram-se as normas do fabricante. A amostra fecal apropriada deve ser mantida em 4°C após a coleta, até um período máximo de duas horas, e posteriormente congelada em -20°C.

Cada amostra foi previamente homogeneizada utilizando-se um palito de madeira e, em seguida, foi diluída em um tubo de ensaio (12x7,5), na proporção de 1:5, com a solução diluente do *kit*. No caso de fezes líquidas e/ou semi-sólidas, utilizou-se uma pipeta de transferência e retirou-se 100µL da amostra, colocando-se no tubo de ensaio com diluente do *kit* (500µL). No caso de fezes não pipetáveis, uma pequena porção (3 a 4 mm de diâmetro) foi transferida ao diluente do *kit* através de um palito aplicador de madeira.

Em seguida, as fezes foram misturadas a este diluente em um agitador vórtex, por 15 segundos. As fezes restantes da amostra foram dispensadas.

De cada diluição, 50µL foram adicionados em uma determinada microcanaleta da placa. Duas microcanaletas foram reservadas para os controles, sendo que, em uma delas, adicionou-se uma gota do controle positivo (*kit*), e em outra, uma gota do controle negativo (*kit*). A placa foi incubada em temperatura ambiente por uma hora. Na seqüência, lavou-se a placa por cinco vezes com solução de lavagem (*kit*).

Em seguida, pingou-se uma gota de anti-IgG conjugado à enzima (anticorpo policlonal de coelho, anti-*H. pylori* conjugado à peroxidase), presente no *kit*, em cada microcanaleta, seguido de agitação em movimentos circulares por 30 segundos. Depois a placa foi incubada por uma hora, em temperatura ambiente, seguida de uma lavagem cuidadosa com solução de lavagem, para a remoção do material não ligado, por cinco vezes.

Na presença do antígeno, forma-se um complexo reativo antígeno-conjugado. Após a lavagem, adicionaram-se duas gotas do substrato do *kit* (solução de citrato

acetato contendo peróxido de uréia e 3,3'-5,5'-tetrametilbenzidina) em cada poço, agitou-se por 30 segundos e incubou-se em temperatura ambiente por mais dez minutos. A cor inicial da reação positiva é azul, com a ligação do conjugado ao substrato.

A solução bloqueadora ou de parada (ácido sulfúrico) foi então adicionada, seguida de agitação por 30 segundos e posteriormente os resultados foram interpretados com o auxílio de um espectrofotômetro, em filtro de 450 nanômetros. Visualmente, após a solução de parada, a reação positiva adquiriu coloração amarela.

O resultado foi considerado negativo para uma absorbância menor que 0,140, positivo para a absorbância maior ou igual a 0,160.

3.9 CODIFICAÇÃO E DIGITAÇÃO DAS INFORMAÇÕES

Todas as informações foram codificadas e digitadas em um banco de dados no programa Microsoft Excel.

3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados usando o programa de computação Bio Estat 2.0 (AYRES *et al.*, 2000). As informações relativas à infecção pela *H. pylori* foram submetidas a uma análise univariada, testando-se a existência de associação entre possíveis variáveis independentes (fatores de risco) e a presença de marcadores sorológicos nas crianças e nas

mães. Isto se fez com o uso dos testes Qui-quadrado (χ^2), Teste G e Teste Exato de Fisher. Os resultados dos métodos diagnósticos no soro e nas fezes das crianças foram analisados pelo Teste de McNemar. O limite de significância estatística adotado neste trabalho foi menor ou igual a 0,05.

4 RESULTADOS

Neste trabalho, os resultados estão apresentados em dois momentos. Inicialmente, foram descritas as características pessoais das 100 crianças, das 100 mães, bem como as características familiares das crianças com suas respectivas mães. Posteriormente, os dados laboratoriais da infecção pela bactéria foram analisados de acordo com estes resultados. Para a análise da infecção pela *H. pylori* no contexto intrafamiliar, estudaram-se apenas os resultados sorológicos concordantes entre as mães e seus respectivos filhos, ou seja, mãe e filho soropositivos ou mãe e filho soronegativos para a infecção pela bactéria.

4.1 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA

4.1.1 Características pessoais das crianças

Na Tabela 1 estão distribuídas as 100 crianças estudadas no que se refere ao sexo, cor da pele, faixa etária, consumo de fibras e vitamina C na dieta, higiene bucal e ato de freqüentar creche ou escola. Foi observado que 57,0% (57/100) das crianças eram do sexo masculino, 74,0% (74/100) eram pardas, 18,0% (18/100) negras e 8,0% (8/100) brancas. Além disto, 48,0% (48/100) tinham idade entre 1 e 4 anos, 29,0% (29/100) entre 5 e 8 anos e 23,0% (23/100) entre 9 e 12 anos. Observou-se, também, que 65,0% (65/100) consumiam raramente

dieta com fibras e vitamina C, que 71,0% (71/100) apresentaram higiene bucal insatisfatória e que 58,0% (58/100) freqüentavam creche e/ou escola.

Tabela 1 - Distribuição das crianças de acordo com sexo, cor da pele, faixa etária, consumo de fibras e vitamina C na dieta, higiene bucal e ato de freqüentar creche ou escola.

Variáveis relacionadas às crianças	n	(%)
Sexo		
Masculino	57	57,0
Feminino	43	43,0
Total	100	100,0
Cor da pele		
Branca	8	8,0
Parda	74	74,0
Negra	18	18,0
Total	100	100,0
Faixa etária		
1 a 4 anos	48	48,0
5 a 8 anos	29	29,0
9 a 12 anos	23	23,0
Total	100	100,0
Dieta: fibras e vitamina C		
Regularmente	35	35,0
Raramente	65	65,0
Total	100	100,0
Higiene Bucal		
Satisfatória	29	29,0
Insatisfatória	71	71,0
Total	100	100,0
Freqüenta creche ou escola		
Sim	58	58,0
Não	42	42,0
Total	100	100,0

Na Tabela 2 estão distribuídos os diagnósticos médicos das crianças. Observou-se que os três mais freqüentes foram relacionados às doenças do aparelho respiratório, com 35,0% (35/100) das crianças, doenças infecciosas e parasitárias, com 30,0% (30/100) e doenças do sistema nervoso, com 21,0% (21/100).

Tabela 2 - Distribuição das crianças de acordo com o diagnóstico médico de admissão.

Doenças diagnosticadas nas crianças	n	(%)
Doenças do aparelho respiratório	35	35,0
Doenças infecciosas e parasitárias	30	30,0
Doenças do sistema nervoso	21	21,0
Causas externas de morbidade e mortalidade	3	3,0
Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados em outra parte	3	3,0
Neoplasias	2	2,0
Doenças do aparelho digestivo	2	2,0
Doenças do aparelho geniturinário	1	1,0
Doenças do aparelho circulatório	1	1,0
Doenças do sangue e dos órgãos hematopoéticos	1	1,0
Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas	1	1,0
Total	100	100,00

4.1.2 Características pessoais das mães

Na Tabela 3 estão distribuídas as 100 mães participantes do estudo de acordo com as variáveis faixa etária, cor da pele, número de filhos, higiene bucal, consumo de fibras e vitamina C, grau de instrução e atividade remunerada. Do total, 94,0% (94/100) apresentaram

idade maior que 20 anos, 68,0% (68/100) eram pardas, 23,0% (23/100) negras e 9,0% (9/100) brancas. Além disto, 66,0% (66/100) possuíam até três filhos, 90% (90/100) apresentaram higiene bucal insatisfatória, 65,0% (65/100) alimentavam-se raramente com fibras e vitamina C. Verificou-se, também, que 4,0% (4/100) eram analfabetas, 68,0% (68/100) estudaram até o primeiro grau, 26,0% (26/100) até o segundo grau, 2,0% (2/100) até o terceiro grau e 69% (69/100) não exerciam atividade remunerada.

Tabela 3 - Distribuição das mães de acordo com a faixa etária, cor da pele, número de filhos, higiene bucal, consumo de fibras e vitamina C, grau de instrução e atividade remunerada.

Variáveis relacionadas às mães	n	(%)
Faixa etária		
Até 20 anos	6	6,0
Mais que 20 anos	94	94,0
Total	100	100,0
Cor da pele		
Branca	9	9,0
Parda	68	68,0
Negra	23	23,0
Total	100	100,0
Número de filhos		
Até 3 filhos	66	66,0
Superior a 3 filhos	34	34,0
Total	100	100,0
Higiene Bucal		
Satisfatória	10	10,0
Insatisfatória	90	90,0
Total	100	100,0
Dieta: fibras e vitamina C		
Regularmente	35	35,0
Raramente	65	65,0
Total	100	100,0
Grau de instrução		
Analfabeta	4	4,00
Até 1º grau	68	68,0
Até 2º grau	26	26,0
Até 3º grau	2	2,0
Total	100	100,0
Atividade remunerada		
Não	69	69,0
Sim	31	31,0
Total	100	100,0

Na Tabela 4 estão distribuídas as mães de acordo com a ocupação. Nota-se que as seis ocupações mais freqüentes foram dona de casa, com 66,0% (66/100) das mães, lavradora, com 10,0% (10/100), empregada doméstica, com 5,0% (5/100), comerciária, com 4,0% (4/100), estudante, com 3,0% (3/100) e professora, com 3,0% (3/100).

Tabela 4 - Distribuição das mães de acordo com a ocupação.

Ocupação das mães	n	(%)
Dona de casa	66	66,00
Lavradora	10	10,00
Empregada doméstica	5	5,00
Comerciária	4	4,00
Estudante	3	3,00
Professora	3	3,00
Agente de saúde	2	2,00
Cozinheira	2	2,00
Manicure	2	2,00
Servente	2	2,00
Secretária	1	1,00
Total	100	100,00

4.1.3 Características familiares das crianças e suas respectivas mães

Na Tabela 5 está apresentada a distribuição das 100 famílias de acordo com a procedência, o abastecimento de água, o tratamento da água, as instalações sanitárias, a coleta de lixo e o saneamento. Verificou-se que 55,0% (55/100) das famílias procediam de municípios com mais de 100 mil habitantes. Em relação ao abastecimento e tratamento da água, dentre as 59 famílias que dispunham de água proveniente de poço, rio ou igarapé, 38,0% (19/59) não tratavam a água antes do consumo, e dentre as 41 famílias que dispunham de água proveniente de

encanamento municipal, 39,0% (16/41) também não tratavam. Além disto, 73,0% (73/100) não possuíam instalações sanitárias, 57,0% (57/100) possuíam coleta regular de lixo do domicílio pelo serviço público de limpeza, e 79,0% (79/100) não dispunham de saneamento na residência.

Tabela 5 - Distribuição das famílias de acordo com as variáveis procedência, abastecimento e tratamento da água, instalações sanitárias, coleta de lixo e saneamento.

Variáveis relacionadas às famílias	n	(%)
Procedência (municípios)		
Com 100 mil habitantes ou mais *	55	55,0
Com menos de 100 mil habitantes	45	45,0
Total	100	100,0
Abastecimento e tratamento da água		
Encanada		
Tratamento presente	25	25,0
Tratamento ausente	16	16,0
Poço, rio ou igarapé		
Tratamento presente	34	34,0
Tratamento ausente	25	25,0
Total	100	100,0
Instalações sanitárias		
Presente	27	27,0
Ausente	73	73,0
Total	100	100,0
Coleta de lixo		
Presente	57	57,0
Ausente	43	43,0
Total	100	100,0
Saneamento		
Presente **	21	21,0
Ausente	79	79,0
Total	100	100,0

* Belém, Ananindeua, Castanhal e Abaetetuba (Fonte: IBGE/1996).

** Presença de água encanada, instalação sanitária e coleta de lixo.

Na Tabela 6 estão distribuídas as famílias de acordo com as variáveis renda mensal familiar, número de cômodos da residência, coabitação e criança compartilha local de dormir com a mãe. Observou-se que 78,0% (78/100) das famílias possuíam renda mensal familiar de até quatro salários mínimos (SM), 74,0% (74/100) dispunham de até quatro cômodos na residência, 75,0% (75/100) coabitavam com mais de quatro indivíduos e 55,0% (55/100) referiram que as crianças não compartilhavam o local de dormir com as respectivas mães.

Tabela 6 - Distribuição das famílias de acordo com as variáveis renda mensal familiar, número de cômodos da residência, coabitação e crianças compartilham local de dormir com a mãe.

Variáveis relacionadas às famílias	n	(%)
Renda mensal familiar		
Até 4 SM	78	78,0
Mais de 4 SM	22	22,0
Total	100	100,0
Número de cômodos da residência		
Até 4 cômodos	74	74,0
Acima de 4 cômodos	26	26,0
Total	100	100,0
Coabitação		
Até 4 indivíduos	25	25,0
Mais de 4 indivíduos	75	75,0
Total	100	100,0
Criança compartilha local de dormir com a mãe		
Sim	45	45,0
Não	55	55,0
Total	100	100,0

4.2 ANÁLISE DA FREQUÊNCIA DE INFECÇÃO PELA *H. pylori*

4.2.1 Resultados referentes às características pessoais das crianças

Dentre as 100 crianças estudadas, 50,0% apresentaram anticorpos (Ac). O intervalo de confiança (IC) foi de 40,2 a 59,8. Dentre as 79 crianças que contribuíram com amostras de fezes, 54,0% (43/79; IC= 43,0 - 65,0) eliminavam antígenos (Ag) da bactéria.

Na Tabela 7 estão sintetizados os resultados obtidos em relação à infecção pela *H. pylori* nas crianças através da pesquisa de Ac no soro e de Ag nas fezes, a partir das 79 amostras pareadas de soro e fezes. Dentre as 43 crianças com Ag presentes nas fezes, 65,0% (28/43) apresentaram-se também soropositivas, enquanto que dentre as 36 que não possuíam Ag nas fezes, 83,0% (30/36) também não apresentavam anticorpos. Nesta análise, não foram observadas diferenças estatísticas significantes dentre estes dois métodos.

Tabela 7 - Distribuição da infecção pela *H. pylori* nas crianças de acordo com a presença de anticorpos no soro e de antígenos nas fezes.

Ag nas fezes das crianças	Ac IgG no soro das crianças				Total	
	Presente		Ausente			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Presente	28	65,0	15	35,0	43	100,0
Ausente	6	17,0	30	83,0	36	100,0
Total	34	43,0	45	57,0	79	100,0

χ^2 (McNemar B/C) = 3,047; p= 0,080.

Na Tabela 8 sintetizou-se a distribuição da infecção pela *H. pylori* nas crianças de acordo com o uso de antibióticos e os resultados dos testes diagnósticos. Observou-se que dentre as 60 crianças que faziam uso de antibióticos, 32,0% (19/60) apresentavam Ac no soro e Ag nas fezes, 10,0% (6/60) apresentavam apenas Ac, 20,0% (12/60) apenas Ag e 38,0% (23/60) nem Ag nem Ac. Por outro lado, dentre as 19 que não faziam uso de antibióticos, 47,0% (9/19) apresentavam Ac e Ag, nenhuma apresentou apenas Ac, 16,0% (3/19) apenas Ag e 37,0% (7/19) nem Ac nem Ag. Não foram identificadas diferenças estatísticas significantes.

Tabela 8 - Distribuição da infecção pela *H. pylori* nas crianças de acordo com o uso de antibióticos e a presença de anticorpos no soro e de antígenos nas fezes.

Uso de Antibióticos	Ac IgG no soro e Ag nas fezes das crianças								Total	
	Ac+/Ag+		Ac+/Ag-		Ac-/Ag+		Ac-/Ag-		n	(%)
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Sim	19	32,0	6	10,0	12	20,0	23	38,0	60	100,0
Não	9	47,0	-	-	3	16,0	7	37,0	19	100,0
Total	28	35,0	6	8,0	15	19,0	30	38,0	79	100,0

+ = presentes; - = ausentes.

$G_{(3GL)}$ Williams corrigido = 1,649; $p = 0,648$.

Na Tabela 9, a infecção pela *H. pylori* nas crianças está sintetizada de acordo com a faixa etária e a presença de Ac no soro e de Ag nas fezes. Dentre as 41 crianças da faixa etária de 1 a 4 anos, 10,0% (4/41) apresentaram Ac e Ag presentes e 59,0% (24/41) ausentes. Na faixa etária de 5 a 8 anos, 67,0% (14/21) apresentaram Ac e Ag presentes e 14,0% (3/21) ausentes. Dentre as 17 crianças de 9 a 12 anos, 59,0% (10/17) apresentaram Ac e Ag presentes e 17,5% (3/17) Ac e Ag ausentes. A maior proporção de resultados discordantes dentre estes testes

foi verificada na faixa etária de 1 a 4 anos, na qual observou-se que 24,0% (10/41) das crianças apresentaram-se sem Ac porém com Ag. Identificaram-se diferenças estatísticas significantes.

Tabela 9 - Distribuição da infecção pela *H. pylori* nas crianças de acordo com a faixa etária e a presença de anticorpos no soro e de antígenos nas fezes.

Faixa etária	Ac IgG no soro e Ag nas fezes das crianças								Total	
	Ac+/Ag+		Ac+/Ag-		Ac-/Ag+		Ac-/Ag-		n	(%)
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
1 a 4 anos	4	10,0	3	7,0	10	24,0	24	59,0	41	100,0
5 a 8 anos	14	67,0	2	9,5	2	9,5	3	14,0	21	100,0
9 a 12 anos	10	59,0	1	6,0	3	17,5	3	17,5	17	100,0
Total	28	35,0	6	8,0	15	19,0	30	38,0	79	100,0

+ = presentes; - = ausentes.

$G_{(6GL)}$ Williams corrigido = 27,706; $p = 0,000$.

Na Tabela 10, a infecção pela *H. pylori* nas crianças está sintetizada de acordo com a faixa etária e a presença de Ac no soro. Houve tendência de maior número de crianças com anticorpos no soro com o aumento da idade.

Tabela 10 - Distribuição da infecção pela *H. pylori* nas crianças de acordo com a faixa etária e a presença de anticorpos no soro.

Faixa etária	Ac IgG no soro				Total	
	Presente		Ausente		n	(%)
	n	(%)	n	(%)		
1 a 4 anos	7	17,0	34	83,0	41	100,0
5 a 8 anos	16	76,0	5	24,0	21	100,0
9 a 12 anos	11	65,0	6	35,0	17	100,0
Total	34	43,0	45	57,0	79	100,0

χ^2 Tendência $_{(1GL)} = 16,516$; $p = 0,000$ (A = 14,329).

Na Tabela 11, a infecção pela *H. pylori* nas crianças está sintetizada de acordo com a faixa etária e a presença de Ag nas fezes. Houve tendência de maior número de crianças com antígenos nas fezes com o aumento da idade.

Tabela 11 - Distribuição da infecção pela *H. pylori* nas crianças de acordo com a faixa etária e a presença de antígenos nas fezes.

Faixa etária	Ag nas fezes				Total	
	Presente		Ausente			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1 a 4 anos	14	34,0	27	66,0	41	100,0
5 a 8 anos	16	76,0	5	24,0	21	100,0
9 a 12 anos	13	76,0	4	24,0	17	100,0
Total	43	54,0	36	46,0	79	100,0

χ^2 Tendência (1GL) = 11,569; p = 0,000 (A = 12,063).

Na Tabela 12 sintetizou-se a distribuição da soroprevalência da infecção pela *H. pylori* em crianças de acordo com as variáveis sexo, cor da pele e faixa etária. Dentre os 57 meninos, 45,0% (26/57) apresentaram sorologia positiva, e dentre as 43 meninas, 55,0% (24/43) foram soropositivas. Em relação à cor da pele, dentre as oito crianças com pele branca, 50,0% (4/8) foram soropositivas, enquanto que dentre as 74 pardas, 49,0% (36/74) foram positivas e dentre as 18 negras, 55,0% (10/18) foram soropositivas. Não foram encontradas diferenças estatísticas significantes na análise das variáveis sexo e cor da pele com a infecção nas crianças, porém encontrou-se em relação à faixa etária. Observou-se que dentre as 48 crianças da faixa etária de 1 a 4 anos, 25,0% (12/48) foram soropositivas para a infecção, enquanto que das 29 da faixa etária de 5 a 8 anos, 79,0% (23/29) foram soropositivas, e das 23 da faixa etária de 9 a 12 anos, 65,0% (15/23) apresentaram anticorpos no soro.

Tabela 12 - Distribuição da soroprevalência para a infecção pela *H. pylori* nas crianças de acordo com as variáveis sexo, cor da pele e faixa etária.

Variáveis relacionadas às crianças	Ac IgG no soro das crianças				Total	
	Presente		Ausente		n	(%)
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Sexo ¹						
Masculino	26	46,0	31	54,0	57	100,0
Feminino	24	56,0	19	44,0	43	100,0
Total	50	50,0	50	50,00	100	100,0
Cor da pele ²						
Branca	4	50,0	4	50,0	8	100,0
Parda	36	49,0	38	51,0	74	100,0
Negra	10	55,0	8	45,0	18	100,0
Total	50	50,0	50	50,0	100	100,0
Faixa etária ³						
1 a 4 anos	12	25,0	36	75,0	48	100,0
5 a 8 anos	23	79,0	6	21,0	29	100,0
9 a 12 anos	15	65,0	8	35,0	23	100,0
Total	50	50,0	50	50,0	100	100,0

1. Teste Exato de Fisher: $p_{(\text{unilateral})} = 0,209$; $p_{(\text{bilateral})} = 0,419$.

2. $G_{(2GL)}$ Williams corrigido = 0,264; $p = 0,876$.

3. χ^2 Tendência $_{(1GL)} = 14,841$; $p = 0,000$ ($A = 15,5$; $OR_{(5 \text{ a } 12 \text{ anos})} = 8,142$).

Na Tabela 13 estão distribuídas as soroprevalências de infecção pela *H. pylori* nas crianças de acordo com as variáveis consumo de fibras e vitamina C na dieta, higiene bucal e ato de freqüentar creche ou escola. Dentre as 35 crianças que consumiam esses alimentos na dieta regularmente, 54,0% (19/35) foram soropositivas, e dentre as 65 que consumiam raramente, 48,0% (31/65) foram soropositivas. Em relação à higiene bucal, dentre as 29 crianças com higiene satisfatória, 45,0% (13/29) apresentaram sorologia positiva para a infecção, enquanto que dentre as 71 com higiene bucal insatisfatória, 52,0% (37/71) foram soropositivas. Não foram

encontradas diferenças estatísticas significantes em relação a estas duas variáveis. Por outro lado, dentre as 58 crianças que freqüentavam creche ou escola, 67,0% (39/58) apresentavam sorologia positiva para a infecção, enquanto que dentre as 42 crianças que não freqüentavam, 26,0% (11/42) eram soropositivas. Foram encontradas diferenças estatísticas significantes em relação a esta variável.

Tabela 13 - Distribuição da soroprevalência para a infecção pela *H. pylori* nas crianças de acordo com as variáveis consumo de fibras e vitamina C na dieta, higiene bucal e ato de freqüentar creche ou escola.

Variáveis relacionadas às crianças	Ac IgG no soro das crianças				Total	
	Presente		Ausente		n	(%)
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Dieta: fibras e vitamina C ¹						
Regularmente	19	54,0	16	46,0	35	100,0
Raramente	31	48,0	34	52,0	65	100,0
Total	50	50,0	50	50,0	100	100,0
Higiene Bucal ²						
Satisfatória	13	45,0	16	55,0	29	100,0
Insatisfatória	37	52,0	34	48,0	71	100,0
Total	50	50,0	50	50,0	100	100,0
Freqüenta creche ou escola						
Sim	39	67,0	19	33,0	58	100,0
Não	11	26,0	31	74,0	42	100,0
Total	50	50,0	50	50,0	100	100,0

1. Teste Exato de Fisher: $p_{(unilateral)} = 0,337$; $p_{(bilateral)} = 0,675$.

2. Teste Exato de Fisher: $p_{(unilateral)} = 0,329$; $p_{(bilateral)} = 0,659$.

3. Teste Exato de Fisher: $p_{(unilateral)} = 0,000$; $p_{(bilateral)} = 0,000$ (OR= 5,785).

Na Tabela 14 está distribuída a soroprevalência da infecção pela *H. pylori* nas crianças de acordo com o diagnóstico médico. Nota-se que dentre as 35 crianças com doenças do aparelho respiratório, 63,0% (22/35) eram soropositivas, dentre as 30 com doenças infecciosas e

parasitárias 37,0% (11/30) e dentre as 21 com doenças do sistema nervoso, 43,0% (9/21). Não foram encontradas diferenças estatísticas significantes.

Tabela 14 - Distribuição da soroprevalência para a infecção pela *H. pylori* nas crianças de acordo com o diagnóstico médico.

Diagnóstico médico	Ac IgG no soro das crianças					
	Presente		Ausente		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Doenças do aparelho respiratório	22	63,0	13	37,0	35	100,0
Doenças infecciosas e parasitárias	11	37,0	19	63,0	30	100,0
Doenças do sistema nervoso	9	43,0	12	57,0	21	100,0
Causas externas de morbidade e mortalidade	2	67,0	1	33,0	3	100,0
Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados em outra parte	2	67,0	1	33,0	3	100,0
Neoplasias	-	-	2	100,0	2	100,0
Doenças do aparelho digestivo	2	100,0	-	-	2	100,0
Doenças do aparelho geniturinário	1	100,0	-	-	1	100,0
Doenças do aparelho circulatório	-	-	1	100,0	1	100,0
Doenças do sangue e dos órgãos hematopoéticos	-	-	1	100,0	1	100,0
Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas	1	100,0	-	-	1	100,0
Total	50	50,0	50	50,0	100	100,0

$G_{(10GL)}$ Williams corrigido = 7,596; $p = 0,668$.

4.2.2 Resultados referentes às características pessoais das mães

Observou-se que, dentre as 100 mães estudadas, 86,0% (IC= 79,2 - 92,8) foram soropositivas.

Na Tabela 15 está apresentada a distribuição da soroprevalência da infecção pela *H. pylori* nas mães de acordo com a faixa etária, a cor da pele, o número de filhos, a higiene bucal e o consumo de fibras e vitamina C. Não foram encontradas diferenças estatísticas significantes.

Dentre as seis mães com menos de 20 anos, 100,0% (6/6) foram soropositivas, enquanto que dentre as 94 com mais de 20 anos, 85,0% (80/94). Observou-se que dentre as nove mães brancas, 78,0% (7/9) eram soropositivas, dentre as 68 pardas, 88,0% (60/68) eram soropositivas e dentre as 23 negras, 82,0% (19/23). Nota-se, também, que dentre as 66 mães que tinham até três filhos, 85,0% (56/66) apresentaram sorologia positiva e dentre as 34 que tinham mais que três filhos, 88,0% (30/34). Verificou-se que dentre as dez mães com higiene bucal satisfatória todas apresentaram sorologia positiva e dentre as 90 com higiene bucal insatisfatória, 84,0% (76/90) eram soropositivas. Em relação à dieta, das 35 mães que consumiam regularmente alimentos com fibras e vitamina C, 83,0% (29/35) eram soropositivas, e dentre as 65 que consumiam raramente estes alimentos, 88,0% (57/65) foram soropositivas.

Tabela 15 - Distribuição da soroprevalência para a infecção pela *H. pylori* nas mães de acordo com as variáveis faixa etária, cor da pele, número de filhos, higiene bucal e consumo de fibras e vitamina C.

Variáveis relacionadas às mães	Ac IgG no soro das mães				Total	
	Presente		Ausente		n	(%)
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Faixa etária ¹						
Até 20 anos	6	100,0	-	-	6	100,0
Mais que 20 anos	80	85,0	14	15,0	94	100,0
Total	86	86,0	14	14,0	100	100,0
Cor da pele ²						
Branca	7	78,0	2	22,0	9	100,0
Parda	60	88,0	8	12,0	68	100,0
Negra	19	82,0	4	18,0	23	100,0
Total	86	86,0	14	14,0	100	100,0
Número de filhos ³						
Até 3 filhos	56	85,0	10	15,0	66	100,0
Mais de 3 filhos	30	88,0	4	12,0	34	100,0
Total	86	86,0	14	14,0	100	100,0
Higiene Bucal ⁴						
Satisfatória	10	100,0	-	-	10	100,0
Insatisfatória	76	84,0	14	16,0	90	100,0
Total	86	86,0	14	14,0	100	100,0
Dieta: fibras e vitamina C ⁵						
Regularmente	29	83,0	6	17,0	35	100,0
Raramente	57	88,0	8	12,0	65	100,0
Total	86	86,0	14	14,0	100	100,0

1. $G_{(1GL)}$ Yates corrigido = 0,193; $p = 0,660$.

2. $G_{(2GL)}$ Williams corrigido = 0,860; $p = 0,650$.

3. $G_{(1GL)}$ Yates corrigido = 0,025; $p = 0,873$.

4. $G_{(1GL)}$ Yates corrigido = 0,091; $p = 0,762$.

5. $\chi^2_{(1GL)}$ Yates corrigido = 0,131; $p = 0,717$.

Na Tabela 16, a soroprevalência da infecção pela *H. pylori* nas mães está distribuída de acordo com as variáveis grau de instrução e atividade remunerada. Em relação ao grau de instrução, dentre as quatro analfabetas todas foram soropositivas, dentre as 68 que cursaram até o primeiro grau, 85,0% (58/68), dentre as 26 com segundo grau, 88,0% (23/26) e dentre as duas com terceiro grau, 50,0% (1/2). Em relação à atividade remunerada, dentre as 69 que não exerciam nenhuma atividade, 87,0% (60/69) eram soropositivas, e dentre as 31 que exerciam, 84,0% (26/31) eram soropositivas para a infecção. Estas diferenças não foram estatisticamente significantes.

Tabela 16 - Distribuição da soroprevalência para a infecção pela *H. pylori* nas mães de acordo com as variáveis grau de instrução e atividade remunerada.

Variáveis relacionadas às mães	Ac IgG no soro das mães				Total	
	Presente		Ausente		n	(%)
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Grau de instrução ¹						
Analfabeta	4	100,0	-	-	4	100,0
Até 1º grau	58	85,0	10	15,0	68	100,0
Até 2º grau	23	88,0	3	12,0	26	100,0
Até 3º grau	1	50,0	1	50,0	2	100,0
Total	86	86,0	14	14,0	100	100,0
Atividade remunerada ²						
Não	60	87,0	9	13,0	69	100,0
Sim	26	84,0	5	16,0	31	100,0
Total	86	86,0	14	14,0	100	100,0

1. $G_{(3GL)}$ Williams corrigido = 2,174; $p = 0,537$.

2. $G_{(1GL)}$ Williams corrigido = 0,158; $p = 0,690$.

Na Tabela 17, a soroprevalência da infecção pela *H. pylori* está distribuída dentre as mães de acordo com a variável ocupação. Observou-se que todas as agentes de saúde, comerciárias, cozinheiras, empregadas domésticas, estudantes e secretárias eram soroprevalentes

para a infecção. Dentre as 66 donas de casa, 86,0% (57/66) eram soropositivas, dentre as dez lavradoras, 90,0% (9/10) e dentre as três professoras, 66,0% (2/3). Não foram encontradas diferenças estatísticas significantes.

Tabela 17 - Distribuição da soroprevalência para a infecção pela *H. pylori* nas mães de acordo com a ocupação.

Ocupação	Ac IgG no soro das mães				Total	
	Presente		Ausente		n	(%)
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Dona de casa	57	86,0	9	14,0	66	100,0
Lavradora	9	90,0	1	10,0	10	100,0
Empregada doméstica	5	100,0	-	-	5	100,0
Comerciária	4	100,0	-	-	4	100,0
Estudante	3	100,0	-	-	3	100,0
Professora	2	66,0	1	34,0	3	100,0
Agente de saúde	2	100,0	-	-	2	100,0
Cozinheira	2	100,0	-	-	2	100,0
Manicure	-	-	2	100,0	2	100,0
Servente	1	50,0	1	50,0	2	100,0
Secretária	1	100,0	-	-	1	100,0
Total	86	86,0	14	14,00	100	100,0

$G_{(10\text{ GL})}$ Williams corrigido = 8,791; $p = 0,552$.

4.2.3 Resultados referentes às características familiares das crianças e suas respectivas mães

Na Tabela 18 está sintetizada a distribuição da soroprevalência da infecção pela *H. pylori* entre as crianças e suas mães. Nota-se que dentre as 50 crianças soropositivas, todas (50/50) possuíam mães também soropositivas. Além disto, dentre as 50 crianças negativas para a infecção, 28,0% (14/50) possuíam mães também negativas. Não ocorreu filho positivo com mãe negativa para a infecção. Encontrou-se diferenças estatísticas significantes para estes resultados.

Tabela 18 - Distribuição da soroprevalência para a infecção pela *H. pylori* entre as crianças e suas mães.

Ac IgG no soro das crianças	Ac IgG no soro das mães				Total	
	Presente		Ausente		n	(%)
	n	(%)	n	(%)		
Presente	50	100,0	-	-	50	100,0
Ausente	36	72,0	14	28,0	50	100,0
Total	86	86,0	14	14,0	100	100,0

$G_{(1GL)} \text{ Yates corrigido} = 14,152; p = 0,000 \text{ (OR} = 19,444\text{)}.$

Na Tabela 19 está sintetizada a distribuição da soroprevalência da infecção pela *H. pylori* nas mães e seus filhos de acordo com cepas CagA. Nota-se que dentre as 39 crianças soropositivas com cepa CagA, 87,0% (34/39) possuíam mães também com cepa CagA. Dentre as 11 crianças soropositivas sem cepa CagA, 82,0% (9/11) possuíam mães com cepa CagA, enquanto que dentre as crianças negativas para a infecção, 56,0% (28/50) possuíam mães com

cepa CagA. Todas as 14 mães que tinham sorologia negativa para a infecção pela *H. pylori* possuíam filhos também negativos para a infecção. Com estes resultados, foram observadas diferenças estatísticas significantes.

Tabela 19 - Distribuição da soroprevalência para a infecção pela *H. pylori* entre as crianças e suas mães de acordo com cepas CagA.

Ac IgG no soro das crianças	Ac IgG no soro das mães						Total	
	Hp+ CagA+ ¹		Hp+ CagA- ²		Hp- CagA- ³		n	(%)
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Hp+ CagA+ ¹	34	87,0	5	13,0	-	-	39	100,0
Hp+ CagA- ²	9	82,0	2	18,0	-	-	11	100,0
Hp- CagA- ³	28	56,0	8	16,0	14	28,0	50	100,0
Total	71	71,0	15	15,0	14	14,0	100	100,0

¹ Sorologia positiva para a cepa CagA. ² Sorologia positiva para a infecção e negativa para a cepa CagA. ³ Sorologia negativa para a infecção.

G_(4GL) Williams corrigido = 14,891; p = 0,004.

Para as análises das Tabelas 20 e 21, referentes às condições familiares, foram considerados os 64 resultados concordantes entre as crianças e suas respectivas mães para a sorologia da infecção pela *H. pylori*, ou seja, 50 crianças e suas mães soropositivas e 14 crianças e suas mães soronegativas.

Na Tabela 20 está sintetizada a distribuição da infecção pela *H. pylori* nas crianças e suas mães com resultados sorológicos concordantes de acordo com as variáveis procedência, abastecimento e tratamento da água, instalações sanitárias, coleta de lixo e saneamento. Os resultados estatísticos foram significantes com relação às variáveis procedência, tratamento da água encanada, instalações sanitárias e saneamento.

Observou-se que dentre as 38 crianças e suas respectivas mães procedentes de municípios com mais de 100 mil habitantes, 89,0% (34/38) eram ambas soropositivas e dentre as 26 procedentes de municípios com menos de 100 mil habitantes, 62,0% (16/26) foram soropositivas para a infecção pela *H. pylori*.

Como se nota, dentre as 29 famílias que possuíam água encanada, 18 tratavam a água e 11 não tratavam. Dentre as que tratavam, todas foram soropositivas, e das que não tratavam, 73,0% (8/11) foram soropositivas. Dentre as 35 famílias que possuíam água proveniente de poço, rio ou igarapé, 21 tratavam a água antes de consumi-la, e destas 62,0% (13/21) apresentaram-se soropositivas. Dentre as 14 que não tratavam, 79,0% (11/14) foram soropositivas.

Dentre as 20 famílias que possuíam instalações sanitárias, 95,0% (19/20) foram soropositivas, enquanto que atingiu 70,0% (31/44) dentre as 44 que não dispunham de instalações sanitárias.

Em relação à coleta de lixo, dentre as 40 que não possuíam regularmente o serviço público de limpeza, 80,0% (32/40) foram soropositivas, mas 75,0% (18/24) apresentaram infecção dentre as 24 famílias que não possuíam coleta de lixo.

Dentre as 15 que residiam na presença de saneamento, todas foram soropositivas, enquanto que dentre as 49 que não dispunham de saneamento, cerca de 71,0% (35/49) dos pares de mães e filhos manifestaram sororeatividade positiva à infecção.

Tabela 20 - Distribuição da soroprevalência para a infecção pela *H. pylori* nas crianças e suas mães com resultados sorológicos concordantes de acordo com as variáveis procedência, abastecimento e tratamento da água, instalações sanitárias, coleta de lixo e saneamento.

Variáveis relacionadas às famílias	Ac IgG no soro das crianças e das mães				Total	
	Presente		Ausente		n	(%)
	n	(%)	n	(%)		
Procedência (municípios) ¹						
Com 100 mil habitantes ou mais	34	89,0	4	11,0	38	100,0
Com menos de 100 mil habitantes	16	62,0	10	38,0	26	100,0
Total	50	78,0	14	22,0	64	100,0
Abastecimento e tratamento da água ²						
Encanada ³						
Tratamento presente	18	100,0	-	-	18	100,0
Tratamento ausente	8	73,0	3	27,0	11	100,0
Poço, rio ou igarapé ⁴						
Tratamento presente	13	62,0	8	38,0	21	100,0
Tratamento ausente	11	79,0	3	21,0	14	100,0
Total	50	78,0	14	22,0	64	100,0
Instalações sanitárias ⁵						
Presente	19	95,0	1	5,0	20	100,0
Ausente	31	70,0	13	30,0	44	100,0
Total	50	78,0	14	22,0	64	100,0
Coleta de lixo ⁶						
Presente	32	80,0	8	20,0	40	100,0
Ausente	18	75,0	6	25,0	24	100,0
Total	50	78,0	14	22,0	64	100,0
Saneamento ⁷						
Presente	15	100,0	-	0,0	15	100,0
Ausente	35	71,0	14	29,0	49	100,0
Total	50	78,0	14	22,0	64	100,0

1. Teste Exato de Fisher: $p_{(unilateral)} = 0,009$; $p_{(bilateral)} = 0,012$ (OR = 5,312).

2. $G_{(3GL)}$ Williams corrigido = 8,912; $p = 0,030$.

3. Teste Exato de Fisher: $p_{(unilateral)} = 0,045$; $p_{(bilateral)} = 0,045$ (OR = 6,750).

4. Teste Exato de Fisher: $p_{(unilateral)} = 0,254$; $p_{(bilateral)} = 0,460$.

5. Teste Exato de Fisher: $p_{(unilateral)} = 0,024$; $p_{(bilateral)} = 0,047$ (OR = 7,977).

6. Teste Exato de Fisher: $p_{(unilateral)} = 0,432$; $p_{(bilateral)} = 0,757$.

7. Teste Exato de Fisher: $p_{(unilateral)} = 0,014$; $p_{(bilateral)} = 0,027$ (OR = 6,250).

Na Tabela 21 encontram-se distribuídas as prevalências da infecção pela *H. pylori* nas crianças e suas mães com resultados sorológicos concordantes de acordo com as variáveis renda mensal familiar, número de cômodos da residência, coabitação e criança compartilha local de dormir com a mãe. Não foram encontradas diferenças estatísticas significantes na análise destas variáveis com a prevalência para a infecção pela *H. pylori*.

Dentre as 62 crianças e suas respectivas mães que relataram renda de até quatro SM mensais na família, 77,0% (48/62) apresentaram-se soropositivas, enquanto que dentre as duas que relataram possuir mais de quatro SM mensais, todas foram soropositivas.

Dentre as 49 que possuíam até quatro cômodos na residência, 76,0% (37/49) foram soropositivas, e dentre as 15 que possuíam mais de quatro cômodos, 87,0% (13/15) apresentaram-se soropositivas.

Dentre as 16 que coabitavam com um total de até quatro indivíduos, 81,0% (13/16) foram soropositivas, enquanto que dentre as 48 que coabitavam com mais de quatro pessoas na residência, 77,0% (37/48) apresentaram-se soropositivas.

Dentre as 29 que compartilhavam o local de dormir, 83,0% (24/29) foram soropositivas, e dentre as 35 que não compartilhavam, 74,0% (26/35) apresentaram-se soropositivas.

Tabela 21 - Distribuição da soroprevalência para a infecção pela *H. pylori* nas crianças e suas mães com resultados sorológicos concordantes de acordo com as variáveis renda mensal familiar, número de cômodos da residência, coabitação e criança compartilha local de dormir com a mãe.

Variáveis relacionadas às famílias	Ac IgG no soro das crianças e das mães				Total	
	Presente		Ausente		n	(%)
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Renda mensal familiar ¹						
Até 4 SM	48	77,0	14	23,0	62	100,0
Mais de 4 SM	2	100,0	-	0,0	2	100,0
Total	50	78,0	14	22,0	64	100,0
Número de cômodos da residência ²						
Até 4 cômodos	37	76,0	12	24,0	49	100,0
Acima de 4 cômodos	13	87,0	2	13,0	15	100,0
Total	50	78,0	14	22,0	64	100,0
Coabitação ³						
Até 4 indivíduos	13	81,0	3	19,0	16	100,0
Mais de 4 indivíduos	37	77,0	11	23,0	48	100,0
Total	50	78,0	14	22,0	64	100,0
Criança compartilha local de dormir com a mãe ⁴						
Sim	24	83,0	5	17,0	29	100,0
Não	26	74,0	9	26,0	35	100,0
Total	50	78,0	14	22,0	64	100,0

1. $G_{(1GL)}$ Yates corrigido = 0,327; $p = 0,567$.

2. Teste Exato de Fisher: $p_{(unilateral)} = 0,298$; $p_{(bilateral)} = 0,488$.

3. Teste Exato de Fisher: $p_{(unilateral)} = 0,513$; $p_{(bilateral)} = 1,000$.

4. Teste Exato de Fisher: $p_{(unilateral)} = 0,306$; $p_{(bilateral)} = 0,547$.

4.2.4 Resultados referentes aos fenótipos de grupos sanguíneos ABH e Lewis nas crianças e suas respectivas mães

A Tabela 22 apresenta a distribuição da infecção pela *H. pylori* e cepa CagA de acordo com os fenótipos de grupos sanguíneos ABH e Lewis nas crianças. Dentre as 47 crianças do fenótipo H, 45,0% (21/47) eram soropositivas e com cepa CagA, e dentre as 10 do fenótipo A2, 20,0% (2/10). Além disto, dentre as 85 crianças com fenótipo Le^b, 42,0% (36/85) eram soropositivas e com cepa CagA. Na análise do sistema ABH não foram verificadas diferenças estatísticas significantes, bem como na análise do sistema Lewis.

Tabela 22 - Distribuição da soroprevalência para a infecção pela *H. pylori* e pela cepa CagA nas crianças de acordo com os fenótipos de grupos sanguíneos ABH e Lewis.

Ac IgG no soro das crianças								
Fenótipo de grupo sanguíneo	Hp+ CagA+ ¹		Hp+ CagA- ²		Hp- CagA- ³		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ABH *								
H	21	45,0	4	8,0	22	47,0	47	100,0
A2	2	20,0	1	10,0	7	70,0	10	100,0
A1	10	38,0	4	16,0	12	46,0	26	100,0
B	3	43,0	1	14,0	3	43,0	7	100,0
AB	3	30,0	1	10,0	6	60,0	10	100,0
Total	39	39,0	11	11,0	50	50,0	100	100,0
Lewis **								
Le ^a	-	-	1	14,0	6	86,0	7	100,0
Le ^b	36	42,0	9	11,0	40	47,0	85	100,0
Le negativos	3	37,5	1	12,5	4	50,0	8	100,0
Total	39	39,0	11	11,0	50	50,0	100	100,0

¹ Sorologia positiva para a infecção e para a cepa CagA. ² Sorologia positiva para a infecção e negativa para a cepa CagA. ³ Sorologia negativa para a infecção.

* $G_{(8GL)} = 3,676$; $p = 0,885$.

** $G_{(4GL)} = 4,933$; $p = 0,294$.

A Tabela 23 apresenta a distribuição da infecção da *H. pylori* e da cepa CagA de acordo com os fenótipos de grupos sanguíneos ABH e Lewis nas mães. Observou-se que dentre as 52 mães com fenótipo H, 83,0% (43/52) eram soropositivas com cepa CagA e dentre as cinco com fenótipo A2, 80,0% (4/5). Por outro lado, dentre as 91 com fenótipo Le^b, 73,0% (66/91) eram soropositivas e com cepa CagA. Na análise do sistema ABH não foram verificadas diferenças estatísticas significantes, bem como na análise do sistema Lewis.

Tabela 23. Distribuição da soroprevalência para a infecção pela *H. pylori* e pela cepa CagA nas mães de acordo com os fenótipos de grupos sanguíneos ABH e Lewis.

Fenótipo de grupo sanguíneo		Ac IgG no soro das mães						Total	
		Hp+ CagA+ ¹		Hp+ CagA- ²		Hp- CagA- ³		n	(%)
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ABH *									
H		43	83,0	4	7,0	5	10,0	52	100,0
A2		4	80,0	1	20,0	-	-	5	100,0
A1		17	63,0	6	22,0	4	15,0	27	100,0
B		7	54,0	3	23,0	3	23,0	13	100,0
AB		-	-	1	33,3	2	66,7	3	100,0
Total		71	71,0	15	15,0	14	14,0	100	100,0
Lewis **									
Le ^a		4	66,0	1	17,0	1	17,0	6	100,0
Le ^b		66	73,0	13	14,0	12	13,0	91	100,0
Le negativos		1	33,3	1	33,3	1	33,3	3	100,0
Total		71	71,0	15	15,0	14	14,0	100	100,0

¹ Sorologia positiva para a infecção e para a cepa CagA. ² Sorologia positiva para a infecção e negativa para a cepa CagA. ³ Sorologia negativa para a infecção.

* $G_{(8GL)} = 14,649$; $p = 0,066$.

** $G_{(4GL)} = 1,980$; $p = 0,739$.

5 DISCUSSÃO

A infecção pela *H. pylori* existe em todo o mundo. Porém, as prevalências variam dentre as diferentes populações. Isto sugere que importantes fatores, como os ambientais, genéticos, socioeconômicos e culturais, podem estar influenciando a aquisição desta infecção.

Tem sido reconhecido que a *H. pylori*, assim como a maioria das infecções entéricas, é adquirida principalmente na infância (PODDAR; THAPA, 2000). As prevalências da infecção pela bactéria estão descritas como crescentes com a idade e mais freqüentes em indivíduos que vivem em condições precárias de higiene e saneamento (BROWN, 2000; KODAIRA *et al.*, 2002). As incidências, documentadas como elevadas na infância, seguem com valores menores a partir dos 15 anos de idade (KODAIRA *et al.*, 2002).

No presente estudo, identificou-se uma soroprevalência da infecção em 50,0% das crianças (IC= 40,2 - 59,8) e houve tendência crescente de acordo com o aumento da idade. Quando comparado com os resultados de outras regiões do mundo, observou-se que estes dados apresentaram valores intermediários entre os da Suécia, que possui prevalências de infecção pela *H. pylori* documentadas em torno de 3,0% da população infantil, e os do Quênia, com aproximadamente 81,0% das crianças entre 3 e 15 anos (NABWERA *et al.*, 2000). Todavia, houve semelhança com os resultados descritos em Bangladesh, onde a infecção pela *H. pylori* foi detectada em 46,0% das crianças estudadas, na faixa etária entre 1 e 12 anos de idade (PODDAR; THAPA, 2000), e em Belo Horizonte,

Brasil, onde a prevalência identificada em crianças entre 1 mês e 18 anos de idade foi de 34,1% (OLIVEIRA *et al.*, 1994).

Identificou-se, na presente análise, uma probabilidade de infecção pela *H. pylori* em crianças de 5 a 12 anos oito vezes superior a de crianças de um a quatro anos. Estes dados foram concordantes com outros estudos de diversas partes do mundo, que apontam para uma maior prevalência em crianças na faixa etária a partir de cinco anos (OLIVEIRA *et al.*, 1994; COVACCI *et al.*, 1999; NABWERA *et al.*, 2000; BROWN, 2000; PODDAR; THAPA, 2000; KODAIRA *et al.*, 2002).

A soroprevalência encontrada dentre todas as mães foi de 86,0% (IC= 79,2 - 92,8). Esta taxa é considerada elevada, equiparando-se com dados referentes à países em desenvolvimento, como Quênia, Peru, Colômbia, Gâmbia e Índia (COVACCI *et al.*, 1999; DELTENRE; COSTER, 2000; EVERHART, 2000; NABWERA *et al.*, 2000; PODDAR; THAPA, 2000). Na análise da infecção pela *H. pylori* nas mães e a faixa etária, observou-se que dentre todas as 86 soropositivas, 93,0% (80/86) possuíam mais de 20 anos de idade, fato concordante com outros trabalhos no que diz respeito à prevalência crescente da infecção com o aumento da idade.

Neste estudo, a distribuição da soroprevalência para a infecção pela *H. pylori* nas crianças não esteve associada ao sexo, embora tenha indicado uma taxa maior referente às meninas. Alguns autores descrevem não haver razão biológica para uma diferença de prevalência entre os sexos (EVERHART, 2000; EVERHART *et al.*, 2000).

Nesta pesquisa, houve um predomínio de soropositividade para a infecção pela bactéria nas crianças e mães pardas e negras, contudo, as análises das proporções destas soroprevalências não apresentaram diferenças estatísticas significantes em relação à variável cor da pele, tanto nas crianças como nas mães. Alguns autores citam maior prevalência da

infecção em indivíduos com a cor da pele negra (MALATY *et al.*, 1992; RAVEL, 1997). Outros citam que a cor da pele é uma condição questionável quando se associa com esta infecção pois sugerem, novamente, a forte influência das condições precárias de higiene e saneamento como causadora das maiores frequências em indivíduos negros, mediante a existência de diferenças socioeconômicas envolvendo os brancos e os negros (DUNN *et al.*, 1997; EVERHART *et al.*, 2000; KERSULYTE *et al.*, 2000).

Embora uma dieta regular rica em frutas e verduras tenha sido apontada como protetora contra a infecção pela *H. pylori* (ZHANG *et al.*, 1997; PARASHER; EASTWOOD, 2000; BROWN, 2000), os resultados sobre as soroprevalências aqui apresentados não dependeram desta variável. Porém, nota-se que dentre as 50 crianças soropositivas, 62,0% (31/50) alimentavam-se raramente com alimentos ricos em fibras e vitamina C e dentre as 86 mães soroprevalentes, 66,0% (57/86) raramente alimentavam-se com estes alimentos.

Ainda não está definida qual a rota predominante de aquisição da *H. pylori*. Esta bactéria tem sido detectada na cavidade oral, eliminada através das fezes, como também em conteúdos de vômitos.

Sabe-se, atualmente, que a transmissão oral-oral ocorre em determinadas situações que incluem sobretudo os hábitos dos indivíduos, principalmente a falta de atenção ao cuidado bucal e o maior contato íntimo entre eles, incluindo o beijo e o uso compartilhado de objetos de uso individual como talheres, copos, escovas de dentes, uma vez que a bactéria tem sido encontrada, mais precisamente, na placa dental e na saliva (MÉGRAUD, 1995; DOWSETT *et al.*, 1999). Em ambientes onde a higiene é precária, a rota fecal-oral também pode estar favorecida. As fezes com a bactéria podem contaminar a água e/ou alimentos de forma direta ou indireta e assim transmitir a infecção para outros

indivíduos (THOMAS *et al.*, 1992; MÉGRAUD, 1995; STEINBRUECKNER *et al.*, 1997; DUNN *et al.*, 1997; EVERHART, 2000; DELTENRE; KOSTER, 2000). As variáveis que envolvem estas rotas estão proximamente interligadas, fato que tem dificultado a identificação, de forma clara, daquelas que afetam de forma direta e predominante a transmissão da *H. pylori* (WEBB *et al.*, 1994).

No estudo da transmissão da infecção entre indivíduos do ambiente familiar ou que convivem juntos em escolas, creches e outras instituições, as rotas fecal-oral e oral-oral podem atuar simultaneamente, incluindo ainda a gastro-oral, principalmente na presença de crianças, nas quais os vômitos são normalmente mais comuns (EVERHART, 2000; PODDAR; THAPA, 2000; YOUNG *et al.*, 2000; LUZZA *et al.*, 2000).

Em relação à variável *frequentar creche ou escola*, encontraram-se uma soroprevalência maior de infecção pela *H. pylori* nas crianças de acordo com a presença desta atividade. A probabilidade de soropositividade para a infecção em crianças que frequentavam creche ou escola foi cerca de seis vezes superior a de crianças que não frequentavam. O contato pessoa-pessoa é descrito como um importante fator a favor da prevalência da infecção. Em escolas, a maior proximidade entre as crianças pode facilitar as rotas de transmissão oral-oral e fecal-oral, sobretudo devido aos seus hábitos (DRUMM *et al.*, 1990; BEST *et al.*, 1994; WEBB *et al.*, 1994; DUNN *et al.*, 1997; COVACCI *et al.*, 1999; DOMINICE *et al.*, 1999; NABWERA; LOGAN, 1999; BROWN, 2000; EVERHART, 2000; HAN *et al.*, 2000; ROWLAND, 2000).

Algumas condições intrafamiliares parecem favorecer a transmissão da infecção pela *H. pylori*, como o número de habitantes por moradia, denominada de coabitação, facilitando os contatos entre as pessoas e conseqüentemente as rotas de contaminação desta bactéria, principalmente em ambientes pequenos, formando-se

conglomerados humanos (DRUMM *et al.*, 1990; OLIVEIRA *et al.*, 1994; PATEL *et al.*, 1994; BEST *et al.*, 1994; DOWSETT *et al.*, 1998; DOMINICI *et al.*, 1999; NABWERA; LOGAN, 1999; BROWN, 2000; DELTENRE; KOSTER, 2000; KODAIRA *et al.*, 2002).

Algumas pesquisas que verificaram a rota intrafamiliar para a infecção pela *H. pylori* citam a presença de concordância de tipos moleculares desta bactéria entre indivíduos de uma mesma família, indicando que a transmissão ocorra entre seus membros (SHIMIZU *et al.*, 2000; DELTENRE; KOSTER, 2000; HAN *et al.*, 2000).

Os resultados obtidos neste estudo, referentes às características familiares, indicaram que a presença de soropositividade para a infecção pela *H. pylori* nas crianças dependeu da soroprevalência em suas mães. A probabilidade de uma mãe soropositiva possuir um filho também soropositivo foi 19 vezes superior à de mães negativas. Da mesma forma, quando analisou-se a associação entre a frequência de cepas CagA entre as mães e seus filhos, encontrou-se significância estatística. Estes achados são semelhantes aos de outros trabalhos publicados que consideraram que as mães infectadas podem ser importantes fontes de contaminação, embora não descartem a possibilidade de outras fontes isoladas ou em comum estarem influenciando a prevalência intrafamiliar (MÉGRAUD, 1995; SHIMIZU *et al.*, 2000; DELTENRE; KOSTER, 2000; HAN *et al.*, 2000).

Verificou-se que não houve criança soropositiva com sua respectiva mãe negativa, reforçando a hipótese de que a infecção ocorra principalmente dos adultos às crianças, tanto pela prevalência maior em adultos como pela infecção ser adquirida predominantemente na infância (HAN *et al.*, 2000). Desta forma, as mães infectadas pela *H. pylori* parecem representar um risco para determinar a infecção em seus filhos.

A soroprevalência para a infecção pela *H. pylori* não foi influenciada por algumas variáveis estudadas, citadas como fatores de risco para a transmissão da infecção

familiar em outros estudos, tais como *renda mensal familiar, número de cômodos da residência, coabitação, crianças compartilham local de dormir com as mães e higiene bucal*. Contudo, dentre as famílias nas quais as crianças e suas respectivas mães eram soropositivas, observou-se maiores freqüências de soroprevalências para a infecção nas com renda menor que quatro salários mínimos, que viviam em residências com até quatro cômodos e que coabitavam com mais de quatro indivíduos.

Observou-se que dentre todas as 86 mães soropositivas, 88,0% (76/86) apresentavam higiene bucal insatisfatória e dentre as 50 crianças soropositivas, 74,0% (37/50) também tinham higiene comprometida. Embora as proporções encontradas não tenham sido significantes estatisticamente, estes achados apontam para a hipótese da higiene pessoal precária representar um risco para a infecção pela *H. pylori* (HARDO *et al.*, 1995; PEACH *et al.*, 1997; EVERHART, 2000; SONG *et al.*, 2000a).

Verificou-se que houve uma maior freqüência de soropositividade para a infecção dentre as mães com mais de três filhos. Além disto, na análise das famílias, também ocorreu um predomínio de soroprevalência nas mães e em seus respectivos filhos de acordo com o maior número de filhos.

A escolaridade também é um indicador das condições socioeconômicas das populações e compreende-se que mães alfabetizadas podem proporcionar melhores cuidados à família (KODAIRA *et al.*, 2002). Nesta pesquisa, observou-se que houve um predomínio de mães que cursaram até o primeiro grau. Embora a soroprevalência da infecção nas mães não tenha dependido do nível de instrução, verificou-se que dentre todas as soropositivas houve uma freqüência mais elevada de infecção nas analfabetas e que tinham estudado até o primeiro grau. Além disto, observou-se que a infecção pela *H. pylori* predominou nas famílias cujas mães eram analfabetas ou cursaram até o primeiro grau.

Em relação à ocupação das mães, a maioria (69,0%; 69/100) não desempenhava nenhuma atividade remunerada. As ocupações tratavam-se de atividades que exigiam pouco nível de instrução e eram de baixa remuneração, o que comprovou a renda mensal familiar encontrada, onde 78,0% (78/100) das famílias dispunham de até quatro salários mínimos mensais.

Estudos apontam que o maior fator preditivo para a infecção pela *H. pylori* é a condição socioeconômica dos indivíduos pois envolve fatores de risco que podem influenciar as rotas de transmissão da bactéria (TELFORD *et al.*, 1997; MARSHAL, 2000).

A respeito do abastecimento e tratamento da água, observou-se um percentual maior de soroprevalência para a infecção pela *H. pylori* dentre as famílias que consumiam principalmente água encanada e tratada. Isto sugere que o suprimento municipal de água encanada pode ser um fator de risco para a infecção por esta bactéria, principalmente nos países em desenvolvimento. Um estudo realizado no Peru citou que é possível haver contaminação pela *H. pylori* a partir da água encanada, pois identificou a bactéria em água de torneira proveniente do suprimento municipal (WEST *et al.*, 1992).

Alguns fatos que não foram pesquisados poderiam ser adicionais a esta conclusão, como o local de acondicionamento da água tratada e outros cuidados que envolvem o seu consumo e tratamento. O tratamento prévio ao consumo e adicional ao existente no sistema público, bem como os cuidados higiênicos no manuseio da água tratada podem representar medidas de prevenção contra esta infecção (FOX, 1995; VELAZQUEZ; FEIRTAG, 1999). A água tem sido citada como responsável pela contaminação direta dos indivíduos ou através da contaminação dos alimentos (AGUILAR *et al.*, 2001; YOUNG *et al.*, 2000; KODAIRA *et al.*, 2002; FOX, 1995; VELAZQUEZ; FEIRTAG, 1999).

A respeito das instalações sanitárias, a maioria (69,0%; 44/64) das crianças e suas mães com resultados sorológicos concordantes não possuíam rede geral de esgoto ou fossa séptica em suas residências. Além disto, dentre as crianças com suas mães soropositivas, 62,0% (31/50) também não possuíam instalações públicas sanitárias. A probabilidade destas famílias que não possuíam instalações sanitárias nas residências contraírem a infecção foi cerca de oito vezes maior do que a das que possuíam.

Na análise de outros fatores de risco contextuais para determinar a soroprevalência da infecção pela *H. pylori* nas famílias, a coleta do lixo não influenciou estas proporções. Dentre as 50 mães com seus respectivos filhos que apresentaram resultados sorológicos concordantes positivos, 36,0% (18/50) não dispunham de coleta municipal de lixo.

Como se sabe, nesta pesquisa o saneamento foi considerado presente quando havia na residência, simultaneamente, água encanada, instalações sanitárias e coleta regular de lixo. Dentre as 50 famílias soroprevalentes para a infecção, 70,0% (35/50) não possuíam saneamento.

A procedência influenciou na soroprevalência para a infecção pela *H. pylori*. Encontrou-se que a maior parte das famílias (55,0%; 55/100) eram procedentes de municípios com 100 mil habitantes ou mais, e que dentre as 50 mães e seus respectivos filhos soroprevalentes, 68,0% (34/50) também procediam destas localidades. Estes achados sugerem que o fato de viver em grandes cidades favorece a convivência em conglomerados e conseqüentemente as maiores prevalências, tal como descrito em outros trabalhos (DRUMM *et al.*, 1990; BEST *et al.*, 1994; WEBB *et al.*, 1994; DUNN *et al.*, 1997; COVACCI *et al.*, 1999; DOMINICE *et al.*, 1999; NABWERA; LOGAN, 1999; BROWN, 2000; EVERHART, 2000; HAN *et al.*, 2000; ROWLAND, 2000). Em outro estudo, não foi

identificado em trabalhadores rurais um risco aumentado para adquirir a infecção pela *H. pylori* (FRIIS *et al.*, 1996).

Tem sido descrito que o teste Elisa nas fezes apresenta sensibilidade e especificidade mais elevados em comparação aos testes sorológicos (BRADEN *et al.*, 2000; BRADEN; CASPARY, 2001; VAIRA; VAKIL, 2001). Embora tenham sido observadas, nesta pesquisa, que a detecção de antígenos (54,0%; 43/79) foi maior em relação à detecção de anticorpos (43,0%; 34/79), os testes Elisa de captura nas fezes e hemaglutinação indireta no soro não apresentaram discordâncias nas frequências dos resultados, ou seja, apresentaram desempenhos semelhantes para os diagnósticos da infecção quando foram incluídas na análise as 79 amostras pareadas de fezes e soro das crianças estudadas, sem distinção de faixa etária.

Por outro lado, na análise por faixa etária, foram encontradas discordâncias nas proporções dentre os resultados dos métodos diagnósticos aplicados. Observou-se que a presença de antígenos com ausência de anticorpos, fato que poderia representar aquisição da infecção recente, ou anticorpos em níveis ainda não detectáveis, foi detectada em 24,0% (10/41) das crianças na faixa etária de 1 a 4 anos, 9,5% (2/21) de 5 a 8 anos e 17,5% (3/17) de 9 a 12 anos. A presença de anticorpos no soro sem antígenos nas fezes, fato que poderia representar o desaparecimento da infecção, foi constatada em 7,0% (3/41) das crianças de 1 a 4 anos, 9,5% (2/21) de 5 a 8 anos e 6,0% (1/17) de 9 a 12 anos.

Estas diferenças podem ser explicadas uma vez que a sorologia indica unicamente uma exposição prévia ao microrganismo, mas não discrimina indivíduos com infecção ativa ou são. Já o teste nas fezes pode ser usado para o diagnóstico inicial da infecção, quando o indivíduo ainda não apresenta níveis de anticorpos detectáveis (GISBERT, 2000), bem como para confirmar a erradicação da *H. pylori* após quatro

semanas do término do tratamento, quando ainda são verificados anticorpos no soro (COELHO *et al.*, 2000; ODERBA *et al.*, 2001).

Observou-se que na faixa etária de 1 a 4 anos ocorreram as maiores proporções de discordâncias dentre os testes Elisa de captura nas fezes e hemaglutinação indireta no soro, uma vez que dentre as 15 crianças que apresentavam antígenos e não possuíam sororreatividade, 67,0% (10/15) pertenciam a esta faixa de idade, e dentre as seis crianças com anticorpos e sem antígenos, 50,0% (3/6) também possuíam entre 1 e 4 anos de idade. Portanto, estes dados sugerem que, dentre estas crianças, este foi o período que ocorreu resposta humoral inadequada ou desaparecimento da infecção.

A infância, particularmente após os cinco anos de vida, é o período descrito em outros estudos como o de maior incidência de infecção pela *H. pylori*, bem como o de perda da infecção primária com posterior possibilidade de reinfecção. Sabe-se, também, que ocorre um decréscimo lento de títulos de anticorpos após a perda da infecção, espontânea ou medicamentosa incluindo antibióticos (DUNN *et al.*, 1997; BRADEN *et al.*, 2000; KATO *et al.*, 2000).

Alguns estudos prévios demonstraram que um dos ligantes da *H. pylori* é o epítipo difucosilado responsável pela especificidade H (O ou A2) e Le^b dos fenótipos de grupos sanguíneos ABO e Lewis, e poderiam ser responsáveis pela maior prevalência da bactéria, em paralelo aos outros fatores ambientais e contextuais. Além disto, as cepas virulentas CagA parecem dispor de mecanismos de colonização, persistência e indução de doença facilitados por estes antígenos de grupos sanguíneos. Contudo, nas crianças e mães estudadas, nenhuma associação estatisticamente significante foi observada entre a soropositividade para cepa CagA e a expressão de antígenos H ou A2 e Le^b para reforçar a hipótese sobre a presença de características genéticas do hospedeiro mediando a aderência

da *H. pylori* (MORAN, 1996b; DUNN *et al.*, 1997; WIRTH *et al.*, 1997; APPELMELK *et al.*, 1997; COVACCI *et al.*, 1999; KAMIYA *et al.*, 1999; APPELMELK; GRAULS, 2000; CRAWFORD, 2000; KANDEL, 2000; GO; CROWE, 2000).

Embora muitas variáveis analisadas nesta pesquisa não tenham resultado em significância estatística, foi possível observar uma tendência que apontou para as condições precárias de higiene e saneamento influenciando nas frequências da infecção pela *H. pylori*. Talvez a análise destas variáveis pudessem ser elucidadas com mais clareza a partir de um tamanho amostral maior e com a inclusão de uma população de estudo com níveis socioeconômicos e hábitos de higiene diferentes. As características das crianças, das mães e das famílias deste estudo definem uma população pertencente a um nível socioeconômico desfavorável. Outras pesquisas poderão partir dos questionamentos gerados desta discussão em busca de mais esclarecimentos sobre os fatores de risco para esta infecção.

Mesmo assim, os resultados apresentados são indicadores da existência das rotas oral-oral, fecal-oral e gastro-oral determinando a prevalência da infecção pela *H. pylori*. Esta infecção é abrangente e, provavelmente, um dos problemas de maior importância do mundo, uma vez que está envolvida na patogênese da gastrite crônica, úlcera péptica e duodenal e câncer gástrico, incluindo linfoma e adenocarcinoma, tanto em crianças como em adultos. Uma vez que tem sido descrito que a prevalência da infecção relaciona-se com a higiene da população, estratégias higiênicas para prevenir a infecção pela *H. pylori* deveriam ser desenvolvidas e divulgadas pelos serviços de saúde pública, envolvendo sobretudo a população mais carente. Creches e escolas, bem como o ambiente intrafamiliar, poderiam ser alvo destas medidas de prevenção, uma vez que a infecção primária ocorre principalmente na infância.

6 CONCLUSÕES

- 1 A prevalência de soropositividade para a infecção pela *H. pylori* nas crianças estudadas foi de 50,0% (IC= 40,2 - 59,8) e nas mães foi de 86,0% (IC= 79,2 - 92,8).
- 2 Através da análise entre a soropositividade para a infecção pela *H. pylori* e a faixa etária em crianças, encontraram-se diferenças estatísticas significantes ($p < 0,05$), indicando que a prevalência da infecção aumenta com a idade nesta população estudada.
- 3 A análise da soroprevalência para a infecção pela *H. pylori* em crianças de acordo com o ato de freqüentar creche ou escola mostrou-se estatisticamente significativa ($p < 0,05$), indicando que a presença deste hábito aumenta a freqüência da infecção neste grupo.
- 4 A investigação sobre os testes diagnósticos para a infecção pela *H. pylori* nas crianças sugeriu que os métodos Elisa de captura nas fezes e hemaglutinação indireta no soro apresentaram desempenhos semelhantes nesta clientela.
- 5 A investigação sobre os testes diagnósticos para a infecção pela *H. pylori* nas crianças indicou que a faixa etária de 1 a 4 anos foi o período de maiores discordâncias dentre os testes Elisa de captura nas fezes e hemaglutinação indireta no soro, fato que pode ser atribuído à resposta humoral inadequada e/ou desaparecimento da infecção neste grupo estudado.

- 6 O estudo sobre a presença de soropositividade para a infecção pela *H. pylori* em crianças e suas mães identificou associação estatisticamente significativa ($p < 0,05$), indicando que mães infectadas representaram um risco para determinar infecção em seus filhos neste grupo estudado.
- 7 A investigação sobre a soropositividade para cepas CagA da *H. pylori* em crianças e suas mães encontrou associação estatisticamente significativa ($p < 0,05$), sugerindo que mães infectadas com cepas CagA representam um risco para infectar seus filhos com a mesma cepa na população estudada.
- 8 Os resultados de significância estatística obtidos com as soroprevalências da infecção pela *H. pylori* nas crianças em relação às variáveis idade, ato de freqüentar creche ou escola e soroprevalência em suas respectivas mães são indicadores da transmissão desta infecção pessoa a pessoa através das rotas oral-oral, fecal-oral e/ou gastro-oral neste grupo estudado.
- 9 A análise da soroprevalência de infecção pela *H. pylori* nas famílias com a procedência identificou associação estatística significativa ($p < 0,05$), indicando que viver em cidades com 100 mil habitantes ou mais representa um risco para determinar a infecção nesta população estudada.
- 10 A análise da soroprevalência de infecção pela *H. pylori* nas famílias com o abastecimento e tratamento da água identificou associação estatística significativa ($p <$

0,05), indicando que a água procedente do encanamento municipal representou um risco para determinar a infecção nesta população estudada.

- 11 A análise da soroprevalência de infecção pela *H. pylori* nas famílias com as instalações sanitárias identificou associação estatística significativa ($p < 0,05$), indicando que a ausência de rede geral de esgoto ou fossa séptica representou um risco para determinar a infecção nesta população estudada.
- 12 A análise da soroprevalência de infecção pela *H. pylori* nas famílias com o saneamento identificou associação estatística significativa ($p < 0,05$), indicando que a ausência de saneamento representou um risco para determinar a infecção nesta população estudada.
- 13 Os resultados de significância estatística obtidos com as soroprevalências da infecção pela *H. pylori* nas famílias em relação à procedência, ao abastecimento e tratamento da água, às instalações sanitárias e ao saneamento sugerem que a transmissão da *H. pylori* seja facilitada pelas precárias condições de higiene e saneamento, conglomerados urbanos e por contato mais íntimo entre as pessoas, particularmente as crianças com suas respectivas mães, mediante as rotas oral-oral e fecal-oral nas famílias estudadas.
- 14 A investigação da associação entre a soroprevalência para a infecção por cepas CagA da *H. pylori* e a expressão de antígenos de grupos sanguíneos H ou A2 e Le^b nas crianças e suas mães não identificou diferenças estatísticas significantes.

REFERÊNCIAS

- AGUILAR, G. R.; AYALA, G.; ZÁRATE, G. F. *Helicobacter pylori*: recent advances in the study of its pathogenicity and prevention. **Salud Publica Del Mexico**, v. 43, n. 3, mayo/jun. 2001.
- ALVARADO, C. J.; REICHELDERFER, M. APIC guidelines for infection prevention and control in flexible endoscopy. **Special Communications**. Disponível em: <<http://www.apic.org/pdf/gdendosc.pdf>>. Acesso em: 15 julho 2003.
- ALBENQUE, M.; TALL, F.; DABIS, F.; MEGRÁUD, F. Epidemiology study of *Helicobacter pylori* transmission from mother to child in Africa. **Revista Espanola de las Enfermedades del Aparato Digestivo**, v. 78, n. 1, p. 48, 1990.
- APPELMELK, B. J.; NEGRINI, R.; MORAN, A. P.; KUIPERS, E.J. Molecular mimicry between *Helicobacter pylori* and the host. **Trends in Microbiology**, v. 5, n. 2, p. 70-3, Feb. 1997.
- APPELMELK, B. J.; GRAULS, C. M. J. E. V. *H.pylori* and Lewis antigens. **GUT**, v. 47, n. 1, p. 10-1, July 2000.
- AYRES, M.; AYRES JR., M. **Bio Estat 2.0**: aplicações estatísticas nas áreas das ciências biológicas e médicas. Belém: Sociedade Civil Mamirauá; Brasília: CNPq, 2000.
- BALLAM, L. D.; MENDALL, M. A.; ASANTE, M.; MORRIS, J.; STRACHAN, D. P.; WHINCUP, P. H.; COOK, D. G. Western blotting is useful in the salivary diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. **Journal of Clinical Pathology**, v. 53, p. 314-7, 2000.
- BANSAL, D.; PATWARI, A. K.; LOGANI, K. B.; MALHOTRA, V. L.; ANAND, V. K. Study of diagnostic modalities and pathology of *Helicobacter pylori* infection in children. **Indian Journal of Pathology and Microbiology**, v. 42, n. 3, p. 311-5, 1999.
- BERGER, A. Scientists discover how *Helicobacter* survives gastric acid. **British Medical Journal**, v. 320, n. 7230, p. 268, Jan. 2000.
- BEST, L. M.; ZANTEN, S. J. O. V.; SHERMAN, P. M.; BEZANSON, G. S. Serological detection of *Helicobacter pylori* antibodies in children and their parents. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 32, n. 5, p. 1193-6, May 1994.
- BLASER, M. J. Hypotheses on the pathogenesis and natural history of *Helicobacter pylori* - induced inflammation. **Gastroenterology**, v. 102, p. 720-7, 1992.
- _____. The bacteria behind ulcers. **Scientific American**. [s. l.: s. e.], p. 92-97, Feb. 1996. Disponível em: <<http://www.sciam.com/0996issue/0296blaser.html>>. Acesso em: 17 abril 2001.

_____. Science, medicine and the future - *Helicobacter pylori* and gastric diseases. **British Medical Journal**, v. 316, n. 7143, p. 1507-10, May 1998.

BODE, G.; ROTHENBACHER, D.; BRENNER, H.; ADLER, G. *Helicobacter pylori* and abdominal symptoms: a population-based study among preschool children in southern germany. **Pediatrics**, v. 101, n. 4, p. 634-7, Apr. 1998.

BRADEN, B.; LI-PING, D.; CASPARY, W.F.; LEMBCKE, B. Endoscopy is not a risk factor for *Helicobacter pylori* infection - but medical practice is. **Gastrointest Endosc**, v. 46, p. 305-10, 1997.

BRADEN, B.; TEUBER, G.; DIETRICH, C. F.; CASPARY, W. F.; LEMBCKE, B. Comparison of new faecal antigen test with ¹³C-urea breath test for detection *Helicobacter pylori* infection and monitoring eradication treatment: prospective clinical evaluation. **British Medical Journal**, v. 320, n. 7228, p. 148, Jan. 2000.

BRADEN, B.; CASPARY, W. F. Detection os *Helicobacter pylori* infection: when to perform which test? **Annales Medicinæ**, v.33, p.91-7, 2001.

BROWN, L. M. *Helicobacter pylori*: epidemiology and rotes of transmission. **Epidemiologic Reviews**, v. 22, n. 2, p. 283-97, 2000.

CAMMAROTA, G.; TURSI, A.; PAPA, A.; FEDELI, G.; GASBARRINI, G. Sensitivity Testing for *Helicobacter pylori* should be more widely available. **British Medical Journal**, v. 313, n. 7064, p. 1079-80, Oct. 1996a.

CAMMAROTA, G. ; TURSI, A.; MONTALTO, M.; PAPA, A.; VENETO, G.; BERNARDI, S.; BOARI, A.; COLIZZI, V.; FEDELI, G. Role of dental plaque in the transmission of *Helicobacter pylori*. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 22, n. 3, p. 174-7, 1996b.

CARAS, S. D.; PEURA, D. A. Distúrbios do Estômago. In: McNALLY, P. R. **Segredos em hepato/gastroenterologia**: repostas necessárias ao dia-a-dia em rounds, na clínica, em exames orais e escritos. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 1999. cap.12, p. 102-10.

CARNEIRO, F.; AMADO, M.; LAGO, P.; GOMES, A. T.; AMIL, M.; BARREIRA, R.; SOARES, J.; PINHO, C. *Helicobacter pylori* infection and blood groups. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 91, n. 12, p. 2646, 1996.

CAVE, D. R. How is *Helicobacter pylori* transmited?. **Gastroenterology**, v. 113, n. 6, p. S9-S14, Dec. 1997.

CELLINI, L.; DAINELLI, B.; ANGELUCCI, D.; GROSSI, L.; BARTOLOMEO, S.; CAMPLI, E.; MARZIO, L. Evidence for an oral-faecal transmission of *Helicobacter pylori* infection in an experimental murine model. **Acta Pathologica Microbiologica et Immunologica Scandinav**, v. 107, n. 5, p. 477-84, 1999.

CENSINI, S.; LANGE, C.; XIANG, Z.; CRABTREE, J. E.; GUIARA, P.; BORODOVSKY, M.; RAPUOLLI, R.; COVACCI, A. *Cag*, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. **Proceedings of National Academy of Sciences of the United States**, v. 93, p. 14648-53, Dec. 1996.

CHELIMSKY, G.; CZINN, S. J. *Helicobacter pylori* in children: update. **Currents Opinion in Pediatrics**, v. 12, n. 5, p. 460-2, Oct. 2000.

CHOE, Y. H.; KIM, S. K.; HONG, Y. C. *Helicobacter pylori* infection with iron deficiency anaemia and subnormal growth at puberty. **Archives of Disease in Childhood**, v. 82, p. 136-40, 2000.

COELHO, L. G. V.; BARÚA, R. L.; QUIGLEY, E. M. M. Latin-American consensus conference on *Helicobacter pylori* infection. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 95, n. 10, 2000.

COSTA, K.; BACHER, G.; ALLMAIER, G.; BELLO, M. G. D.; ENGSTRAND, L.; FALK, P.; PEDRO, M. A.; PORTILLO, F. G. The morphological transition of *Helicobacter pylori* cells from spiral to coccoid is preceded by substantial modification of the cell wall. **Journal of Bacteriology**, v. 181, n. 12, p. 3710-5, 1999.

COVACCI, A.; TELFORD, J.; GIUDICE, G.; PARSONNET, J.; RAPPUOLI, R. *Helicobacter pylori* virulence and genetic geography. **Science**, v. 284, p. 1328-33, 1999.

COVER, T.; BLASER, M. *Helicobacter pylori* factors associated with disease. **Gastroenterology**, v. 117, n. 1, p. 257-60, July 1999.

CRAWFORD, J. M. O Trato Gastrointestinal. In: ROBBINS; COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. **Patologia estrutural e funcional**. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 2000. p.711.

DANESH, J.; PETO, R. Risk factors for coronary heart disease and infection with *Helicobacter pylori*: meta analysis of 18 studies. **British Medical Journal**, v. 316, p. 1130-2, Apr. 1998.

DAY, A. S.; JONES, N. L.; LYNETT, J. T.; JENNINGS, H. A.; FALLONE, C. A.; BEECH, R.; SHERMAN, P. M. *cagE* is a virulence factor associated with *Helicobacter pylori*-induced duodenal ulceration in children. **The Journal of Infectious Disease**, v. 181, n. 4, p. 1370-5, 2000.

DELTENRE, M.; KOSTER, E. How come I've got it?. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 12, n. 5, p. 479-82, May 2000.

DESAI, H. G.; GILL, H. H.; SHANKARAN, P. R.; MEHTA, P. R.; PRABHU, S. R. Dental plaque: a permanent reservoir of *Helicobacter pylori*. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 26, n. 11, p. 1205-8, 1991.

DOMINICE, P.; BELLENTANI, S.; BIASI, A. R.; SACCOCCIO, G.; ROSE, A.; MASUTTI, F.; VIOLA, L.; BALLI, F.; TIRIBELLI, C.; GRILLI, R.; FUSILLO, M.; GROSSI, E. Familial clustering of *Helicobacter pylori* infection: population based study. **British Medical Journal**, v. 319, p. 537-41, Aug. 1999.

DORRELL, N.; WREN, B. W. From genes to genoma biology: a new era in *Helicobacter pylori* research. **GUT**, v. 42, n. 4, p. 451-3, 1998.

DOWSETT, S. A.; ARCHILA, A.; SEGRETO, V. A.; GONZALEZ, C. R.; SILVA, A.; VASTOLA, K. A.; BARTIZEK, R. D.; KOWOLIK, M. J. *Helicobacter pylori* in indigenous families of central america: serostatus and oral and fingernail carriage. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 37, n. 8, p. 2456-60, Aug. 1999.

DRUMM, B.; PEREZ-PEREZ, G. I.; BLASER, M. J.; SHERMAN, P. M. Intrafamilial clustering of *Helicobacter pylori* infection. **The New England Journal of Medicine**, v. 322, n. 4, p. 359-63, Feb. 1990.

DUNN, B.; COHEN, H.; BLASER, M. J. *Helicobacter pylori*. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 10, n. 4, p. 720-41, Aug. 1997.

EVERHART, J. E. Recent developments in the epidemiology of *Helicobacter pylori*. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 29, n. 3, p. 559-78, Sep. 2000.

EVERHART, J. E.; KRUSZON-MORAN, D.; PEREZ-PEREZ, G. I.; TRALKA, T. S.; McQUILLAN, G. Seroprevalence and ethnic differences in *Helicobacter pylori* infection among adults in the United States. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 181, p. 1359-63, 2000.

FALL, C. H. D.; GOGGIN, P. M.; HAWTIN, P.; FINE, D.; DUGGLEBY, S. Growth in the infancy, infant feeding, childhood living conditions, and *Helicobacter pylori* infection at age. **Archives of Disease in Childhood**, v. 77, p. 310-4, 1997.

FRIIS, L.; ENGSTRAND, L.; EDLING, C. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among sewage workers. **Scandinavian Journal Work Environ Health**, v. 22, p. 364-8, 1996.

FOX, J. G. Non-human reservoirs of *Helicobacter pylori*. **Alimentary Pharmacology Therapeutics**, v. 9, n. 2, p. 93-103, 1995.

GISBERT, J. P. Diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*. **Revista Clínica Española**, v. 200, n. 7, p. 370-2, jul. 2000.

GIUDICE, G.; COVACCI, A.; TELFORD, J.L.; MONTECUCCO, C.; RAPPUOLI, R. The design of vaccines against *Helicobacter pylori* and their development. **Annual Reviews Immunology**, v. 19, p. 523-63, 2001. Abstracts.

GO, M. F.; CROWE, S. E. Virulence and pathogenicity of *Helicobacter pylori*. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 29, n. 3, Sep. 2000.

GOODMAN, J. K.; CORREA, P.; AUX, H. J. T.; RAMÍREZ, H.; DELANY, J. P.; PEPINOSA, O. G. *Helicobacter pylori* infection in the Colombian Andes: a population-based study of transmission pathways. **The American Journal of Epidemiology**, v. 144, p. 144-290, 1996.

GOODWIN, C. S.; MENDALL, M. M.; NORTHFIELD, T. C. *Helicobacter pylori* infection. **The Lancet**, v. 349, p. 265-9, 1997.

GOTO, T.; NISHIZONO, A.; FUJIOKA, T.; IKEWAKI, J.; MIFUNE, K.; NASU, M. Local secretory immunoglobulin A and postimmunization gastritis correlate with protection against *Helicobacter pylori* infection after oral vaccination of Mice. **Infection and Immunity**, v. 67, n. 5, p. 2531-9, May 1999.

GRUBEL, P.; HOFFMAN, J. S.; CHONG, F. K.; BURSTEIN, N. A.; MEPANI, C.; CAVE, D. R. Vector potential of houseflies (*Musca domestica*) for *Helicobacter pylori*. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 35, n. 6, p. 1300-3, June 1997.

HAN, S.; ZSCHAUSCH, H. E.; MEYER, H. W.; SCHNEIDER, T.; LOOS, M.; BHAKDI, S.; MAEURER, M. J. *Helicobacter pylori*: clonal population structure and restricted transmission within families revealed by molecular typing. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 38, n. 10, p. 3646-51, Oct. 2000.

HARDO, P. G.; TUGNAIT, A.; HASSAN, F.; LYNCH, D. A. F.; WEST, A. P.; MAPSTONE, N. P.; QUIRKE, P.; CHALMERS, D. M.; KOWOLIK, M. J.; AXON, A. T. R. *Helicobacter pylori* infection and dental care. **GUT**, v. 37, n. 1, p. 44-6, 1995.

HATZIFOTI, C.; WREN, B. W.; MORROW, W. J. *Helicobacter pylori* vaccine strategies - triggering a gut reaction. **Immunology Today**, v. 21, n. 12, p. 615-9, 2000.

HAUGE, T.; PERSSON, J.; KJERSTADIUS, T. *Helicobacter pylori*, active chronic antral gastritis, and gastrointestinal symptoms in alcoholics. **Alcoholism Clinical and Experimental Research**, v. 18, n. 4, p. 886-8, Aug. 1994.

HENRY, S. M.; ORIOL, R.; SAMUELSSON, B. E. Detection and characterization of Lewis antigens in plasma of Lewis-negative individuals. **Vox Sang**, v. 67, p. 387-96, 1994.

HENRY, S. M.; ORIOL, R.; SAMUELSSON, B. E. Lewis histo-blood group system and associated secretory phenotypes. **Vox Sang**, v. 69, p. 166-82, 1995.

HULTEN, K.; HAN, S. W.; ENROTH, H.; KLEIN, P. D.; OPEKUN, A. R.; GILMAN, R. H.; EVANS, D. G.; ENGSTRAND, L.; GRAHAN, D. Y. *Helicobacter pylori* in drinking water in Peru. **Gastroenterology**, v. 110, p. 1031-5, 1996.

HUSSON, M. O.; ROLLAND, C.; GOTTRAND, F.; GUIMBER, D.; KALACH, N.; SPYCKERELLE, C.; LENAERTS, C.; GANGA-ZANDZOU, P. S. Evaluation of a *Helicobacter pylori* stool antigen test for the diagnosis and follow-up of infections in children. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 19, n. 10, p. 787-9, 2000.

ILVER, D.; ARNQVIST, A.; OGREN, J.; FRICK, I. M.; KERSULYTE, D.; INCECIK, E. T.; BERG, D. E.; COVACCI, A.; ENGSTRAND, L.; BORÉN, T. *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. **Science**, v. 279, p. 373-6, 1998.

JONES, N. L.; SHERMAN, P. M. On/off antigenic variation in *Helicobacter pylori*: a clue to understanding immune evasion in the host. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 28, n. 2, 233-4, Feb. 1999.

KAMINSTEIN, D. S. Helicobacteriosis. **Gale Encyclopedia of Medicine**. [s. l.: s. e.], 1999. Disponível em: <http://www.findarticles.com/cf_0/g2601/0006/2601000642/print.jhtml>. Acesso em: 22 abril 2001.

KAMIYA, K.; ARISAWA, T.; GOTO, H.; SHIBAYAMA, K.; HORII, T.; HAYAKAWA, T.; OHTA, M. Are autoantibodies against Lewis antigens involved in the pathogenesis of *Helicobacter pylori*-induced peptic ulcers? **Microbiology and Immunology**, v. 43, n. 5, p.403-8, Feb. 1999.

KANDEL, G. *Helicobacter pylori* and disease: still more questions than answer. **Canadian Journal of Surgery**, v. 43, n. 5, p. 339-46, Aug. 2000.

KATO, S.; SUGIYAMA, T.; KUDO, M.; OHNUMA, K.; OZAWA, K.; IINUMA, K.; OSAKA, M.; BLASER, M. CagA antibodies in Japanese children with nodular gastritis or peptic ulcer disease. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 38, n. 1, p. 68-70, Jan. 2000.

KERSULYTE, D.; MUKHOPADHYAY, A. K.; VELAPATIÑO, B.; SU, W. W.; PAN, Z.; GARCIA, C.; HERNANDEZ, V.; VALDEZ, Y. Differences in genotypes of *Helicobacter pylori* from different human populations. **Journal of Bacteriology**, v. 182, n. 11, p.3210-8, June 2000.

KIDD, M.; LASTOVICA, A. J.; ATHERTON, J. C.; LOUW, J. A. Heterogeneity in the *Helicobacter pylori* *vacA* and *cagA* genes: association with gastroduodenal disease in south Africa? **GUT**, v. 45, n. 4, p. 499-502, 1999.

KIMIA, A.; ZAHAVI, I.; SHAPIRO, R.; ROSENBACH, Y.; HIRSH, A. DRUZD, T.; YAHAV, J.; DINARI, G. The role of *Helicobacter pylori* and gastritis in children with recurrent abdominal pain. **Israel Medical Association Journal**, v. 2, n. 2, p. 126-8, Feb. 2000.

KODAIRA, M. S.; ESCOBAR, A. M. U.; GRISI, S. Aspectos epidemiológicos do *Helicobacter pylori* na infância e adolescência. **Revista de Saúde Pública**, v.36, n.3, p.356-69, 2002.

KRAJDEN, S.; FUKSA, M.; ANDERSON, J. Examination of human stomach biopsies, saliva and dental plaque for *Campylobacter pylori*. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 27, p. 1397-8, 1989.

KUGATHASAN, S.; CZINN, S. J. Endoscopy personnel and transmission of *Helicobacter pylori* infection. **Gastrointestinal Endoscopy**, v. 48, n. 3, p. 317-8, 1998.

LEHMANN, F.; DREWE, J.; TERRACCIANO, L.; STUBER, R.; FREI, R.; BEGLINGER, C. Comparison of stool immunoassay with standard methods for detecting *Helicobacter pylori*. **British Medical Journal**, v. 319, n. 7222, p. 1409, 1999.

LOPEZ-BREA, M. **Helicobacter Spanol**. [s. l.: s. e.]. Disponível em: <<http://www.helicobacterspain.com>>. Acesso em: 10 outubro 2002.

LUZZA, F.; MANCUSO, M.; IMENEO, M.; CONTALDO, A.; GIANCOTTI, L.; PENSABENE, L.; DOLDO, P.; LIBERTO, M. C.; STRISCIUGLIO, P.; FOCA, A.; GUANDALINI, S.; PALLONE, F. Evidence favouring the gastro-oral route in the transmission of *Helicobacter pylori* infection in children. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 12, n. 6, p. 623-7, 2000.

LYNCH, T.; LYNCH, P. *Helicobacter pylori* infection: not associated with recurrent abdominal pain in children. **British Journal of General Practice**, v. 50, n. 456, p. 578, 2000.

MACARTHUR, C.; SAUNDERS, N.; FELDMAN, W.; IPP, M.; WINDERS-LEE, P.; ROBERTS, S.; BEST, L.; SHERMAN, P.; PENCHARZ, P.; ZANTEN, S. V. *Helicobacter pylori* and childhood recurrent abdominal pain: community based case-control study. **British Medical Journal**, v. 319, n. 7213, p. 822-33, Sep. 1999.

MALATY, H. M.; EVANS, D. G.; EVANS, D. J.; GRAHAM, D. *Helicobacter pylori* in hispanics: comparison with blacks and whites of similar age and socioeconomic class. **Gastroenterology**, v. 103, p. 813-6, 1992.

MARSHALL, B. J. ; ARMSTRONG, J.A.; McGECHIE, D.B.; GLANCY, R.J. Attempt to fulfil koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. **Medical Journal of Australia**, v. 142, p. 436-9, 1985.

MARSHALL, B. J. **Helicobacter Foundation**. Disponível em: <<http://www.helico.com>>. Acesso em: 28 out. 2000.

MARWICK, C. Boas palavras - em parte - oferecidas agora sobre o *H.pylori*. **Journal of American Medical Association - Brasil**, v. 4, n. 10, p. 3635, nov./dez. 2000.

MATSUKURA, N.; ONDA, M.; KATO, S.; HASEGAWA, H.; OKAWA, K.; SHIRAKAWA, T.; TOKUNAGA, A.; YAMASHITA, K.; HAYASHI, A. Cytotoxin genes of *Helicobacter pylori* in chronic gastritis, gastroduodenal ulcer and gastric cancer: an age and gender matched case-control study. **Japanese Journal of Cancer Research**, v. 88, n. 6, p. 532-6, June 1997.

McCOLL, K. E. L.; EL-OMAR, E.; GILLEN, D. *Helicobacter pylori* gastritis and gastric physiology. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 29, n. 3, p. 687-703, Sep. 2000.

MÉGRAUD, F. Transmission of *Helicobacter pylori*: fecal-oral versus oral-oral route. **Alimentary Pharmacology Therapeutics**, v. 9, n. 2, p. 85-91, 1995.

MIEHLKE, S.; GENTE, R. M., GRAHAM, D. Y.; GO, M. F. Molecular relationships of *Helicobacter pylori* strains in a family with gastroduodenal disease. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 94, n. 2, p. 364-8, 1999.

MINCIS, M. Úlcera péptica gástrica ou duodenal também estão associadas à *Helicobacter pylori*. **Médico Repórter**, v. 3, p. 9, ago. 2001. Edição Especial.

MISZPUTEN, S. Bactéria intriga cientistas desde o século passado. **Médico Repórter**, v. 3, p. 3-4, ago. 2001. Edição Especial.

MITCHELL, H. M. The Epidemiology of *Helicobacter pylori*. **Currents Topics in Microbiology and Immunology**, v. 241, p. 11-30, 1999.

MONTECUCCO, C.; PAPINI, E.; BERNARD, M.; ZORATTI, M. Molecular and cellular activities of *Helicobacter pylori* pathogenic factors. **FEBS LETTERS: Federation of European Biochemical Societies**, v. 452, p. 16-21, 1999.

MORAN, A. P. Pathogenic properties of *Helicobacter pylori*. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 31, n. 215, p. 22-31, 1996a.

_____. The role of lipopolysaccharide in *Helicobacter pylori* pathogenesis. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, v. 10, n. 1, p. 39-50, 1996b.

NABWERA, H. M.; LOGAN, R. P. Epidemiology of *Helicobacter pylori*: transmission, translocation and extragastric reservoirs. **Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 50, n. 5, p. 711-22, Dec. 1999. Abstracts.

NABWERA, H. M.; TAM, J. S. N.; LOGAN, R. F. A.; LOGAN, R. P. H. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Kenyan schoolchildren aged 3-15 years and risk factors for infection. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 12, n. 5, p. 483-7, 2000.

NAKAMURA, M.; HARUMA, K.; KAMADA, T.; MIHARA, M.; YOSHIHARA, M.; SUMIOKA, M.; FUKUHARA, T.; CHAYAMA, K. Cigarette smoking promotes atrophic gastritis in *Helicobacter pylori*-positive subjects. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 47, n. 3, p. 675-81, 2002. Abstracts.

NGUYEN, A. H.; EI-ZAATARI, F. A. K.; GRAHAM, D. Y. *Helicobacter pylori* in the oral cavity. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology Endodontics**, v. 79, n. 6, p. 705-9, 1995.

NI, Y. H.; LIN, J. T.; HUANG, S. F.; YANG, J. C.; CHANG, M. H. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by stool antigen test and 6 other currently available tests in children. **The Journal of Pediatrics**, v. 136, n. 6, p. 823-7, 2000.

NOONE, P. Protective measures may help prevent *Helicobacter pylori* infection. **British Medical Journal**, v. 322, p. 172, Jan. 2001.

NISHIKAWA, J.; KAWAI, H.; TAKAHASHI, A.; SEKI, T.; YOSHIKAWA, N.; AKITA, Y. Seroprevalence of immunoglobulin G antibodies against *Helicobacter pylori* among endoscopy personnel in Japan. **Gastrointest Endosc**, v. 48, p. 237-43, 1998.

OBERHUBER, G.; WUENDISCH, T.; RAPPEL, S.; STOLTE, M. Significant improvement of atrophy after eradication therapy in atrophic body gastritis. **Pathology Research and Practice**, v. 194, p. 609-13, 1998.

ODERBA, G.; RAPA, A.; RONCHI, B.; LERRO, P.; PASTORE, M.; STAIANO, A.; ANGELIS, G. L.; STRISCIUGLIO, P. Detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens by non-invasive antigen enzyme immunoassay in children: multicentre Italian study. **British Medical Journal**, v. 320, p. 347-8, 2000.

ODERBA, G.; RAPA, A.; MARINELLO, D.; RONCHI, B.; ZAVALLONE, A. Usefulness of *Helicobacter pylori* stool antigen test to monitor response to eradication treatment in children. **Alimentary Pharmacology Therapeutics**, v. 15, n. 2, p. 203-6, 2001.

OLIVEIRA, A. M.; QUEIROZ, D. M. M.; ROCHA, G. A.; MENDES, E. N. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in children of low socioeconomic level in Belo Horizonte, Brazil. **American Journal of Gastroenterology**, v. 89, n. 12, p. 2201-4, Dec. 1994.

OLMOS, J. A.; RÍOS, H.; HIGA, R.. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Argentina. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 31, n. 1, p. 33-7, 2000.

OSATO, M. S.; AYUB, K; LE, H. H.; REDDY, R.; GRAHAM, D.Y. Houseflies are na unlikely reservoir or vector for *Helicobacter pylori*. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 36, n. 9, p. 2786-8, 1998.

OSÓRIO, M. R. B.; ROBINSON, W.M. Imunogenética. In: _____ **Genética humana**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993. cap. 9, p. 265-7.

PARASHER, G.; EASTWOOD, G. L. Smoking and peptic ulcer in the *Helicobacter pylori* era. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 12, n. 8, p. 843-53, 2000.

PARSONNET, J.; SHMUELY, H.; HAGGERTY, T. Excreção fecal e oral de *Helicobacter pylori* por adultos sadios infectados. **Journal of American Medical Association - Brasil**, v. 4, n. 3, p. 2935-44, abr. 2000.

PATEL, P.; MENDALL, M. A.; KHULUSI, S.; NORTHFIELD, T. C.; STRACHAN, D. P. *Helicobacter pylori* infection in childhood: risk factors and effect on growth. **British Medical Journal**, v. 309, n. 6962, p. 1119-23, Oct. 1994.

PEACH, H. G.; PEARCE, D. C.; FARISH, S.J. *Helicobacter pylori* Infection in na Australian regional city: prevalence and risk factors. **The Medical Journal of Austrália**, v. 167, n. 6, p.310-13, Sep. 1997.

PERRI, F.; PASTORE, M.; LEANDRO, G.; CLEMENTE, R.; GHOOS, Y.; PEETERS, M.; ANNESE, V.; QUITADAMO, M.; LATIANO, A.; RUTGEERTS, P.; ANDRIULLI, A. *Helicobacter pylori* infection and growth delay in older children. **Archieves of Disease in Childhood**, v. 77, p. 46-9, 1997.

PODDAR, U.; THAPA, B. R. *Helicobacter pylori* infection in children. **Indian Pediatrics**, v. 37, n. 3, p. 275-83, Mar. 2000.

POUNDER, R. E; NG, D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. **Alimentary Pharmacology Therapeutics**, v. 9, n. 2, p. 33-9, 1995.

QUEIROZ, D. M.; MENDES, E. N.; CARVALHO, A. S.; ROCHA, G. A.; OLIVEIRA, A. M.; SOARES, T. F.; SANTOS, A.; CABRAL, M. M.; NOGUEIRA, A. M. Factors associated with *Helicobacter pylori* infection by a *cagA*-positive strain in children. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 181, n. 2, p. 626-30, Feb. 2000.

RAVEL, R. Doenças infecciosas bacterianas. In: _____ **Laboratório clínico: aplicações clínicas dos dados laboratoriais**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997. p171.

RAYMOND, J.; SAUVESTRE, C.; KALACH, N.; BERGERET, M.; DUPONT, C. Immunoblotting and serology for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 19, p. 118-21, 2000.

ROCHA, G. A.; OLIVEIRA, A. M. R.; QUEIROZ, D. M. M.; CARVALHO, A. S. T.; NOGUEIRA, A. M. M. F. Immunoblot analysis of humoral immune response to *Helicobacter pylori* in children with and without duodenal ulcer. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 38, n. 5, p. 1777-81, 2000.

- ROWLAND, M.; KUMAR, D.; DALY, L.; O'CONNOR, P.; VAUGHAN, D.; DRUMM, B. Low rates of *Helicobacter pylori* reinfection in children. **Gastroenterology**, v. 117, p. 336-41, 1999.
- ROWLAND, M. Transmission of *Helicobacter pylori*: is it all child's play? **The Lancet**, v. 355, n. 9201, p. 332-3, 2000.
- RUDI, J.; KOLB, C.; MAIWALD, M.; KUCK, D.; SIEG, A.; GALLE, P.; STREMMEL, W. Diversity of *Helicobacter pylori vacA* and *cagA* genes and relationship to VacA and CagA protein expression, cytotoxin production, and associated diseases. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 36, n. 4, p. 944-8, Apr. 1998.
- RUPNOW, M. F. T.; SHACHTER, R. D.; OWENS, D. K.; PARSONNET, J. A Dynamic transmission model for predicting trends in *Helicobacter pylori* and associated diseases in the United States. **Emerging Infectious Diseases**, v. 6, n. 3, p. 228-37, May/June 2000.
- SANTAMARIA, M. J.; CALDERÓN, V. V.; CAMACHO, E. Concordancia entre el test del aliento y la lesión histológica en la infección por *Helicobacter pylori* en la infancia. **Revista Espanola de las Enfermedades del Aparato Digestivo**, v. 91, n. 10, p. 703-6, 1999.
- SASAKY, K.; TAJIRI, Y.; SATA, M.; FUJII, Y.; MATSUBARA, F.; ZHAO, M.; SHIMIZU, S.; TOYONAGA, A.; TANIKAWA, K. *Helicobacter pylori* in the natural environment. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, v. 31, n. 3, p. 275-9, 1999.
- SAUL, C. Tratamento da *H.pylori*. **Médico Repórter**, v. 3, p. 15, ago. 2001. Edição Especial.
- SHAHINIAN, M. L.; PASSARO, D. J.; SWERDLOW, D.L.; MINTZ, E.D.; RODRIGUEZ, M.; PARSONNET, J. *Helicobacter pylori* and epidemic *Vibrio cholerae* 01 infection in Peru. **The Lancet**, v. 355, n. 9201, p. 377-8, 2000.
- SHAMALY, H.; BERKOWITZ, D.; ROSENTHAL, E.; NAVEH, Y. Efficacy of bismuth-based triple therapy in children with abdominal pain and *Helicobacter pylori* gastritis. **Journal Pediatrics Gastroenterology Nutrition**, v. 30, n. 2, p. 198-200, Feb. 2000 .
- SHASHIDHAR, H.; PETERS, J.; LIN, C. H.; RABAH, R.; THOMAS, R.; TOLIA, V. A prospective trial of lansoprazole triple therapy for pediatric *Helicobacter pylori* infection. **Journal Pediatrics Gastroenterology Nutrition**, v. 30, n. 3, p. 276-82, Mar. 2000.
- SHEFF, B. *Helicobacter pylori*. **Nursing**, Mar. 2001. Disponível em: <<http://www.findarticles.com>>. Acesso em: 3 abril 2002.
- SHIMIZU, T.; YARITA, Y.; KANEKO, K.; YAMASHIRO, Y.; SEGAWA, O.; OHKURA, R.; TANEIKE, I.; YAMAMOTO, T. Case of intrafamilial *Helicobacter pylori* reinfection after successful eradication therapy. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 19, n. 9, p. 901-3, Sep. 2000.
- SHIMOYAMA, T.; CRABTREE, J. E. Bacterial factors and immune pathogenesis in *Helicobacter pylori* infection. **GUT**, v. 43, p. 2S-5S, July 1998.

SHIOTANI, A.; YAMAOKA, Y. *Helicobacter pylori*. **Medical Clinics of North America**, v. 84, n. 5, p. 1125-36, Sep. 2000.

SIDDHESHWAR, R. K.; MUHAMMAD, K. B.; GRAY, J. C.; KELLY, S. B. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in patients with colorectal polyps and colorectal carcinoma. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 96, n. 1, p. 84-8, 2001.

SILVA, N. P.; TRABULSI, L. R. Morfologia e estrutura da célula bacteriana. In: TABULSI, L.R. **Microbiologia**. Rio de Janeiro: Atheneu, 1991. cap.1, p. 4, 5.

SONG, Q.; HALLER, B.; SCHMID, R. M.; ADLER, G.; BODE, G. *Helicobacter pylori* in dental plaque: a comparison of different PCR primer sets. **Digestive Disease and Science**, v. 999, n. 44, p. 479-84, 1999.

SONG, Q.; LANGE, T.; SPAHR, A.; ADLER, G.; BODE, G. Characteristic distribution pattern of *Helicobacter pylori* in dental plaque and saliva detected with nested PCR. **Journal of Medical Microbiology**, v. 49, p. 349-53, 2000a.

SONG, Q.; HALLER, B.; ULRICH, D.; WICHELHAUS, A.; ADLER, G.; BODE, G. Quantitation of *Helicobacter pylori* in dental plaque samples by competitive polymerase chain reaction. **Journal of Clinical Pathology**, v. 53, p. 218-22, 2000b.

STEINBRUECKNER, B.; HAERTER, G.; PELZ, K.; WEINER, S.; RUMP, J. A.; DEISSLER, W.; BERESWILL, S.; KIST, M. Isolation of *Helicobacter pullorum* from patients with enteritis. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, v. 29, p. 315-8, 1997.

STRANDBERG, T. E.; TILVIS, R. S.; VUORISTO, M.; LINDROOS, M.; KOSUNEN, T. U. Prospective study of *Helicobacter pylori* seropositivity and cardiovascular diseases in a general elderly population. **British Medical Journal**, v. 314, n. 7090, p. 1317, May 1997.

TAYLOR, D. E.; RASKO, D. A.; SHERBURNE, R.; HO, C.; JEWELL, L. D. Lack of correlation between Lewis antigen expression by *Helicobacter pylori* and gastric epithelial cells in infected patients. **Gastroenterology**, v. 115, n. 5, p. 1113-2, 1998.

TELFORD, J. L.; COVACCI, A.; RAPPUOLI, R.; GHIARA, P. Immunobiology of *Helicobacter pylori* infection. **Current Opinion in Immunology**, v. 9, p. 498-503, 1997.

THE EUROGAST STUDY GROUP. Epydemiology of, and risk factors for, *Helicobacter pylori* infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populatins. **GUT**, v. 34, p. 1672-6, 1993.

THOMAS, J. E.; GIBSON, G. R.; DARBOE, M. K.; DALE, A.; WEAVER, L. T. Isolation of *H.pylori* from human faeces. **The Lancet**, v. 340, p. 1194-5, Nov. 1992.

THOMSON, M. W. Comentary: *Helicobacter pylori* - the story so far. **British Medical Journal**, v. 319, p. 541, Aug. 1999.

THOMPSON, M. W.; McINNES, R. R.; WILLARD, H. F. Variação genética, polimorfismo e mutação. In: _____ **Genética médica**. 5. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 1991. cap. 6, p. 86-7.

VAIRA, D.; MALFERTHEINER, P.; MÉGRAUD, F.; AXON, A. T. R.; DELTENRE, M.; HIRSCHI, A. M.; GASBARRINI, G.; O'MORAIN, C.; GARCIA, J. M. P.; QUINA, M.; HOLTON, J.; MENEGATTI, M.; RICCI, C.; GATTA, L.; GEMINIANI, A.; MIGLIOLI, M. Review article: invasive and non-invasive tests for *Helicobacter pylori* infection. **Alimentary Pharmacology Therapeutics**, v. 14, n. 3, p. 13-22, 2000.

VAIRA, D.; VAKIL, N. Blood, urine, stool, breath, money, and *Helicobacter pylori*. **GUT**, v. 48, p. 287-9, 2001.

VAKIL, N.; RHEW, D.; SOLL, A.; OFMAN, J. J. The cost-effectiveness of diagnostic testing strategies for *Helicobacter pylori*. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 95, n. 7, 2000.

VALENCIA, G. G.; ATHERTON, J. C.; MUÑOZ, O.; DEHESA, M.; GARZA, A. M.; TORRES, J. *Helicobacter pylori vacA* and *cagA* genotypes in mexican adults and children. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 182, n. 5, p.1450-4, Nov. 2000.

VELÁZQUEZ, M.; FEIRTAG, J. M. *Helicobacter pylori*: characteristics, pathogenicity, detection methods and mode of transmission implicating foods and water. **International Journal of Food and Microbiology**, v. 53, p. 95-104, 1999.

WARREN, J. R.; MARSHALL, B.J. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. **Lancet**, i., p. 1273-5, 1983.

WARREN, J. R. Gastric pathology associated with *Helicobacter pylori*. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 29, n. 3, p. 705-51, Sep. 2000.

WEBB, P. M.; KNIGHT, T.; GREAVES, S.; WILSON, A.; NEWELL, D. G.; ELDER, J.; FORMAN, D. Relation between infection with *Helicobacter pylori* and living conditions in childhood: evidence for person to person transmission in early life. **British Medical Journal**, v. 308, p. 750-4, Mar. 1994.

WEST, A. P.; MILLAR, M. R.; TOMPKINS, D. S. Effect of physical environment on survival of *Helicobacter pylori*. **Journal of Clinical Pathology**, v. 45, p. 228-31, 1992.

WIRTH, H. P.; YANG, M.; PEEK, R.; THAM, K. T.; BLASER, M. J. *Helicobacter pylori* Lewis expression in related to the host Lewis phenotype. **Gastroenterology**, v. 113, p. 1091-8, 1997.

WOOD, H.; FELDMAN, M. *Helicobacter pylori* and iron deficiency. **Journal of American Medical Association**, v. 277, n. 14, p. 1166-5, abr. 1997.

YAÑEZ, P.; GARZA, A. M.; PÉREZ-PÉREZ, G.; CABRERA, L.; MUÑOZ, O.; TORRES, J. Comparison of invasive and noninvasive methods for the diagnosis and evaluation of eradication of *Helicobacter pylori* infection in children. **Archives of Medical Research**, v. 31, n. 4, p. 415-21, 2000.

YOUNG, K. A.; AKYON, Y.; RAMPTON, D. S.; BARTON, S. G. R. G.; ALLAKER, R. P.; HARDIE, J. M.; FELDMAN, R. A. Quantitative culture of *Helicobacter pylori* from gastric juice: the potential for transmission. **Journal of Medical Microbiology**, v. 49, n. 4, p. 343-7, 2000.

ZHANG, H.; WAKISAKA, N.; MAEDA, O.; YAMAMOTO, T. Vitamin C inhibits the growth of a bacterial risk factor for gastric carcinoma: *Helicobacter pylori*. **Cancer**, v. 80, n. 10, p. 1897-903, 1997.

ZENTILIN, P.; SAVARINO, V.; GARNERO, A.; ACCARDO, S.; SERIOLO, B. Is *Helicobacter pylori* infection a risk factor for disease severity in rheumatoid arthritis? **Gastroenterology**, v. 116, n. 2, p. 503, 1999.

ANEXOS

ANEXO A - Termo de Esclarecimento e Consentimento Livre

TÍTULO DO PROJETO DE PESQUISA: Estudo soroepidemiológico da infecção pela bactéria *Helicobacter pylori* em crianças e em suas respectivas mães: avaliação dos fatores de risco.

Coordenadora da pesquisa: Tereza Cristina O. Corvelo, PhD, UFPA - Brasil (Fone: 0XX-91-211-1558).

Endereço do pesquisador responsável: Av. Augusto Corria, n. 1- Campus Universitário do Guamá - Belém - Pará - Brasil - Universidade Federal do Pará - Centro de Ciências Biológicas - Departamento de Genética - Fone: 0XX- 91-211-1558.

Esta pesquisa tem como objetivo principal identificar a presença de infecção pela bactéria *Helicobacter pylori* em crianças internadas na Enfermaria de Pediatria do Hospital Universitário João de Barros Barreto, e fazer associação com esta infecção em suas respectivas mães. Para isto, será necessário que os participantes colaborem com amostras de sangue, saliva e fezes, além de responderem a um questionário que abrange condições de moradia, como saneamento básico, bem como condições socioeconômicas e de saúde do menor e da mãe. Assim, esclarecemos que:

1. Serão realizados exames em amostras de saliva, sangue, fezes da criança, e de sangue e saliva da mãe.
2. É necessário que a mãe responda a um questionário padrão, do qual retiraremos informações importantes para a pesquisa, pois conterà dados de identificação dos participantes.
3. As identidades dos participantes serão omitidas na pesquisa, sendo apenas utilizado os resultados dos exames e as informações do questionário.
4. As amostras de sangue e saliva serão coletadas por pessoal capacitado, com materiais de uso individual e posteriormente descartados, conforme normas de biossegurança.
5. As amostras de fezes da criança serão coletadas a partir da evacuação espontânea. Os frascos serão distribuídos com a devida identificação, e as amostras serão coletadas pela mãe ou equipe de enfermagem.
6. O material coletado, bem como o questionário, serão usados exclusivamente para esta pesquisa.
7. Os resultados destes exames poderão retornar ao prontuário da criança, a partir do seu número de matrícula no Hospital Barros Barreto, garantindo assim a possibilidade de avaliação médica.
8. Os resultados desta pesquisa serão apenas do conhecimento do pesquisador e do médico. Autoridades de saúde poderão ser informados sobre estes resultados a fim de possibilitar desenvolvimento de medidas que beneficiem os participantes e a comunidade.
9. A sua participação nesta pesquisa não é obrigatória. Assim também, não é obrigatória sua autorização para nos permitir a inclusão do menor sob sua responsabilidade.

CONSENTIMENTO

Declaro que li as informações descritas acima e que compreendo os benefícios desta pesquisa. Declaro também, por livre vontade, que como não terei prejuízo nenhum, nem o menor por quem me responsabilizo, aceito participar desta pesquisa e autorizo a participação do menor, cooperando com a coleta de nossos materiais biológicos para exames.

Belém, ___/___/___

Nome e assinatura do responsável pelo menor: _____

Nome do menor: _____

Endereço do menor: _____

Nome do entrevistador: _____

ANEXO B - Questionário Padrão

CARACTERÍSTICAS PESSOAIS DAS CRIANÇAS:

Nome da criança:.....

Idade da criança:

Data de nascimento da criança:...../...../.....

Cor: branca() parda() negra()

Estudante: ()sim () não

Ocupação:.....

Frequente creche: ()sim () não

Local onde dorme: () cama () rede () colchão no chão () outros.....

Compartilha o mesmo local de dormir com a mãe : ()sim () não

MEDICAMENTOS EM USO NO HOSPITAL PELA CRIANÇA:

- Antibióticos: () qual?.....Data da última dose:.....

- Antiinflamatórios: () qual?.....Data da última dose:.....

- Antiácidos:() qual?.....Data da última dose:.....

- Outros:

Consumo regular de alimentos com fibras (frutas, verduras, legumes,...)? Sim() não()

Consumo regular de alimentos ricos em vitamina C (acerola, maracujá, goiaba, laranja, limão,...)?
Sim() não()

Língua saburrosa Sim() não()

Halitose Sim() não()

Cáries visíveis Sim() não()

Higiene oral: satisfatória () insatisfatória ()

DIAGNÓSTICO MÉDICO:

CARACTERÍSTICAS PESSOAIS DAS MÃES :

Nome da mãe:.....

Idade da mãe:.....

Cor: branca() parda() negra()

Grau de instrução: () analfabeta () até 1º grau () até 2º grau () até 3º grau

Ocupação: () não () sim Qual? Remunerada: () não () sim

Quantidade de filhos que possui? (incluir o hospitalizado):.....

Reside com o menor hospitalizado? Sim () Não()

Consumo regular de alimentos com fibras (frutas, verduras, legumes,...)? Sim() não()

Consumo regular de alimentos ricos em vitamina C (acerola, maracujá, goiaba, laranja, limão,...)?
Sim() não()

Língua saburrosa Sim() não()

Halitose Sim() não()

Cáries visíveis Sim() não()

Higiene oral: satisfatória() insatisfatória()

CARECTERÍSTICAS FAMILIARES DAS CRIANÇAS E SUAS RESPECTIVAS MÃES:

Quantidade de pessoas que residem na mesma casa?

Quantidade de cômodos da casa em que reside?

Renda mensal familiar em Salário Mínimo: () <1 () 1-2 () 3-4 () 5-6 () 7-8 () 9-10 () >10

Endereço:.....

Tratamento da água para beber: () filtrada () fervida () não tratada () coada ()
() tratada com hipoclorito em casa () outros.....

Fonte da água: () encanada () do rio ou igarapé () do poço () outros.....

Instalação sanitária: () rede geral ou fossa séptica () fossa rudimentar

() rio/lago () outros.....

Destino do lixo doméstico: () queimado () coletado regularmente

() acumulado em terrenos próximos () outros.....

LOCAL:.....DATA:...../...../.....ENTREVISTADOR:.....

NÚMERO DO PRONTUÁRIO DO MENOR:

ANEXO C - Especificações das Variáveis Estudadas

1. Características pessoais das crianças e das mães

- 1.1 **Nome e idade:** considerou-se o nome e idade da criança referidos pela mãe.
- 1.2 **Data de nascimento:** considerou-se a data de nascimento da criança presente na carteira de identidade ou registro de nascimento.
- 1.3 **Cor da pele:** considerou-se a cor da pele para a classificação neste trabalho, sendo da cor *negra* crianças com pele negra, *brancas* com pele branca e as demais, *pardas*.
- 1.4 **Ocupação da criança:** indagou-se à mãe se a criança exercia alguma atividade remunerada, bem como solicitou-se o relato sobre o tipo de serviço realizado. Considerou-se *estudante* a criança que freqüentava escola regular do sistema de ensino brasileiro (SEB).
- 1.5 **Freqüenta creche:** considerou-se o fato da criança freqüentar creche, em algum período do dia.
- 1.6 **Local onde a criança dorme:** considerou-se *cama* se a mãe referisse a existência de móvel em que se dorme ou repousa, composto de estrado, sobre o qual se coloca colchão, revestido de lençol e cobertas. Considerou-se *rede*, se havia um tecido cujos fios são entrelaçados e era pendurado na parede. Considerou-se *colchão no chão*, se havia ausência do móvel da cama, e o colchão ou algum tipo de espuma fosse colocado sobre o estrado, papelão ou qualquer tecido.
- 1.7 **Criança compartilha o mesmo local de dormir com a mãe:** foi considerado *sim* caso a criança dividia por toda a noite seu local de dormir com a mãe, com uma freqüência de pelo menos uma vez por semana. Quando este ato ocorria em freqüência menor a esta, considerou-se *não*.
- 1.8 **Medicamentos em uso pela criança:** foi realizado uma busca no prontuário e na prescrição médica, listando-se as medicações (antibióticos, antiinflamatórios e antiácidos) em uso pela criança durante a internação, bem como a data da última dose.
- 1.9 **Consumo regular de alimentos com fibras:** foi considerado *sim* quando havia na alimentação diária pelo menos um alimento rico em fibras (verduras, legumes crus, ameixa seca, frutas e cereais), e *não* quando não havia este relato.
- 1.10 **Consumo regular de alimentos com vitamina C:** foi considerado *sim* quando havia na alimentação diária pelo menos um alimento rico em vitamina C (acerola, goiaba, laranja, limão, maracujá), e *não* quando não havia este relato.
- 1.11 **Língua saburrosa:** visualização de camada esbranquiçada recobrimdo a língua, sem queixa de desconforto local, como dor ou ardor.
- 1.12 **Halitose:** sensação de hálito fétido na cavidade oral.
- 1.13 **Cáries visíveis:** perda visível e localizada de minerais dos dentes.

- 1.14 **Higiene oral:** foi considerada *satisfatória* se apresentava simultaneamente ausência de cáries visíveis, língua não saburrosa e ausência de halitose, e *insatisfatória* na presença de pelo menos um destes indicadores.
- 1.15 **Diagnóstico médico:** foi considerado o diagnóstico proposto pelo médico no momento da pesquisa, descrito no prontuário da criança. Na existência de mais de um diagnóstico, considerou-se o principal motivo de internação. Posteriormente, a autora utilizou a classificação do CID-10 para facilitar a descrição dos dados.
- 1.16 **Grau de instrução da mãe:** apenas foram considerados os graus de ensino no país. As mães sem nenhum período de estudo em escola regular do SEB e que não sabiam ler e escrever foram consideradas *analfabetas*. As mães que cursaram o primeiro grau incompleto ou completo em escola regular do SEB foram consideradas com *primeiro grau*. As mães que cursaram o segundo grau incompleto ou completo em escola regular do SEB foram consideradas com *segundo grau*. As mães que cursaram o terceiro grau incompleto ou completo em escola regular do SEB foram consideradas com *terceiro grau*.
- 1.17 **Ocupação da mãe:** após a descrição da atividade exercida, utilizou-se a tabela do HUIBB para efeito de classificação da ocupação da entrevistada à época deste estudo, que dispõem de um sistema próprio adaptado do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Em seguida, assinalou-se a presença ou não de remuneração.
- 1.18 **Quantidade de filhos:** correspondeu ao número de filhos vivos que a mãe possuía.
- 1.19 **Reside com o menor hospitalizado:** embora a mãe residir com a criança tenha sido um critério de inclusão, esta pergunta foi reforçada no questionário.

2. Características familiares das crianças e suas respectivas mães

- 2.1 **Quantidade de pessoas que residem na mesma casa:** correspondeu ao número de indivíduos, parentes ou não, que também residiam na sua casa, excluindo-se os temporários.
- 2.2 **Quantidade de cômodos da casa:** considerou-se como cômodo os compartimentos da casa, excluindo quintal ou banheiro fora da residência.
- 2.3 **Renda mensal familiar em salário mínimo:** considerou-se como um salário mínimo (SM) o correspondente a duzentos reais. Solicitou-se à mãe a informação de quantos salários todos os indivíduos residentes na casa recebiam mensalmente, excluindo-se os residentes temporários e os empregados domésticos.
- 2.4 **Endereço:** nome da rua em que residem, número da casa, o bairro, o município e o nome da unidade da federação. Neste trabalho, a *procedência* foi classificada de acordo com a residência em municípios com 100 mil habitantes ou mais (Belém, Ananindeua, Santarém, Marabá, Castanhal, Abaetetuba e Bragança) e municípios com menos de 100 mil habitantes, a partir de informações do censo demográfico do IBGE/1996.

- 2.5 **Tratamento da água de beber:** considerou-se o tipo de tratamento realizado antes de consumir a água de beber. Se *filtrada*, quando havia a presença de um filtro de água. Se *fervida*, quando colocada em ebulição por dez minutos. Se *tratada com hipoclorito em casa*, quando havia o hábito de acrescentar gotas de hipoclorito na caixa da água ou no recipiente de água, de acordo com as recomendações (dez gotas por litro de água pelo menos dez minutos antes de ingerida). Se *coada*, quando referia o uso de um tecido para coar a água antes de consumi-la. Se *não tratada*, quando consumia a água diretamente da fonte, independente desta, mesmo havendo o tratamento municipal da água encanada. *Outros*, quando não se classificava nestas possibilidades. Considerou-se *tratamento presente* se a mãe referiu filtrar, ferver, usar hipoclorito ou água mineral, e *tratamento ausente* quando a mãe referiu coar, não tratar ou não usar corretamente os cuidados com a água descritos.
- 2.6 **Fonte da água:** considerou-se a forma de abastecimento da água na residência. Se *encanada*, caso houvesse encanamento público geral. Se *do poço*, caso houvesse um poço próprio ou coletivo. Se *do rio ou igarapé*, caso a água fosse trazida destes locais. *Outros*, quando não se classificava nestas possibilidades.
- 2.7 **Instalações sanitárias:** investigou-se as instalações sanitárias por tipo de escoadouro. Se *rede geral ou fossa séptica*, quando havia o aparelho sanitário ligado a uma rede geral de esgoto sanitário ou quando a canalização do aparelho sanitário estava ligada à fossa que recebia tratamento. Se *fossa rudimentar*, quando a instalação sanitária estava ligada à fossa rústica (buraco, fossa negra, poço). Se *em rio ou lago e vala*, quando a instalação sanitária estava diretamente ligada a estes locais. *Outros*, quando não se classificava nestas opções. Considerou-se instalações sanitárias *presentes* quando foi referido a rede geral ou fossa séptica, e *ausente* para as outras opções.
- 2.8 **Destino do lixo doméstico:** considerou-se o tipo de destino do lixo. Se *coletado regularmente*, incluía o serviço de limpeza pública. Se *queimado*, quando destruído pela ação do fogo. Se *acumulado em terreno próximo*, quando nem coletado nem queimado e *outros*, quando não se classificava nestas opções.
- 2.9 **Saneamento:** foi considerado *presente* quando havia simultaneamente água encanada, instalação sanitária presente e lixo coletado regularmente. Por outro lado, foi considerado *ausente*, na falta de um destes itens.

