



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO  
DE MESQUITA FILHO”**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**Ana Beatriz Marques Carlos**

**Prevalência de infecção por *Helicobacter pylori* em  
crianças assintomáticas de Botucatu pelo teste  
respiratório da ureia**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina, Universidade Estadual Paulista  
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de  
Botucatu, para obtenção do título de  
Mestra em Ciências, área de Patologia.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Titular Maria Aparecida Marchesan Rodrigues

**Botucatu  
2021**

Ana Beatriz Marques Carlos

Prevalência da infecção por *Helicobacter pylori* em  
crianças assintomáticas de Botucatu pelo teste  
respiratório da ureia

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina, Universidade Estadual Paulista  
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de  
Botucatu, para obtenção do título de  
Mestra em Ciências, área de Patologia.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Titular Maria Aparecida Marchesan Rodrigues

Botucatu

2021

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Carlos, Ana Beatriz Marques.

Prevalência de infecção por *Helicobacter pylori* em crianças assintomáticas de Botucatu pelo teste respiratório da ureia / Ana Beatriz Marques Carlos. - Botucatu, 2021

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu  
Orientador: Maria Aparecida Marchesan Rodrigues  
Capes: 40105008

1. *Helicobacter pylori*. 2. Prevalência. 3. Exercícios respiratórios. 4. Crianças. 5. Ureia

Palavras-chave: Crianças; *Helicobacter pylori*; Prevalência; Teste respiratório.

## **Agradecimentos**

Agradeço a Deus por ter me sustentado e conduzido até aqui.

Aos meus pais, Naor e Eliane, por todo suporte, incentivo e cuidado; eu os amo.

Aos meus queridos mestres, professora Tuca e professor Vladimir. É muito bom ser acolhida e ensinada por quem é capaz de dividir seu conhecimento de forma tão natural e carinhosa.

Aos meus amigos do Centro de Isótopos por toda ajuda e apoio, do início ao fim da pesquisa.

Aos funcionários da escola “Dr. João Maria de Araújo Junior”, por serem tão compreensivos e preocupados com seus alunos. Seu apoio permitiu a realização deste estudo.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo suporte financeiro, por meio da concessão de bolsa.

***“Although the world is full of suffering, it is also full of overcoming it.”***

Helen Keller

## Resumo

**Contexto:** A prevalência de infecção por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) está diminuindo globalmente, mas permanece alta nos países em desenvolvimento. Observamos previamente 52% de infecção por *H. pylori* em crianças e adolescentes com dispepsia não ulcerosa, o que nos motivou a investigar a prevalência de infecção por *H. pylori* em crianças assintomáticas da mesma região e avaliar os fatores de risco para infecção.

**Métodos:** Estudo transversal analisou 161 crianças (5-13 anos), com idade média de 7.8 anos, de uma escola pública de Botucatu, estado de São Paulo, região sudeste do Brasil. O *status* da infecção por *H. pylori* foi determinado pelo teste respiratório da ureia e os fatores de risco investigados por questionário sócio demográfico.

**Resultados:** A prevalência de infecção por *H. pylori* foi de 20.5%, sendo 18.7% meninas e 22.2% meninos. Os resultados da pesquisa sócio demográfica não mostraram diferenças entre crianças infectadas e não infectadas por *H. pylori*. Sintomas gastrointestinais prévios foram registrados em 30.9% crianças, e destas 26.5% apresentaram infecção por *H. pylori*. Históricos familiares de gastrite e úlcera péptica foram registrados em 50% e 32.3% crianças infectadas por *H. pylori*, respectivamente.

**Conclusão:** A prevalência de infecção por *H. pylori* em crianças assintomáticas da região sudeste do Brasil é menor do que a registrada em crianças sintomáticas da mesma região e similar aos valores observados em países desenvolvidos.

**Palavras Chave:** *Helicobacter pylori*, crianças, prevalência, teste respiratório.

## **Abstract**

**Background:** The prevalence of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection is decreasing worldwide, but is still high in developing countries. We have previously observed 52% of *H. pylori* infection in children and adolescents with chronic non ulcer dyspepsia. This prompted us to investigate the prevalence of *H. pylori* infection in asymptomatic children from the same region and to evaluate the risk factors for the infection.

**Method:** This cross-sectional study analyzed 161 children (5-13 years), mean age 7.8 years, from a public school at Botucatu, São Paulo state, Southeastern Brazil. The status of *H. pylori* infection was determined by the urea breath test and the risk factors for acquisition of the infection were based on a socio demographic questionnaire.

**Results:** The overall prevalence of *H. pylori* infection was 20.5%, being 18.7% females and 22.2% males. The results of the socio demographic survey did not differ between children infected and non-infected with *H. pylori*. Previous records of upper gastrointestinal symptoms were registered in 30.9% children and from these 26.5% presented *H. pylori* infection. Family history of gastritis and peptic ulcer disease was recorded in 50% and 32.3% of children with *H. pylori* infection respectively.

**Conclusion:** The prevalence of *H. pylori* infection in asymptomatic children at southeastern Brazil is lower than that recorded in symptomatic children from the same region and similar to the prevalence of *H. pylori* infection observed in developed countries.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*, children, prevalence, urea breath test

## Sumário

### Capítulo I

#### Revisão da literatura

Introdução.....	9
1. O <i>Helicobacter pylori</i> .....	10
2. Patogênese.....	12
3. Epidemiologia.....	13
4. Métodos diagnósticos.....	16
4.1. Métodos invasivos.....	17
4.2. Métodos não invasivos.....	20
5. Tratamento e erradicação.....	23
6. Objetivo.....	23
7. Referências.....	24

### Capítulo II

#### Artigo

1. Introduction.....	32
2. Material and methods.....	33
3. Results.....	35
4. Discussion.....	37
5. References.....	40
6. Tables and figures.....	45



# **Capítulo I**

## **Revisão da literatura**

## Introdução

A infecção pelo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) afeta mais da metade da população mundial; é uma das principais responsáveis pela inflamação e lesão da mucosa gástrica. Sua ocorrência está associada à baixas condições de saneamento, tratamento de água e falta de recursos de saúde (Hunt et al, 2010; Coelho et al, 2018). Por isso, a prevalência da infecção pelo *H. pylori* é maior em países em desenvolvimento, como o Brasil e menor em países desenvolvidos (Hunt et al, 2010).

A prevalência da infecção pelo *H. pylori* varia entre as diferentes regiões geográficas e condições socioeconômicas. No Brasil, as regiões norte e nordeste concentram maior prevalência de infecção por *H. pylori* (~70%), enquanto a região sudeste apresenta menores índices de infecção (~35%) (Toscano et al, 2018; Rodrigues et al, 2019; Serra et al, 2020).

Em geral, a infecção pelo *H. pylori* é adquirida na infância e suas manifestações clínicas não são específicas, uma vez que o indivíduo pode ou não apresentar sintomas (Correa Silva et al, 2016). Se não tratada, a infecção pode persistir ao longo da vida e evoluir para complicações, tais como úlcera péptica e câncer gástrico (Toscano et al, 2018; Sabbagh et al, 2019).

O diagnóstico da infecção por *H. pylori* pode ser realizado por métodos invasivos, com uso de endoscopia digestiva alta e métodos não invasivos, tais como o teste respiratório de ureia marcada com carbono 13 (UBT) e o exame sorológico (Braden, 2009).

O UBT, exame não invasivo, possui as vantagens de baixo custo, eficiência e facilidade de aplicação. Tais vantagens expandiram o uso desta ferramenta

diagnóstica para estudos epidemiológicos (Garza-González et al, 2014; Wang et al, 2015).

Grande parte dos dados epidemiológicos de infecção por *H. pylori*, no Brasil é baseado em estudos realizados com pacientes de centros especializados, ou seja, pacientes com sintomas dispépticos. Pouco se sabe sobre a população assintomática, ou pelo menos, sobre a população que não busca auxílio médico nos centros de saúde (Carvalho et al, 2012; Correa Silva et al, 2016).

### **1. O *Helicobacter pylori***

Em 1982, Robin Warren observou pequena colonização por bactérias e sinais de processo inflamatório em biópsias do antro gástrico de seus pacientes. A partir disso, Warren e Berry Marshall iniciaram seus estudos, que levaram ao isolamento do microrganismo *Campylobacter pyloridis*, posteriormente renomeado *Helicobacter pylori* (Nobel Prize, 2005; Sabbagh et al, 2019). Em seus estudos, os pesquisadores perceberam que a bactéria era quase sempre encontrada em pacientes com inflamação gástrica e/ou úlceras. Os pacientes melhoravam de sua doença gastrointestinal quando a bactéria era erradicada (Marshall & Warren, 1984; Nobel Prize, 2005).

Warren e Marshall mostraram o fato irrefutável de que a bactéria era a principal causadora das inflamações gástricas e por esta descoberta receberam o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina em 2005. O que antes era considerado como doença causada por estresse e estilo de vida, agora tem uma etiologia infecciosa bem definida, o *H. pylori* (Marshall & Warren, 1984; Nobel Prize, 2005).

O *H. pylori* é um microrganismo espiralado, Gram-negativo e flagelado. Suas características, principalmente seus 4 a 8 flagelos, permitem seu movimento e colonização na mucosa gástrica (Sukri et al, 2020).

A sobrevivência do *H. pylori* no ambiente ácido do estômago deve-se à síntese da enzima urease, um biomarcador da presença da bactéria no conteúdo gástrico (Ladeira et al, 2003; Sabbagh et al, 2019). A urease hidrolisa a ureia, naturalmente presente no suco gástrico, liberando amônia e bicarbonato. A amônia atua no aumento do pH no microambiente da bactéria, garantindo sua sobrevivência. O bicarbonato é metabolizado, levando à liberação de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), que se difunde na corrente sanguínea (Ladeira et al, 2003).

A presença da bactéria na superfície das células epiteliais da mucosa gástrica e de seus fatores de virulência leva ao desencadeamento de resposta imune do hospedeiro, que induz diferentes lesões teciduais (Wang et al, 2014).

Assim, além do *H. pylori* ser o principal responsável por lesões inflamatórias na mucosa gástrica, como gastrite e úlcera, também está relacionado ao desenvolvimento do câncer gástrico (Wang et al, 2014). Recentemente, a bactéria tem sido muito associada a outras condições patológicas, tais como refluxo gastroesofágico (Scida et al, 2018), doenças periodontais (Zheng et al, 2014), deficiência de ferro em crianças (Mendoza et al, 2019), síndrome metabólica (Zhang et al, 2015; Yu et al, 2019) e até piora do estado de pacientes com Doença de *Parkinson* (Liu et al, 2017).

## 2. Patogênese

A adesão do *H. pylori* à superfície das células epiteliais e invasão está ligada, além de suas características físicas, à síntese de fatores de virulência (Wang et al, 2014; Sukri et al, 2020). Os principais fatores de virulência são proteínas codificadas pelos genes *vacuolating cytotoxin* (*vacA*) e *cytotoxin-associated antigen* (*cagA*), que induzem a resposta inflamatória e, conseqüente inflamação crônica na mucosa gástrica (Sabbagh et al, 2019; Sukri et al, 2020).

A *vacuolating cytotoxin* (*vacA*) é uma citotoxina secretada pela bactéria, que intoxica a célula hospedeira quando é liberada em sua forma ativa na membrana celular (Amieva & El-Omar, 2008; Sabbagh et al, 2019). A *vacA* tem a capacidade de formar poros nas células epiteliais, que permitem a passagem de íons de cloreto, alterando a composição iônica da célula (Amieva & El-Omar, 2008; Nejati et al, 2018; Sabbagh et al, 2019). A proteína *VacA* tem como função a vacuolização da célula epitelial e a indução de apoptose (Wang et al, 2014). Além disso, a *VacA* induz a secreção de fatores de crescimento que inibem as células T, garantindo a persistência da inflamação crônica (Amieva & El-Omar, 2008; Nejati et al, 2018; Brito et al, 2019; Sukri et al, 2020).

O *cytotoxin-associated gene A* (*cagA*) é um gene que faz parte de um grande agrupamento de genes, conhecido como *cytotoxin-associated gene pathogenicity island* (*cagPAI*) (Amieva & El-Omar, 2008; Nejati et al, 2018; Sukri et al, 2020). Estudos mostram altas taxas de úlcera péptica e câncer gástrico em pacientes com anticorpos contra a proteína *CagA*, a qual é altamente imunogênica (Nomura et al, 2002; Ladeira et al, 2003; Nejati et al, 2018). Dentro da célula hospedeira, a proteína *CagA* pode ser fosforilada, formando complexos com proteínas quinases, causando

modificações na morfologia celular, como alongamento e espalhamento (Nejati et al, 2018; Brito et al, 2019; Sukri et al, 2020). Desta forma, há aumento da expressão de glicoproteínas, como CD44, relacionadas à migração e invasão celular (Sukri et al, 2020). Além disso, a CagA não fosforilada também tem sua ação, afetando a junção, polaridade, proliferação, diferenciação e espalhamento celular (Nejati et al, 2018).

Portanto, os fatores de virulência associados à sobrevivência e colonização do *H. pylori* induzem resposta inflamatória local, mediada por mecanismos imunológicos. O patógeno induz resposta imune na mucosa gástrica e nas células imunes circulantes no local da infecção (Wang et al, 2014). Assim, a infecção pela bactéria pode regular citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina (IL)-1, IL-6 e o fator nuclear kappa B (NF-kB), que desempenham importante função na inflamação gástrica e no câncer gástrico (Wang et al, 2014; Brito et al, 2019).

### **3. Epidemiologia**

De acordo com estimativas de prevalência, 4.4 bilhões de indivíduos estavam infectadas por *H. pylori* em 2015, isto é, 60.3% da população mundial. A prevalência de infecção por esta bactéria é distribuída de forma desigual pelo globo, como pode ser observado na figura 1 (Burkitt et al, 2017; Hooi et al, 2017).

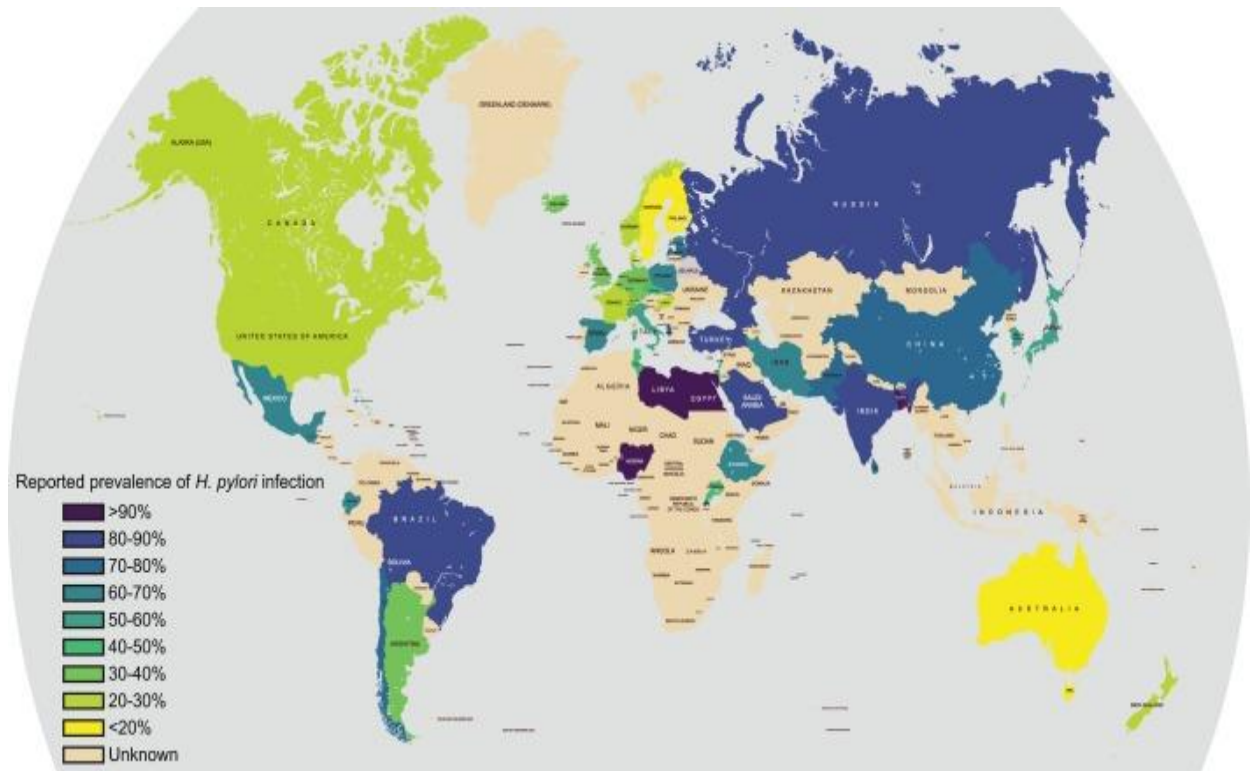


Figura 1. Variabilidade da prevalência da infecção por *H. pylori* no mundo (Burkitt et al, 2017)

A presença da infecção pelo *H. pylori* varia em relação a áreas geográficas, idade, etnia e *status* socioeconômico dos indivíduos (Hunt et al, 2010). A prevalência de infecção por *H. pylori* tende a ser maior em comunidades nativas e em populações que vivem em áreas rurais. No Canadá, a diferença de prevalência de infecção por esta bactéria é muito grande entre os indígenas (66%) e não indígenas (22%) (Fagan-Garcia et al, 2019).

A prevalência de infecção por *H. pylori* é maior nas regiões em desenvolvimento, como a África (79.1%), América do Sul (69.4%) e países da Ásia Ocidental (66.6%) (Hooi et al, 2017; Jessurum, 2021). Países desenvolvidos apresentam baixa prevalência de infecção por *H. pylori*, como Austrália (15%), Suíça (18.9%), Dinamarca (22.1%) e Estados Unidos (25,4%) (Burucoa & Axon, 2017; Hooi et al, 2017; Zamani et al, 2018).

A infecção pelo *H. pylori* tem início geralmente na infância e pode persistir até a idade adulta se não tratada (Miranda et al, 2010; Torres et al, 2017). Entre as fontes de transmissão da infecção estão contato pessoal e fatores ambientais, sendo os principais fatores de risco o baixo nível socioeconômico, condições precárias de saneamento básico e baixos recursos de saúde (Coelho et al, 2018).

No Brasil, estima-se que a prevalência da infecção pelo *H. pylori* atinja até 90% das crianças abaixo de 10 anos e que vivem em condições socioeconômicas precárias. Ao passo que, crianças expostas a melhores condições de vida apresentam índices menores de contaminação (Coelho et al, 2018). Essa diferença também ocorre entre adultos. Um estudo recente, desenvolvido no Brasil, mostrou prevalência de 42% de infecção por *H. pylori* em indivíduos atendidos no serviço público de saúde, enquanto que a prevalência de infecção por *H. pylori* foi de 25,6% nos indivíduos que usaram o sistema privado de saúde (Rodrigues et al, 2019).

Apesar do Brasil ser um país emergente, em desenvolvimento, sua grande extensão territorial e suas diferenças sócio demográficas tornam a prevalência da infecção por *H. pylori* em crianças e adultos muito variável (Toscano et al, 2018). As regiões norte e nordeste registram as maiores prevalências de infecção por *H. pylori*, 52.7 – 69.5% associadas à condições sanitárias precárias (Queiroz et al, 2012; Basílio et al, 2018; Serra et al, 2020). A região sudeste, considerada a região mais desenvolvida do país, detém as menores taxas de prevalência de infecção por *H. pylori*, 31.7 – 35.4% (Toscano et al, 2018; Rodrigues et al, 2019). Porém, na região sudeste também há registros de altos índices de infecção por *H. pylori*. Estudos em crianças com sintomas dispépticos, atendidas em centros especializados da região oeste do estado de São Paulo, mostraram prevalência de 52% de infecção por *H. pylori* (Carvalho et al, 2012; Correa Silva et al, 2016).



A maioria dos indivíduos infectados por *H. pylori*, cerca de 85%, permanece assintomática ao longo da vida (De Martel et al, 2012; Sabbagh et al, 2019). Aproximadamente 10% dos indivíduos podem desenvolver úlcera péptica, e cerca de 1% pode evoluir para câncer gástrico (Sachs & Scott, 2012; Sabbagh et al 2019).

As manifestações clínicas da infecção por *H. pylori* não são específicas, principalmente em crianças, visto que vários estudos que investigaram associação com sintomas, tais como dor abdominal crônica, não identificaram relação significativa com a presença da bactéria (Correa Silva et al, 2016; Alimohammadi et al, 2017; Kalach et al, 2017; Sabbagh et al, 2019).

#### **4. Métodos diagnósticos**

A investigação de infecção por *H. pylori* é recomendada não apenas para indivíduos com sintomas dispépticos. Pacientes com histórico de úlcera péptica e que utilizam medicamentos anti-inflamatórios não esteroides; indivíduos com uso prolongado de medicamentos inibidores da bomba de prótons (IBP); e até pacientes com anemia de causa não explicada são quadros em que se recomenda investigar e, se for o caso erradicar a infecção por *H. pylori* (Malfertheiner et al, 2016).

Desta forma, o diagnóstico pode ser realizado a partir de métodos invasivos e não invasivos (Coelho et al, 2018; El-Serag et al, 2018). A escolha do método dependerá da prática clínica, disponibilidade, custo benefício e dos sintomas em investigação para cada indivíduo (Atkinson & Braden, 2016).

#### 4.1. Métodos invasivos

Os métodos invasivos são padrão ouro para o diagnóstico de infecção por *H. pylori* (Hasosah, 2019; Sabbagh et al, 2019). Como requerem exame de endoscopia digestiva alta com coleta de biópsia gástrica, não são indicados como opção inicial de investigação para crianças e gestantes (Güven et al, 2011; Sabbagh et al, 2019).

##### *Exame histopatológico*

Este método permite observação direta de amostras da mucosa gástrica através da obtenção de biópsias. Além da colonização pela bactéria, é possível avaliar nas biópsias de mucosa gástrica a gravidade da inflamação, o grau de atrofia glandular, alterações estruturais adaptativas, tais como metaplasia intestinal, e alterações neoplásicas, como displasia e câncer. Para garantir o bom desempenho da metodologia, recomendam-se múltiplas coletas de amostras de diferentes regiões do estômago. A presença do *H. pylori* nas biópsias pode ser identificada por análise histológica convencional pela Hematoxilina e Eosina (HE), por métodos histoquímicos, como o Giemsa, e por análise imuno-histoquímica. As limitações dos métodos morfológicos incluem a variação da sensibilidade e especificidade dependendo da densidade de colonização, bem como o alto custo dos exames imuno-histoquímicos (Garza-González et al, 2014; Sabbagh et al, 2019). A figura 2 mostra um exemplo da detecção da infecção por *H. pylori* obtida a partir do exame histopatológico.

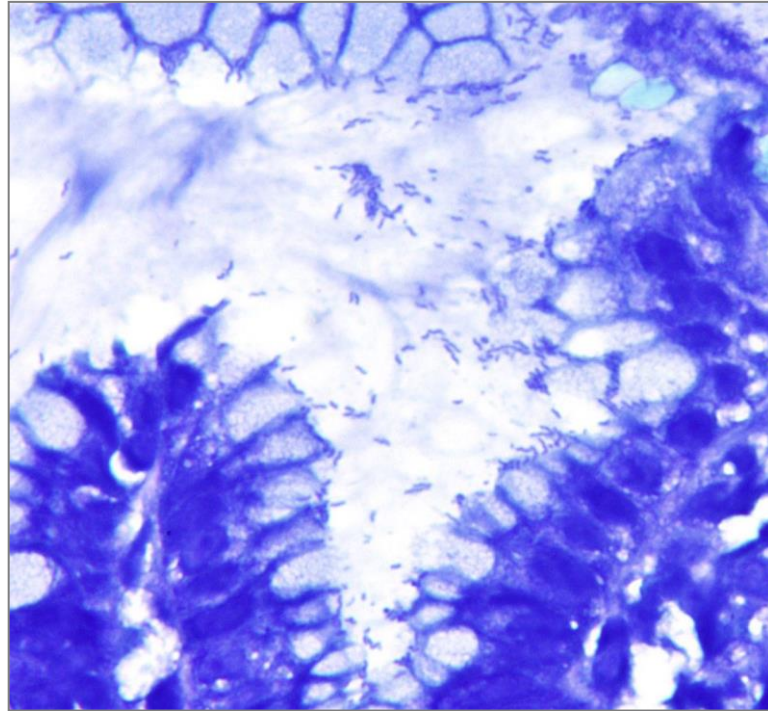


Figura 2. Aspecto histológico do *H. pylori* no método de Giemsa: bacilos curvos corados em azul no muco gástrico (1000X)

### *Cultura*

Este é o método padrão ouro mais específico para diagnóstico de infecção por *H. pylori*; porém não é o mais utilizado na prática clínica devido ao alto custo, influência pelo uso recente de antibióticos e IBP, e por demandar muito tempo até obtenção do resultado. Esta metodologia deve ser realizada levando em conta o cuidado desde o transporte da biópsia gástrica, as condições do meio de cultura, até o armazenamento das amostras. O *H. pylori* pode ser cultivado em meio ágar seletivo, que contém antibiótico, ou meio ágar não seletivo. A cultura de *H. pylori* pode ser utilizada para testes de suscetibilidade antibiótica, a partir do exame de antibiograma, e tem muita importância na seleção da terapia de erradicação mais adequada em casos onde há aumento de resistência antibiótica (Garza-González et al, 2014; Malfertheiner, 2015; Malfertheiner et al, 2016).

### *Reação em cadeia da Polimerase*

O método molecular da reação em cadeia da polimerase (PCR), diferente dos outros métodos invasivos, pode diagnosticar a infecção pelo *H. pylori* a partir de amostras obtidas de forma invasiva e não invasiva. Além da biópsia gástrica, amostras de fezes, saliva e suco gástrico podem ser utilizadas no diagnóstico de infecção por *H. pylori* pelo PCR. A metodologia é eficaz na detecção do patógeno, mesmo com pouca quantidade de DNA e baixa carga bacteriana na amostra. Tem eficiência também em testes de resistência bacteriana, como à claritromicina. Seu procedimento não requer todos os cuidados do método de cultura, e os resultados são obtidos mais rapidamente. A principal desvantagem do PCR é a possível detecção de segmentos de DNA da bactéria morta na mucosa gástrica após tratamento, podendo gerar resultados falso-positivos (Garza-González et al, 2014; Malfertheiner, 2015; Sabbagh et al, 2019).

### *Teste rápido de urease*

Este método bioquímico baseia-se na atividade da urease, enzima secretada pelo *H. pylori*. A amostra de mucosa gástrica é inserida em um meio contendo ureia e um indicador de pH. Se houver *H. pylori* na amostra, a urease decompõe a ureia em dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) e amônia. Esta última, por sua vez, eleva o pH do meio, levando à mudança na coloração do indicador de pH. Apesar de outros microrganismos produzirem urease na saliva, não há influência significativa no resultado. A metodologia gera resultado rápido a um custo acessível; porém possui desvantagens, como depender da densidade bacteriana na amostra e produzir

resultado falso-negativo devido ao uso recente de antibióticos e IBP (Garza-González et al, 2014; Sabbagh et al, 2019).

#### 4.2. Métodos não invasivos

Os métodos não invasivos de diagnóstico da infecção por *H. pylori* representam uma alternativa viável para crianças e gestantes (Ricci et al, 2007; Sabbagh et al, 2019). Além disso, suas vantagens, como fácil aplicação e baixo custo, constituem importantes estratégias para viabilizar a realização de estudos epidemiológicos (Dzierżanowska-Fangrat et al, 2006; Coelho et al, 2018).

##### *Sorologia*

Esta metodologia é baseada na detecção de anticorpos específicos produzidos a partir da infecção pelo *H. pylori*, e consequente resposta imunológica. A detecção dos anticorpos pode ser obtida através de amostras de soro, saliva e urina; e ser realizada com os testes: *enzyme immunoassay* (EIA), *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) e *Western blotting*. O IgM é o anticorpo detectado na fase inicial da infecção. Os anticorpos IgA e IgG são detectados na fase crônica. O método diagnóstico pode ser indicado para pacientes que fizeram uso recente de antibióticos e IBP, pois estes não influenciam o resultado. Apesar de ser um diagnóstico barato e disponível na maioria dos centros de atenção a saúde, os anticorpos permanecem no soro do hospedeiro por longo tempo após o tratamento. Portanto, a sorologia não é indicada para rastrear a erradicação da bactéria no hospedeiro. Outra desvantagem é a falta de sensibilidade nos exames de crianças pequenas, pois apresentam baixos níveis de anticorpos comparados aos adultos. Contudo, a sorologia tem papel fundamental na detecção das proteínas específicas

do *H. pylori*, relacionadas à patogênese e aos fatores de virulência da bactéria (Ricci et al, 2007; Garza-González et al, 2014; Sabbagh et al, 2019).

### *Exame de fezes*

A detecção de antígenos do *H. pylori* pode ser feita em amostras de fezes com métodos de imunoensaios. Os testes realizados são EIA e *immunochromatography assay* (ICA), que utilizam anticorpos monoclonais ou policlonais. Estudos mostram que os testes com anticorpos monoclonais são mais eficientes comparados aos policlonais, pela dificuldade em obter estes últimos. Os resultados do exame podem sofrer alterações quando há tratamento com medicamentos IBP e na presença de outras alterações do trato gastrointestinal. As vantagens são baixo custo e eficiência (Ricci et al, 2007; Garza-González et al, 2014; Sabbagh et al, 2019).

### *Teste respiratório de ureia marcada com carbono 13 "urea breath test" (UBT)*

Este método baseia-se na análise do ar expirado do indivíduo, obtido através do sopro, a partir da ingestão oral de uma solução líquida contendo ureia enriquecida com  $^{13}\text{C}$ , um isótopo de carbono estável (não radioativo). A ureia enriquecida com  $^{13}\text{C}$  ( $^{13}\text{C}$ -ureia) é diluída em água, insípida e ingerida oralmente. Se houver presença de *H. pylori* no indivíduo, a urease decompõe a  $^{13}\text{C}$ -ureia em amônia e  $^{13}\text{CO}_2$ , que por sua vez se difunde pela corrente sanguínea e é expelido pelos pulmões. Desta forma, o sopro é coletado em duas etapas: antes e após a ingestão da solução contendo  $^{13}\text{C}$ -ureia. O intervalo entre a coleta das amostras do

ar expirado é de 15 a 30 minutos. O aumento de  $^{13}\text{C}$  na segunda amostra do ar expirado indica que o indivíduo está infectado por *H. pylori*. A análise das amostras de sopro é geralmente realizada com espectrômetro de massa de razão isotópica, equipamento que calcula o enriquecimento isotópico da amostra por peso molecular. A presente metodologia é considerada padrão ouro dos testes não invasivos por apresentar alta sensibilidade e especificidade (Wang et al, 2015; Coelho et al, 2018). Apresenta acurácia significativamente maior comparada à sorologia e ao exame de fezes (Best et al, 2018). É um método de baixo custo, seguro e de fácil aplicação, especialmente indicado para crianças e gestantes. O UBT tem sido muito utilizado na determinação da erradicação do *H. pylori* após, pelo menos, quatro semanas do final do tratamento. Uma desvantagem deste método é o resultado falso negativo relacionado ao uso recente de IBP e antibióticos (Braden, 2009; Garza-González et al, 2014; Atkinson & Braden 2016). A figura 3 mostra um exemplo de como é feita a coleta do sopro, utilizando tubos de vidro, que possam ser vedados, e um canudo para auxiliar na condução do ar exalado.



Figura 3. Exemplo da coleta de amostra de sopro realizada em uma criança, utilizando tubo de vidro com auxílio do canudo (Braden et al, 2007)

## 5. Tratamento e erradicação

A erradicação da infecção por *H. pylori* cura a inflamação gástrica, promovendo melhora dos sintomas dispépticos nos pacientes. Eliminar a infecção por *H. pylori* pode também prevenir complicações que ocorrem devido à progressão da infecção, incluindo gastrite atrófica, úlcera péptica e câncer gástrico (Sugano et al, 2015).

Não há um consenso em relação ao tratamento, pois este dependerá da prevalência de resistência antibiótica da população investigada (Fischbach & Malfertheiner, 2018). A terapia tripla composta de dose padrão de medicamentos inibidores da bomba de prótons (IBP), claritromicina e amoxicilina por 14 dias tem sido muito utilizada por apresentar maior eficiência de erradicação do *H. pylori* (Coelho et al, 2018). A terapia quádrupla, em que o bismuto é adicionado, é empregada tanto no tratamento inicial quanto em tratamento de reinfecção (Coelho et al, 2018; Fischbach & Malfertheiner, 2018; Brito et al, 2019).

Após o tratamento, é recomendada a avaliação pelo teste respiratório UBT para confirmar a erradicação da infecção por *H. pylori* (Garza-González et al, 2014; Wang et al, 2015). O teste respiratório deve ser realizado após, pelo menos, quatro semanas do término do tratamento, devido ao fato dos resultados sofrerem influência pelo uso recente de IBP e antibióticos (Jones et al, 2017).

## 6. Objetivo

O grupo de estudo sobre infecção por *H. pylori* na região de Botucatu/SP, área considerada desenvolvida do país (IDH = 0.8), possui informações sobre uma



alta prevalência (52%) de infecção por *H. pylori* em crianças com sintomas dispépticos, atendidas em centros especializados da região (IBGE 2010; Carvalho et al, 2012; Correa Silva et al, 2016). No entanto, não há informações sobre a prevalência de infecção por *H. pylori* na população infantil assintomática desta região.

Desta forma, o presente estudo foi delineado com o objetivo de:

- Investigar a prevalência da infecção por *H. pylori* em crianças assintomáticas da região de Botucatu/SP, usando o UBT.
- Identificar os fatores de risco para a infecção pelo *H. pylori* na população de interesse.

## 7. Referências

Alimohammadi H, Fouladi N, Salehzadeh F, Alipour SA, Javadi MS. Childhood recurrent abdominal pain and Helicobacter pylori infection, Islamic Republic of Iran. East Mediterr Health J. 2017; 22: 860-864.

Amieva MR, El-Omar EM. Host-Bacterial Interactions in Helicobacter pylori Infection. Gastroenterology. 2008. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.11.009>.

Atkinson NSS, Braden B. Helicobacter Pylori Infection : Diagnostic Strategies in Primary Diagnosis and After Therapy. Digestive Diseases and Sciences. 2016; <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3877-4>

Basílio ILD, Catão MFC, Carvalho JDS, Freire-Neto FP, Ferreira LC, Jerônimo SMB. Risk factors of Helicobacter pylori infection in an urban community in Northeast Brazil and the relationship between the infection and gastric diseases. Rev Soc Bras Med Trop. 2018; 51(2): 183-189.

Best LMJ, Takwoingi Y, Siddique S, Selladurai A, Gandhi A, Low B, Yaghoobi M, Gurusamy KS. Non-invasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *Cochrane Database SystRev.* 2018. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012080.pub2>.

Braden B, Lembcke B, Kuker W, Caspary WF. <sup>13</sup>C-breath tests: Current state of the art and future directions. *Digestive and Liver Disease.* 2007; 39: 795–805.

Braden B. Methods and functions: Breath tests. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* 2009; 23: 337–352.

Brito BB, Silva FAF, Soares AS, Pereira VA, Santos MLC, Sampaio MM, Neves PHM, Melo FF. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. *World J Gastroenterol.* 2019; 25(37): 5578–5589.

Burkitt MD, Duckworth CA, Williams JM, Pritchard DM. *Helicobacter pylori*-induced gastric pathology: insights from in vivo and ex vivo models. *Disease Models & Mechanisms.* 2017; 10:89-104.

Burucoa C, Axon A. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2017. <https://doi.org/10.1111/hel.12403>.

Carvalho MA, Machado NC, Ortolan EVP, Rodrigues MAM. Upper Gastrointestinal Histopathological Findings in Children and Adolescents With Nonulcer Dyspepsia With *Helicobacter pylori* Infection. *JPGN* 2012; 55: 523–529

Coelho LGV, Marinho JR, Genta R, Ribeiro LT, Passos MCF, Zaterka S, Assumpção PP, Barbosa AJA, Barbuti R, Braga LL, Breyer H, Carvalhaes A, Chinzon D, Cury M, Domingues G, Jorge JL, Maguilnik I, Marinho FP, Moraes Filho JP, Parente JML, Paula-e-Silva CM, Pedrazzoli Júnior J, Ramos AFP, Seidler H, Spinelli JN, Zir JV. IV th Brazilian Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection. *Arquivos de Gastroenterologia.* 2018; <http://doi.org/10.1590/S0004-2803.201800000-20>

Correa Silva RGS, Machado NC, Carvalho MA, Rodrigues MAM. *Helicobacter pylori* infection is high in paediatric nonulcer dyspepsia but not associated with specific gastrointestinal symptoms. *Acta Paediatrica.* 2016; 105:228-231.

De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, Plummer M. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol.* 2012; 13(6): 607–615.

Dzierżanowska-Fangrat K, Lehours P, Mégraud F, Dzierżanowska D. Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter.* 2006; 11: 6-13.

El-Serag HB, Kao JY, Kanwal F, Gilger M, LoVecchio F, Moss SF, Crowe S, Elfant A, Haas T, Hapke RJ, Graham DY. Houston Consensus Conference on Testing for *Helicobacter pylori* Infection in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.03.013>.

Fagan-Garcia K, Geary J, Chang HJ, McAlpine L, Walker E, Colquhoun A, van Zanten SV, Girgis S, Archie B, Hanley B, Corriveau A, Morse J, Munday R, Goodman KJ. Burden of disease from *Helicobacter pylori* infection in western Canadian Arctic communities. *BMC Public Health.* 2019; 19:730.

Fischbach W, Malfertheiner P. *Helicobacter Pylori* Infection. *Dtsch Arztebl Int.* 2018; 115(25): 429–436.

Garza-González E, Pérez-Pérez GI, Maldonado-Garza HJ, Bosques-Padilla FJ. A review of *Helicobacter pylori* diagnosis, treatment, and methods to detect eradication. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(6): 1438–1449.

Guyen MA, Ertas IE, Coskun A, Ciragil P. Serologic and stool antigen assay of *Helicobacter pylori* infection in hyperemesis gravidarum: Which test is useful during early pregnancy? *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* 2011; 50(1): 37–41.

Hasosah M. Accuracy of invasive and noninvasive methods of *Helicobacter pylori* infection diagnosis in Saudi children. *Saudi J Gastroenterol.* 2019; 25(2): 126–131.

Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, Malfertheiner P, Graham DY, Wong VWS, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG, Ng SC. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2017; 153(2):420-429.

Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, Leon-Barua R, Bazzoli F, van der Merwe S, Coelho LGV, Fock M, Fedail S, Cohen H, Malfertheiner P, Vakil N, Hamid S, Goh KL, Wong

BCY, Krabshuis J, Le Mair A. Helicobacter pylori in developing countries, World Gastroenterology Organization Global Guideline. J Gastrointest Liver Dis. 2011; 20(3): 299-304.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo demográfico. 2010. Acessado em 06/05/2021; <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sp/botucatu/pesquisa/37/0>.

Jessurun J. Helicobacter pylori: an evolutionary perspective. Histopathology. 2021. <https://doi.org/10.1111/his.14245>.

Jones NL, Koletzko S, Goodman K, Bontems P, Cadranel S, Casswall T, Czinn S, Gold BD, Guarner J, Elitsur Y, Homan M, Kalach N, Kori M, Madrazo A, Megraud F, Papadopoulou A, Rowland M. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of Helicobacter pylori in Children and Adolescents (Update 2016). JPGN. 2017; 64: 991–1003.

Kalach N, Bontems P, Raymond J. Helicobacter pylori infection in children. Helicobacter. 2017. <https://doi.org/10.1111/hel.12414>.

Ladeira MSP, Salvadori DMF, Rodrigues MAM. Biopathology of Helicobacter pylori. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial. 2003; 39: 335–42.

Leja M, Grinberga-Derica I, Bilgiler C, Steininger C. Review: Epidemiology of Helicobacter pylori infection. Helicobacter. 2019. <https://doi.org/10.1111/hel.12635>.

Liu H, Su W, Li S, Du W, Ma X, Jin Y, Li K, Chen H. Eradication of Helicobacter pylori infection might improve clinical status of patients with Parkinson's disease, especially on bradykinesia. Clinical Neurology and Neurosurgery. 2017; 160: 101–4.

Malfertheiner P. Diagnostic methods for H. pylori infection: Choices, opportunities and pitfalls. UEG Journal. 2015; 3(5) 429–431.

Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Rugge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM. Management of Helicobacter pylori infection the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut. 2016; 66(1):6-30.

Marshall BJ, Warren JR. Unidentified Curved Bacilli in the Stomach of Patients With Gastritis and Peptic Ulceration. *The Lancet*. 1984; 323(8390): 1311-1315.

Mezmale L, Coelho LG, Bordin D, Leja M. Review: Epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2020. <https://doi.org/10.1111/hel.12734>.

Mendoza E, Duque X, Franco JIH, Maldonado ER, Morán S, Martínez G, Rodríguez AS, Martínez H. Association between Active *H. pylori* Infection and Iron Deficiency Assessed by Serum Hepcidin Levels in School-Age Children. *Nutrients*. 2019. <https://doi.org/10.3390/nu11092141>.

Miranda ACP, Machado RS, Silva EMK, Kawakami E. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection among children of low socioeconomic level in São Paulo. *Sao Paulo Med J*. 2010; 128(4):187-9.

Nejati S, Karkhahb A, Darvishd H, Validie M, Ebrahimpourf S, Nouri HR. Influence of *Helicobacter pylori* virulence factors CagA and VacA on pathogenesis of gastrointestinal disorders. *Microbial Pathogenesis*. 2018; 117: 43–48.

Nobel Prize 2005. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2021. Acessado em 26/03/2021; <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2005/summary/>.

Nomura AMY, Pérez-Pérez GI, Lee J, Stemmermann G, Blaser MJ. Relation between *Helicobacter pylori* cagA status and risk of peptic ulcer disease. *Am J Epidemiol*. 2002. <https://doi.org/10.1093/aje/155.11.1054>.

Queiroz DM, Carneiro JG, Braga-Neto MB, Fialho ABC, Gonçalves MHB, Rocha GA, Rocha AMC, Braga LLB. Natural History of *Helicobacter pylori* Infection in Childhood: Eight-Year Follow-Up Cohort Study in an Urban Community in Northeast of Brazil. *Helicobacter*. 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2011.00894.x>.

Ricci C, Holton J, Vaira D. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: Invasive and non-invasive tests. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2007; 21(2): 299-313.

Rodrigues MF, Guerra MR, Alvarenga AVR, Souza DZO, Costa RAVS, Cupolilo SMN. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer precursor lesions: prevalence

and associated factors in a reference laboratory in Southeastern Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-2803.201900000-84>.

Sabbagh P, Javanian M, Koppolu V, Vasigala VR, Ebrahimpour S. Helicobacter pylori infection in children: an overview of diagnostic methods. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2019. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03502-5>

Sachs G, Scott DR. Helicobacter pylori: eradication or preservation. *F1000 Med Rep*. 2012; 4:7.

Scida S, Russo M, Miraglia C, Leandro G, Franzoni L, Meschi T, De' Angelis GL, Di Mario F. Relationship between Helicobacter pylori infection and GERD. *Acta Biomed*. 2018; 89: 40-43.

Serra MAAO, Lima VP, Santos CAAS, Araújo MFM. Helicobacter Pylori cagA+ Genotype is Associated With Consumption of Untreated Drinking Water in North-Eastern Brazil. *Biological Research For Nursing*. 2020. <https://doi.org/10.1177/1099800420941254>.

Sugano K, Tack J, Kuipers E, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015; 64:1353–1367.

Sukri A, Hanafiah A, Zin NM, Kosai NR. Epidemiology and role of Helicobacter pylori virulence factors in gastric cancer carcinogenesis. *APMIS*. 2020; 128:150–16.

Torres BZ, Lucero Y, Lagomarcino AJ, Orellana-Manzano A, George S, Torres JP, O'Ryan M. Review: Prevalence and dynamics of Helicobacter pylori infection during childhood. *Helicobacter*. 2017. <https://doi.org/10.1111/hel.12399>.

Toscano EP, Madeira FF, Dutra-Rulli MP, Gonçalves LOM, Proença MA, Borghi VS, Cadamuro ACT, Mazzale GW, Acayaba R, Silva AE. Epidemiological and Clinical-Pathological Aspects of Helicobacter pylori Infection in Brazilian Children and Adults. *Gastroent Res Pract*. 2018; 2018: 8.

Wang F, Meng W, Wang B, Qiao L. Helicobacter pylori-induced gastric inflammation and gastric cancer. *Cancer Letters*. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.08.016>.

Wang YK, Kuo FC, Liu CJ, Wu MC, Shih HY, Wang SSW, Wu JW, Kuo CH, Huang YK, Wu DC. Diagnosis of Helicobacter pylori infection: Current options and developments. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(40): 11221-11235.

Yu Y, Cai J, Song Z, Wang J, Wu L. Association of Helicobacter pylori infection with metabolic syndrome in aged Chinese females. *Experimental and therapeutic medicine*. 2019; 17: 4403-4408.

Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, Miller WH, Alizadeh-Navaei R, Shokri-Shirvani J, Derakhshan MH. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of Helicobacter pylori infection. *AP&T*. 2018. <https://doi.org/10.1111/apt.14561>.

Zhang Y, Du T, Chen X, Yu X, Tu L, Zhang C. Association between Helicobacter pylori infection and overweight or obesity in a Chinese population. *J Infect Dev Ctries*. 2015; 9: 945-953.

Zheng Y, Liu M, Shu H, Chen Z, Liu G, Zhang Y. Relationship between oral problems and Helicobacter pylori infection. *Archives of Oral Biology*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2014.05.020>.

## Capítulo II

### Artigo

**Prevalence of *Helicobacter pylori* infection  
in a community sample of asymptomatic  
children from Southeastern Brazil**



## 1. Introduction

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection is one of the most prevalent in the global population (1, 2). Frequency varies between developed and developing countries, such that the prevalence of infection is high in Latin American and Caribbean countries (63.4%), in contrast to Japan (39.9%) and the USA (25.4%) (3-6). Infection begins in childhood and persists throughout the lifetime of the host (7-9). It is associated with several diseases of the gastrointestinal tract, such as gastritis, gastric and duodenal peptic ulcer, gastric cancer and lymphoma (10).

*H. pylori* is a mobile, gram negative, essentially extracellular bacterium that does not invade the gastric mucosa (10-12). However, this bacterium interacts with the epithelial cells lining the gastric mucosa through its virulence factors; the cytotoxin associated with gene A (Cag A), the main virulence factor, which acts as a highly immunogenic antigen (10, 13, 14).

The screening and diagnosis of *H. pylori* infection may be performed by non-invasive and invasive tests (15). The most widely used non-invasive tests include the urea breath test (UBT), serology and stool antigen tests. They are the choice for screening large number of people. Invasive tests include upper gastrointestinal endoscopy and biopsy followed by histology or rapid urease test or polymerase chain reaction (PCR). These tests have excellent sensitivity and specificity and are considered as reference standards for the diagnosis of *H. pylori* infection (15). Invasive tests are usually indicated to investigate organic disease in symptomatic patients.

The prevalence of *H. pylori* infection is decreasing worldwide, but is still high in developing countries (16, 17). In Brazil, epidemiological studies have shown that the

rates of *H. pylori* infection vary widely across different regions; for example, the highest rates have been reported in North and Northeastern regions (up to 90%), in contrast to lower prevalence in southeastern region (less than 36%) (18-20).

We have previously observed 52% of *H. pylori* infection in children and adolescents with chronic non ulcer dyspepsia at southeastern Brazil (21, 22). This prompted us to investigate the prevalence of *H. pylori* infection in asymptomatic children from the same community. Therefore, we analyzed the prevalence of *H. pylori* infection in a community sample of Brazilian asymptomatic children at the southeastern region, using the urea breath test. Socio demographic data and previous records of gastrointestinal symptoms of the study population were assessed to investigate risk factors for the infection.

## **2. Material and methods**

### *Subjects and study design*

This cross-sectional prospective study was conducted on children from a public school at Botucatu city, São Paulo, southeastern Brazil (Figure 1). The school is located in a strategic point of the city, between the neighborhoods and the downtown area. The school is frequented by students from many places of Botucatu, including those from the rural zone. The study occurred from October 2019 to February 2020, before the COVID-19 pandemic.

The children analyzed were aged between 5 and 13 years old. They were from the community of the same geographical area as those from a previous study with symptomatic children who looked for medical care (21, 22). Exclusion criteria were therapy with antibiotics or antisecretory drugs in the preceding 4 weeks. A written informed consent was obtained from the parents or guardians before the study. After

agreement to participate, a detailed questionnaire was administered to the parents to obtain information regarding socio demographic factors, environmental conditions and general information about family and child previous upper gastrointestinal symptoms. Information about parent's educational level, family income, number of households, number of kids in the house, child sharing bed, was included in the standardized socioeconomic questionnaire.

*H. pylori* infection was evaluated by the urea breath test (UBT), which indicates active infection. The UBT identifies the presence of *H. pylori* from the enrichment of breath  $^{13}\text{CO}_2$ . It was applied to the children in the school, before the recess, when the children had a fasting time for approximately 2 hours, by the same researcher (one of the authors). A basal breath sample was collected, then the children received a solution containing  $^{13}\text{C}$ -labelled urea ( $^{13}\text{C}$ -urea): 50 mg for children  $\leq 30$  kg and 75 mg for children  $> 30$ kg dissolved in 80 mL water (23). After 15 minutes, the final breath sample was collected. The breath samples were collected in duplicate and analyzed with an Automated Breath  $^{13}\text{C}$  Analyzer Isotope Ratio Mass Spectrometer (ABCA-IRMS) (SerCon-Cheshire, UK) at the Stable Isotope Center, at the São Paulo State University (UNESP). The difference between the values of isotopic enrichment  $\delta$  (‰) for carbon ( $\delta^{13}\text{C}$ ) obtained in the final breath sample and the basal breath sample was considered as delta over baseline (DOB) and it was used to identify the presence of *H. pylori* infection. When  $\text{DOB} \geq 4\text{‰}$  the child was considered infected by *H. pylori* (23, 24).

The study was approved by the Research Ethics Committee (CAAE 25856119.7.0000.5411) from Botucatu School of Medicine (FMB) at UNESP.

### *Statistical analysis*

The data were analyzed by the statistical software R, version 4.0.3 (public domain). The difference between infected and non-infected regarding to each one of the variables was analyzed by the Pearson's Chi-squared and the Fisher's exact test. The significance level was considered for p-value < 0.05.

### **3. Results**

The study sample consisted of 161 asymptomatic children (80 males and 81 females). The age range was 5-13 years, mean age  $7.8 \pm 1.7$  years. *H. pylori* infection was identified in 33/161 children (20.5%), being 15/80 females (18.7%) and 18/81 males (22.2%). The majority of cases 17/33 (51.5%) were registered between 5 and 7 years. In the following age periods, 8 to 9 years and 10 to 13 years there were 8/33 (24,2%) cases in each period (Table 1 and Figure 2).

The characteristics of the studied population and their relationship with *H. pylori* infection are shown in Table 1. Half of the children analyzed were male and most (45.3%) were between 5 to 7 years. The majority of children 111/157 (70.7%) had two or less siblings and sharing bed was reported in 36/160 (22.5%) children. The number of households higher than 5 was reported in 59/160 (36.9%) cases. The majority of parents 108/160 (67.1%) had completed high school degree (Figure 3). Parent's low educational level (only primary school) was recorded in 22/160 (13.8%) children and the only case of parent's absence to access of school education had *H. pylori* infection. Family income between 1 and 2 salaries was recorded in 69/151 (45.7%) cases (1 salary was R\$ 1,048.00, approximately U\$ 260.00 in 2020) as shown in Figure 4. Almost all families had access to treated piped water at home

(156/160 or 97.5%). Only 4 families were served by underground water well and none of the children from them presented *H. pylori* infection.

The results of the socio demographic, economic and sanitary conditions did not differ between children infected and non-infected with *H. pylori*, as shown in Table 1.

Previous records of upper gastrointestinal symptoms were registered in 49/161 (30.4%) children. From these children with at least one of the symptoms listed in the questionnaire, 13/49 (26.5%) presented *H. pylori* infection. The majority of children with previous records of gastrointestinal symptoms, 36/49 (73.5%), did not have *H. pylori* infection. The frequency of prior gastrointestinal symptoms in children with *H. pylori* infection was 39.4% (13/33) and 28.1% (36/128) in the non-infected group ( $p > 0,05$ ).

The most common previous symptoms in children with *H. pylori* infection were: nausea (30.8%), epigastric pain (23.1%), vomiting (23.1%), postprandial fullness (23.1%), anorexia (23.1%) and nocturnal pain (23.1%). In the non-infected children, the most common symptoms were nausea (27.8%), postprandial fullness (19.4%), anorexia (19.4%) and epigastric pain (16.7%).

Family history of gastric diseases, like gastritis and peptic ulcer was investigated in the study population. Gastritis was reported in 69/142 (48.6%) cases. 15/30 children (50%) with *H. pylori* infection and 54/112 non-infected children (48,2%) had family history of gastritis ( $p > 0,05$ ). Peptic ulcer was reported in 33/145 (22.8%) cases. 10/31 children (32.3%) with *H. pylori* infection and 23/114 non-infected children (20,2%) had family history of peptic ulcer ( $p > 0,05$ ).

#### 4. Discussion

The purpose of this study was to investigate the prevalence of *H. pylori* infection in a community sample of asymptomatic children from a small city, at countryside of São Paulo State, southeastern Brazil. This investigation was performed due to a previous finding of 52% *H. pylori* infection in children and adolescents with chronic non ulcer dyspepsia, who underwent upper gastrointestinal endoscopy and biopsy in a reference medical center to investigate organic disease (21, 22).

In this study we have found 20.5% *H. pylori* infection among 161 asymptomatic children from the community. This is significantly lower than the rate of 52% *H. pylori* infection previously recorded in symptomatic children (mean age  $9.8 \pm 2.8$  years) from the same region who looked for medical care (21, 22).

A recent systematic review and meta-analysis on the prevalence of *H. pylori* infection in Latin America and Caribbean reported 48.3% *H. pylori* infection in children and adolescents (25). Similar rates have been registered in this age group in Brazilian studies from São Paulo (23, 26, 27). Prevalence rates higher than 40% have been reported in asymptomatic children up to 6 years from northeastern regions (28-29). In these studies, low socioeconomic status and poor hygienic conditions were the main risk factors for *H. pylori* infection.

The 20.5% rate of *H. pylori* infection identified in the present study is similar to the prevalence values recorded in developed countries, such as 22.1% in Denmark, 24.6% in Australia and 25.4% in USA (4, 5, 30). Our results are lower than the 32.6% global prevalence of *H. pylori* infection in children, reported by Zamani et al 2018. According to these authors, the rate of *H. pylori* infection can be considered as an

additional benchmark for the socioeconomic and health status of a region or a country.

In the present study, parent's low educational level was recorded in only 23/160 (14.3%) children and in 4/33 children (12.1%) with *H. pylori* infection, indicating a good educational background of the study population (Figure 3). Interestingly, the only case of parent's absence to access of school education, the child had *H. pylori* infection, which is in agreement with studies that have shown family low educational level as a risk factor for *H. pylori* infection (5, 31).

Also, we did not find differences on family income, number of households, number of kids or sharing bed, between children infected and non-infected with *H. pylori*. The similarity between the two groups of children may be explained by particular conditions of Botucatu city, which is located in the most developed region of Brazil. This city has one of the highest human development index (HDI) of the country (0.8), similar to the HDI reference values of developed countries (32, 33). These findings document the adequate socioeconomic and hygiene conditions of the study population and highlight the relevance of socioeconomic status and family education level on the protection against *H. pylori* infection (5, 31).

In this study, previous report of gastrointestinal symptoms was observed in 49/161 children (30.4%) and from these 13/33 (39.4%) presented *H. pylori* infection. The majority of children with previous records of gastrointestinal symptoms, which are very common in infancy did not have *H. pylori* infection. These findings are in agreement with previous studies which did not find relationship between gastrointestinal symptoms and *H. pylori* infection (22, 34, 35).

Family history of gastric diseases, like gastritis and peptic ulcer was commonly reported in the study population. Mother or father's gastritis was reported in 15/30 children (50%) with *H. pylori* infection and peptic ulcer disease in 10/31 children (32.3%) infected with *H. pylori*. These findings highlight the importance of the process of transmission from one human to another as the main route for acquisition and transmission of *H. pylori* infection (36).

It should be pointed out that this study evaluated a small sample of the community children from Botucatu and it was restricted to only one convenience sample of children from a public school, due to the pandemic COVID-19 lockdown. However, this shortcoming does not impair the relevance of the results, since they provide useful information about the epidemiology of *H. pylori* infection in children from the community at southeastern Brazil.

One of the strengths of our study was the use of the urea breath test (UBT) as the diagnostic tool for *H. pylori* infection. This method has been considered the gold standard among non-invasive tests to identify the presence or absence of *H. pylori* infection (16, 37). It is an accurate tool to identify active *H. pylori* infection in clinical settings where endoscopy is not necessary to verify the presence of organic lesions (23, 37). The urea breath test uses a non-radioactive carbon isotope for the detection of urease activity produced by *H. pylori* in the gastric content. It identifies enrichment of breath ( $^{13}\text{CO}_2$ ) if *H. pylori* is present in the gastric content of the host. This method has shown 96.8% sensitivity and 93.2% specificity among Brazilian children (23) and is recommended for screening large number of people, especially children (37). Although simple and safe, the urea breath test requires expensive equipment, such as a mass spectrometer or infrared spectrometer which are not available in many places, especially in developing countries (23).



In conclusion, the prevalence of *H. pylori* infection in asymptomatic children from a public school at southeastern Brazil is lower than the recorded in symptomatic children from the same region who looked for medical care. The values of *H. pylori* infection registered in this asymptomatic children are also lower than those reported in other Brazilian areas, and similar to the prevalence of *H. pylori* infection observed in developed countries.

## 5. References

1. Graham DY. History of Helicobacter pylori, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. World J Gastroenterol. 2014;20(18):5191-5204, <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i18.5191>.
2. Sabbagh P, Javanian M, Koppolu V, Vasigala VR, Ebrahimpour S. Helicobacter pylori infection in children: an overview of diagnostic methods. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2019;38:1035–1045, <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03502-5>.
3. Mentis A, Lehours P, Mégraud F. Epidemiology and Diagnosis of Helicobacter pylori infection. Helicobacter. 2015;20:1-7, <https://doi.org/10.1111/hel.12250>.
4. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology. 2017;153(2):420-429, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022>.
5. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, Miller WH, Alizadeh-Navaei R, Shokri-Shirvani J, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of Helicobacter pylori infection. AP&T. 2018;47(7): 868-876, <https://doi.org/10.1111/apt.14561>.
6. Jessurum J. Helicobacter pylori: an evolutionary perspective. Histopathology. 2021;78:39–47, <https://doi.org/10.1111/his.14245>.
7. Malaty HM. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2007;21:205–14, <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2006.10.005>.
8. Queiroz DM, Carneiro JG, Braga-Neto MB, Fialho ABC, Gonçalves MHB, Rocha GA, et al. Natural History of Helicobacter pylori Infection in Childhood: Eight-Year Follow-Up Cohort Study in an Urban Community in Northeast of

- Brazil. *Helicobacter*. 2012;17:23–29, <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2011.00894.x>.
9. Calvet X, Lázaro MJR, Lehours P, Mégraud F. Diagnosis and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2013;18:5-11, <https://doi.org/10.1111/hel.12071>.
  10. Kao CY, Sheu BS, Wu JJ. *Helicobacter pylori* infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. *Biomed J*. 2016;39(1):14-23, <https://doi.org/10.1016/j.bj.2015.06.002>.
  11. Ladeira MSP, Salvadori DMF, Rodrigues MAM. Biopathology of *Helicobacter pylori*. *J Bras Patol Med Lab*. 2003;39(4):335-42, <https://doi.org/10.1590/S1676-24442003000400011>.
  12. Blaser MJ, Atherton J. *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. *J Clin Invest*. 2004;113:321–333, <https://doi.org/10.1172/JCI20925>.
  13. Peek RM, Miller GG, Tham KT, Perez-Perez GI, Zhao X, Atherton JC, et al. Heightened inflammatory response and cytokine expression to *cagA* *Helicobacter pylori* strains. *Laboratory Investigation* 1995; 73:760–770.
  14. Queiroz DM, Mendes EN, Carvalho AST, Rocha GA, Oliveira AMR, Soares TF, et al. Factors associated with *Helicobacter pylori* infection by a *cagA*-positive strain in children. *J Infect Dis*. 2000;181(2):626-30, <https://doi.org/10.1086/315262>.
  15. Ricci C, Holton J, Vaira D. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: Invasive and non-invasive tests. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21(2):299-313, <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2006.11.002>.
  16. Coelho LGV, Marinho JR, Genta R, Ribeiro LT, Passos MCF, Zaterka S, et al. IV th Brazilian Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection. *Arq Gastroenterol*. 2018;55(2):97-121, <http://doi.org/10.1590/S0004-2803.201800000-20>.
  17. Leja M, Grinberga-Derica I, Bilgilier C, Steininger C. Review: Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2019; 24(Suppl. 1):e12635, <https://doi.org/10.1111/hel.12635>.
  18. Basílio ILD, Catão MFC, Carvalho JDS, Freire-Neto FP, Ferreira LC, Jerônimo SMB. Risk factors of *Helicobacter pylori* infection in an urban community in Northeast Brazil and the relationship between the infection and gastric

- diseases. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2018;51(2):183-189, <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0412-2016>.
19. Toscano EP, et al. Epidemiological and Clinical-Pathological Aspects of *Helicobacter pylori* Infection in Brazilian Children and Adults. *Gastroent Res Pract.* 2018;2018:8, <https://doi.org/10.1155/2018/8454125>.
20. Rodrigues MF, Guerra MR, Alvarenga AVR, Souza DZO, Costa RAVS, Cupolilo SMN. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer precursor lesions: prevalence and associated factors in a reference laboratory in Southeastern Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2019;56(4):419-424, <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-2803.201900000-84>.
21. Carvalho MA, Machado NC, Ortolan EVP, Rodrigues MAM. Upper Gastrointestinal Histopathological Findings in Children and Adolescents With Nonulcer Dyspepsia With *Helicobacter pylori* Infection. *JPGN.* 2012;55:523–529, <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182618136>.
22. Correa Silva RGS, Machado NC, Carvalho MA, Rodrigues MAM. *Helicobacter pylori* infection is high in paediatric nonulcer dyspepsia but not associated with specific gastrointestinal symptoms. *Acta Paediatrica.* 2016;105:228-231, <https://doi.org/10.1111/apa.13347>.
23. Kawakami E, Machado RS, Reber M, Patrício F. <sup>13</sup>C-Urea Breath Test With Infrared Spectroscopy for Diagnosing *Helicobacter pylori* Infection in Children and Adolescents. *JPGN.* 2002;35:39–43, <http://dx.doi.org/10.1097/01.MPG.0000016484.73596.DC>.
24. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection – a critical review. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20:1001–1017, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.02203.x>.
25. Curado MP, de Oliveira MM, de Araujo FM. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Latin America and the Caribbean populations: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol.* 2019;60:141-148, <https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.04.003>.
26. Miranda ACP, Machado RS, Silva EMK, Kawakami E. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection among children of low socioeconomic level in São Paulo. *Sao Paulo Med J.* 2010;128(4):187-9, <https://doi.org/10.1590/S1516-31802010000400002>.

27. Araf LN, Pereira CAB, Machado RS, Raguza D, Kawakami E. Helicobacter pylori and Iron-deficiency Anemia in Adolescents in Brazil. *JPGN*. 2010;51:477–480, <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181d40cd7>.
28. Rodrigues MN, Queiroz DMM, Rodrigues RT, Rocha AMC, Luz CRL, Braga LLBC. Prevalence of Helicobacter pylori infection in Fortaleza, Northeastern Brazil. *Rev Saúde Pública*. 2005; 39(5):847–849, <https://doi.org/10.1590/S0034-89102005000500022>.
29. Braga ABC, Fialho AMN, Rodrigues MN, Queiroz DMM, Rocha AMC, Braga LLBC. Helicobacter pylori Colonization Among Children up to 6 Years: Results of a Community-based Study from Northeastern Brazil. *J Trop Pediatr*. 2007;53(6):393-397, <https://doi.org/10.1093/tropej/fmm051>.
30. Mezmale L, Coelho LG, Bordin D, Leja M. Review: Epidemiology of Helicobacter pylori. *Helicobacter*. 2020;25(Suppl.1):e12734, <https://doi.org/10.1111/hel.12734>.
31. Bastos J, Peleteiro B, Barros R, Alves L, Severo M, Pina MF, et al. Sociodemographic determinants of prevalence and incidence of Helicobacter pylori infection in Portuguese adults. *Helicobacter*. 2013; 18(6):413-422, <https://doi.org/10.1111/hel.12061>.
32. IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), Censo Demográfico 2010, <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sp/botucatu/pesquisa/37/30255>.
33. UNDP (United Nations Development Programme). Human Development Report 2020. New York, accessed 24 July 2021, <<http://report.hdr.undp.org>>.
34. Kalach N, Mention K, Guimber D, Michaud L, Spyckerelle C, Gottrand F. Helicobacter pylori infection is not associated with specific symptoms in nonulcer-dyspeptic children. *Pediatrics*. 2005;115(1):17–21, <https://doi.org/10.1542/peds.2004-0131>.
35. Spee LA, Madderom MB, Pijpers M, van Leeuwen Y, Berger MY. Association between Helicobacter pylori and gastrointestinal symptoms in children. *Pediatrics*. 2010;125(3):651-669, <https://doi.org/10.1542/peds.2010-0941>.
36. Zaman C, Osaki T, Furuta Y, Hojo F, Yonezawa H, Konno M, et al. Enhanced infectivity of strains of Helicobacter pylori isolated from children compared with parental strains. *J Med Microbiol*. 2019; 68(4):633-641, <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000918>.

37. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007;56(6):772–781, <https://doi.org/10.1136/gut.2006.101634>.

## 6. Table and Figures

**Table 1.** Socio demographic characteristics of the study sample in accordance to *H. pylori* infection

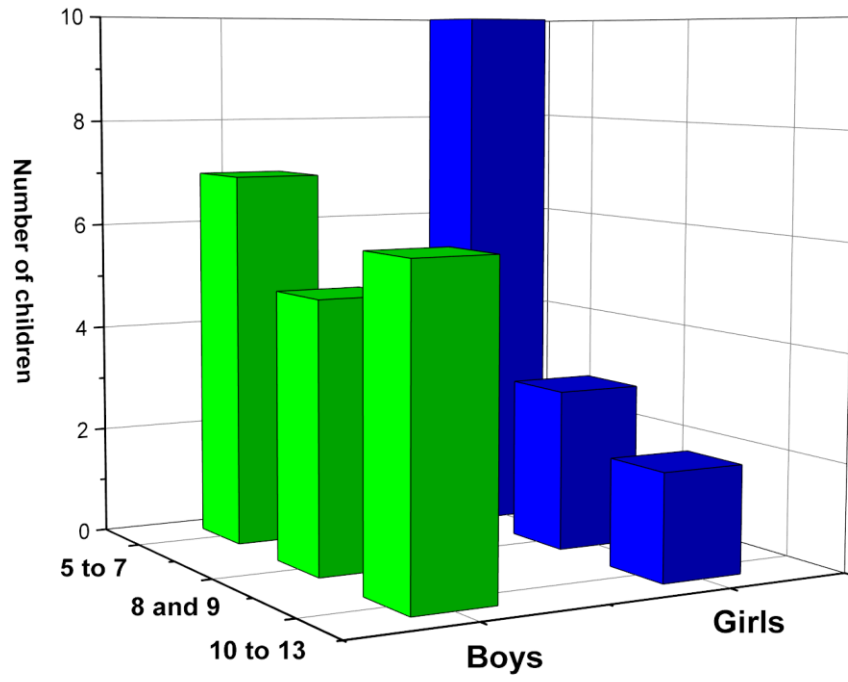
Characteristic	Hp positive n=33 (%)	Hp negative n=128 (%)	Total n=161 (%)	<i>P</i> -value
<b>Gender</b>				
Male	18 (54.5)	63 (49.2)	81 (50.3)	0.697 <sup>a</sup>
Female	15 (45.5)	65 (50.8)	80 (49.7)	
<b>Age (years)</b>				
5 to 7	17 (51.5)	56 (43.8)	73 (45.3)	0.355 <sup>b</sup>
8 and 9	8 (24.2)	48 (37.5)	56 (34.8)	
10 to 13	8 (24.2)	24 (18.7)	32 (19.9)	
<b>First born</b>				
Yes	11 (33.3)	42 (33.6)	53 (33.5)	0.977 <sup>b</sup>
No	22 (66.7)	83 (66.4)	105 (66.5)	
<b>Siblings</b>				
≤ 2	22 (68.8)	89 (71.2)	111 (70.7)	0.829 <sup>a</sup>
> 2	10 (31.3)	36 (28.8)	46 (29.3)	
<b>Sharing bed</b>				
Yes	7 (21.2)	29 (22.8)	36 (22.5)	0.842 <sup>b</sup>
No	26 (78.8)	98 (77.2)	124 (77.5)	
<b>Nº rooms</b>				
≤ 2	22 (71.0)	91 (72.2)	113 (72.0)	0.889 <sup>b</sup>
> 2	9 (29.0)	35 (27.8)	44 (28.0)	
<b>Nº households</b>				
≤ 4	22 (66.7)	79 (62.2)	101 (63.1)	0.690 <sup>a</sup>
> 4	11 (33.3)	48 (37.8)	59 (36.9)	
<b>Nº kids</b>				
≤ 2	21 (67.7)	86 (71.7)	107 (70.9)	0.663 <sup>a</sup>
> 2	10 (32.3)	34 (28.3)	44 (29.1)	
<b>Water supply</b>				
Treated piped water	33 (100)	123 (96.9)	156 (97.5)	0.302 <sup>b</sup>
Underground well	0 (0)	4 (3.1)	4 (2.5)	
<b>Family education</b>				
None	1 (3.0)	0 (0)	1 (0.6)	0.585 <sup>b</sup>
Fundamental	3 (9.1)	19 (15.0)	22 (13.8)	
High school	22 (66.7)	86 (67.7)	108 (67.5)	
College	7 (21.2)	22 (17.3)	29 (18.1)	
<b>Family income (salary/month) *</b>				
≤ 1	7 (23.3)	24 (19.8)	31 (20.5)	0.497 <sup>b</sup>
1-2	11 (36.7)	58 (47.9)	69 (45.7)	
2-3	9 (30.0)	23 (19.0)	32 (21.2)	
> 3	3 (10.0)	16 (13.2)	19 (12.6)	

\* 1 salary = R\$ 1,048.00 (approximate U\$ 260.00) in 2020 February;

<sup>a</sup> From Fisher's exact test; <sup>b</sup> From Pearson's chi-square test.

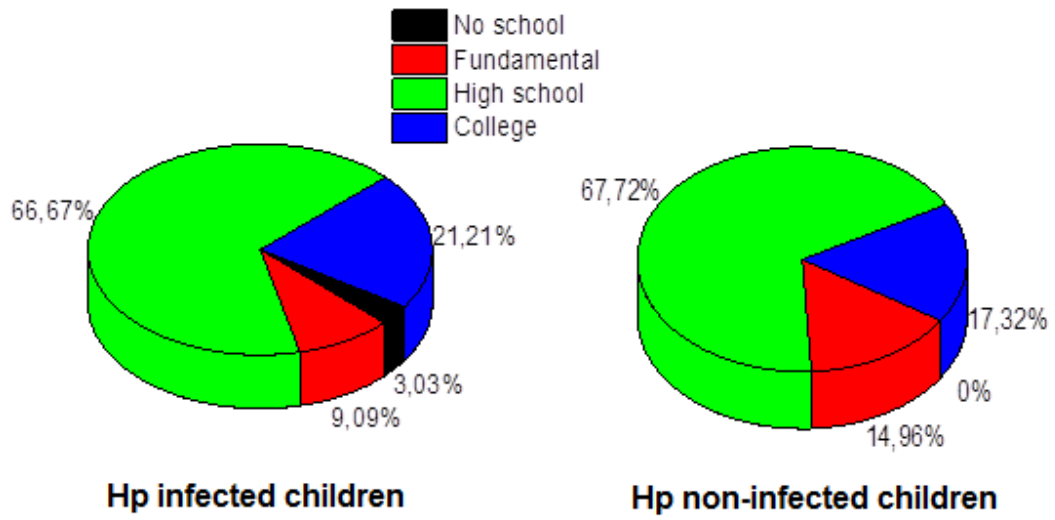


**Figure 1.** Botucatu city location in the South America. The city has 148.130 inhabitants (2020) and 0.8 human development index. Adapted from: Map Data© 2021 Google, INEGI.

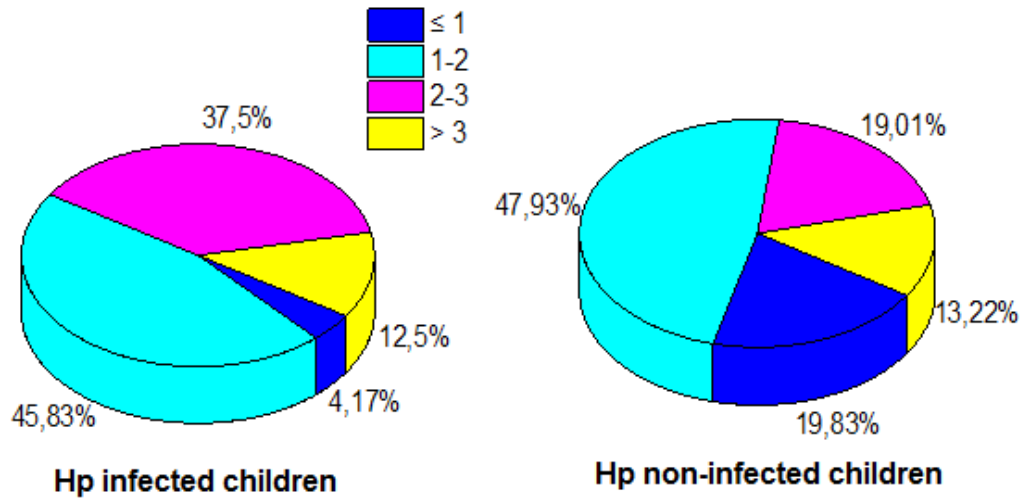


**Figure 2.** *H. pylori* infection in accordance to gender and three age groups (years)





**Figure 3.** Parent's educational level in children infected and non-infected with *H. pylori*



**Figure 4.** Family income (salary\*/month) in children infected and non-infected with *H. pylori*

\* 1 salary = R\$ 1048,00 (approximate U\$ 260,00) in 2020 February

## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Prevalência de infecção por *Helicobacter pylori* em crianças assintomáticas de Botucatu pelo teste respiratório da ureia com carbono 13

**Pesquisador:** ANA BEATRIZ MARQUES CARLOS

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 25856119.7.0000.5411

**Instituição Proponente:** Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

**Patrocinador Principal:** CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLÓGICO-CNPQ

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.744.608

#### **Apresentação do Projeto:**

A infecção por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) é uma das principais causas de doenças gastrointestinais, e acomete mais da metade da população mundial. Sua prevalência é maior em países em desenvolvimento e a infecção é adquirida na infância. O diagnóstico da infecção pode ser realizado através de métodos invasivos e não invasivos. O teste respiratório com ureia marcada com carbono 13 (13C-UBT) é um método não invasivo, com baixo custo, seguro, eficiente e fácil de ser aplicado. Tantas vantagens possibilitam o uso do 13C-UBT em estudos epidemiológicos para rastreamento da infecção pelo *H. pylori* nas populações. Estudos epidemiológicos mostram diferenças na incidência da infecção pelo *H. pylori* em relação às diferentes condições socioeconômicas e à idade dos indivíduos dispépticos analisados.

Uma vez infectado, o indivíduo pode permanecer a vida toda hospedando o *H. pylori*, a menos que trate. Após diagnóstico da infecção, o tratamento para erradicação é realizado com antibióticos e inibidores de bomba de prótons (IBP), e é indicado para pacientes com sintomas dispépticos (Coelho et al, 2018).

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo

Investigar a prevalência da infecção por *H. pylori* em crianças em idade escolar, assintomáticas da

**Endereço:** Chácara Butignolli, s/n

**Bairro:** Rubião Junior

**UF:** SP

**Município:** BOTUCATU

**CEP:** 18.618-970

**Telefone:** (14)3880-1609

**E-mail:** cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 3.744.608

região de Botucatu/SP, através do teste respiratório 13C-Urea breath test ( 13C-UBT).

#### Metodologia:

Serão analisadas 100 crianças assintomáticas entre 5 e 10 anos de idade procedentes de uma escola pública e uma escola particular da cidade de Botucatu/SP. O questionário será aplicado com informações sociodemográficas: idade, gênero, renda familiar, número de pessoas que vivem na casa, número de quartos, número de pessoas que dividem cama, fonte de água potável, nível educacional dos responsáveis, uso de antibióticos ou Inibidor de Bomba de Protons durante o último mês antecedente ao estudo, queixa de dor abdominal crônica, episódio de diarreia, vômito, histórico de gastrite, úlcera, cirurgia gastrointestinal e H. pylori.

Tamanho amostral: 100

Critério de seleção (inclusão e exclusão) estão bem definidos

Aplicação do teste respiratório com ureia marcada no carbono 13 (13C-UBT)

Duas amostras de sopro serão coletadas inicialmente em tubos de vidro de 12 mL, com ajuda de canudo descartável. A seguir, as crianças receberão uma solução contendo 13C-ureia dissolvida em 50 mL de água. Após 15 minutos da ingestão da solução, serão coletadas duas novas amostras de sopro.

As amostras serão enviadas para o Centro de Isótopos Estáveis “Prof. Dr. Carlos Ducatti” - Instituto de Biociências da UNESP/campus Botucatu, para serem analisadas por método de espectrometria de massa de razão isotópica com o Automated Breath 13C Analyser – Isotope Ratio Mass Spectrometry (ABCA-IRMS)

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos: mínimos. – mínimos como o constrangimento na coleta de dados sociodemográficos e o desconforto da coleta do sopro

Benefícios: Conhecer o padrão de infecção por *Helicobacter pylori* e os fatores de risco relacionados a população infantil de Botucatu. Além disso, há o benefício de apresentar a metodologia proposta para diagnóstico e erradicação da infecção por *Helicobacter pylori* como possibilidade de implementação no município.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de pesquisa bastante relevante e muito bem elaborada. Não haverá armazenamento de amostras. O pesquisador informa que haverá um custo de R\$ 36000,00. Haverá financiamento do CnPQ.

**Endereço:** Chácara Butignolli , s/n

**Bairro:** Rubião Junior

**CEP:** 18.618-970

**UF:** SP

**Município:** BOTUCATU

**Telefone:** (14)3880-1609

**E-mail:** cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 3.744.608

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Documentação adequada, foram apresentados todos os termos obrigatórios (folha de rosto, anuência da instituição onde será executado o estudo – Secretaria da Educação, projeto na integra).

TCLE adequado e em forma de convite, de acordo com a Resolução n. 466/2012.

Cronograma adequado.

**Recomendações:**

não há

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Após análise em REUNIÃO ORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVADO o projeto de pesquisa apresentado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO ORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 02/12/2019, o Projeto de Pesquisa encontra-se APROVADO.

O Projeto de Pesquisa deverá ser iniciado após aprovação do CEP.

Ao final da execução da Pesquisa, o Pesquisador deverá enviar o Relatório Final de Atividades, na forma de Notificação, via Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1406789.pdf	11/11/2019 13:14:07		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AnuenciaEscolaParticular.jpeg	11/11/2019 13:13:02	ANA BEATRIZ MARQUES CARLOS	Aceito
Declaração de	DeclarSecretariaEdu.pdf	27/08/2019	ANA BEATRIZ	Aceito

**Endereço:** Chácara Butignolli , s/n  
**Bairro:** Rubião Junior **CEP:** 18.618-970  
**UF:** SP **Município:** BOTUCATU  
**Telefone:** (14)3880-1609 **E-mail:** cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 3.744.608

Instituição e Infraestrutura	DeclarSecretariaEdu.pdf	09:56:04	MARQUES CARLOS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AnuenciaSIPE.pdf	09/08/2019 15:14:17	ANA BEATRIZ MARQUES CARLOS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	09/08/2019 11:39:30	ANA BEATRIZ MARQUES CARLOS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjMestradoCEP.pdf	06/08/2019 11:03:52	ANA BEATRIZ MARQUES CARLOS	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	06/08/2019 11:00:36	ANA BEATRIZ MARQUES CARLOS	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BOTUCATU, 04 de Dezembro de 2019

---

**Assinado por:  
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA  
(Coordenador(a))**

**Endereço:** Chácara Butignolli , s/n

**Bairro:** Rubião Junior

**CEP:** 18.618-970

**UF:** SP

**Município:** BOTUCATU

**Telefone:** (14)3880-1609

**E-mail:** cep@fmb.unesp.br