

**Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Medicina - Campus de Botucatu**

Renato Guilherme Silveira Corrêa Silva

**Dor abdominal crônica, dispepsia não ulcerosa e
infecção pelo *Helicobacter pylori* em crianças e
adolescentes.**

**Orientadora: Prof^a. Tit. Maria Aparecida
Marchesan Rodrigues**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre.

**Botucatu-SP
2014**

A meus pais, irmãos e esposa, por tamanho afeto.

A meus mestres, pela dedicação e confiança.

Sumário

Sumário

Capítulo I

Revisão da literatura

1. Dor abdominal crônica (DAC) em crianças e adolescentes	2
1.1. Definição	2
1.2. Prevalência	2
1.3. Fatores sociodemográficos	3
1.4. Classificação.....	4
1.5. Diagnóstico e tratamento.....	6
2. Dispepsia	7
3. <i>Helicobacter pylori</i>	8
3.1. Introdução.....	8
3.2. Agente.....	9
3.3. Prevalência.....	9
3.4. Patogenia.....	10
3.5. Diagnóstico.....	10
3.6. Relação infecção por <i>Helicobacter pylori</i> e sintomas.....	13
4. Considerações.....	15
5. Objetivos	17
6. Referências Bibliográficas.....	19

Capítulo II

Article

Resumo	28
Abstract	29
Introduction	31
Materials and Methods	34
<i>Design and subjects</i>	34
<i>Procedures</i>	34
<i>Statistical analysis</i>	37
Results	40
Discussion	43
References	47
Tables and appendix	53

Revisão da Literatura

Dor abdominal crônica, dispepsia não ulcerosa e infecção pelo *Helicobacter pylori* em crianças e adolescentes.

1. Dor abdominal crônica em crianças e adolescentes:

1.1. Definição:

A dor abdominal crônica (DAC) na definição clássica de Apley e Naish (1) compreende os critérios de pelo menos 3 episódios de dor abdominal, em um período mínimo de 3 meses, com intensidade o suficiente para interferir nas atividades diárias da criança e que tenham ocorrido no último ano. O critério de Apley é referência na literatura médica para definir DAC na criança, sendo utilizado em vários estudos (2–7). No entanto, na prática clínica a dor que excede 1 a 2 meses de duração é considerada dor crônica, podendo ser intermitente ou contínua, funcional ou orgânica (8). A DAC é frequente na faixa etária pediátrica, está associada a elevado custo econômico para o sistema de saúde e redução substancial na qualidade de vida (8). Sua etiologia é multifatorial, sendo o estilo de vida e hábitos, o temperamento ou tipos de respostas aprendidas, o meio e eventos críticos, além de predisposição, disfunção ou doença somática, fatores que convergem para criar o sintoma dor abdominal e modular sua severidade e impacto clínico (9).

A DAC constitui um desafio para o médico, pois a queixa crônica traz grande insegurança aos familiares, impacto na qualidade de vida do paciente e preocupação em descartar alguma doença subjacente, apesar de na maioria das vezes o fator etiológico ser de natureza benigna (8).

1.2. Prevalência:

A DAC é um sintoma comum em crianças e adolescentes. Sua prevalência exata não é conhecida, porém compreende 2 a 4 % de todas as

consultas pediátricas (10). Chitkara e cols. (11), em revisão sistemática encontraram prevalência de crianças com DAC de 0,3 a 19% com média de 8,4%, sendo de 0,3 a 8% quando considerados apenas estudos epidemiológicos com as maiores amostras. Quanto á incidência de DAC por idade, Hotopf e cols. (12) avaliaram um grupo de crianças e os resultados não diferiram quanto á idade (20% aos 7 anos, 19% aos 11 anos e 17% aos 15 anos). Já Apley e Naish (1) descreveram dois picos de incidência de DAC por idade: um em crianças abaixo dos 5 anos e outro em crianças entre 8 e 10 anos. Outros estudos também evidenciam um padrão bimodal de incidência entre 4 e 6 anos e na pré-adolescência (13–15). Perquin e cols. (15) em um grupo de crianças de várias faixas etárias (0–3, 4–7, 8–11, 12–15 e 16–18 anos) encontraram predominância do gênero feminino em crianças mais velhas (maiores de 8 anos), mas não nas mais novas, sugerindo influência do gênero feminino próximo à adolescência. Chitkara e cols. (11) encontraram maior prevalência de DAC em crianças e adolescentes do gênero feminino, numa proporção de feminino : masculino de 1,4:1.

1.3. Fatores sociodemográficos:

DAC também parece estar relacionada á baixa condição socioeconômica (13,14); no estudo de Alfvén (13) DAC foi duas vezes mais frequente em crianças provenientes de áreas pobres, sendo a maior proporção de DAC em filhos de imigrantes (34%) comparado a população nativa (18%). Estudos que avaliaram a relação entre o ambiente familiar e DAC, demonstraram que crianças que conviviam apenas com um dos pais, ou quando um dos pais tinha queixas gastrointestinais, apresentavam DAC com maior frequência (4). Crianças com DAC estão mais propensas as doenças psiquiátricas quando adultos, existindo associação positiva entre DAC na infância e depressão na fase adulta. Outra relação apontada é de ansiedade materna e DAC (12,16).

Quanto à persistência do sintoma DAC, Perquin e cols. (15) em estudo prospectivo, analisaram crianças com DAC durante 2 anos, destes 25%

apresentavam dor abdominal após 3 meses, 21% após 1 ano e 22% após 2 anos, demonstrando persistência do sintoma no período observado. Resultados similares foram relatados por outros autores como Borge e cols. (17) e Bode e cols. (4).

A DAC pode estar associada com dor em outros locais, fora do sistema digestório e segundo Chitkara e cols. (11) 25% das crianças com DAC apresentam cefaléia, lombalgia e dor em membros, particularmente aqueles em que um dos pais apresente um desses sintomas. Não há evidências de que a associação com dor de origem extra-intestinal possa discriminar entre DAC de origem orgânica e funcional (10).

1.4. Classificação:

A DAC pode ser classificada em funcional e orgânica. É caracterizada como orgânica quando há evidências demonstráveis de condições patológicas anatômicas, inflamatórias, infecciosas, metabólicas ou neoplásicas, e em funcional quando tais condições não estão implicadas. A dor funcional estaria relacionada a uma reatividade anormal do trato gastrointestinal a estímulos fisiológicos, tais como refeições e distensão intestinal, assim como estímulos dolorosos ou psicológicos (8). Na maior parte dos casos a DAC é funcional, entretanto é de importância fundamental identificar qual paciente tem doença orgânica. Na prática clínica diária a presença de sinais de alerta tais como perda de peso, desaceleração do crescimento, vômitos persistentes, diarreia crônica, dor persistente no quadrante superior direito ou esquerdo, febre inexplicada, historia familiar de doença inflamatória intestinal, sangue oculto nas fezes e exame físico alterado podem auxiliar o médico a identificar quais pacientes devem ser submetidos a investigação mais detalhada (8). O paciente com DAC funcional apresenta padrões de sintomas que em 1999 foram classificados segundo os Critérios de Roma II (18), e em 2006 foram reclassificados e definidos como os Critérios de Roma III, categorizando a DAC funcional em Dispepsia funcional, Síndrome do intestino irritável, Migrânea abdominal, Dor abdominal funcional da infância e Síndrome da dor abdominal

da infância (19). As definições dos subtipos de DAC funcional são apresentadas abaixo:

Dispepsia funcional:

- Dor abdominal acima do umbigo,
- Sem relação com a evacuação,
- Sem evidências de doença orgânica,
- Ocorrência pelo menos uma vez por semana nos últimos dois meses.

Síndrome do intestino irritável:

- Desconforto abdominal associado a dois dos seguintes fatores em pelo menos 25% do tempo:
 - Alívio com a defecação,
 - Início associado com mudança de consistência das fezes,
 - Início associado com mudança da frequência das evacuações,
- Sem doença orgânica,
- Ocorrência pelo menos uma vez por semana nos últimos dois meses.

Migrânea abdominal:

- Episódios paroxísticos de dor abdominal aguda e intensa, com duração de uma hora ou mais,
- Paciente assintomático entre as crises por semanas a meses,
- Interferência da dor com as atividades normais,
- Associação da dor com dois ou mais dos seguintes sintomas:
 - Anorexia
 - Náusea
 - Vômitos
 - Cefaléia
 - Fotofobia
 - Palidez

- Sem evidências de doença orgânica,
- Ocorrência dos critérios acima duas ou mais vezes por ano.

Dor abdominal funcional da infância:

- Dor abdominal esporádica ou contínua,
- Não preenche critérios para outra DAC funcional,
- Sem doença orgânica,
- Ocorrência pelo menos uma vez por semana nos últimos dois meses.

Síndrome da dor abdominal funcional da infância:

- Critérios similares aos da dor abdominal da infância, associados a:
 - Perda ou quebra de rotina (evento crítico marcante),
 - Cefaléia, dor em membros ou distúrbio do sono,
- Ocorrência pelo menos uma vez por semana nos últimos dois meses.

1.5. Diagnóstico e tratamento:

O diagnóstico e o tratamento da DAC em crianças permanecem como um desafio, pois a ausência de um marcador biológico confiável e válido representa grande obstáculo ao progresso da investigação clínica (8). A abordagem inicial da criança implica em cuidadosa avaliação dos dados demográficos, clínicos e em exame físico meticuloso na primeira consulta. De maneira organizada, sequencial e cumulativa e avaliando os sinais de alerta (ou sinais “vermelhos”) de possível doença orgânica. Habitualmente, uma boa anamnese, associada ao exame físico normal e exames de triagem normais (hemograma, PCR, urina rotina, urocultura, sangue oculto nas fezes, parasitológico de fezes, radiografia simples de abdome), permitem esclarecer a etiologia da DAC. Outras vezes, quando os indícios de doença orgânica são fortes, tornam-se necessários exames mais complexos. Dentre os subtipos de

DAC, a dispepsia apresenta maiores dificuldades quanto ao diagnóstico diferencial entre dispepsia funcional e orgânica.

2. Dispepsia:

Em crianças a DAC pode apresentar-se como síndrome dispéptica, caracterizada por sintomas abdominais inespecíficos, contínuos ou intermitentes, geralmente associados à alimentação, relacionados a distúrbios do trato digestivo proximal e de duração superior a 2 meses (20). Os sintomas compreendem: náuseas, vômitos, saciedade precoce, dor epigástrica pós-prandial, dor retroesternal, distensão abdominal, baixo ganho de peso e anorexia. Portanto, em uma abordagem baseada somente na história clínica e exame físico do paciente, torna-se difícil discernir dispepsia orgânica da funcional. Assim, Chelimsky e Czinn (21) elaboraram um índice de sinais e sintomas visando objetivar o diagnóstico da DAC no padrão dispepsia orgânica. Os critérios sugestivos de dispepsia orgânica em crianças compreendem: 2 critérios maiores, 1 maior e 2 menores ou 4 critérios menores.

Critérios maiores

- Vômitos crônicos recorrentes (pelo menos 3 vezes por mês)
- Epigastralgia.

Critérios menores

- Náusea crônica
- Saciedade precoce
- Anorexia, perda de peso
- Precordialgia

- Eructações excessivas
- Regurgitação
- Dor abdominal periumbilical
- História familiar de úlcera, dispepsia ou síndrome do intestino irritável

Em crianças, a dispepsia pode ocorrer em doenças orgânicas tais como: Esofagite, Gastroenteropatia Eosinofílica, Doença de Crohn, Doenças Hepática, Doença Biliar, Pancreatite, Intolerância à Lactose e Parasitose Intestinal.

Dentre as causas de dispepsia orgânica na infância e adolescência, a infecção pelo *Helicobacter pylori* destaca-se em nosso meio por sua alta prevalência (22,23). A infecção por *Helicobacter pylori* está associada a processo inflamatório na mucosa gástrica e pode se expressar do ponto de vista clínico com maior frequência como dispepsia não ulcerosa (24).

3. *Helicobacter pylori*:

3.1. Introdução:

A descoberta do *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) por Warren e Marshall em 1983 mudou a visão de doença mediada por acidez gástrica, abrindo campo para a pesquisa da patogênese da gastrite (25). A descoberta da gastrite causada por *H. pylori* foi considerada a mais importante do último século na gastroenterologia (26) e concedeu a Warren e Marshall o prêmio Nobel de Medicina em 2005. A infecção por *H. pylori* persiste ao longo da vida, porém apenas alguns pacientes apresentam manifestações associadas (27) como gastrite, úlcera péptica e menos frequentemente câncer gástrico (28). A aquisição do *H. pylori* se dá pelas vias oral-oral, gástrica-oral e fecal-oral, sendo o homem o principal reservatório conhecido (27,29); ocorre

principalmente na infância, sendo a aquisição rara entre adultos (28), mais precocemente em países em desenvolvimento. São fatores de risco para infecção por *H. pylori*, o baixo nível socioeconômico e um dos pais infectado (30). Outro fator de risco descrito é o de aglomeração familiar (27), que pode ser avaliado conforme o número de coabitantes por cômodo, sendo classificado como alto quando maior que 1 (4,31).

3.2. Agente:

O *H. pylori* é uma bactéria Gram negativa, espiralada, curvilínea, microaerofílica, produtora de urease, que reside principalmente dentro da camada de muco na superfície da mucosa gástrica humana (32). A bactéria penetra através da camada viscosa de muco e multiplica-se no espaço próximo à superfície das células epiteliais, sem invasão tecidual.

O *H.pylori* possui estruturas e fatores de virulência que o permite colonizar o estômago; a enzima urease tampona a acidez gástrica através da degradação de uréia em amônia e bicarbonato, o flagelo permite ao *H. pylori* atravessar a barreira mucosa para se localizar próximo á camada epitelial menos ácida (27,29). A expressão de proteínas de membrana externa permitem ao *H. pylori* maior adesividade, modulação imunológica e maior densidade bacteriana. São exemplos de fatores de virulência os genes CagA, VacA, DupA, OipA e BabA, que podem ser preditores de desfechos mais graves (27,29).

3.3. Prevalência:

O *H. pylori* é um dos patógenos mais comuns entre humanos, afeta aproximadamente 50% da população mundial (30). Em crianças a prevalência geralmente não ultrapassa 10% em países desenvolvidos, enquanto em países

em desenvolvimento pode atingir até 75-80% (30). Em locais de alto risco a maioria das crianças já está infectada antes dos 5 anos de idade (33).

Estudos populacionais revelam prevalência geral entre 9,4% a 56,6% com média de 28%. Em áreas de alta prevalência 15,8% a 56,6%, média de 37% e de baixa prevalência de 9,4% a 28,9% com média de 16,1% (7). Um fenômeno observado nos últimos anos é a queda da incidência da infecção por *H. pylori* em crianças, em áreas com alta prevalência, como o Brasil (34).

3.4. Patogenia:

Há três possibilidades de evolução da gastrite associada ao *H. pylori*. A primeira é a resolução espontânea, sendo descrita como de ocorrência rara (35), a segunda a evolução para gastrite crônica predominante antral (36,37), na qual os indivíduos infectados mantêm secreção ácida normal ou elevada (38), e são predispostos à úlcera duodenal. A terceira, a evolução para atrofia gástrica, também denominada gastrite atrófica multifocal, caracterizando-se por gastrite predominante no corpo ou pangastrite associada à perda de glândulas da mucosa gástrica e consequente hipocloridria, que favorece o desenvolvimento de úlcera gástrica e adenocarcinoma gástrico (29,38,39).

A maioria dos indivíduos infectados permanecerá livre de sintomas (30); apenas pequena minoria apresentar-se-á com doença ulcerosa péptica (risco de 15%) (40), e uma proporção ainda menor desenvolverá neoplasias gástricas, incluindo linfoma e adenocarcinoma (risco de 0.1%) (41).

3.5. Diagnóstico:

As diretrizes de pesquisa da infecção por *H. pylori* em crianças são contraditórias; desde não haver necessidade de testar *H. pylori* em crianças com sintomas gastrointestinais (42), não testar *H. pylori* em crianças com DAC (43), até avaliar todas as crianças com sintomas no trato gastrointestinal alto

(44). Vários exames para detectar o *H. pylori* estão disponíveis e compreendem testes invasivos e não invasivos. Testes invasivos necessitam de amostras da mucosa gástrica e incluem: teste da urease, histopatologia, cultura, PCR e FISH. Testes não invasivos compreendem testes para detecção de antígenos do *H. pylori* nas fezes, anticorpos no soro, urina e saliva e o teste respiratório com a uréia marcada com Carbono 13 (24).

Para definir o diagnóstico de infecção pelo *H. pylori* são necessários pelo menos dois testes concordantes, preferencialmente dois dos seguintes testes invasivos: histopatologia, teste da urease ou cultura. Da mesma forma, a definição da ausência de infecção por *H. pylori* ocorre se pelo menos dois de três testes invasivos são negativos. Entretanto, os custos da investigação e da erradicação da bactéria mostraram-se altos para países em desenvolvimento, especialmente se considerarmos a alta prevalência de infecção por *H. pylori* nestas populações (45). Assim, identificar pacientes dispépticos a partir de fatores preditivos torna-se estratégia relevante para pacientes do sistema público de saúde.

A Sorologia para *H. pylori*, um teste não invasivo, é baseada na detecção de anticorpos IgG anti-*H. pylori* no soro. Este método tem sido muito utilizado na triagem de pacientes com sintomas dispépticos (28) principalmente se em uso de inibidor de secreção ácida ou antibioticoterapia (46). Inicialmente ocorre aumento de IgM e posteriormente aumento persistente de IgG e IgA em pacientes portadores de infecção pelo *H. pylori*. Entretanto a dosagem de IgG não fornece dados sobre atividade da infecção, mantendo-se positiva por muitos meses ou até anos após sua resolução (24). Estudos revelam sensibilidade de 54 a 94% e especificidade de 59 a 97% (28). A sensibilidade é menor quanto mais jovem for o paciente (47). Assim, o mais recente consenso de investigação e tratamento da infecção pelo *H. pylori* em crianças da NASPGHAN (Sociedade Norte-americana de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição pediátrica) e ESPGHAN (Sociedade Européia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição pediátrica) afirma que a sorologia para *H. pylori* não é um teste confiável para diagnóstico de infecção em crianças (24). A detecção de antígenos fecais tem sido realizada através de método imunoenzimático, utilizando anticorpos monoclonais anti-*H. pylori*. Por sua facilidade, pode

substituir a realização do teste da Uréia marcada em crianças no controle de cura pós-tratamento (24). O teste respiratório da uréia marcada consiste em oferecer um marcador (uréia com C13 marcado) em um meio ácido ao paciente com suspeita de infecção pelo *H. pylori*. A uréia é metabolizada em amônia e bicarbonato (com C marcado) que se difunde no sangue e o CO² marcado é expirado e detectado por espectrômetro de massa. É um exame de alta sensibilidade, especificidade e sua principal indicação é para controle de cura pós-tratamento (30).

Quanto aos métodos invasivos de diagnóstico, o consenso pediátrico norte-americano e europeu (24) indica a Endoscopia Digestiva Alta (EDA) com biópsias gástricas (1 biópsia na região do antro gástrico à 2 cm do piloro para o teste rápido de urease e 2 biópsias para estudo histopatológico, uma no antro gástrico e outra no corpo-fundo) para o diagnóstico adequado da infecção pelo *H. pylori* (21,24,42). Deve-se ter o cuidado de suspender o uso de antibióticos um mês antes e de bloqueadores da secreção ácida pelo menos 15 dias antes da realização da EDA, a fim de não haver interferência nos resultados dos testes da Urease e Cultura. O tratamento com antibióticos e bloqueadores de secreção ácida diminui a população bacteriana, reduzindo a sensibilidade dos exames.

A EDA pode revelar nodularidade antral, doença ulcerosa péptica, gástrica ou duodenal que são sugestivos de infecção pelo *H. pylori* (48). Em estudo multicêntrico europeu com 1233 crianças sintomáticas e infecção por *H. pylori*, foi encontrada doença ulcerosa péptica em menos de 5% das crianças menores de 12 anos e 10% dos adolescentes (49).

O teste rápido da Urease consiste em meio líquido contendo uréia e fenol vermelho (solução de Christensen) que se torna róseo se o pH sobe acima de 6. Esta reação de metacromasia ocorre quando a amostra de biópsia contendo *H. pylori* metaboliza a uréia do líquido em amônia e bicarbonato pela urease do organismo, gerando um acréscimo de pH e mudando a cor da solução de amarelo para rosa, caracterizando o teste como positivo. É um exame com alta sensibilidade e especificidade, estando em torno dos 98%.

O exame histopatológico possibilita detectar a presença do *H. pylori* assim como suas repercussões, além de classificar a gastrite pelo sistema de Sydney (50). Para diagnóstico da gastrite por *H. pylori* são utilizadas colorações Hematoxilina-Eosina, Giemsa, além da imunohistoquímica. A cultura do *H. pylori* tem alta especificidade, porém é um exame de difícil execução sendo principalmente indicado para estudar o perfil de sensibilidade à resposta antimicrobiana.

3.6. Relação infecção por *Helicobacter pylori* e Sintomas:

A infecção por *H. pylori* em crianças é frequentemente assintomática e na ausência de doença ulcerosa péptica não se associa com sintomas gastrointestinais específicos (51,52). Entretanto há crescente interesse em investigar a possibilidade de infecção por *H. pylori* em crianças com DAC. A infecção por *H. pylori* induz colonização gástrica e gastrite crônica ativa, que pode persistir ao longo da vida ou mais raramente apresentar resolução espontânea (47). Se a gastrite por *H. pylori* se expressa com sintomas, tais como náuseas ou dor abdominal na ausência de doença ulcerosa péptica, este é ainda um tópico em debate (24). Assim, desde a descoberta do *Helicobacter pylori* por Warren e Marshall em 1983, pesquisadores tem buscado a possível associação entre infecção pelo *H. pylori* e sintomas gastrointestinais. Entretanto a DAC é comum na infância e múltiplos fatores podem influenciar a expressão do sintoma dor. Assim até os dias atuais tem sido difícil provar a real contribuição da infecção por *H. pylori*, como fator etiológico de DAC. Estudos realizados nos anos 90 por Macarthur e cols. (53) e metanálise realizada por Macarthur (2) baseados em 45 estudos, concluíram que a infecção pelo *H. pylori* não está associada a DAC. Desta forma, os resultados destes estudos não recomendam investigação de rotina para *H. pylori* em crianças que apresentam sintomas de dor abdominal crônica, baseado nos Critérios de Apley.

Bode e cols. (4) em estudo caso controle com 1221 crianças utilizando análise de regressão logística, não identificaram relação causal entre infecção

por *H. pylori* e dor abdominal. Tindberg e cols. (54) em estudo similar desenvolvido na Suécia também não observaram correlação entre dor abdominal e infecção por *H. pylori*. Por outro lado, estudos que afirmam haver relação entre DAC e *H. pylori* incluíram crianças com doença ulcerosa, situação reconhecidamente associada a DAC. Nijevitch e cols.(5), avaliaram 225 crianças dispépticas submetidas á EDA e identificaram 182 crianças com infecção por *H. pylori* (80%) sendo 36 com doença ulcerosa péptica (20% dos *H. pylori* positivo). Este estudo identificou relação positiva com dor abdominal noturna, dor abdominal aliviada com a refeição e antecedente familiar de úlcera péptica. Das e cols. (55) afirmam haver uma correlação positiva entre infecção por *H. pylori* e DAC em populações com alta prevalência de infecção por *H. pylori*.

Estudos que consideram o tratamento da infecção por *H. pylori* em pacientes sintomáticos para avaliar relação com sintomas (55–57) afirmam haver melhora de sintomas com a erradicação do *H. pylori*. Entretanto Ashorn e cols. (58), ao longo de 52 semanas de acompanhamento, em estudo duplo-cego, randomizado, com placebo controlado, não encontraram associação entre a resolução da infecção e melhora de sintomas.

Considerando as limitações dos estudos publicados, Spee e cols. (7) em recente revisão sistemática incluindo publicações de 1966 até 2009, com 38 estudos (23 caso-controle, 14 transversais e 1 coorte prospectivo), avaliaram a associação entre infecção pelo *H. pylori* e sintomas gastrointestinais. Não observaram associação entre dor abdominal recorrente segundo os critérios de Apley e infecção pelo *H. pylori*. Entretanto este estudo identificou associação com dor abdominal inespecífica, ou seja, as que não preenchem os critérios de Apley, sugerindo associação entre infecção por *H. pylori* e dor abdominal com menos de 3 meses de duração. Assim, os autores propõem que esta nova definição poderá ser útil em estudos futuros. Outro aspecto apontado por Spee e cols. é uma possível associação entre epigastralgia e infecção por *H. pylori*, porém apenas em âmbito hospitalar, não se confirmando em estudos populacionais ou de atendimento primário.

Em resumo, não há evidências adequadas para a relação causal entre infecção gástrica pelo *H. pylori* e sintomas gastrointestinais na ausência de úlcera. Assim, dois métodos de abordagem entre a infecção pelo *H. pylori* e sintomas gastrointestinais poderiam ser considerados. O primeiro avaliaria a relação entre a infecção e dor abdominal crônica, e o segundo mais especificamente, abordaria crianças e adolescentes com dor epigástrica e sintomas de dispepsia.

Portanto, em crianças e adolescentes com Síndrome Dispéptica e sinais de alerta para doença de possível origem orgânica, a investigação inicial deve ser baseada em sintomas clínicos e exame físico. Posteriormente poderão ser submetidas a exames invasivos para investigação de doença orgânica subjacente (56). Assim, torna-se importante investigar quais seriam os sinais e sintomas que poderiam sugerir a possibilidade de infecção por *H. pylori* e direcionar a investigação para exames mais invasivos como a EDA.

Optamos por investigar a seguinte hipótese: a análise de características clínicas detalhadas em crianças com dor abdominal crônica e dispepsia não ulcerosa pode auxiliar na identificação de crianças e adolescentes com infecção por *H. pylori*.

4. Considerando:

- A alta prevalência de crianças com Dor Abdominal Crônica (DAC)
- O papel indefinido das manifestações clínicas na infecção pelo *Helicobacter pylori* ou da extensão da inflamação em crianças e adolescentes
- A existência em nosso serviço de casuística de crianças e adolescentes com DAC e dispepsia submetidas á abordagem padronizada de atendimento em ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica.

Objetivos

5- Objetivos:

Avaliar, em crianças e adolescentes com dispepsia não ulcerosa associada à infecção pelo *Helicobacter pylori*:

1. Se variáveis sociodemográficas associam-se com o desfecho infecção pelo *Helicobacter pylori*.

2. Se a infecção pelo *Helicobacter pylori* aumenta a chance de sintomas dispépticos.

3. Se as características demográficas e clínicas da gastrite antral e pangastrite estão relacionadas à extensão da inflamação.

Referências Bibliográficas

6- Referências:

1. Apley J, Naish N. Recurrent abdominal pains: a field survey of 1,000 school children. *Arch Dis Child*. 1958 Apr;33(168):165–70.
2. Macarthur C, Saunders N, Feldman W, Ipp M, Winders-Lee P, Roberts S, et al. *Helicobacter pylori* and childhood recurrent abdominal pain: community based case-control study. *BMJ*. 1999;319(7213):822.
3. Lynch T, Lynch P. *Helicobacter pylori* infection: not associated with recurrent abdominal pain in children. *Br J Gen Pract*. 2000;50(456):578.
4. Bode G, Brenner H, Adler G, Rothenbacher D. Recurrent abdominal pain in children. *J Psychosom Res*. 2003 May;54(5):417–21.
5. Nijevitch AA, Shcherbakov PL. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal symptoms in school children in Russia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19(5):490–6.
6. Yang Y-J, Sheu B-S, Lee S-C, Wu J-J. Short-term recurrent abdominal pain related to *Helicobacter pylori* infection in children. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20(3):395–400.
7. Spee LAA, Madderom MB, Pijpers M, van Leeuwen Y, Berger MY. Association Between *Helicobacter pylori* and Gastrointestinal Symptoms in Children. *Pediatrics*. 2010 Feb 15;125(3):e651–e669.
8. Di Lorenzo C, Colletti RB, Lehmann HP, Boyle JT, Gerson WT, Hyams JS, et al. Chronic Abdominal Pain in Children: A Clinical Report of the American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition: American Academy of Pediatrics Subcommittee on Chronic Abdominal Pain and NASPGHAN Committee on Abdominal Pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40(3):245–8.

9. Levine MD, Rappaport LA. Recurrent abdominal pain in school children: the loneliness of the long-distance physician. *Pediatr Clin North Am*. 1984 Oct;31(5):969–91.
10. Di Lorenzo C, Colletti RB, Lehmann HP, Boyle JT, Gerson WT, Hyams JS, et al. Chronic abdominal pain in children: a technical report of the American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition: AAP Subcommittee and NASPGHAN Committee on Chronic Abdominal Pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40(3):249–61.
11. Chitkara DK, Rawat DJ, Talley NJ. The Epidemiology of Childhood Recurrent Abdominal Pain in Western Countries: A Systematic Review. *Am J Gastroenterol*. 2005 Aug;100(8):1868–75.
12. Hotopf M, Carr S, Mayou R, Wadsworth M, Wessely S. Why do children have chronic abdominal pain, and what happens to them when they grow up? Population based cohort study. *BMJ*. 1998 Apr 18;316(7139):1196–200.
13. Alfvén G. One hundred cases of recurrent abdominal pain in children: diagnostic procedures and criteria for a psychosomatic diagnosis. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2003;92(1):43–9.
14. Grøholt E-K, Stigum H, Nordhagen R, Köhler L. Recurrent pain in children, socio-economic factors and accumulation in families. *Eur J Epidemiol*. 2003;18(10):965–75.
15. Perquin CW, Hazebroek-Kampschreur AA, Hunfeld JA, Bohnen AM, van Suijlekom-Smit LW, Passchier J, et al. Pain in children and adolescents: a common experience. *Pain*. 2000 Jul;87(1):51–8.
16. Hyams JS, Burke G, Davis PM, Rzepski B, Andrulonis PA. Abdominal pain and irritable bowel syndrome in adolescents: a community-based study. *J Pediatr*. 1996 Aug;129(2):220–6.

17. Borge AI, Nordhagen R, Moe B, Botten G, Bakketeig LS. Prevalence and persistence of stomach ache and headache among children. Follow-up of a cohort of Norwegian children from 4 to 10 years of age. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 1994 Apr;83(4):433–7.
18. Rasquin-Weber A, Hyman PE, Cucchiara S, Fleisher DR, Hyams JS, Milla PJ, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders. *Gut*. 1999 Sep;45 Suppl 2:II60–68.
19. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology*. 2006 Apr;130(5):1527–37.
20. Barbara L, Camilleri M, Corinaldesi R, Crean GP, Heading RC, Johnson AG, et al. Definition and investigation of dyspepsia. Consensus of an international ad hoc working party. *Dig Dis Sci*. 1989 Aug;34(8):1272–6.
21. Chelimsky G, Czinn SJ. Techniques for the evaluation of dyspepsia in children. *J Clin Gastroenterol*. 2001;33(1):11–3.
22. Araf LN. Estudo da relação entre a infecção por *Helicobacter pylori* e deficiência de ferro em uma população de estudantes de escola pública de São Paulo. [São Paulo]: Universidade Federal de São Paulo; 2001.
23. Ogata SK, Kawakami E, Patrício FR, Pedroso MZ, Santos AM. Evaluation of invasive and non-invasive methods for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in symptomatic children and adolescents. *São Paulo Med J Rev Paul Med*. 2001 Mar;119(2):67–71.
24. Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, Gold B, Rowland M, Cadranel S, et al. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011 May;1.
25. Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease. *The Lancet*. 2009;374(9699):1449–61.

26. Vaz LG, Zaterka S. II Consenso Brasileiro sobre *Helicobacter pylori*. *Arq Gastroenterol*. 2005;42(2):128–32.
27. Shiota S, Suzuki R, Yamaoka Y. The significance of virulence factors in *Helicobacter pylori*: Virulence factors in *H. pylori*. *J Dig Dis*. 2013 Jul;14(7):341–9.
28. Czinn SJ. *Helicobacter pylori* infection: Detection, investigation, and management. *J Pediatr*. 2005 Mar;146(3):S21–S26.
29. Amieva MR, El-Omar EM. Host-Bacterial Interactions in *Helicobacter pylori* Infection. *Gastroenterology*. 2008 Jan;134(1):306–23.
30. Ertem D. Clinical Practice: *Helicobacter pylori* infection in childhood. *Eur J Pediatr*. 2012 Sep 27;172(11):1427–34.
31. McCallion WA, Murray LJ, Bailie AG, Dalzell AM, O'Reilly DP, Bamford KB. *Helicobacter pylori* infection in children: relation with current household living conditions. *Gut*. 1996 Jul;39(1):18–21.
32. Hassall E, Dimmick JE. Unique features of *Helicobacter pylori* disease in children. *Dig Dis Sci*. 1991 Apr;36(4):417–23.
33. Malaty HM, Graham DY, Wattigney WA, Srinivasan SR, Osato M, Berenson GS. Natural history of *Helicobacter pylori* infection in childhood: 12-year follow-up cohort study in a biracial community. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1999 Feb;28(2):279–82.
34. Kawakami E, Machado RS, Ogata SK, Langner M. Decrease in prevalence of *Helicobacter pylori* infection during a 10-year period in Brazilian children. *Arq Gastroenterol*. 2008;45(2):147–51.
35. Ganga-Zandzou PS, Michaud L, Vincent P, Husson MO, Wizla-Derambure N, Delassalle EM, et al. Natural outcome of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic children: a two-year follow-up study. *Pediatrics*. 1999 Aug;104(2 Pt 1):216–21.

36. Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. *Med J Aust*. 1985 Apr 15;142(8):436–9.
37. Sobala GM, Crabtree JE, Dixon MF, Schorah CJ, Taylor JD, Rathbone BJ, et al. Acute *Helicobacter pylori* infection: clinical features, local and systemic immune response, gastric mucosal histology, and gastric juice ascorbic acid concentrations. *Gut*. 1991 Nov;32(11):1415–8.
38. Atherton JC. The pathogenesis of *Helicobacter pylori*-induced gastro-duodenal diseases. *Annu Rev Pathol*. 2006;1:63–96.
39. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012 May;61(5):646–64.
40. Valle J, Kekki M, Sipponen P, Ihamäki T, Siurala M. Long-term course and consequences of *Helicobacter pylori* gastritis. Results of a 32-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol*. 1996 Jun;31(6):546–50.
41. Fennerty MB. Is the only good *H. pylori* a dead *H. pylori*? *Gastroenterology*. 1996 Dec;111(6):1773–4.
42. Drumm B, Koletzko S, Oderda G. *Helicobacter pylori* infection in children: a consensus statement. European Paediatric Task Force on *Helicobacter pylori*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000 Feb;30(2):207–13.
43. Gold BD, Colletti RB, Abbott M, Czinn SJ, Elitsur Y, Hassall E, et al. *Helicobacter pylori* infection in children: recommendations for diagnosis and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000 Nov;31(5):490–7.
44. 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 Jun;56(6):772–81.
45. Santos IS, Boccio J, Santos AS, Valle NCJ, Halal CS, Bachilli MC, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and associated factors among

- adults in Southern Brazil: a population-based cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2005;5:118.
46. Malfertheiner P, Venerito M, Selgrad M. *Helicobacter pylori* infection: selected aspects in clinical management. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013 Nov;29(6):669–75.
 47. Alarcón T, José Martínez-Gómez M, Urruzuno P. *Helicobacter pylori* in Pediatrics. *Helicobacter*. 2013 Sep;18:52–7.
 48. Bahú M da GS, da Silveira TR, Maguilnick I, Ulbrich-Kulczynski J. Endoscopic nodular gastritis: an endoscopic indicator of high-grade bacterial colonization and severe gastritis in children with *Helicobacter pylori*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;36(2):217–22.
 49. Koletzko S, Richy F, Bontems P, Crone J, Kalach N, Monteiro ML, et al. Prospective multicentre study on antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains obtained from children living in Europe. *Gut*. 2006 Dec 1;55(12):1711–6.
 50. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol*. 1996 Oct;20(10):1161–81.
 51. Alarcon T, Martinez MJ, Urruzuno P, Cilleruelo ML, Madruga D, Sebastian M, et al. Prevalence of CagA and VacA antibodies in children with *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer compared to prevalence in pediatric patients with active or nonactive chronic gastritis. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2000;7(5):842–4.
 52. Talley NJ, Hunt RH. What role does *Helicobacter pylori* play in dyspepsia and nonulcer dyspepsia? Arguments for and against *H. pylori* being associated with dyspeptic symptoms. *Gastroenterology*. 1997;113(6):S67–S77.

53. Macarthur C, Saunders N, Feldman W. Helicobacter pylori, gastroduodenal disease, and recurrent abdominal pain in children. *JAMA J Am Med Assoc.* 1995 Mar 1;273(9):729–34.
54. Tindberg Y, Nyrén O, Blennow M, Granström M. Helicobacter pylori infection and abdominal symptoms among Swedish school children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(1):33–8.
55. Das BK, Kakkar S, Dixit VK, Kumar M, Nath G, Mishra OP. Helicobacter pylori infection and recurrent abdominal pain in children. *J Trop Pediatr.* 2003;49(4):250–2.
56. Frank F, Stricker T, Stallmach T, Braegger CP. Helicobacter pylori infection in recurrent abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;31(4):424–7.
57. Özen H, Dinler G, Akyön Y, Koçcak N, Yüce A, Gürakan F. Helicobacter pylori infection and recurrent abdominal pain in Turkish children. *Helicobacter.* 2001;6(3):234–8.
58. Ashorn M, Rägö T, Kokkonen J, Ruuska T, Rautelin H, Karikoski R. Symptomatic response to Helicobacter pylori eradication in children with recurrent abdominal pain: double blind randomized placebo-controlled trial. *J Clin Gastroenterol.* 2004 Sep;38(8):646–50.

Article

**Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Medicina - Campus de Botucatu**

Renato Guilherme Silveira Corrêa Silva

**Chronic non-ulcer dyspepsia in children and
adolescents: lack of association between
Helicobacter pylori infection and specific
gastrointestinal symptoms.**

**Orientadora: Prof^ª.Tit. Maria Aparecida
Marchesan Rodrigues**

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Patologia da
Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP,
como parte dos requisitos para obtenção de título
de Mestre.

Botucatu-SP

2014

Resumo

Objetivo: Investigar através de estudo observacional, se o uso de características clínicas detalhadas de crianças e adolescentes com dor abdominal crônica (DAC) e dispepsia não ulcerosa possa auxiliar na identificação de pacientes infectados pelo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Casuística e Métodos: Foi investigado um total de 721 novos casos consecutivos de crianças e adolescentes com DAC, destes foram incluídos no estudo 240 pacientes com critérios clínicos para dispepsia não ulcerosa e sugestiva de doença orgânica. Os dados foram colhidos utilizando protocolos clínicos, laboratoriais, endoscópicos e histopatológicos padronizados.

Resultados: Foram identificadas 123 crianças infectadas pelo *H. pylori*, sendo 76 com pangastrite (61,7%) e 47 com gastrite antral (38,3%). Crianças com pangastrite apresentaram tempo de evolução da dor maior de 12 meses significativamente mais frequente do que aquelas com gastrite antral ($p < 0,05$). Os sintomas dispépticos não diferiram entre gastrite antral e pangastrite. Foi observada associação positiva entre infecção por *H. pylori* e náusea ($p < 0,05$). O grupo de pacientes não infectados por *H. pylori* apresentou dor retroesternal mais frequentemente do que os pacientes infectados por *H. pylori* ($p < 0,05$). Não houve associação entre as variáveis demográficas e infecção por *H. pylori*.

Conclusões: A prevalência de infecção por *H. pylori* foi alta entre crianças dispépticas, mas pouco associada a sintomas gastrointestinais específicos.

Palavras chave: Crianças, sintomas gastrointestinais, dispepsia não ulcerosa, infecção por *Helicobacter pylori*.

Abstract

Aims: To investigate if the use of refined clinical characteristics of chronic abdominal pain can identify patients for further investigation of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection. An observational study on children and adolescents with chronic non-ulcer dyspepsia was performed to investigate the potential association between specific gastrointestinal symptoms and *H. pylori* infection. The hypothesis was that the use of demographics and clinical data with defined criteria for chronic abdominal pain (CAP) and dyspeptic syndrome, could be of help in identifying patients with *H. pylori* infection.

Methods: A cohort of 721 consecutive new cases of children and adolescents with CAP were investigated. Of them, 240 with clinical criteria for chronic non-ulcer dyspeptic syndrome and suggestive of organic underlying disease were enrolled into the study. Data were collected by using standardized demographic, clinical laboratory, endoscopic and histopathological protocols.

Results: *H. pylori* infection was identified in 123 children (52%), being 76 with pangastritis (61.7%) and 47 with antral gastritis (38.3%). Symptoms duration longer than 12 months was significantly more frequent in children with pangastritis than in those with antral gastritis ($p < 0.05$). Dyspeptic symptoms did not differ between antral predominant and pangastritis. A significant association was observed between nausea and *H. pylori* infection ($p < 0.03$). Retrosternal pain was significantly more frequent in the non-infected group ($p < 0.05$) than in patients with *H. pylori* infection. No association between demographic variables and *H. pylori* infection was found.

Conclusions: The prevalence of *H. pylori* infection was high among children with dyspepsia, but poorly associated with specific gastrointestinal symptoms.

Key words: childhood, gastrointestinal symptoms, non-ulcer dyspepsia, gastritis, *Helicobacter pylori* infection.

Introduction

Introduction

Chronic or recurrent abdominal pain is a common complaint in children and adolescents. In a systematic review of epidemiologic studies, the prevalence of chronic abdominal pain (CAP) varies from 0.3 to 19% (median 8.4) (1,2). In 1958, Apley & Naish defined recurrent abdominal pain of childhood as “at least three bouts of pain, severe enough to affect their activities, over a period of not less than 3 months with attacks continuing in the preceding year” (3). Critiques of this definition have included concerns that it is too general and potentially overlaps with several functional gastrointestinal disorders (4). In 2006, Rome III symptoms based criteria helps clinicians and researchers diagnose and identify children with CAP (5). In addition, Rome III diagnostic criteria recommended that evaluation of CAP be based on medical assessment, the patient’s report of pain and psychological measures done at baseline. However, despite improved diagnostic criteria and potentially more effective treatment, pediatric patients with CAP continues to challenge physicians.

Challenges to progress in the research of children with CAP have been the lack of a biological marker and a reliable clinical measure. Therefore, demographics, symptoms/signs and laboratory data could be of help in identifying a subgroup of patients with CAP in different etiologies, both organic and non-organic origin. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is one of the most common bacterial pathogens in humans and affects about 50% of the world’s population. *H. pylori* infection acquired mainly in early childhood (6), however the role of this infection as a cause of CAP is inconsistent.

Systematic reviews have not found evidences for an association between *H. pylori* and recurrent abdominal pain (7-9). However a relationship for an association between unspecified abdominal pain and *H. pylori* infection in hospital settings was reported; also an evidence for association with epigastric pain was observed in children not fulfilling the Apley’s criteria (3). In addition, the role of *H. pylori* infection in children with CAP and non-ulcer dyspepsia (NUD) remains unclear (8-10).

Consequently, the use of refined clinical characteristics of CAP could identify a subgroup of patients with organic etiologies that need further investigation for *H. pylori* infection. Therefore, we performed an observational study on children and adolescents with chronic non-ulcer dyspepsia to investigate the relationship between specific gastrointestinal symptoms and *H. pylori* infection.

Aims

The aims of the study were to evaluate among children with chronic abdominal pain and chronic non-ulcer dyspepsia:

- 1: If there is an association between demographics variables and *H. pylori* infection.
- 2: If there is an association between *H. pylori* infection and specific dyspeptic symptoms.
- 3: If there is difference between demographics and clinical characteristics and the area of inflammation (Antral gastritis vs. Pangastritis)

Hypothesis

The hypothesis was that the use of demographics and clinical data with defined criteria for CAP and dyspeptic syndrome, could be of help in identifying patients with *H. pylori* infection.

Materials and Methods

Methods

Design and subjects

This is an observational study of consecutive new cases of children and adolescents with CAP referred from primary healthcare units of the Brazilian Unified Healthcare System (SUS) to Outpatient Chronic Abdominal Pain Clinic of Pediatric Gastroenterology Unit of Botucatu Medical School, for evaluation of CAP in a 7-year period (January, 2005 to December, 2012). At this clinic, pediatric gastroenterologists informed the child and parents about the study and received written informed consent from the parents or guardian. The study was approved by the local Hospital Ethical Committee.

Each patient was individually assessed, and children eligible for the study were those who fulfilled the following inclusion criteria: age between 4 to 17 years; abdominal pain for a period of at least three months; children, parent or guardian who was able to inform about the consent. Exclusion criteria were: children with genetic, neurological, language or cognitive problems, history of gastric surgery, active gastrointestinal bleeding, positive urine analysis and/or urine culture and positive stool examination for ova or cysts.

Procedures

To all subjects, data were collected by using a standardized demographic, clinical and laboratory protocol. Questions were asked for both parent and child and were recorded at the same time. The protocol was designed to elicit data in four steps and applied in the day of the first visit.

Step 1.

a) Data of demographic and clinical characteristics: gender, age, birth order, number of siblings, parent's age, and household status (number of rooms in the house, people and siblings in the household, crowding index). History of abdominal pain, characteristics of pain attacks and pain-free intervals, relationship of pain to meals and concomitant symptoms, eating pattern, frequency, consistency, blood and mucus on the stool and urinary symptoms,

possible relationships with school activities and family history of gastrointestinal and/or other disorders. The alarm symptoms or signs suggesting organic disease were: unexplained fever, involuntary weight loss, linear growth deceleration, delayed puberty, arthritis, significant vomiting, chronic severe diarrhea, gastrointestinal blood loss, nocturnal pain, persistent right upper or right lower quadrant pain, localized tenderness in the right upper or right lower quadrants, a localized fullness or mass effect, hepatomegaly, splenomegaly, costovertebral angle tenderness, and perianal abnormalities scheduled according to Rasquin et al. (9), Di Lorenzo et al (10). At the first visit, body weight and height were measured. Nutritional status was determined using Body Mass Index (BMI) z score according to WHO growth standards.

b) Laboratory investigation: all patients during the first visit had blood tests for hemoglobin, total leukocyte and differential count, sedimentation rate, C-reactive protein, urine analyses and urine culture, 3 stool specimens for intestinal ova and cysts, and plain abdominal X-ray. Additional tests were performed at the gastroenterologist's discretion if the history suggested a possible diagnosis that could be excluded or confirmed by such tests: tests of liver, pancreas and kidney function, total immunoglobulins, anti-tissue transglutaminase antibodies (IgA), prick and patch tests, 24-hour esophageal pH measurements, abdominal ultrasonography, breath hydrogen testing, radiography of the upper gastrointestinal and small bowel follow through tract.

c) Definition of CAP was described using the criteria defined by Apley and Naish (3), and the criteria defined by von Baeyer & Walker (11) as having abdominal pain at least once a month during at least 3 consecutive months. The abdominal pain had to interfere with some or all regular activities like stay home from school, terminate or avoid play and take medication for the abdominal pain. In addition, CAP was subdivided in either organic or functional disease. Organic were based on the case history, physical examination, alarm symptoms, and supplementary laboratory investigations and functional on the Rome III Criteria (9).

d) Definition of chronic dyspeptic syndrome as a complex of symptoms thought to originate in the upper gastrointestinal tract and characterized by "presence of

persistent or recurrent pain or discomfort centered in the upper abdomen” for at least two days per week, for a period of at least three months (12). Also, organic dyspepsia was evaluated in all children and presented as positive or negative according Chelimsky et al (12) criteria and alarm sign symptoms.

Step 2.

Endoscopic and histopathological examinations were performed in children with CAP and dyspeptic syndrome suggestive of organic disease. Upper endoscopy was performed using an Olympus GIF video endoscope combined with biopsy forceps. At least four biopsies were collected during endoscopy: one sample from the distal esophagus, two from the gastric antrum (one for an immediate rapid urease test-RenilabUretest®) and one from the corpus (13). None of the patients had received anti-secretory drugs (H2 receptor blockers and proton pump inhibitors), bismuth compounds, recent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and antibiotics in the preceding four weeks of endoscopy. Biopsy specimens were fixed in 10% neutral buffered formalin solution, processed for histology, and serial longitudinal 4- μ m sections were stained with Hematoxylin-Eosin and Giemsa for assessment of *H. pylori* colonization. The histopathologic slides were analyzed without knowledge of the clinical and endoscopic findings. Only cases with two adequately sized biopsies and at least one gastric biopsy were accepted for histological assessment. The diagnosis of gastritis was based on the histopathological findings of inflammation and activity scored according to the updated Sydney System (14). The patients were considered to have *H. pylori* infection if the rapid urease test was positive, and the histological examination of the gastric mucosa confirmed the presence of the bacterium, and non-infected when both tests gave negative results. If the patient had only one positive test, then the patient was not included in the study. Antral predominant gastritis was defined if there was a moderate to severe inflammation in the antrum. The pattern of pangastritis was defined if inflammation was distributed throughout the stomach. The histopathological diagnosis of esophagitis was performed by two methods (15,16) as recommended by the ESPGHAN (17).

Step 3.

The final diagnosis was made on the basis of gastrointestinal symptoms, alarm symptoms/signs, laboratory investigation and histopathological findings. The diagnoses were: non-ulcer dyspepsia associated with *H. pylori* infection (NUDHP+) subdivided in NUDHP+ antral predominant and NUDHP+ pangastritis and non-ulcer dyspepsia *H. pylori* negative (NUDHP-). Three and six months after the initial medical evaluation, each child's medical record was reviewed for verification of CAP diagnostic conclusion. When diagnoses were discrepant, researchers evaluated all steps of the protocol and the diagnosis was determined by consensus.

Statistical analysis

For descriptive statistical analyses, continuous variables were expressed as means, standard deviations (SD) or median and interquartile (range 25-75). Qualitative variables were described by counts (N) and percentages (%). Comparisons of continuous variables were done using either a parametric test (Student t test) or a nonparametric test (Mann-Whitney test) and the Chi-square or Fisher's exact test for categorical variables.

The data analysis was undertaken using a Logistic regression modeling with proportional odds assumption to identify multiple risk factors associated with *H. pylori* infection. The effects were calculated as dichotomous variables (yes/no). A multiple logistic regression model was used to assess the associations between the presence or absence of each demographics/clinical variables as the independent variables and the presence of NUDHP+ as dependent variable.

The association between each dyspeptic symptom evaluated separately as dependent variables and NUDHP+ as an independent variable was analyzed with a series of simple logistic regression. The comparison between patients

with *H. pylori* infection on histopathology antral gastritis or pangastritis and the gastrointestinal symptoms was made by Fisher's exact test.

Non-probability sampling of intentional type was used on all three hypotheses. For Logistic regression model, the results are given as odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs). The SPSS 15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) statistical software package for windows was used for the analyses. All statistical tests were two-sided and values of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results

This observational study of 721 consecutive new cases of children and adolescents with CAP, 254 with clinical criteria for chronic dyspeptic syndrome and suggestive of organic underlying disease were enrolled into the study and submitted to upper gastrointestinal endoscopy. Fourteen patients were not included in the study due to: disagreement between the results on the urease test and the histologic examination of the gastric mucosa (11 patients) and the presence of gastric or duodenal ulcer (03 patients). Analysis was performed on 240 patients, and all patients were from the same geographical area.

Of the patients analyzed, 123 (52%) were NUDHp+ and 117 (48%) were NUDHp-. The groups were homogeneous in demographics characteristics. The most common symptoms were: epigastric pain (86%), nausea (58%), vomiting (57%), postprandial pain (52%), burning (52%), retrosternal pain (48%), anorexia (45%) and nocturnal pain (38%) for the group with NUDHp+ and epigastric pain (83%), retrosternal pain (58%), postprandial pain (53%), burning (47%), nausea (43%), vomiting (43%), anorexia (42%) and nocturnal pain (27%) for the NUDHp-. Retrosternal pain was significantly higher in the NUDHp- ($p < 0.05$) and nausea in the NUDHp+ group ($p < 0.05$). The main endoscopic finding was nodularity in the gastric antrum identified in 62 (50.4%) children with NUDHp+ and only 4 (3.4%) in NUDHp-. The diagnoses of NUDHp- group were: reflux esophagitis in 65 children (55%); functional dyspepsia in 50 children (42%) and non-defined gastritis in 02 children (1.7%).

Demographics and clinical characteristics data are summarized on Table 1, no association between demographic variables and *H. pylori* infection was found.

The results of demographics and clinical variables and the chance of *H. pylori* infection using Logistic regression are presented on Table 2. There was no association between demographics and clinical variables and the chance of *H. pylori* infection.

The results of the analysis of each dyspeptic symptom evaluated separately or associated and the chance of *H. pylori* infection using Logistic

regression analysis are shown on Table 3. A positive association for *H. pylori* infection was observed for nausea (Odds ratio=1.76; $p<0.05$) and a negative association for retrosternal pain (Odds ratio=0.58; $p<0.05$).

The comparisons of demographical and clinical characteristics between antral and pangastritis in children NUDHp+ are presented on Table 4. The duration of symptoms for more than 12 months was significantly higher in the group of children with pangastritis than in those with antral gastritis.

Discussion

Confusion exists as to whether or not *H. pylori* associated gastritis is a cause of gastrointestinal symptoms, especially with chronic abdominal pain and non-ulcer dyspepsia. The present study was designed to determine, in logistic regression models, the association of demographics and clinical symptoms of non-ulcer dyspepsia with *H. pylori* infection in children. Then 240 consecutive children were investigated using endoscopy and histology for the diagnosis of *H. pylori* infection. According to the present results, *H. pylori* were identified in 52% of the patients, and this finding can suggest that *H. pylori* infection is a cause of chronic abdominal pain and non-ulcer dyspepsia. However, there were no difference in dyspeptic symptoms between *H. pylori* infected and non-infected children. Strength of this study is the degree of homogeneity in demographic and clinical data from a well-defined geographic area of the consecutive studied population, and the uniform criteria used for making the diagnosis of chronic abdominal pain non-ulcer dyspepsia and the diagnosis of *H. pylori* gastritis with pathological evaluation.

Demographics variables demonstrate that female gender was predominant in both groups of children as observed in the literature (1,18). In a study of 1221 children, Bode et al (19) identified in a multivariable logistic regression analysis that social and familial factors were significantly associated with abdominal pain, but not with the *H. pylori* status of the child. In the present study, none variables were associated with *H. pylori* infection. It is well known that *H. pylori* is the main pathogen of human gastric mucosa and is considered to be the major cause of chronic gastritis and duodenal ulcer in children (20–23). On the other hand, studies confirmed that *H. pylori* infected children could not be differentiated from those who were non infected on the basis of their presenting symptoms and the lack of evidence for a causal relationship between *H. pylori* infection and abdominal pain in the absence of duodenal ulcer (8) (24–26). Tindberg et al (27) reported an inverse association of recurrent abdominal pain with *H. pylori* infection in 695 schoolchildren between 10 and 12 years old.

To determine which children have an organic disorder, especially in

dyspeptic children is defiant and studies are unable to demonstrate the association between *H. pylori* infection and dyspepsia in children. In contrast, some investigators have demonstrated that *H. pylori* is a common finding among children suffering from CAP and associated dyspeptic symptoms (28–31). In an Italian multicenter study, *H. pylori* infection was significantly associated with severe epigastric pain and non-ulcer dyspepsia (32). De Giacomo et al. evaluated children with clinical symptoms of CAP and dyspepsia using symptom-based definitions (33). Severe epigastric pain and symptoms of ulcer-like dyspepsia were significantly associated with *H. pylori* infection, but not CAP alone (24).

Macarthur et al (7) and Macarthur (8) examined the evidence for *H. pylori* infection and cause-and-effect relationship between *H. pylori* infection and childhood recurrent abdominal pain. Studies of case series, cross-sectional surveys, and treatment trials were evaluated. Data suggested no evidence for an association of *H. pylori* with recurrent abdominal pain based on Apley's criteria in children who present with the classical symptoms. Because of the limitations of previous studies, Spee et al (34), performed a remarkable systematic literature review searching for studies examining the association between *H. pylori* infection and gastrointestinal symptoms in children through 18 years of age. Studies reporting on abdominal pain without any further definition, and not fulfilling Apley's criteria, were grouped as unspecified abdominal pain (UAP). Using standardized criteria, the reviewers found no association between CAP and *H. pylori* infection in children. They demonstrate evidence for an association between UAP in hospital-based studies and a conflicting evidence for an association between epigastric pain and *H. pylori* infection. Furthermore, all other gastrointestinal symptoms investigated in primary care-based or population-based studies, were not associated with *H. pylori* infection. They postulate that there is no typical clinical picture of a child with *H. pylori* infection.

This study demonstrates in children and adolescents with *H. pylori* infection and well-defined CAP, a positive association with nausea (OR 1.76; CI 1.05-2.94), and a negative association with retrosternal pain (OR 0.58; CI 0.34-0.96). Retrosternal pain is strongly related with esophagitis (35), a diagnosis

within the NUDHp negative group, this justifying an inverse relationship with *H. pylori* infection. In the present study the association with nausea has been found positive, although when this symptom was grouped with other dyspeptic symptoms, as usually happens on the daily practice, no significant association with *H. pylori* infection was detected. In recent study, Kovacic et al (36), determined the prevalence of nausea in pediatric patients with pain-associated functional gastrointestinal disorders. They concluded that nausea is a prevalent symptom in patients with pain-associated Functional gastrointestinal disease.

Guidelines on the screening for *H. pylori* in children are controversial. Recommendations vary from no need to screen children with gastrointestinal symptoms (37) or to screen children with CAP (38) to all children with upper gastrointestinal symptoms (39). However, regardless of the means used to identify the presence of *H. pylori*, the cost of investigation and eradication therapy in developing countries are high, especially given the high prevalence of *H. pylori* among the general population (40). Thus, identifying those dyspeptic patients that are most likely to be infected with *H. pylori* may prove extremely useful for patients and the Healthcare System.

Conclusion

The results of the present study reinforces that *H. pylori* infection is poorly associated with specific gastrointestinal symptoms. However, because *H. pylori* infected children cannot be differentiated from those who are not infected based on symptoms, if a child with dyspepsia requires an endoscopy; gastric biopsies should be made to evaluate the presence of *H. pylori*.

References

References

1. Chitkara DK, Rawat DJ, Talley NJ. The Epidemiology of Childhood Recurrent Abdominal Pain in Western Countries: A Systematic Review. *Am J Gastroenterol*. 2005 Aug;100(8):1868–75.
2. Hotopf M, Carr S, Mayou R, Wadsworth M, Wessely S. Why do children have chronic abdominal pain, and what happens to them when they grow up? Population based cohort study. *BMJ*. 1998 Apr 18;316(7139):1196–200.
3. Apley J, Naish N. Recurrent abdominal pains: a field survey of 1,000 school children. *Arch Dis Child*. 1958 Apr;33(168):165–70.
4. Walker LS, Lipani TA, Greene JW, Caines K, Stutts J, Polk DB, et al. Recurrent abdominal pain: symptom subtypes based on the Rome II Criteria for pediatric functional gastrointestinal disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004 Feb;38(2):187–91.
5. Rasquin-Weber A, Hyman PE, Cucchiara S, Fleisher DR, Hyams JS, Milla PJ, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders. *Gut*. 1999 Sep;45 Suppl 2:II60–68.
6. Malaty HM, Graham DY, Wattigney WA, Srinivasan SR, Osato M, Berenson GS. Natural history of *Helicobacter pylori* infection in childhood: 12-year follow-up cohort study in a biracial community. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1999 Feb;28(2):279–82.
7. Macarthur C, Saunders N, Feldman W. *Helicobacter pylori*, gastroduodenal disease, and recurrent abdominal pain in children. *JAMA J Am Med Assoc*. 1995 Mar 1;273(9):729–34.
8. Macarthur C. *Helicobacter pylori* infection and childhood recurrent abdominal pain: lack of evidence for a cause and effect relationship. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol*. 1999 Sep;13(7):607–10.

9. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology*. 2006 Apr;130(5):1527–37.
10. Di Lorenzo C, Colletti RB, Lehmann HP, Boyle JT, Gerson WT, Hyams JS, et al. Chronic abdominal pain in children: a technical report of the American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition: AAP Subcommittee and NASPGHAN Committee on Chronic Abdominal Pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40(3):249–61.
11. Von Baeyer CLPD, Walker LSPD. Children with Recurrent Abdominal Pain: Issues in the Selection and Description of Research Participants. *J Dev*. 1999;20(5):307–13.
12. Chelimsky G, Czinn SJ. Techniques for the evaluation of dyspepsia in children. *J Clin Gastroenterol*. 2001;33(1):11–3.
13. Elitsur Y, Lawrence Z, Triest WE. Distribution of Helicobacter pylori organisms in the stomachs of children with H. pylori infection. *Hum Pathol*. 2002 Nov;33(11):1133–5.
14. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol*. 1996 Oct;20(10):1161–81.
15. Knuff TE, Benjamin SB, Worsham GF, Hancock JE, Castell DO. Histologic evaluation of chronic gastroesophageal reflux. An evaluation of biopsy methods and diagnostic criteria. *Dig Dis Sci*. 1984 Mar;29(3):194–201.
16. Leape LL, Bhan I, Ramenofsky ML. Esophageal biopsy in the diagnosis of reflux esophagitis. *J Pediatr Surg*. 1981 Jun;16(3):379–84.
17. Vandenplas Y. Reflux esophagitis in infants and children: a report from the Working Group on Gastro-Oesophageal Reflux Disease of the European

- Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1994 May;18(4):413–22.
18. Perquin CW, Hazebroek-Kampschreur AA, Hunfeld JA, Bohnen AM, van Suijlekom-Smit LW, Passchier J, et al. Pain in children and adolescents: a common experience. *Pain.* 2000 Jul;87(1):51–8.
 19. Bode G, Brenner H, Adler G, Rothenbacher D. Recurrent abdominal pain in children. *J Psychosom Res.* 2003 May;54(5):417–21.
 20. Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, Gold B, Rowland M, Cadranel S, et al. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 May;1.
 21. Czinn SJ. *Helicobacter pylori* infection: Detection, investigation, and management. *J Pediatr.* 2005 Mar;146(3):S21–S26.
 22. Dohil R, Hassall E, Jevon G, Dimmick J. Gastritis and gastropathy of childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999 Oct;29(4):378–94.
 23. Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease. *The Lancet.* 2009;374(9699):1449–61.
 24. Gormally S, Drumm B. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child.* 1994;70(3):165.
 25. Gormally SM, Prakash N, Durnin MT, Daly LE, Clyne M, Kierce BM, et al. Association of symptoms with *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr.* 1995;126(5):753–6.
 26. Bode G, Rothenbacher D, Brenner H, Adler G. *Helicobacter pylori* and abdominal symptoms: a population-based study among preschool children in southern Germany. *Pediatrics.* 1998 Apr;101(4 Pt 1):634–7.
 27. Tindberg Y, Nyrén O, Blennow M, Granström M. *Helicobacter pylori* infection and abdominal symptoms among Swedish school children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(1):33–8.

28. Chong SK, Lou Q, Asnicar MA, Zimmerman SE, Croffie JM, Lee CH, et al. Helicobacter pylori infection in recurrent abdominal pain in childhood: comparison of diagnostic tests and therapy. *Pediatrics*. 1995 Aug;96(2 Pt 1):211–5.
29. Özen H, Dinler G, Akyön Y, Kolccak N, Yüce A, Gürakan F. Helicobacter pylori infection and recurrent abdominal pain in Turkish children. *Helicobacter*. 2001;6(3):234–8.
30. Das BK, Kakkar S, Dixit VK, Kumar M, Nath G, Mishra OP. Helicobacter pylori infection and recurrent abdominal pain in children. *J Trop Pediatr*. 2003;49(4):250–2.
31. Tam YH, Chan KW, To KF, Cheung ST, Mou JWC, Pang KKY, et al. Impact of pediatric Rome III criteria of functional dyspepsia on the diagnostic yield of upper endoscopy and predictors for a positive endoscopic finding. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(4):387–91.
32. Oderda G. Cure of Helicobacter pylori in children. *Helicobacter*. 1997 Jul;2 Suppl 1:S73–76.
33. De Giacomo C, Valdambri V, Lizzoli F, Gissi A, Palestra M, Tinelli C, et al. A Population-Based Survey on Gastrointestinal Tract Symptoms and Helicobacter pylori Infection in Children and Adolescents. *Helicobacter*. 2002;7(6):356–63.
34. Spee LAA, Madderom MB, Pijpers M, van Leeuwen Y, Berger MY. Association Between Helicobacter pylori and Gastrointestinal Symptoms in Children. *Pediatrics*. 2010 Feb 15;125(3):e651–e669.
35. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009 Oct;49(4):498–547.

36. Kovacic K, Williams S, Li BUK, Chelimsky G, Miranda A. High prevalence of nausea in children with pain-associated functional gastrointestinal disorders: are Rome criteria applicable? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013 Sep;57(3):311–5.
37. Drumm B, Koletzko S, Oderda G. Helicobacter pylori infection in children: a consensus statement. European Paediatric Task Force on Helicobacter pylori. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000 Feb;30(2):207–13.
38. Gold BD, Colletti RB, Abbott M, Czinn SJ, Elitsur Y, Hassall E, et al. Helicobacter pylori infection in children: recommendations for diagnosis and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000 Nov;31(5):490–7.
39. 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 Jun;56(6):772–81.
40. Santos IS, Boccio J, Santos AS, Valle NCJ, Halal CS, Bachilli MC, et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection and associated factors among adults in Southern Brazil: a population-based cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2005;5:118.

Tables and appendix

Table 1. Demographics and clinical characteristics of children and adolescents with non-ulcer dyspepsia.

	Helicobacter pylori positive Mean \pm Standard Deviation / Median (P25-P75)	Helicobacter pylori negative	p value
Gender: Male/Total (% Male)	40/123 (32,5)	35/117 (30,1)	0,696
Age at first visit (months)	122,9 \pm 36,6	115,8 \pm 33,7	0,123
Age at first symptoms (months)	102,4 \pm 40,1	92,7 \pm 37,3	0,058
Duration of symptom (pain) (months)	12,0 (5,0 - 31,0)	18,0 (6,0 - 32,0)	0,262
Age of mothers (years)	33,6 \pm 6,4	34,8 \pm 6,6	0,156
Age of fathers (years)	38,6 \pm 7,9	38,3 \pm 7,0	0,881
Number of rooms	5,0 (4,0 - 6,0)	5,0 (4,0 - 6,0)	0,377
Number of people at home	4,0 (4,0 - 5,0)	4,0 (4,0 - 5,0)	0,680
Number of children at home	2,0 (2,0 - 3,0)	2,0 (1,0 - 3,0)	0,519
Crowding index	0,8 (0,7 - 1,2)	1,0 (0,6 - 1,0)	0,773
Body Mass Index z score	0,1 (-0,6 - 3,0)	0,1 (-0,7 - 1,2)	0,866

Table 2. Logistic regression of demographics and clinical characteristics and chance of *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents with non-ulcer dyspepsia.

	OR	CI95%	p value
Gender (male)	1,07	0,56 - 2,03	0,846
First child	0,94	0,49 - 1,80	0,843
Siblings	0,94	0,37 - 2,37	0,892
Age of Mothers > 35 years	1,36	0,70 - 2,65	0,370
Age of Fathers > 35 years	0,96	0,47 - 1,94	0,900
Number of rooms < 5	0,91	0,46 - 1,78	0,781
People at home > 4	0,86	0,32 - 2,32	0,762
Children at home > 2	0,81	0,28 - 2,32	0,689
Crowding index > 1	1,58	0,68 - 3,64	0,288
Gastritis/ulcer in family	1,30	0,71 - 2,38	0,390
Gastric cancer in family	1,22	0,35 - 4,21	0,751
Age at first visit > 10 years	1,20	0,71 - 2,00	0,482
Duration of symptom (pain) > 12 months	0,70	0,42 - 1,18	0,186
BMI z score \leq -2	1,88	0,17 - 21,06	0,607
Chelimsky positive	1,01	0,53 - 1,92	0,974

Table 3. Logistic regression of clinical characteristics and chance of *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents with non-ulcer dyspepsia.

	OR	CI95%	p value
Nausea*	1,76	1,05 - 2,94	0,030
Vomiting	1,65	0,99 - 2,75	0,054
Epigastric pain	1,08	0,53 - 2,19	0,828
Burning	1,18	0,71 - 1,96	0,516
Nocturnal pain	1,67	0,96 - 2,89	0,066
Retrosternal pain*	0,58	0,34 - 0,96	0,038
Postprandial pain	0,93	0,56 - 1,54	0,776
Belching	0,59	0,25 - 1,37	0,221
Anorexia	1,24	0,74 - 2,06	0,406
Early satiety	0,86	0,39 - 1,86	0,697
Periumbilical pain	0,69	0,29 - 1,65	0,410
Postprandial fullness	0,98	0,49 - 1,95	0,958
Loss of weight	0,25	0,05 - 1,25	0,093
Upper abdominal distention	1,00	0,46 - 2,18	0,995
Nausea and Epigastric pain	1,07	0,48 - 2,43	0,860
Nausea and Vomiting	1,67	0,96 - 2,89	0,060
Nausea and Burning	1,60	0,91 - 2,85	0,111
Nausea and Nocturnal pain	1,48	0,88 - 2,50	0,143
Nausea and Retrosternal pain	0,74	0,43-1,29	0,297
Nausea and Vomiting and Epigastric pain	1,12	0,67 - 1,87	0,677
Nausea and Vomiting and Burning	1,11	0,67 - 1,85	0,684
Nausea and Vomiting and Nocturnal pain	1,24	0,75 - 2,06	0,415
Nausea and Vomiting and Epigastric pain and Burning	1,22	0,71 - 2,07	0,471
Nausea and Vomiting and Epigastric pain and Nocturnal pain	1,35	0,79 - 2,29	0,270
Nausea and Vomiting and Nocturnal pain and Burning	1,07	0,61 - 1,85	0,823
Nausea and Burning and Epigastric pain	1,14	0,69 - 1,89	0,621
Nocturnal pain and Epigastric pain	0,99	0,43 - 2,26	0,970
Nocturnal pain and Burning	1,33	0,78 - 2,26	0,292
Nocturnal pain and Burning and Epigastric pain	0,90	0,55 - 1,50	0,705

*p<0,05

Table 4. Comparisons of demographics and clinical characteristics between antral and pangastritis in non-ulcer dyspepsia patients with *Helicobacter pylori* infection.

	Antral gastritis (n=47)	Pangastritis (n=76)	p value
	n (%)	n (%)	
Age at first visit > 10 years	25 (53)	30 (39)	0.191
Duration of symptom (pain) >12 months*	16 (34)	52 (68)	0.003
Nausea	28 (60)	42 (55)	0.709
Vomiting	28 (60)	43 (57)	0.851
Epigastric pain	42 (89)	63 (83)	0.434
Burning	29 (62)	34 (45)	0.094
Nocturnal pain	19 (40)	29 (38)	0.850
Retroesternal pain	25 (53)	33 (43)	0.354
Postprandial pain	29 (62)	39 (51)	0.271
Belching	3 (6)	8 (11)	0.529
Anorexia	19 (40)	40 (53)	0.200
Early satiety	8 (17)	5 (7)	0.078
Periumbilical pain	2 (4)	8 (11)	0,315
Postprandial fullness	5 (11)	10 (13)	0.782
Loss of weight	0 (0)	2 (3)	0.524
Upper abdominal distention	8 (17)	7 (9)	0.258
Adinamia	9 (19)	26 (34)	0.100
Chelimsky positive	39 (83)	61 (80)	0.814

*p<0,05

Appendix 1. Clinical protocol - CAP

Anexo 01. Protocolo Clínico para diagnóstico de CAP

INICIAIS		RG		LETRA		NÚMERO	
DN / /	DATA AT / /	IDADE	SEXO M F	RAÇA B NB ND	POSIÇ FAM	INFORM	ZU ZR
IDADE PAI	IDADE MÃE	IDADE IRM	NÚM COM	NÚM PESS	NÚM CÇAS	SIT CONJ	CLAS SOC
TEMPO DE DOR		IDADE DE INÍCIO DOR		TEMPO DE PIORA			
CARACTERÍSTICAS DA DOR <ul style="list-style-type: none"> LOCALIZAÇÃO epigástrica periumbilical hipocôndrio D E fossa ilíaca D E IRRADIAÇÃO retroesternal outro FREQÜÊNCIA /dia /sem /mês /ano TIPO DE DOR cólica queimação outra TEMPO DE DURAÇÃO DA CRISE DE DOR min horas dias PERÍODO DO DIA DE MAIOR DOR DOR NOTURNA FATORES DESENCADEANTES FATORES AGRAVANTES FATORES DE MELHORA 							
FENÔMENOS ASSOC DOR <ul style="list-style-type: none"> CEFALÉIA DOR MEMBROS PALIDEZ SUDORESE VOMITO TONTURA SONOLÊNCIA FEBRE DIMINUIÇÃO ATIVIDADE ALTERAÇÃO APETITE 		TRAT. DURANTE CRISE <ul style="list-style-type: none"> MEDIC OUTRO LOCAL ONDE MAIS ACONTECE A DOR <ul style="list-style-type: none"> CASA ESCOLA VIAGENS OUTRO 		HÁBITO INTESTINAL <ul style="list-style-type: none"> FREQÜÊNCIA CONSISTÊNCIA FORMA / CALIBRE ESFORÇO CÓLICA EVACUAÇÕES RÁPIDAS SEM SUCESSO PARA EVACUAR ESCAPE FECAL 			
<ul style="list-style-type: none"> DOR NO ABDOME SUPERIOR DOR PÓS-INGESTÃO PLENITUDE PÓS-PRANDIAL SENSAÇÃO DE ESTUFAMENTO SACIEDADE PRECOCE ERUCTAÇÃO NÁUSEA REGURGITAÇÃO VÔMITO 		<ul style="list-style-type: none"> DOR ALIVIADA PELA EVACUAÇÃO DOR ASSOCIADA COM MUDANÇA NO PADRÃO DAS EVACUAÇÕES: FREQÜÊNCIA, VOLUME CONSISTÊNCIA, FORMA QUADRO ASSOCIADO COM URGÊNCIA OU SENSACÃO DE EVACUAÇÃO INCOMPLETA 		<ul style="list-style-type: none"> CEFALÉIA/FOTOFOBIA DURANTE DOR ABDOMINAL DEGLUTIÇÃO DE MUITO AR FLATULÊNCIA EXCESSIVA 			
MEIO AMBIENTE MUDANÇAS ENDEREÇO INTROD NOVO MEMBRO FAM ALCOOLISMO RENDIMENTO ESCOLAR DISPENSA P/ DOR FALTAS FREQUENTES MUDANÇA / ADAPTAÇÃO		ESTILO VIDA E HÁBITOS SONO HÁB URIN ENURESE D N FOLGUEDOS TEMPERAMENTO		EVENTOS CRÍTICOS <ul style="list-style-type: none"> SIT CONJUGAL NOVO RELACION SIT SOCIAL SIT FINANCEIRA SAÚDE FAMÍLIA MORTE FAMÍLIA 			

