

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

LARA VIEIRA MARÇAL

**EFEITOS DO TRATAMENTO DA INFECÇÃO PELO *HELICOBACTER PYLORI*
EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO**

Belo Horizonte
2019

LARA VIEIRA MARÇAL

**EFEITOS DO TRATAMENTO DA INFECÇÃO PELO *HELICOBACTER PYLORI*
EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Medicina.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientadora: Prof^a. Ivani Novato Silva.

Coorientadora: Prof^a. Dulciene M. de M. Queiroz.

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina - UFMG
2019

Marçal, Lara Vieira.
M393e Efeitos do tratamento da infecção pelo *Helicobacter pylori* em crianças e adolescentes com hipotireoidismo congênito [manuscrito]. / Lara Vieira Marçal. - - Belo Horizonte: 2019.
105f.: il.
Orientador (a): Ivani Novato Silva.
Coorientador (a): Dulciene Maria de Magalhães Queiroz.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. *Helicobacter pylori*. 2. Hipotireoidismo Congênito. 3. Criança. 4. Adolescente. 5. Tri-Iodotironina. 6. Dissertação Acadêmica. I. Silva, Ivani Novato. II. Queiroz, Dulciene Maria de Magalhães. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WS 330

Bibliotecária responsável: Fabiene Letizia Alves Furtado CRB-6/2745



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

UFMG

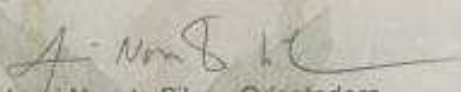
FOLHA DE APROVAÇÃO

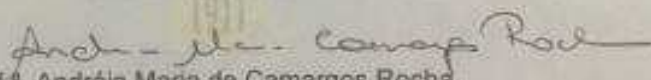
EFEITOS DO TRATAMENTO DA INFECÇÃO PELO HELICOBACTER PYLORI EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

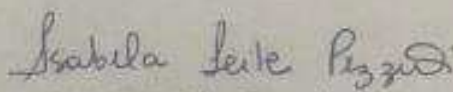
LARA VIEIRA MARÇAL


Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, como requisito para obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração em Ciências da Saúde.


Aprovada em 02 de agosto de 2019, pela banca constituída pelos membros:


Prof.^a Ivani Novato Silva - Orientadora
UFMG


Prof.^a Andréia Maria de Camargos Rocha
UFMG


Prof.^a Isabela Leite Pezzuti
UFMG


Prof.^a Maria do Carmo Barros de Melo
UFMG


Prof.^a Suzana Nesi França
UFPR

Belo Horizonte, 2 de agosto de 2019.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora: Prof^ª. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-reitor de Pós-Graduação: Prof. Fábio Alves da Silva Júnior

Pró-reitor de Pesquisa: Prof. Mário Fernando Montenegro Campos

Faculdade de Medicina:

Diretor: Prof. Humberto José Alves

Vice-diretora: Prof^ª. Alamanda Kfoury Pereira

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Prof^ª. Eli Iola Gurgel Andrade

Departamento de Pediatria: Prof^ª. Mônica Maria de Almeida Vasconcelos

Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde - Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente:

Coordenadora: Prof^ª. Roberta Maia de Castro Romanelli

Subcoordenador: Prof^ª. Débora Marques de Miranda

Membros do Colegiado da Pós-graduação:

Prof^ª. Ana Cristina Simões e Silva

Prof. Jorge Andrade Pinto

Prof^ª. Helena Maria Gonçalves Becker

Prof^ª. Roberta Maia de Castro Romanelli

Prof^ª. Juliana Gurgel

Prof^ª. Débora Marques de Miranda

Prof. Sérgio Veloso Brant Pinheiro

Prof^ª. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

Ariene Silva do Carmo – Discente

Ao Laninho,
pelo amor e compreensão.

Ao Davi,
por completar nossa vida.

À minha família,
pela paciência e apoio.

AGRADECIMENTOS

À Professora Ivani Novato Silva, mais uma vez minha “mãe-orientadora”, que me convenceu a terminar este trabalho iniciado e a não “jogar a toalha”. Obrigada pela paciência, por compreender minhas limitações de mãe, esposa e moradora de cidade de interior.

À Professora Dulciene Maria de Magalhães Queiroz, minha coorientadora, por me permitir ter acesso ao Laboratório de Pesquisa em Bacteriologia, seu santuário de vida e paixão pelo *H. pylori*, e por me enriquecer com sua sagacidade em pesquisa, além de ensinar com maestria os procedimentos de uma investigação correta e bem-sucedida.

Às duas (orientadora e coorientadora), por me fazerem enxergar as respostas que estavam “debaixo do meu nariz” o tempo todo e me mostrarem o caminho para encontrar essas respostas.

Ao Professor José Nélio Januário, diretor do Núcleo de Pesquisas e Ações em Apoio Diagnóstico/ Faculdade de Medicina/ Universidade Federal de Minas Gerais (NUPAD/FM/UFMG), pelo imenso apoio e atenção disponibilizada.

Ao NUPAD/FM/UFMG, que proporcionou o apoio pessoal, logístico e financeiro que foram imprescindíveis para a realização desta pesquisa. À equipe desta instituição, em especial às equipes do Setor de Controle de Tratamento (SCT), do Setor de Apoio Operacional, de coleta e do Laboratório, que cederam tempo e espaço para a realização deste projeto e não pouparam esforços para me ajudar neste trabalho.

Ao Professor e Estatístico Enrico Colosimo, por auxiliar nas análises estatísticas mais complexas e no amadurecimento de nossas perguntas da pesquisa.

Às acadêmicas Poliana Harumi Ueno, Letícia Torres Elias Silva e Fabrícia Moreira Marques, pela grande ajuda em campo e por vestir a camisa dessa árdua tarefa.

Aos amigos do Laboratório de Pesquisa em Bacteriologia, que me ensinaram um pouco de sua rotina de trabalho, sempre dispostos a ajudar e a esclarecer as dúvidas que surgiam pelo caminho.

Aos funcionários do Ambulatório São Vicente e do Laboratório Central do Hospital das Clínicas, por sempre colaborarem com o nosso trabalho.

Aos colegas da Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG, que colaboraram muito encaminhando pacientes desde o início do projeto e deram apoio para sua execução.

Aos professores, colegas e secretárias do curso de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da UFMG, pela disponibilidade, compreensão e atenção.

Ao estatístico Fernando Pereira, “companheiro de temperamento fleumático”, que me ajudou muito nos meses de análise, entendeu minhas limitações de tempo e espaço e me ajudou no labirinto de medianas, escores, testes de Wilcoxon e McNemar. Promessa de dedicatória é dívida cumprida!

À Professora Magda Barbosa Roquette Taranto, pela revisão do português e formatação do texto.

Ao meu esposo, Emiliano, pelo apoio e ajuda nas tarefas que foram deixadas de lado para conseguir superar mais esta etapa, além da compreensão diante dos momentos de ausência. Agradeço também pela força quando as energias já se esgotavam diante de horas intermináveis de estudo e dedicação.

Ao Davi, como o próprio nome diz, filho amado, querido e predileto (e único até o momento), peço perdão pelas constantes ausências, pelos dias em que não pude estar ao seu lado brincando ou pelas vezes em que não pude presenciar suas conquistas de uma criança tão inteligente, sensível e carinhosa.

A toda a minha família e a todos os meus amigos, pela compreensão dos momentos de ausência frequentes e pelo apoio incondicional.

Às madrugadas, companheiras fiéis de noites mal ou nem dormidas, por proporcionarem o tempo, o silêncio e a tranquilidade necessários para todo o trabalho na frente do computador.

A todos os pacientes que participaram deste estudo e seus familiares, pela colaboração sem fim e o aprendizado que me proporcionaram.

**“O correr da vida embrulha tudo, a vida é assim: esquenta e esfria, aperta
daí afrouxa, sossega e depois desinquieta. O que ela quer da gente é
coragem”.**

João Guimarães Rosa.

RESUMO

A infecção pelo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) é frequentemente adquirida na infância e é capaz de induzir intensa resposta inflamatória na mucosa gástrica, levando à liberação de substâncias citotóxicas tanto da própria bactéria quanto do hospedeiro. Sabe-se que essa infecção pode ter efeitos em sítios extragástricos, influenciando a ocorrência ou a evolução de muitas doenças, inclusive doenças tireoidianas. Há poucos relatos na literatura sobre a associação entre doença tireoidiana e a infecção pelo *H. pylori* e, até onde sabemos, não há estudos associando o hipotireoidismo congênito (HC) e a infecção por esse microrganismo, especialmente na faixa etária pediátrica. O objetivo deste estudo foi investigar os efeitos da erradicação da infecção pelo *H. pylori* em crianças e adolescentes com HC. Participaram da pesquisa 35 pacientes com idade de três a 17 anos que estavam infectados pelo *H. pylori* (*H. pylori*-positivo) de acordo com o teste respiratório da ureia marcada com carbono 13 (¹³C-UBT) e que foram tratados para a infecção. Determinou-se a função tireoidiana por dosagens séricas de TSH, T4L e T3L e a presença de anticorpos antitireoidianos por: antitireoperoxidase (ATPO), antitireoglobulina (anti-Tg) e antirreceptor de TSH (TRAb) antes e depois do tratamento. Registrou-se a dose de levotiroxina de acordo com o peso (LT4/kg) antes e depois do tratamento com antimicrobianos. Depois do tratamento, 26 pacientes apresentaram teste respiratório negativo (74,29%) e nove se mantiveram positivos (25,71%). Os dois grupos foram semelhantes quanto à distribuição por sexo, com predomínio do sexo feminino (*H. pylori*-negativo: 57,7% vs *H. pylori*-positivo: 66,7%, $p = 0,71$). Não houve diferença na média de idade antes do tratamento (*H. pylori*-negativo: $10,92 \pm 3,98$ vs *H. pylori*-positivo: $9,67 \pm 4,24$; $p = 0,43$) nem depois ($11,65 \pm 3,97$ vs $10,56 \pm 5,08$; $p = 0,89$). No grupo de crianças nas quais houve a erradicação da bactéria (*H. pylori*-negativo) observou-se significativo aumento da concentração de T3L depois do tratamento [antes: $3,35$ ($3,12$ - $3,75$) vs depois: $3,80$ ($3,28$ - $3,97$); $p = 0,01$]. Não houve diferença nas concentrações de TSH ($p = 0,89$) e T4L ($p = 0,59$), assim como na presença de anti-Tg e TRAb, quando comparados antes e depois do tratamento. As medianas de ATPO foram iguais em todos os pacientes, independentemente de ter ocorrido ou não a erradicação da bactéria. Não houve diferença na mediana da dose de levotiroxina de acordo com o peso dos pacientes (LT4/kg) antes e depois da erradicação do microrganismo [$2,13$ mcg/kg ($1,59$ - $2,97$) vs. $2,14$ mcg/kg ($1,65$ - $2,88$); $p = 0,84$]. No grupo que se manteve *H. pylori*-positivo também não foram vistas diferenças quanto à LT4/kg [$2,20$ mcg/kg ($1,67$ - $4,06$) vs. $2,21$ mcg/kg ($1,82$ - $3,13$); $p = 0,79$]. Este é o primeiro estudo que avaliou a associação entre o *H. pylori* e o HC e pela primeira vez demonstrou-se que a erradicação da bactéria foi acompanhada de significativo aumento dos níveis séricos de T3L, sem, contudo, haver alteração dos níveis séricos de TSH e T4L. Pode-se hipotetizar que a infecção pelo *H. pylori* promovendo processo inflamatório e estresse oxidativo leva à redução da conversão de T4 em T3 nos pacientes *H. pylori*-positivo, caracterizando um quadro de síndrome do eutiroidiano doente (SED). Não foram encontradas evidências de desencadeamento de autoimunidade tireoidiana, por reação cruzada, nos pacientes com HC infectados pelo *H. pylori* ou interferências nas doses de levotiroxina utilizadas para o tratamento dos pacientes.

Palavras-chave: *Helicobacter pylori*. Hipotireoidismo congênito. Infância. Tri-iodotironina.

ABSTRACT

Helicobacter pylori (*H. pylori*) infection is often acquired in childhood and is capable of inducing an intense inflammatory response in the gastric mucosa, leading to release of cytotoxic substances from both bacteria itself and host. It is known that the infection can have effects at extragastric sites, influencing the occurrence or evolution of many diseases, including thyroid diseases. There are a few reports in the literature about the association between thyroid disease and *H. pylori* infection and as far as we know, there are no studies which have associated congenital hypothyroidism (CH) and infection with this microorganism, especially in the pediatric age group. The objective of this study was to investigate the effects of eradication of *H. pylori* infection in children and adolescents with CH. Thirty-five patients aged 3 to 17 years who were infected with *H. pylori* (*H. pylori*-positive) according to the 13-labeled carbon urea breath test (13C-UBT) and who were treated for the infection participated in the study. Thyroid function was determined by TSH, FT4 and FT3 levels and antithyroid antibodies levels by antithyroperoxidase antibody (ATPO), antithyroglobulin antibody (antiTg) and thyrotropin receptor antibody (TRAb) titers before and after treatment. The levothyroxine dose was recorded according to weight (LT4/kg) before and after antimicrobial treatment. After treatment, 26 patients presented negative respiratory test (74.29%) and 9 patients remained positive (25.71%). The two groups were similar in terms of gender distribution, with a predominance of females (*H. pylori*-negative: 57.7% vs *H. pylori*-positive: 66.7%, $p = 0.71$). There was no difference in the mean age before (*H. pylori*-negative: 10.92 ± 3.98 vs *H. pylori*-positive: 9.67 ± 4.24 , $p = 0.43$) or after treatment (11.65 ± 3.97 vs 10.56 ± 5.08 , $p = 0.89$). In the group of children in whom the bacterium was eradicated (*H. pylori*-negative) a significant increase in FT3 concentration was observed after treatment [before: 3.35 (3.12-3.75) vs after: 3.80 (3.28-3.97); $p = 0.01$]. There was no difference in TSH ($p = 0.89$) and FT4 ($p = 0.59$) levels, as well as antiTg and TRAb antithyroid antibodies when compared before and after treatment. ATPO medians were the same in all patients, being infected or not. There was no difference in the median dose of levothyroxine according to the weight of the patients (LT4/kg) before and after eradication of the microorganism [2.13 mcg/kg (1.59-2.97) vs. 2.14 mcg/kg (1.65-2.88); $p = 0.84$]. In the group that maintained *H. pylori*-positive, no LT4/kg differences were also observed [2.20 mcg/kg (1.67-4.06) vs. 2.21 mcg/kg (1.82-3.13); $p = 0.79$]. This is the first study to evaluate the association between *H. pylori* and CH and for the first time it was demonstrated that eradication of the bacterium was associated with a significant increase in serum levels of FT3, without changing serum TSH and FT4. Therefore, it can be hypothesized that *H. pylori* infection promoting inflammatory process and oxidative stress can lead to the reduction of the conversion of T4 into T3 in *H. pylori*-positive patients, characterizing a Nonthyroidal Illness Syndrome (NTIS). No evidences of thyroid autoimmunity triggered by cross-reactivity or interferences in levothyroxine doses used for the treatment were found in patients with CH infected with *H. pylori*.

Keywords: *Helicobacter pylori*. Congenital hypothyroidism. Childhood. Triiodothyronine.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

¹³ C-UBT	¹³ C <i>Urea breath test</i>
ABEP	Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
Anti-Tg	Anticorpo antitireoglobulina
ATPO	Anticorpo antitireoperoxidase
CagA	Citotoxina associada ao gene A
CEGRAD	Centro de Graduação
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
D	Deiodinase
DEAHAL1	Deiodinase iodotirosina
DEPE-HC	Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão do Hospital das Clínicas
DG	Doença de Graves
DM1	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1
DOB	<i>Delta over baseline</i>
DP	Desvio-padrão
DTAI	Doença tireoidiana autoimune
DUOX	Sistema oxidase duplo
DUP	Doença ulcerosa péptica
ELISA	<i>Enzyme-linked immunoabsorbent assay</i>
FAD	Flavina adenina dinucleotídeo
FUNDEP	Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa
GEE	<i>Generalized Estimating Equations</i>
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
HC	Hipotireoidismo congênito
HpSA	Pesquisa do antígeno fecal do <i>H. pylori</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
IFN	Interferon
IL	Interleucina
kg	Quilograma
LT4	Levotiroxina

MALT	<i>Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma</i>
mmHg	Milímetros de mercúrio
NAC	N-acetil-cisteína
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato
NF-Kb	Nuclear fator Kappa b
NO	Óxido Nítrico
NUPAD	Núcleo de Pesquisa e Ações em Apoio Diagnóstico
OR	<i>Odds ratio</i>
PTN-MG	Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais
pH	Potencial hidrogeniônico
PIF	Fator indutor de proteólise
QI	Quociente intelectual
RNAm	Ácido ribonucleico mensageiro
RNS	<i>Reactive nitrogen species</i>
ROS	<i>Reactive oxygen species</i>
SCT	Setor de Controle de Tratamento
SED	Síndrome do eutireoidiano doente
SES	Secretaria de Estado da Saúde
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
T3	Tri-iodotironina
T4	Tiroxina
T4L	Tiroxina livre
Tg	Tireoglobulina
TGF	<i>Transforming growth factor</i>
TH	Tireoidite de Hashimoto
TLR	<i>Toll-like receptor</i>
TNF	Fator de necrose tumoral
TPO	Peroxidase tireoidiana
TRAb	Anticorpo antirreceptor de <i>Thyroid stimulating hormone</i>
TREM	<i>Triggering receptor expressed on myeloid cells type</i>
TRH	<i>Thyrotropin releasing hormone</i>
TSH	<i>Thyroid stimulating hormone</i>
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
Vs	<i>Versus</i>

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1- Composição da amostra estudada.....	47
FIGURA 2 - Distribuição de 50 pacientes com HC e <i>H. pylori</i> -positivo após o tratamento da infecção.....	52

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - Esquemas de tratamento da infecção pelo <i>H. pylori</i> de acordo com a idade.....	23
QUADRO 2 - Dose de reposição de levotiroxina (LT4) em pacientes pediátricos de acordo com a faixa etária.....	32
QUADRO 3 - Valores de referência para função tireoidiana, anticorpos antitireoidianos e ¹³ C-UBT.....	50

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Características dos pacientes tratados para a infecção pelo <i>H. pylori</i> de acordo com o teste respiratório pós-tratamento.....	77
TABELA 2 - Variáveis de função tireoidiana e anticorpos antitireoidianos antes e depois do tratamento em pacientes que se tornaram <i>H. pylori</i> -negativo (n= 26).....	77
TABELA 3 - Variáveis de função tireoidiana e anticorpos antitireoidianos antes e depois do tratamento em pacientes que se mantiveram <i>H. pylori</i> -positivo (n= 9).....	78
TABELA 4 - Modelo de análise multivariada por efeitos aleatórios comparando crianças <i>H. pylori</i> -negativo e <i>H. pylori</i> -positivo depois do tratamento da infecção (n= 34).....	78

SUMÁRIO¹

1 REVISÃO DE LITERATURA.....	17
1.1 <i>H. pylori</i> : aspectos gerais da infecção e suas particularidades em crianças.....	17
1.2 Diagnóstico da infecção pelo <i>H. pylori</i>	19
1.3 Tratamento da infecção pelo <i>H. pylori</i>	20
1.4 Efeitos extragástricos da infecção pelo <i>H. pylori</i>	24
1.5 Doenças tireoidianas da autoimunidade.....	25
1.6 Hipotireoidismo congênito.....	27
1.6.1 Aspectos gerais.....	27
1.6.2 Etiologia.....	29
1.6.3 Diagnóstico.....	31
1.6.4 Tratamento.....	32
1.7 <i>H. pylori</i> e doença tireoidiana.....	34
1.8 <i>H. pylori</i> , tireoide e resposta imune.....	39
2 OBJETIVOS.....	45
2.1 Objetivo geral.....	45
2.2 Objetivos específicos.....	45
3 PACIENTES E MÉTODOS.....	46
3.1 Seleção da casuística.....	46
3.2 Exame físico.....	48
3.3 Teste respiratório com ¹³ C e dosagens de função tireoidiana e anticorpos antitireoidianos.....	49

¹ Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas aprovadas pelo Acordo Ortográfico assinado entre os países que integram a Comunidade de Países de Língua Portuguesa (CPLP), em vigor no Brasil desde 2009. E foi formatado de acordo com a ABNT NBR 14724 de 17.04.2011. As referências foram normatizadas pelo estilo Vancouver. Tese redigida de acordo com as normas da Pós-Graduação de Ciências da Saúde da UFMG – Saúde da Criança e do Adolescente (resolução 03/2010, de 05 de fevereiro de 2010).

3.4 Colheita de dados antes e depois do tratamento e estratificação dos pacientes.....	52
3.5 Análise estatística.....	53
REFERÊNCIAS.....	55
4 RESULTADOS.....	67
4.1 Artigo: Efeitos do tratamento da infecção pelo <i>Helicobacter pylori</i> em crianças e adolescentes com hipotireoidismo congênito.....	67
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	89
APÊNDICES E ANEXOS.....	90

1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1 *Helicobacter pylori*: aspectos gerais da infecção e suas particularidades em crianças

O *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) é uma bactéria Gram-negativa, móvel e espiralada, que coloniza especificamente a mucosa gástrica humana. Foi primeiramente isolada em 1982 por Warren e Marshall¹ e posteriormente associada à gastrite, à úlcera péptica e ao câncer gástrico². É encontrada em cerca de 50% da população mundial^{2,3}.

Na grande maioria dos pacientes, a infecção cursa com gastrite, mas nem todos desenvolvem complicações gástricas ou duodenais. Além disso, a infecção desempenha importante papel em 80-90% dos casos de câncer gástricos; adultos infectados têm 10 a 15% de risco de apresentar doença ulcerosa péptica (DUP), ao passo que 1% dos infectados pode desenvolver adenocarcinoma gástrico ou linfoma gástrico (*mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma* -MALT)⁴.

Além dos efeitos da infecção pelo *H. pylori* no trato gastrintestinal, estudam-se as manifestações extragástricas da infecção, já que podem causar estado inflamatório sistêmico de baixo grau, induzir resposta inflamatória cruzada por compartilhamento de epitopos da bactéria e de células do hospedeiro (mimetismo), além de interferir na absorção de nutrientes e drogas, possivelmente influenciando a ocorrência ou a evolução de muitas doenças. Além do seu papel já estabelecido em doenças hematológicas como púrpura trombocitopênica imunológica⁵, anemia ferropriva^{6,7} e deficiência de vitamina B12⁸, outras condições têm sido associadas à infecção, como doenças tireoidianas⁹, diabetes *mellitus*^{10,11}, entre outras.

Como já citado, *Helicobacter pylori* coloniza o estômago de mais da metade da população mundial, sendo que taxas de prevalência elevadas são encontradas em países em desenvolvimento, diferindo nos países desenvolvidos entre os grupos étnicos e socioeconômicos. A infecção inicia-se precocemente¹² e sua aquisição ocorre predominantemente nos primeiros anos de vida, especialmente na faixa etária pré escolar¹³.

Em países em desenvolvimento, a maioria das crianças está infectada aos 10 anos, ao contrário dos países desenvolvidos, em que a prevalência da infecção é baixa em crianças¹³.

Foi observada prevalência de 37,6% em 125 crianças brasileiras (quatro a 16 anos) originárias do estado de Minas Gerais, submetidas à endoscopia para esclarecimento de sintomas gastrintestinais¹⁴.

Taxas elevadas foram observadas na Etiópia, onde a prevalência da infecção pelo *H. pylori* em crianças com idade entre dois e quatro anos foi de 48,0%, enquanto em adultos foi acima de 95,0%¹⁵. Na Nigéria, a prevalência da infecção em crianças entre cinco e nove anos foi de 82,0%, enquanto que em adultos variou entre 70,0 e 90,0%¹⁵. No México foi de 43,0% em crianças de cinco a nove anos e em adultos variou de 70,0 a 90,0%¹⁵. Por outro lado, as taxas são baixas no Canadá, sendo de 7,1% em crianças de cinco a 18 anos, enquanto que entre adultos de 50 a 80 anos são de 23,1%¹⁶. Na Europa, a Holanda apresentou a menor prevalência em crianças (1,2%)¹⁶.

Estudos avaliando a infecção por teste respiratório em crianças de países da América Latina¹⁷⁻¹⁹ e da Turquia²⁰ ressaltam que nos primeiros anos de vida frequentemente há mudança no *status* da infecção, ou seja, as crianças adquirem, perdem e readquirem a infecção.

Em um desses estudos citados¹⁸ e que acompanhou crianças saudáveis no Nordeste brasileiro por oito anos, demonstrou-se que as taxas de aquisição foram maiores que as taxas de perda, o que leva ao aumento da prevalência da infecção com a idade¹⁸.

Além do nível socioeconômico baixo²¹ e más condições de higiene associadas à alta densidade populacional²²⁻²⁴, fatores que aumentam o risco de infecção na infância são o baixo nível educacional materno, história familiar de câncer gástrico, compartilhamento de cama e ter vários irmãos, assim como família numerosa (com cinco ou mais integrantes)²⁵.

1.2 Diagnóstico da infecção pelo *H. pylori*

Há vários métodos para investigar se há infecção por *H. pylori*, divididos em diretos (ou invasivos) e indiretos (não invasivos). Métodos diretos são baseados na identificação do microrganismo em fragmentos de mucosa gástrica, como, por exemplo, obtidos por endoscopia digestiva alta, considerada o “padrão-ouro” para a detecção de infecção pelo *H. pylori*²⁶.

Entre os melhores testes não invasivos para diagnóstico da infecção na infância, vale salientar o teste respiratório com ureia marcada com carbono 13 (¹³C *Urea breath test* - ¹³C-UBT)^{3,27}. Além de ser um método não invasivo, é fácil de realizar e, ao contrário da sorologia, resultados positivos só são observados na vigência de infecção¹⁹, sendo útil para avaliar o status da infecção antes e depois do tratamento²⁰. O teste baseia-se na hidrólise da ureia pela enzima urease produzida pela bactéria. É simples e seguro, com sensibilidade e especificidade que variam entre 95,0 e 100,0%. Proporciona excelente acurácia no diagnóstico inicial da infecção e na confirmação de erradicação da bactéria depois de tratamento específico²⁸. No teste é usado um isótopo não radioativo, que, portanto, é inócuo, permitindo que o teste seja repetido sempre que necessário no mesmo paciente e feito com segurança em crianças, mulheres grávidas ou lactantes²⁸. Confirmou-se que a acurácia do ¹³C-UBT em crianças é semelhante à encontrada em adultos²⁸.

Outro método diagnóstico que ainda deve ser citado é o teste imunoenzimático monoclonal para pesquisa de antígenos do *H. pylori* nas fezes (HpSA), que é uma alternativa prática e viável aos tradicionais métodos de diagnóstico invasivos em populações com alta prevalência da infecção na idade pediátrica, sendo muito sensível e específico, além de ser inócuo para o paciente²⁹⁻³¹. Vale ressaltar que, em trabalho avaliando crianças do Brasil e do Peru, investigou-se a concordância entre os resultados do teste respiratório e do HpSA em 414 crianças de seis a 30 meses e esta foi de 94,86%⁴¹. Outro estudo do Brasil demonstrou que ambos os testes são apropriados para o diagnóstico de infecção por *H. pylori* em crianças, inclusive nas mais jovens³¹. Após estudar 210 crianças de um a 18 anos, os autores encontraram os seguintes valores para sensibilidade, especificidade, valor preditivo

positivo e negativo, respectivamente: teste respiratório: 93,8; 99,1; 97,8; e 98,0% e pesquisa de antígenos do *H. pylori* nas fezes (HpSA): 96,9; 100,00; 100,00; e 98,0%. Nesse estudo, os testes foram validados para a nossa população³¹. Esses dados foram confirmados posteriormente para países desenvolvidos, com pesquisa desenvolvida na Itália, que confirmou os achados do estudo brasileiro sobre a acurácia dos testes não invasivos (teste respiratório e de antígeno fecal) em crianças muito jovens, mostrando alta especificidade e sensibilidade de ambos³².

1.3 Tratamento da infecção pelo *H. pylori*

A estratégia de testar e tratar (*test-and-treat*) não está recomendada na faixa etária pediátrica, já que o objetivo primário da investigação clínica é identificar a causa dos sintomas gastrintestinais altos nos pacientes sintomáticos, mais que detectar a infecção pelo *H. pylori*²⁷. Além disso, evidências recentes indicam que a infecção pelo *H. pylori* não causa sintomas na ausência de úlcera duodenal²⁷.

A erradicação da bactéria melhora a qualidade de vida e leva à cura da úlcera duodenal³³. Ademais, o tratamento da infecção pode influenciar positivamente na evolução de algumas doenças extragástricas, como a púrpura trombocitopênica, por exemplo⁵. Entretanto, o esquema terapêutico ideal para erradicar o *H. pylori* dependerá do perfil de resistência bacteriana regional. Esquemas com combinações de três ou quatro drogas por uma a duas semanas têm sido empregados em pacientes infectados pela bactéria. Vários estudos demonstraram que terapia tripla contendo inibidor de bomba de prótons associado à claritromicina e a outro agente antimicrobiano leva a índices de erradicação de mais de 90,0%³⁴⁻³⁶.

Os primeiros estudos brasileiros em crianças demonstraram índice de erradicação superior a 85,0% em pacientes tratados com furazolidona, amoxicilina e metronidazol, em esquema de três doses diárias por sete dias^{37,38}. Entretanto, identificou-se posteriormente que esse esquema não era o mais adequado à realidade brasileira devido à resistência da bactéria aos antimicrobianos³⁹ (altas taxas de resistência ao metronidazol⁴⁰ e à amoxicilina⁴¹). Por isso, ao contrário dos resultados obtidos nos países industrializados, os tratamentos que incluíam

inibidores de bombas de prótons, claritromicina e amoxicilina não foram eficientes em crianças no Brasil⁴².

A fim de superar a resistência ao metronidazol e à amoxicilina, a furazolidona tem sido usada como alternativa na China e na América do Sul, incluindo Brasil⁴³. Demonstrou-se mais eficácia de esquemas associando inibidores de bomba de prótons, claritromicina e furazolidona, que têm apresentado altas taxas de erradicação do *H. pylori*, próximas de 90,0%^{44,45}. A furazolidona é uma droga barata, tem ação tópica e sistêmica e raramente o microrganismo se torna resistente a ela. Efeitos indesejáveis não são raros, particularmente os efeitos gastrintestinais, mas na maioria das vezes são de pouca gravidade.

Entretanto, ainda que não seja a mais adequada para a nossa população de acordo com os índices de resistência regionais, a terapia tripla convencional (inibidor de bomba de prótons na dose padrão associado a amoxicilina e claritromicina) é ainda a mais usada no mundo inteiro para a erradicação do *H. pylori*^{46,47}.

Para o tratamento de adultos, as alternativas ao esquema triplo convencional citado incluem os regimes quádruplos com bismuto (inibidor de bomba de prótons, bismuto, tetraciclina e metronidazol) por 10-14 dias ou terapia concomitante (inibidor de bomba de prótons, amoxicilina, claritromicina e metronidazol ou tinidazol) por 14 dias⁴⁸. O uso de metronidazol em ambos os regimes, porém, pode ser indesejável devido ao alto nível de resistência do *H. pylori* a esse antimicrobiano no Brasil, como já mencionado anteriormente.

Alternativamente, regimes quádruplos contendo bismuto e empregando furazolidona no lugar do metronidazol têm mostrado bons resultados no Brasil⁴⁹. Entretanto, a suspensão da comercialização da furazolidona e a recente indisponibilidade dos sais de bismuto no Brasil têm limitado o uso dessa opção terapêutica. De forma prática, é importante notar que, em regime quádruplo com bismuto, a amoxicilina pode ser substituída, em adultos, pela tetraciclina, com resultados semelhantes⁴⁶. No entanto, há grande restrição ao uso da tetraciclina na faixa etária pediátrica, pois não pode ser usada em crianças com menos de oito anos²⁶. Outros regimes alternativos habitualmente usados em adultos devem ser

usados com cautela na faixa etária pediátrica. Quinolonas e bismuto são contraindicados para crianças mais jovens, por exemplo. Por isso, ao contrário dos adultos, quando há falha no tratamento, existem poucas opções de terapia em crianças²⁷.

A falha dos esquemas de erradicação do *H. pylori* na prática de rotina está associada à escolha inapropriada do esquema de tratamento, adesão ruim e resistência antimicrobiana. A fim de evitar mais investigações e a indução de resistência bacteriana secundária, a taxa de sucesso primário para erradicação deveria ser mais de 90,0% da análise por protocolo de tratamento⁵⁰. Esse objetivo não tem sido alcançado na maioria dos ensaios terapêuticos publicados em crianças⁵¹⁻⁵⁵. Da mesma forma, considera-se um esquema de tratamento ideal para a erradicação do *H. pylori* se ele apresentar índice de cura superior a 80% na análise de intenção de tratar⁵⁶.

Segue no QUADRO 1 um resumo dos esquemas de tratamento de acordo com a idade:

QUADRO 1 - Esquemas de tratamento da infecção pelo *H. pylori* de acordo com a idade

Esquema	Medicamentos	Dose em adultos e crianças > 12 anos	Dose em crianças (< 12 anos)
Primeira opção (7-14 dias)	Inibidor de bomba de prótons - omeprazol: 20 mg	Dose padrão x 2	Omeprazol: 0,5-3,3 mg/kg : 2

	- lansoprazol: 15 mg - esomeprazol: 20 e 40 mg (acima de 12 anos) - pantoprazol: 20 mg (acima de 5 anos)		
	+ Claritromicina	500 mg x 2	20 mg/kg /dia: 2
	+ Amoxicilina	1 g x 2	50 mg/kg/dia: 2
	Ou metronidazol	500 mg x 2	20 mg/kg/dia: 2
	Ou furazolidona (alergia à penicilina)	200 mg x 2	< 6 anos: 50 mg x 2 6-12 anos: 100 mg x 2
Alternativa primeira opção (10-14 dias)	à Inibidor de bomba de prótons	Dose padrão x 2	Omeprazol: 0,5-3,3 mg/kg : 2
	+ subsalicilato ou subcitrato de bismuto	120 mg x 4 ou 240 mg x 2	8 mg/kg/dia
	+ tetraciclina	500 mg x 4	Não usada
	ou doxiciclina	100 mg x 2	Não usada
	ou amoxicilina	1 g x 4	50 mg/kg/dia
	+ metronidazol	400 mg x 3	20 mg/kg/dia
Alternativa primeira opção (7-14 dias)	à Inibidor de bomba de prótons	Dose padrão x 2	Omeprazol: 0,5-3,3 mg/kg : 2
	amoxicilina	1 g x 2	50 mg/kg/dia
	claritromicina	500 mg x 2	20 mg/kg /dia: 2
	metronidazol ou tinidazol	500 mg x 2	20 mg/kg/dia
Segunda opção (10-14 dias)	inibidor de bomba de prótons	Dose padrão x 2	Omeprazol: 0,5-3,3 mg/kg : 2
	+ Subcitrato de bismuto coloidal	120 mg x 4 ou 240 mg x 2	8 mg/kg/dia
	+ tetraciclina	500 mg x 4	Não usada
	Ou amoxicilina	1 g x 2	50 mg/kg/dia
	+ metronidazol	250 mg x 4	20 mg/kg/dia
	ou furazolidona	200 mg x 2	< 6 anos: 50 mg x 2 6-12 anos: 100 mg x 2
Alternativa segunda opção	à Inibidor de bomba de prótons	Dose padrão x 2	Omeprazol: 0,5-3,3 mg/kg : 2
	+ amoxicilina	1 g x 2	50 mg/kg/dia
	ou tetraciclina	500 mg x 2	Não usada
	+ metronidazol	250 mg x 2	20 mg/kg x 2
Terceira opção (10-14 dias)	Inibidor de bomba de prótons	Dose padrão x 2	Não usado
	+ levofloxacino	500 mg x 1	
	+ amoxicilina	1 g x 2	
	ou furazolidona	200 mg x 2	
	Ou Inibidor de bomba de prótons	Dose padrão x 2	Não usado
	+ bismuto	120 mg x 4 ou 240 mg x 2	
	+ tetraciclina	500 mg x 4	
+ furazolidona	200 mg x 2		

Adaptado de: Coelho *et al.*⁴⁶, Jones *et al.*²⁷, Malferteiner *et al.*⁴⁷.

O sucesso da terapia deve ser monitorizado depois de quatro a oito semanas por testes não invasivos confiáveis²⁷.

Depois da erradicação do *H. pylori* há significativa e progressiva melhora no infiltrado inflamatório agudo e crônico na mucosa gástrica no período de 12 meses

de seguimento⁵⁷. Segundo esse estudo, a recuperação funcional com aumento da acidez gástrica e redução dos níveis de gastrina e pepsinogênio foi evidente seis meses depois da erradicação da bactéria⁵⁷.

1.4 Efeitos extragástricos da infecção pelo *H. pylori*

Muitos estudos recentes têm demonstrado o papel do *H. pylori* em distintas doenças extragástricas, reforçando a ideia de que microrganismos específicos podem causar doenças, inclusive à distância do sítio primário da infecção. Enquanto o papel do *H. pylori* está bem estabelecido na púrpura trombocitopênica idiopática, anemia sideropênica e deficiência de vitamina B12, há crescente interesse em outras condições, como doenças cardiovasculares, neurológicas, oculares, alérgicas, dermatológicas, obstétricas, imunológicas e metabólicas^{11,58,59}. Especialmente quanto às doenças neurológicas, há grande interesse em confirmar déficit cognitivo e neurodegeneração⁵⁸.

Ainda sobre os efeitos extragástricos do *H. pylori*, especialmente para crianças de baixo nível socioeconômico que residem em países em desenvolvimento (onde sabidamente a prevalência da infecção é mais alta), vários trabalhos recentes mostram um papel potencial da bactéria na deficiência de ferro, assim como prejuízo do crescimento, doença diarreica, má absorção e prejuízo na função cognitiva^{6,14}. Em relação à anemia, particularmente, os mecanismos propostos para justificar a associação com o *H. pylori* não estão bem definidos, entretanto, sugere-se como causa a perda aumentada de sangue devido às lesões gástricas induzidas pela bactéria, assim como a absorção deficiente de ferro secundária à redução da acidez do estômago e baixas concentrações do ácido ascórbico no suco gástrico, além do uso de ferro pela bactéria em seu metabolismo intrínseco^{6,14}.

1.5 Doenças tireoidianas da autoimunidade

As doenças tireoidianas da autoimunidade (DTAIs) afetam 2 a 5% da população ocidental e são consideradas o transtorno autoimune órgão-específico mais comum. Entre o espectro de DTAI na infância estão a doença de Graves (hipertireoidismo) e a tireoidite de Hashimoto (hipotireoidismo), ambas

caracterizadas por infiltração linfocítica da glândula tireoide e presença de autoanticorpos contra antígenos tireoidianos, como antitireoglobulina (anti-Tg), antitireoperoxidase (ATPO) e antirreceptor de *Thyroid stimulating hormone* – TSH (TRAb)⁶⁰.

A tireoglobulina (Tg) é uma proteína de 660 kDA que serve como precursor e depósito de hormônios da tireoide. Ela é um dos principais alvos da resposta da autoimunidade nas DTAls, em que todos os fenótipos são caracterizados pelo desenvolvimento de anticorpos antitireoglobulina (anti-Tg)⁶¹.

Ainda que a doença de Graves (DG) e a tireoidite de Hashimoto (TH) sejam doenças distintas em sua apresentação clínica, elas compartilham muitos pontos em sua patogênese⁶² e parecem ocorrer nas mesmas famílias, sugerindo uma base genética comum⁶³.

A TH é doença da autoimunidade tipicamente mediada por células T, caracterizada pela formação de folículos linfoides terciários ectópicos dentro da glândula tireoide, com destruição dos folículos tireoidianos por meio de apoptose imunomediada. Os linfócitos intratireoidianos encontrados são B e T, sendo os últimos predominantemente CD4+, subtipo Th1.

Na DG, a infiltração é discreta e induz a produção dos anticorpos que se ligam ao receptor de TSH, estimulando o crescimento e a função das células tireoidianas foliculares e, conseqüentemente, levando ao hipertireoidismo. A infiltração linfocítica da glândula está relacionada a linfócitos T, principalmente células CD4+ Th2, ainda que células Th1 também sejam encontradas.

Em resumo, um padrão de resposta Th1 é dominante na TH, enquanto a predominância de resposta Th2 na DG indica um padrão de resposta humoral⁶⁴.

Doenças tireoidianas autoimunes induzem a expressão de diferentes painéis de citocinas, com as interleucinas IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10 na doença de Graves e IL-2, interferon gama (INF- γ) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) na tireoidite de Hashimoto⁶⁵. O efeito potencial do hipertireoidismo ou da produção de citocinas

induzidas pela imunidade humoral pode modificar o perfil de adesão das moléculas expressas na mucosa gástrica, aumentando a ligação do *H. pylori* na doença de Graves e selecionando as cepas Cag-A positivas na doença tireoidiana autoimune⁶⁶.

A interação entre suscetibilidade genética e desencadeadores ambientais parece ser de fundamental importância na fisiopatologia da DTAI. A natureza exata do envolvimento do ambiente não está clara, mas vários fatores têm sido propostos, como o conteúdo de iodo na dieta, estresse, drogas e infecções. Entretanto, os mecanismos pelos quais fatores ambientais desencadeiam a autoimunidade tireoidiana em indivíduos geneticamente predispostos não estão elucidados⁶⁷.

No caso de doenças infecciosas, são propostas duas teorias: mimetismo molecular devido a sequências moleculares semelhantes entre proteínas virais e autoproteínas induzindo resposta imunológica cruzada contra autoantígenos e ativação do expectador nas infecções viróticas que induzem resposta inflamatória, resultando, entre outras coisas, na liberação de citocinas capazes de ativar linfócitos T latentes localizados nas proximidades, tendo baixo limiar de ativação, significando que elas podem agora reagir com autoantígenos que elas anteriormente ignoravam^{61,68}.

Embora essas teorias e achados possam sugerir como os agentes infecciosos poderiam desencadear ou acelerar o aparecimento de DTAI, há crescente aceitação do que se convencionou denominar de “hipótese da higiene”, que preconiza que o sistema imunológico é modulado por múltiplas e diferentes infecções, melhorando o desempenho da resposta imunológica⁶⁹. Assim, o desenvolvimento urbano e a sensível melhora das condições de higiene, diminuindo a exposição a agentes microbianos, poderiam estar associados a elevado risco de doença da autoimunidade. Estudo epidemiológico muito citado envolvendo duas populações de crianças geneticamente semelhantes, mas expostas a diferentes ambientes, uma na Finlândia e outra na Rússia, mostrou que a prevalência de autoanticorpos tireoidianos foi significativamente mais alta na Finlândia, onde o nível socioeconômico e a qualidade de vida são marcadamente superiores⁷⁰.

1.6 Hipotireoidismo congênito

1.6.1 Aspectos gerais

A tireoide é uma glândula endócrina. Está localizada na parte anteroinferior do pescoço e é responsável pela síntese e secreção de hormônios tireoidianos (iodotironinas), assim como da homeostase do iodo no corpo humano. O principal hormônio secretado é uma tiroxina inativa, o T4, que é um pró-hormônio da triiodotironina (T3), que é o hormônio ativo. A tireoide produz aproximadamente 90% de T4 e 10% de T3. O hormônio inativo é convertido periféricamente tanto em hormônio ativado quanto em hormônio tireoidiano inativado. O T3 é responsável por afetar muitos órgãos e tecidos do organismo, aumentando o metabolismo e a síntese proteica⁷¹.

Deiodinases são selenoproteínas diméricas que catalisam a remoção de átomos de iodo do pró-hormônio T4, gerando os isômeros ativo (T3) e inativo (T2). Deiodinases desempenham importante papel na regulação dos níveis intracelulares dos hormônios tireoidianos ativos⁷². O T4 é convertido em T3 periféricamente pela deiodinase tipo 1 (D1) nos tecidos com alto fluxo sanguíneo, como o fígado, rins, tireoide e hipófise. O T4 é convertido em T3 ativo pela deiodinase tipo 2 (D2) produzida pelas células da hipófise, cérebro, tireoide, coração e músculos esqueléticos^{71,72}.

A terceira iodotironina é chamada de T3 reverso, ou rt3. O rt3 é inativo e é formado pela ação no T4 da deiodinase tipo 3 (D3).

Para testar a função tireoidiana, é necessário considerar os níveis do hormônio estimulador da tireoide (TSH), produzido pela hipófise, e o T4 livre sérico (T4L). O TSH estimula a tireoide a produzir iodotironinas e seus níveis se correlacionam inversamente com as concentrações do hormônio tireoidiano ativo, ou seja, quando o T3 aumenta, o TSH diminui, e vice-versa. Preferencialmente, medem-se no sangue os níveis de tiroxina livre (T4L) e não os níveis de T4 total, já que os níveis de T4 total incluem o T4 ligado a proteínas e que não está disponível para entrar

nos tecidos. O T4L, por outro lado, pode ser representativo dos níveis de T3. Geralmente, os níveis de tiroxina são os últimos a tornarem-se anormais nas disfunções tireoidianas, por isso o TSH é o principal parâmetro para avaliação do tratamento⁷¹.

O hipotireoidismo ocorre quando a concentração de hormônio tireoidiano é inadequada para manter sua ação em nível tecidual. O hormônio tireoidiano modula a função de praticamente todos os órgãos e sua deficiência traz consequências nas funções metabólicas, neurológicas, cardiovasculares e gastrintestinais. Em crianças, particularmente, o hormônio tireoidiano é fundamental para o crescimento e desenvolvimento, e o hipotireoidismo pode levar a prejuízo irreversível desse processo⁷². Uma das consequências mais temidas do hipotireoidismo é o retardo mental. O exame de triagem neonatal para hipotireoidismo congênito (HC) é fundamental para o diagnóstico precoce, já que os sintomas podem não aparecer nas primeiras semanas de vida.

O HC é uma das doenças triadas pelo Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PTN-MG) desde 1993. O PTN-MG é realizado pelo Núcleo de Pesquisas e Ações em Apoio Diagnóstico (NUPAD) em parceria com a Secretaria Estadual de Saúde (SES). De 1994 a maio de 2017 foram triadas 5,7 milhões de crianças, sendo que 1.449 estão em acompanhamento ambulatorial. A incidência do hipotireoidismo no programa é de 1:3.500 nascidos vivos (<https://www.nupad.medicina.ufmg.br/topicos-em-saude/hipotireoidismo-congenito/>).

Quando os primeiros programas de triagem neonatal foram implantados, acreditava-se que a incidência dessa doença era de 1:3.000-1:4.000 nascidos vivos⁷³. Entretanto, na última década, a incidência parece ter dobrado para 1:2.000 nascimentos⁷⁴. Atribui-se essa mudança ao aumento da acurácia da triagem neonatal (principalmente à redução do ponto de corte do TSH), o que levou ao aumento da detecção de casos mais leves, sem mudança na incidência do hipotireoidismo grave, assim como ao maior número de sobreviventes triados entre recém-nascidos prematuros^{75,76}.

1.6.2 Etiologia

O HC pode ser classificado em permanente ou transitório. O HC permanente refere-se à persistência da deficiência hormonal e requer tratamento por toda a vida. O HC transitório refere-se à deficiência temporária do hormônio tireoidiano, iniciada ao nascimento, mas com normalização completa da secreção hormonal posteriormente. A recuperação para o eutireoidismo pode ocorrer em períodos variáveis, desde os primeiros meses de vida, e sua normalização depende das causas que provocaram a deficiência hormonal⁷².

O HC permanente é classificado em primário, secundário e terciário. O HC primário pode ser causado por falha no desenvolvimento normal da glândula tireoide (disgenesia) ou por falha na produção normal de hormônio tireoidiano em uma glândula tireoidiana anatomicamente normal (disormonogênese). Inicialmente, acreditava-se que a disgenesia correspondia a 85% dos casos e a disormonogênese a 15% da etiologia do hipotireoidismo congênito. Entretanto, esse padrão foi alterado depois de mudanças recentes nas estratégias de triagem neonatal e de acordo com o perfil demográfico. Por isso, vários estudos recentes mostram aumento no percentual de casos de disormonogênese para 30-40%⁷⁵⁻⁷⁷.

Em especial para a disormonogênese, os erros inatos da síntese ou secreção de tiroxina têm um modo de herança recessiva e incluem mutações em genes que codificam o simportador de sódio-iodo (SLC5A5), transporte através da membrana apical (SLC26A4, também chamado de PDS ou gene de Pendred), peroxidase tireoidiana (TPO), fatores geradores de peróxido de hidrogênio (DUOX2 e DUOX2), tireoglobulina (TG) e deiodinase iodotirosina (DEHAL1)⁷⁸.

Entre os casos conhecidos de disormonogênese, defeitos na organificação do iodo devido a mutações da tireoperoxidase são bem conhecidos, mas raros (incidência 1:66.000)⁷⁹. Outro elemento crítico na organificação do iodo é o sistema oxidase duplo (DUOX), que é responsável pela geração de peróxido de hidrogênio necessário para esse processo. Mutações no DUOX2 e DUOX2A têm sido identificadas como causas de hipotireoidismo congênito por disormonogênese^{80,81}. E tem sido investigada em vários estudos recentes a extensão de quais mutações

DUOX2 podem contribuir para a incidência do hipotireoidismo congênito com glândula tireoidiana eutópica⁸² e ectópica, inclusive no Brasil⁸³.

Coorte de 30 pacientes com HC com glândula tireoidiana tópica e defeito parcial da organificação do iodo identificou mutações em 11 de 30 casos (37%)⁸². Outros autores encontraram mutações no DUOX em uma taxa similar em 15 de 43 pacientes (35%) em um estudo semelhante. Se 30-40% de todos os casos de HC são causados por disormonogênese, esse resultado implica que 10-15% de todos os casos de HC diagnosticados pelas estratégias de triagem vigentes podem ser por defeitos no DUOX2⁸⁴. Outro estudo também mostrou que HC devido a mutações no DUOX2 é permanente em 65% dos casos, mas transitório em 35%, consistente com o fato de que defeitos no DUOX2 podem resultar em um espectro clínico da doença que vai desde o HC até o bócio eutireoidiano no adulto⁸².

Esses estudos também refutaram a sugestão de que mutações bialélicas do DUOX2 constituem a base de HC permanente, enquanto mutações monoalélicas causam fenótipos mais leves ou transitórios. De fato, alguns pacientes com mutações bialélicas do DUOX2 têm HC transitório e algumas mutações monoalélicas estão relacionadas à doença permanente, significando que outros fatores genéticos ou ambientais podem modificar o fenótipo dos defeitos de DUOX2⁸⁴.

O HC é considerado secundário quando a anormalidade está na hipófise e terciário quando está no hipotálamo. Essas anormalidades fazem parte do HC central e são causas infrequentes de HC, com incidência variando de 1:50.000 a 1:100.000, e geralmente estão associadas a outros acometimentos na hipófise e/ou hipotálamo. Os programas de triagem neonatal do Brasil não detectam o HC central (secundário ou terciário).

1.6.3 Diagnóstico

Como já dito anteriormente, os hormônios tireoidianos circulam no plasma ligados a proteínas, e suas ações biológicas são exercidas somente por pequena fração circulante do hormônio (0,02-0,1%) que está livre ou não ligada a proteínas. Os

ensaios que medem os níveis de T4 livre (T4L) na maioria dos laboratórios clínicos são confiáveis para pacientes ambulatoriais saudáveis, mas devem ser interpretados com cautela em pacientes com doenças sistêmicas graves ou anormalidades da ligação de proteínas. Por isso, é necessário cuidado na interpretação desses resultados⁷².

O diagnóstico do hipotireoidismo é feito pela confirmação da função tireoidiana inadequada a partir da medida dos níveis de TSH sérico e do T4 total ou livre. No hipotireoidismo congênito primário há elevação do TSH, com ou sem T4L baixo, sendo o TSH alto a primeira anormalidade detectável. Os níveis de T4L só caem quando o hipotireoidismo se torna mais grave. Por essa razão, o TSH é o teste mais sensível para o diagnóstico do hipotireoidismo primário e para monitorar o tratamento. O hipotireoidismo central, ao contrário, deve ser suspeitado quando o T4L está baixo e o TSH é baixo ou normal (ex.: resposta não apropriadamente elevada em resposta ao T4L baixo).

Na vigência de hipotireoidismo, mudanças no metabolismo do hormônio tireoidiano servem para manter os níveis circulantes normais de T3 até os estágios tardios da doença. Por essa razão, a medida do T3 ou T3L geralmente não é usada para a avaliação do hipotireoidismo não tratado⁷².

Em crianças, os níveis normais de TSH e T4L diferem por idade. Por isso, é importante usar valores de referência específicos para a faixa etária quando se interpretam testes de função tireoidiana⁸⁵⁻⁸⁷.

1.6.4 Tratamento

O tratamento do HC, assim como de outras formas de hipotireoidismo, é feito pela reposição de levotiroxina (LT4), a fim de evitar as consequências e melhorar os sintomas da doença. A avaliação do ajuste da dose do medicamento e do tratamento adequado do hipotireoidismo primário é feita pelo TSH sérico, que é o indicador mais sensível da terapia de reposição acertada. O objetivo do tratamento é manter os valores de TSH dentro do valor de referência para a idade⁸⁸.

A dose de LT4 requerida para restaurar o eutireoidismo depende da idade do paciente e da gravidade do hipotireoidismo, sendo geralmente usada a dose por quilo de peso de acordo com a faixa etária, que é significativamente maior em crianças do que em adultos e sofre redução gradual com o avanço da idade^{72,88} (QUADRO 2). Por exemplo, pacientes adultos com hipotireoidismo e com função endógena tireoidiana mínima necessitam de doses de levotiroxina de 1,6-1,8 mcg/kg de peso⁸⁸. Recém-nascidos diagnosticados com HC devem ser inicialmente tratados com a dose de 10-15 mcg/kg/dia. Já crianças de um ano necessitam de 4-6 mcg/kg/dia e adolescentes 2-4 mcg/kg/dia, com transição para a dose média de adulto de 1,6 mcg/kg/dia uma vez que a maturação endócrina é completa⁷¹ (QUADRO 2).

QUADRO 2 - Dose de reposição de levotiroxina (LT4) em pacientes pediátricos de acordo com a faixa etária

Idade	Dose de LT4 (µg/kg/dia)
0-3 meses	10-15
3-12 meses	6-10
1-3 anos	4-6
3-10 anos	3-5
10-16 anos	2-4
> 16 anos	1,6

Fonte: Wassner⁷².

No Brasil, assim como nos Estados Unidos, a levotiroxina é administrada em comprimidos, devido a pouca segurança e reduzida confiabilidade de formulações líquidas ou fórmulas manipuladas. Para crianças, especialmente as mais jovens, os comprimidos são administrados amassados e misturados a pequena quantidade de água, leite materno ou fórmula infantil. Crianças maiores podem mastigar ou engolir os comprimidos⁸⁸.

Começar o tratamento precocemente e com a dose adequada de LT4 facilita a rápida normalização da função tireoidiana, o que melhora o prognóstico e evita sequelas^{89,90}. Depois do início da terapia, a medida da função tireoidiana feita regularmente é o parâmetro utilizado para ajustar a dose de levotiroxina e manter o eutireoidismo⁷².

Entretanto, foi sugerido que altas doses poderiam rapidamente resultar em um supertratamento, o que estaria associado a prejuízo no desenvolvimento e reduzido quociente intelectual (QI)⁸⁹. Essas evidências, porém, são controversas e de estudos mais antigos, não confirmados em estudos mais recentes. Pelo contrário, é bem estabelecido que o subtratamento é associado a sequelas neurocognitivas, por isso, o objetivo é manter o paciente em eutireoidismo, particularmente nos primeiros três anos de vida⁷².

Os níveis de TSH caem em até um mês após o início da reposição. Por isso, é necessário monitorizar com rigor a função tireoidiana a cada 1-2 semanas após iniciar o tratamento e, a seguir, após ajustes da dose quando necessário, até a sua normalização. Os ajustes de doses subsequentes são normalmente guiados pelas dosagens de TSH a cada duas a oito semanas, a fim de dar tempo suficiente ao eixo hipófise-tireoide se adequar às mudanças de dose. As mudanças feitas de LT4 geralmente variam de 12,5 a 25 mcg/dia⁹¹. O TSH sérico deve ser mantido dentro dos valores de referência para a idade, enquanto o T4L deve ser mantido na metade superior do intervalo de referência para a idade. É necessário dosar a função tireoidiana dos pacientes com HC a cada 1-2 meses nos primeiros seis meses de vida, depois a cada 1-3 meses no segundo semestre, e depois a cada 2-4 meses até os três anos de vida. Depois de qualquer mudança na dose, TSH e T4L são medidos depois de 30-60 dias, para avaliar se o reajuste da dose foi adequado ou se exige ainda outra correção^{72,91}.

Segundo o protocolo de acompanhamento do Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PTN-MG) desenvolvido pelo NUPAD⁹², a periodicidade de realização de função tireoidiana (TSH e T4L) é a seguinte: até um ano de vida, mensal; um a três anos, trimestral; depois dos três anos de vida, semestral; e depois de reajustes de dose: 30-40 dias.

1.7 *H. pylori* e doença tireoidiana

Alguns artigos recentes têm questionado a influência da infecção pelo *H. pylori* no tratamento do hipotireoidismo em adultos⁹³. Estudos publicados por grupos italianos enfatizaram que a necessidade diária de levotiroxina em pacientes com

bócio multinodular era mais acentuada nos pacientes que também apresentavam gastrite associada à infecção por *H. pylori* e/ou gastrite atrófica^{94,95}. Encontraram-se também valores elevados de tireotropina (TSH), alteração revertida após a erradicação da bactéria. Os autores especularam que condições que modificam o ambiente ácido do estômago (como infecção pelo *H. pylori* e uso de drogas antiácidas) são responsáveis por prejudicar a absorção da levotiroxina.

Muitas condições que interferem na secreção ácida normal do estômago podem afetar a absorção de levotiroxina, especialmente a apresentação em comprimidos, que passa pela fase de dissolução para ser absorvida⁹⁶. Usualmente, o ambiente ácido do estômago torna-se alterado em pacientes com *H. pylori* e condições associadas como gastrite, gastrite atrófica e do corpo gástrico, assim como em pacientes que estão recebendo por tempo prolongado inibidores de bombas de prótons. A relação entre a biodisponibilidade da droga e o pH do estômago é influenciada pela bactéria. No estômago, a estrutura molecular de cada droga é modificada pela acidez do ambiente gástrico; e se o pH gástrico é modificado, a dose absorvida é comprometida⁹⁷. A hipocloridria é frequente na fase aguda da infecção pelo *H. pylori*⁹⁸, o que é relevante na faixa etária pediátrica, já que a infecção é frequentemente adquirida na infância.

O estudo mais citado por vários artigos e que primeiro abordou esse assunto foi o de Centanni *et al*, em 2006⁹⁴, que mostrou que pacientes com secreção ácida comprometida requerem dose aumentada de levotiroxina, sugerindo que secreção gástrica normal é necessária para a absorção efetiva da levotiroxina oral. Essa hipótese é também defendida por Bugdaci *et al.*, que sugeriram que em pacientes hipotireoídeos a gastrite causada pelo *H. pylori* pode ser responsável por uma resposta inadequada ao tratamento – valores elevados de TSH e baixos de hormônios tireoidianos: tiroxina (T4) e tri-iodotironina (T3). Propuseram também que a erradicação da bactéria nos casos em que antes eram necessárias altas doses de levotiroxina leva não só à redução da necessidade diária desse hormônio, como aumenta o risco de tireotoxicose⁹⁹.

Diferentemente, a opinião de que a levotiroxina tem a sua absorção prejudicada pela hipocloridria gástrica não é compartilhada por outros autores¹⁰⁰. Em estudo da

cinética da absorção do medicamento em uso de inibidores de bomba de prótons, Dietrich *et al.*¹⁰⁰ não observaram associação entre uso de inibidores de bombas de prótons e diminuição da absorção da levotiroxina. De acordo com esses autores, as condições estudadas por Centanni *et al.*⁹⁴ eram associadas à inflamação gastrintestinal e esse seria o real fator responsável pelo prejuízo na absorção do hormônio.

O efeito do tratamento da infecção pelo *H. pylori* no controle do hipotireoidismo foi também avaliado por estudo de grupo italiano de 2017⁹⁷ que comparou a eficácia clínica do uso da levotiroxina na forma de comprimido ou solução oral em pacientes com hipotireoidismo recém-diagnosticado com infecção pelo *H. pylori*. Nesse estudo, o tratamento da infecção pelo *H. pylori* não mostrou fazer diferença na função tireoidiana na comparação antes e depois para a mesma formulação de levotiroxina, mas a formulação líquida de levotiroxina pareceu produzir melhor resposta clínica em comparação à formulação em comprimido nos pacientes com hipotireoidismo infectados pelo *H. pylori*.

Várias outras investigações têm salientado associação entre a infecção pela bactéria e a doença tireoidiana autoimune em adultos^{9,66,100}. A teoria de que o *H. pylori* seja o fator causal ou desencadeante de autoimunidade tireoidiana é reforçada pelo fato de que anticorpos monoclonais contra cepas CagA podem fazer reação cruzada com as células foliculares da glândula tireoide, já que o gene *CagA* e o gene que codifica a tireoperoxidase têm sequência de nucleotídeos semelhantes^{9,101}. Outro estudo italiano mostrou aumentadas taxas de prevalência de infecção por *H. pylori* em pacientes com doença de Graves em atividade, em especial para cepas CagA positivas⁶⁶. Achado semelhante foi obtido em estudo da República Tcheca de 2009, que encontrou prevalência maior da infecção pelo *H. pylori* nos pacientes com doença tireoidiana autoimune estudados (20,7% versus 6,1%)¹⁰².

Estudo de metanálise conduzido na China demonstrou associação significativa entre a infecção por *H. pylori* e a DG, mas não com a TH, no grupo das DTAIs. Além disso, a soropositividade para CagA significativamente aumentou o risco para DTAI¹⁰³.

Em estudo de 2015 na Turquia, a taxa de positividade de ATPO foi significativamente mais alta no grupo *H. pylori*-positivo, enquanto a de anti-Tg foi semelhante nos grupos *H. pylori*-positivo e *H. pylori*-negativo¹⁰⁴. Achado semelhante foi relatado em estudo com doadores de sangue realizado em 2003, que mostrou associação entre a infecção por *H. pylori* e títulos elevados de anticorpos antitireoidianos, mas não com os títulos de hormônios tireoidianos¹⁰⁵. Além disso, observou-se queda progressiva e significativamente correlacionada de ATPO com títulos de anticorpos anti-*H. pylori* depois da erradicação da bactéria em pacientes tratados com antimicrobianos¹⁰⁶. Sabe-se que anticorpos antitireoperoxidase (ATPO) estão intimamente ligados à disfunção tireoidiana patente e sua presença tende a estar correlacionada a dano à tireoide e inflamação linfocítica. Sua redução significativa após tratamento para erradicar a bactéria sugere que pacientes com doença tireoidiana autoimune devem ser investigados quanto ao *status H. pylori*, porque a erradicação da bactéria pode trazer benefício ao controle da doença¹⁰⁶.

Esses achados não foram confirmados por Tomasi *et al.*¹⁰⁷, que avaliaram pacientes com tireoidite autoimune em relação à positividade ou não para o *H. pylori*. Os autores encontraram resultados semelhantes para hormônios tireoidianos e anticorpos ATPO e anti-Tg entre os grupos com e sem a infecção pela bactéria, detectada pelo teste respiratório¹⁰⁷. Da mesma forma, usando sorologia para investigar o *status H. pylori*, Nilsson *et al.* também não detectaram relação entre a função tireoidiana e a infecção pela bactéria¹⁰⁸.

Há poucos estudos na literatura que discutem esse assunto em crianças^{109,110}. Em um deles, a prevalência de anticorpos anti-*H. pylori* foi avaliada em 90 pacientes jovens (de 1,1 a 21,8 anos) com DTAI e discutiu-se a possibilidade de que um perfil genético suscetível poderia influenciar o desenvolvimento dessa doença autoimune em pacientes infectados. O grupo concluiu que a infecção pode induzir e/ou piorar o curso das DTAIs naqueles com perfil imunogênico suscetível, envolvendo o antígeno leucocitário humano DRB1*0301. Sugeriu também que a erradicação do patógeno pode prevenir a doença tireoidiana autoimune nessas crianças de alto risco. Assim, a presença ou ausência da bactéria pode ser fator determinante no prognóstico a longo prazo¹⁰⁹.

Em estudo anterior, investigou-se a associação da infecção pelo *H. pylori* e a DTAI em crianças e adolescentes entre um e 19 anos. O estudo foi conduzido entre 2012 e 2014, incluindo 27 pacientes com tireoidite de Hashimoto (TH) e nove com doença de Graves (DG). Ainda, com o objetivo de comparar DTAI com doença da autoimunidade, mas sem doença tireoidiana, foram estudados 110 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1). Para comparar os pacientes com DTAI com os pacientes com doença tireoidiana sem autoimunidade, incluíram-se 106 pacientes com hipotireoidismo congênito (HC)¹¹⁰.

Foi determinada a prevalência da infecção pelo teste respiratório da ureia marcada com carbono 13 (¹³C-UBT), assim como a função tireoidiana por dosagens de TSH, T4L e T3L e a presença de anticorpos antitireoidianos por antitireoperoxidase (ATPO), antitireoglobulina (anti-Tg) e antirreceptor de TSH (TRAb).

Depois do ajuste para a idade, encontraram-se prevalências da infecção de 19,4% em pacientes com DTAI, 21,9% em pacientes com DM1 e 34,9% naqueles com HC. Não foi constatada diferença quando a prevalência em crianças com DTAI foi comparada àqueles com DM1 ($p = 0,26$). A prevalência no grupo com HC foi maior que no grupo DTAI, mas sem significância estatística ($p = 0,08$). Entre os pacientes com DTAI, a infecção pelo *H. pylori* não se associou aos valores séricos de TSH ($p = 0,20$), T4L ($p = 0,09$) e T3L ($p = 0,24$), nem a níveis de anticorpos ATPO ($p = 0,34$), anti-Tg ($p = 1,00$) e TRAb ($p = 0,65$). Entre os pacientes diabéticos, não houve associação entre a infecção e valores de TSH ($p = 0,91$), T4L ($p = 1,00$) e T3L ($p = 0,99$), nem entre ATPO ($p = 0,25$) e TRAb ($p = 1,00$). Por outro lado, os pacientes diabéticos *H. pylori*-positivo tinham mais frequentemente anti-Tg positivo ($p = 0,04$). Concluiu-se que não houve associação entre a infecção pelo *H. pylori* e a DTAI: esses pacientes não apresentaram prevalência maior da infecção, nem os infectados por *H. pylori* demonstraram maior frequência de anticorpos antitireoidianos ou alteração na função tireoidiana. As altas taxas de prevalência em pacientes com HC foram muito semelhantes às verificadas em crianças da mesma região submetidas à endoscopia para esclarecimento de dor abdominal recorrente¹⁴.

Vale ressaltar que a taxa de infecção em pacientes submetidos à endoscopia é maior que na população assintomática. Também chama a atenção, e é importante mencionar que a média de idade das crianças com HC de $8,79 \pm 5,17$ anos é menor que a descrita no estudo supracitado ($11,1 \pm 2,9$ anos), indicando real prevalência maior da infecção nesse grupo de doentes.

A maior prevalência da infecção pelo *H. pylori* em pacientes com HC poderia ser explicada por alterações da resposta imunológica nesses pacientes, aumentando o risco de adquirir e manter a infecção pelo *H. pylori*. A alteração na resposta imunológica foi descrita em cobaias com HC e a mutação C.RF-*hyt*¹¹¹. Nesse estudo descreve-se alteração no desenvolvimento do sistema imunológico em camundongos adultos jovens com HC, representada por baixo peso do timo e baço, reduzida porcentagem de timócitos expressando CD8 (CD8⁺), maior razão entre timócitos CD4⁺ e CD8⁺ e elevada porcentagem de esplenócitos CD4⁺. Além disso, em relato de caso de criança com HC e linfopenia grave e persistente, foi hipotetizado que a deficiência prolongada de hormônio tireoidiano poderia estar diretamente associada ao prejuízo da resposta imune celular¹¹².

Além dessa dissertação, não foi encontrada descrição na literatura de estudos relacionando de forma direta o *H. pylori* e o hipotireoidismo congênito. Até o momento, há estudos somente associando DTAI e a infecção por essa bactéria.

1.8 *H. pylori*, tireoide e resposta imune

Na disfunção tireoidiana autoimune, as interações do sistema imune são capazes de produzir desequilíbrio no balanço entre a resposta Th1-Th2, resultando em uma reação autoimune mediada por células Th1 com destruição de tireócitos e hipotireoidismo na tireoidite de Hashimoto, por um lado, e, por outro lado, mediada por resposta humoral Th2 contra receptor de TSH com anticorpos estimuladores levando à doença de Graves e hipertireoidismo. Além disso, há possibilidade de que níveis alterados de hormônios tireoidianos durante o curso de doenças tireoidianas autoimunes possam alterar a função imune⁶⁴.

Após estímulo *in vitro* com lisado de antígenos de *H. pylori* e com seu lipopolissacarídeo em cultura de células mononucleares de sangue periférico, foram comparados pacientes com tireoidite autoimune e seus controles saudáveis em relação à infecção por *H. pylori*, demonstrando níveis basais mais baixos de IL-10 e IL-5 em controles negativos e níveis mais altos de interferon gama (IFN-gamma) e *transforming growth factor-beta* (TGF-beta) nesse mesmo grupo. O grupo positivo para a infecção e com doença tireoidiana autoimune apresentou níveis mais altos de IL-6, sabidamente pró-inflamatória, e os negativos exibiram valores mais altos de fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa)¹⁰¹.

Níveis indetectáveis de Óxido Nítrico e TNF-alfa foram identificados em recém-nascidos com HC, em relação a crianças saudáveis. O Óxido Nítrico é um regulador negativo da proliferação de precursores neuronais, e fatores de crescimento com o TNF-alfa são importantes reguladores do crescimento de células neurais. Isso explica, em parte, o efeito do HC no desenvolvimento cerebral¹¹³.

Sabe-se que o *H. pylori* é capaz de induzir intensa resposta inflamatória na mucosa gástrica que coloniza, levando à liberação de substâncias citotóxicas tanto da própria bactéria quanto do hospedeiro²⁶.

Por mecanismo de mimetismo antigênico, o *H. pylori* induz a formação de autoanticorpos, que reagem cruzadamente com várias proteínas do corpo humano^{114,115}. Os antígenos presentes no tecido glandular tireoideano podem ser um dos alvos dessa reação cruzada¹¹⁶.

Algumas cepas têm sido identificadas como mais patogênicas, como a que apresenta o antígeno chamado citotoxina associada ao gene A (*CagA*). Infecção com amostras que carregam o gene *CagA* são associadas a alto risco de desenvolvimento de gastrite grave, gastrite atrófica, úlcera péptica e câncer gástrico, além de liberação de fatores pró-inflamatórios como citocinas, em especial a interleucina 8 (IL-8), quimiocina que promove a infiltração de neutrófilos e macrófagos^{26,117}.

A infecção pelo *H. pylori* pode induzir respostas imunes do hospedeiro, que variam de intensidade dependendo da cepa bacteriana e da virulência. Citocinas pró-inflamatórias, enzimas e espécies reativas de oxigênio (*reactive oxygen species* - ROS) produzidas pelas células epiteliais gástricas e por células inflamatórias (ex.: neutrófilos e monócitos) contribuem para a inflamação^{118,119}.

O estresse oxidativo é definido como um desbalanço entre a produção de substâncias pró-oxidantes e defesas antioxidantes. Os pró-oxidantes mais importantes são as ROS e as espécies reativas de nitrogênio (*reactive nitrogen species* – RNS)^{120,121}. A família ROS inclui ânion superóxido, radical hidroxila, peróxido de hidrogênio e ácido hipoclorídrico. As três primeiras substâncias são produzidas *in vivo* principalmente pela cadeia respiratória mitocondrial durante o metabolismo oxidativo de substratos energéticos. Eles são reguladores das vias redox-sensíveis envolvidas na homeostase celular e influenciam alguns fatores de transcrição, além do *pool* antioxidante endógeno. RNS são peroxinitritos, produzidos em reação do Óxido Nítrico (NO) com o superóxido, e nitrossuperoxicarbonato, formado na reação do peroxinitrito com o dióxido de carbono. ROS e RNS são considerados importantes fatores patogênicos em doenças distintas. Em alguns tipos de células, como os leucócitos, células endoteliais e mesangiais, fibroblastos, tireócitos, oócitos, células de Leydig e adipócitos, a geração de ROS pode exercer importante papel¹²¹.

Oxidases duplas (DUOX), enzimas cruciais para a geração de peróxido de hidrogênio, são essenciais para a síntese hormonal catalisada pela peroxidase tireoidiana (TPO). Duas oxidases dessa família estão presentes na tireoide (DUOX1 e DUOX 2). Elas trabalham em conjunto com DUOXA1 e DUOXA2, que são fatores de maturação que permitem às enzimas DUOX translocar pela membrana da célula folicular e exercer sua atividade enzimática. Além disso, NADPH 4 (NOX4) é um novo sistema de geração de ROS recentemente descrito na glândula tireoidiana humana^{121,122}.

Existem sete membros da família NADPH geradores de ROS, incluindo NOX1-5 e duas oxidases duplas (DUOX1 e DUOX2). Oxidases NADPH são proteínas transmembrana que aceitam elétrons do NADPH citosólico, transportam-no através

da flavina adenina dinucleotídeo (FAD) e doam um elétron para reduzir o oxigênio a superóxido. DUOXs têm uma atividade Ca^{2+} -NADPH-dependente geradora de H_2O_2 ¹²³. DUOX2, mas não DUOX1, foi encontrada no epitélio do trato digestivo¹²⁴ e suas funções fisiológicas incluem biossíntese de hormônios tireoidianos e defesa da mucosa do hospedeiro¹²⁵.

O estresse oxidativo tem sido associado tanto a hipertireoidismo quanto hipotireoidismo. Entretanto, os mecanismos pelo qual o estresse oxidativo é gerado nessas duas condições clínicas são diferentes: no hipertireoidismo há produção aumentada de ROS e no hipotireoidismo há baixa disponibilidade de antioxidantes^{121,126}.

Além disso, o excesso de TSH é conhecido por produzir estresse oxidativo diretamente^{121,127-129}.

Ainda em relação ao estresse oxidativo e seus efeitos sistêmicos, muito se discute a respeito da síndrome de T3 baixo, que é uma condição caracterizada por uma conversão periférica reduzida de T4 em T3 na presença de secreção tireoidiana normal. Ela ocorre em uma variedade de doenças não tireoidianas e é definida como a síndrome do eutireoideo doente (SED). As condições agudas mais importantes nas quais a síndrome do T3 baixo ocorre incluem fome e desordens alimentares, assim como doenças graves. Durante a fome (especialmente privação de carboidrato) e SED, a deiodinação do T4 em T3 é rapidamente inibida, causando a síndrome de T3 baixo. À medida que a doença progride para estágios mais graves, uma síndrome com baixo T3 e T4 se sucede. Em doenças graves, muitas outras mudanças do eixo tireoide-hipófise têm sido demonstradas, incluindo resposta atenuada ao *Thyrotropin releasing hormone* (TRH) - hormônio estimulador da secreção do TSH -, com baixa captação tecidual dos hormônios tireoidianos e alteração do metabolismo dos hormônios tireoidianos. A síndrome do T3 baixo causada pela redução da conversão periférica de pró-hormônio T4 é também observada em doenças crônicas distintas, como doença renal crônica, insuficiência hepática e doenças inflamatórias crônicas¹²¹. A condição da SED é considerada mais uma resposta adaptativa que um hipotireoidismo verdadeiro. A terapia substitutiva tireoidiana não é usualmente requerida, mas esse tópico ainda

está em debate, desde que sinais indiretos de hipotireoidismo verdadeiro em nível tecidual têm sido mostrados¹²¹.

Há várias citocinas e hormônios envolvidos na fisiopatologia da SED. Os mais importantes são TNF- α , IL-1, IL-6, interferon gama (IFN- γ), fator indutor de proteólise (PIF), angiotensina II, miostatina (um membro da superfamília de fator de crescimento- β). Interessantemente, as vias de transdução de sinal de muitas dessas substâncias envolvem NF-Kb (nuclear fator Kappa b), cuja atividade está relacionada aos níveis de ROS. Importante papel fisiopatológico na SED tem sido atribuído à IL-6, que é frequentemente elevada no soro dos pacientes com SED e de maneira inversamente proporcional em relação aos níveis de T3^{121,130}.

Diferentes condições nas quais a SED se desenvolve estão associadas ao estresse oxidativo, devido à produção aumentada de ROS ou RNS. Desde que os hormônios tireoidianos aumentam a geração de ROS, o T3 baixo pode ser visto como um mecanismo compensatório.

Com base em estudos fisiopatológicos disponíveis na literatura, pode-se concluir que alterações do eixo hipófise-tireoide dependem não só da gravidade da doença, mas também da resposta inflamatória e do estado nutricional do paciente. Isso também indica que o T3 baixo não é simplesmente um mecanismo adaptativo, mas é associado a hipotireoidismo tecidual e estresse oxidativo¹²¹.

A mucosa gástrica de pacientes infectados com *H. pylori* expressando CagA+ ou VacA+ tem, a longo prazo (a partir de 13 semanas), nível menor de expressão de DUOX2 do que pacientes infectados com *H. pylori* CagA-/VacA- ou pacientes não infectados. Isso sugere que os fatores de virulência do *H. pylori* são capazes de suprimir a expressão do DUOX2¹¹⁹.

A infecção pelo *H. pylori* em crianças foi caracterizada por: a) perfil de expressão Th1; b) falha de superexpressão de ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) de receptores de imunidade natural; c) forte atividade anti-inflamatória da mucosa gástrica, possivelmente resultado de aumentada atividade anti-inflamatória de macrófagos M2¹³¹. Isso poderia explicar a inflamação gástrica moderada

frequentemente observada entre crianças infectadas pelo *H. pylori*. Nesse estudo, a infecção pela bactéria não levou a uma regulação positiva da expressão de MyD88, TLR2 (*Toll-like receptor 2*), TLR4 (*Toll-like receptor 4*), CD14, *Triggering receptor expressed on myeloid cells type 1* (TREM1) e mRNA of *triggering receptors expressed on myeloid cell type 2* (TREM2mRNA), mas de fato resultou em alta expressão de RNAm de IL-6, IL-10, IFN- γ , TNF- α e CD163. Por outro lado, a infecção por *H. pylori-CagA(+)* foi associada à expressão maior RNAm de IL-6 e IL-10, em comparação a cepas *CagA(-)*. Crianças infectadas por *H. pylori* mostraram níveis aumentados das proteínas IFN- γ e TNF- α . A expressão do RNAm do IFN- γ correlacionou-se tanto à densidade de colonização do *H. pylori* quanto à infiltração linfocítica da mucosa gástrica, enquanto a expressão da proteína TNF- α correlacionou-se com a densidade bacteriana.

Da mesma forma, foram encontradas maiores concentrações de citocinas associadas à resposta Th1 em indivíduos *H. pylori*-positivo que em crianças e adultos *H. pylori*-negativo, assim como houve diferença com a idade. As concentrações gástricas de IL-1 α e TNF- α foram significativamente maiores, enquanto as de IL-2, IL-12P70 e IFN- γ foram mais baixas em crianças infectadas que em adultos infectados. Nas crianças infectadas, a concentração gástrica de IL-1 α , IL-2, IL-12p70 e IFN- γ aumentaram, enquanto que em adultos as concentrações gástricas de IFN- γ e IL-12p70 diminuíram com a idade¹³².

Não foram encontrados dados da literatura que correlacionem diretamente a infecção pelo *H. pylori* e HC em crianças e adolescentes, assim como o efeito do tratamento da infecção nesse grupo. Em virtude disso, este estudo se propõe a avaliar o efeito do tratamento da infecção pelo *H. pylori* em pacientes pediátricos com HC, por meio de acompanhamento da função tireoidiana e de anticorpos antitireoidianos, além da necessidade diária de levotiroxina.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar os efeitos do tratamento da infecção pelo *Helicobacter pylori* em crianças e adolescentes com hipotireoidismo congênito.

2.2 Objetivos específicos

- a) Comparar a função hormonal tireoidiana antes e depois do tratamento para a erradicação do *Helicobacter pylori* .
- b) Comparar a presença de anticorpos antitireoidianos antes e depois do tratamento.
- c) Comparar a dose de levotiroxina dos pacientes antes e depois do tratamento.

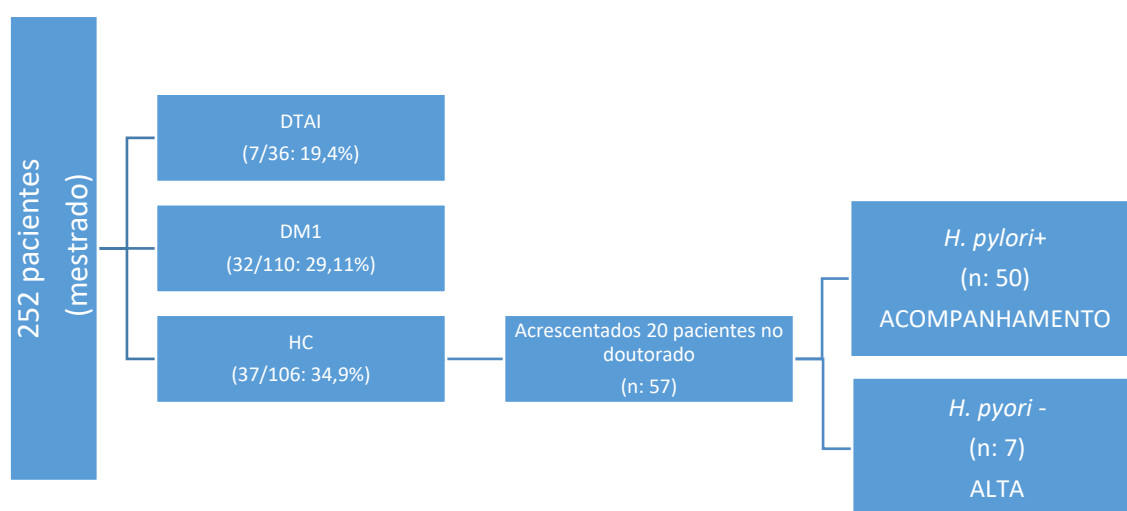
3 PACIENTES E MÉTODOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) sob o número CAAE: 06276712.4.0000.5149 e na Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão do Hospital das Clínicas (DEPE-HC-UFMG) (ANEXOS A e B). Também teve a anuência e apoio do Núcleo de Pesquisa e Ações em Apoio Diagnóstico (NUPAD – UFMG) para a sua execução. O termo de consentimento livre informado foi assinado pelos pais ou responsáveis que concordaram voluntariamente em fazer parte da pesquisa (APÊNDICE A). Foi mantido o anonimato do paciente participante da pesquisa. Os acompanhantes tinham uma cópia do termo de consentimento, na qual constava o telefone da equipe da pesquisa caso fosse necessário contatar em caso de dúvidas ou para comunicar efeitos adversos.

3.1 Seleção da casuística

O estudo foi uma continuação do projeto de mestrado desenvolvido pela aluna, que avaliou inicialmente crianças com doença tireoidiana autoimune (36 pacientes, sendo sete pacientes *H. pylori*-positivo), diabetes *mellitus* tipo 1 (110 pacientes, sendo 32 *H. pylori*-positivo) e hipotireoidismo congênito (106 pacientes, sendo 37 pacientes *H. pylori*-positivo)¹¹⁰. No presente estudo, foram avaliados 20 novos pacientes com HC, sendo 13 destes *H. pylori*-positivo, totalizando 50 pacientes positivos. Após o primeiro tratamento da infecção pelo *H. pylori*, houve perda de 15 pacientes, sendo a amostra final composta de 35 pacientes (FIG. 1).

FIGURA 1- Composição da amostra estudada



DTAI: Doença tireoidiana autoimune; DM1: diabetes *mellitus* tipo 1; HC: hipotireoidismo congênito; *H. pylori*+: *H. pylori*-positivo; *H. pylori*-: *H. pylori*-negativo.

O desenho do estudo foi experimental e prospectivo, sendo 35 crianças e adolescentes com HC entre três e 17 anos de idade que eram positivos para *H. pylori*. Os pacientes eram originários de Belo Horizonte e proximidades, sendo avaliados no período de novembro de 2012 a novembro de 2017. As crianças e adolescentes eram convocados por telefone, e no dia previamente agendado foram incluídos depois de explicação sobre a pesquisa e de os responsáveis assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido.

Os pacientes são acompanhados pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal (PTN-MG) do Núcleo de Pesquisa e Ações em Apoio Diagnóstico (NUPAD) desde o diagnóstico do hipotireoidismo congênito pela triagem neonatal (teste do pezinho) e fazem acompanhamento clínico-laboratorial sob a responsabilidade do serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), em Belo Horizonte, ou nas Unidades Básicas de Saúde dos municípios cadastrados pelo NUPAD.

O intervalo entre as consultas ambulatoriais de rotina e colheita de exames foi determinado pela idade dos pacientes, de acordo com protocolo do NUPAD: do nascimento até um ano de idade as crianças foram acompanhadas mensalmente; entre um e três anos, a cada três meses; e depois dessa idade, semestralmente. As crianças com mais de três anos realizaram rotineiramente exames a cada seis meses, pelo menos, se os resultados fossem normais. De acordo com os valores de TSH e T4L, as dosagens poderiam ser repetidas quantas vezes fossem necessárias para o adequado tratamento, se houvesse necessidade de ajuste da dose de levotiroxina. Assim, durante o acompanhamento, o número de exames realizados para cada paciente variou de acordo com a necessidade terapêutica.

Foram excluídos pacientes com hipertensão arterial, com doenças da autoimunidade ou com doença intestinal disabsortiva. Também foram critérios de exclusão o uso de antimicrobianos ou compostos com bismuto nos últimos 30 dias, de medicamentos anti-inflamatórios e inibidores de bombas de prótons nos últimos 15 dias, de antagonistas de receptor H2 nos últimos oito dias e antiácidos nas 24 horas que precederam os testes.

Os pais ou responsáveis pela criança responderam um questionário antes do tratamento (APÊNDICE B), contendo cinco grupos de parâmetros: variáveis sociodemográficas, condições ambientais, história pregressa e sintomas gastrintestinais, além de história familiar. A escolha das variáveis sociodemográficas e ambientais baseou-se no questionário do censo de 2010 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e no critério de Classificação Econômica Brasil da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (APEP), para determinar a classe social a que pertenciam os pacientes, com base na renda familiar^{133,134}.

Depois do tratamento, era preenchido outro questionário (APÊNDICE C), com dados de adesão ao tratamento, sintomas durante e depois do tratamento e com registro da dose de levotiroxina e de peso.

3.2 Exame físico

Foram aferidos de todos os pacientes (com roupas leves) o peso – em quilogramas (kg) – e a pressão arterial – em milímetros de mercúrio (mmHg) – nos pacientes acima de três anos. Para avaliar as medidas de pressão, foram usadas as tabelas do *High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents*¹³⁵.

3.3 Teste respiratório com ¹³C e dosagens de função tireoidiana e anticorpos antitireoidianos

No dia agendado, as crianças eram pesadas e era feita a colheita de sangue e de amostras de ar expirado para o teste respiratório da ureia marcada com carbono 13 (¹³C *Urea breath test* ou ¹³C-UBT). Esses procedimentos foram realizados em dois tempos: antes e depois do tratamento da infecção pelo *H. pylori*.

Depois de pesados – em quilogramas (kg) – os pacientes foram submetidos ao teste respiratório com ureia marcada com ¹³C (¹³C-UBT) no Laboratório de Pesquisa em Bacteriologia da Faculdade de Medicina da UFMG.

Para a realização do teste respiratório era necessário jejum absoluto (inclusive de água) de no mínimo seis horas. Os pacientes em uso de levotiroxina eram orientados a tomar a medicação depois da obtenção do sangue e do teste respiratório.

Resumidamente, para o teste respiratório era obtida uma amostra basal do ar expirado em balão especialmente desenvolvido para o teste. Em seguida, cada criança ingeria suco de laranja (pH: 2,3-2,8, a fim de evitar esvaziamento gástrico precoce), contendo 50 a 75 mg de ureia marcada com ^{13}C (50 mg para crianças abaixo de 30 kg e 75 mg para crianças e adolescentes acima desse peso). Crianças e adolescentes com menos de 30 kg ingeriam 100 mL de suco e aquelas com mais peso ingeriam 200 mL de suco de laranja. Depois de 30 minutos da ingestão do suco, nova amostra de ar expirado era colhida. As duas amostras de cada paciente (basal e com 30 minutos) eram posteriormente analisadas por espectrometria de luz infravermelha não dispersiva (aparelho IRIS[®], fabricante Wagner, Analysen Technik Bremen, Alemanha). A razão de ^{12}C para ^{13}C era medida nos dois tempos. A diferença, calculada por subtração, era denominada delta sobre o basal (*delta over baseline*: DOB). O ponto de corte $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ de 30'- 0' era de 4‰. Valores de DOB iguais ou superiores a 4‰ eram considerados positivos (QUADRO 3).

Em crianças mais jovens ou que não sabiam soprar, o material era colhido por meio de uma máscara acoplada ao balão do teste, contendo uma válvula que permitia seu enchimento durante a respiração normal da criança.

O teste respiratório avaliado com espectrometria de luz infravermelha foi validado para a nossa população, inclusive para crianças mais jovens, sendo considerado sensível e específico para o diagnóstico da infecção em crianças de todas as idades^{30,31}. O teste foi feito de acordo com as especificações do fabricante. A infecção pelo *Helicobacter pylori* foi definida como o resultado positivo no teste respiratório.

No dia previamente agendado, com os pacientes em jejum, foram colhidas amostras de sangue antes e depois do tratamento (no dia da realização do teste

respiratório), para avaliação das concentrações de anticorpos antitireoglobulina (anti-Tg), antitireoperoxidase (ATPO) e antirreceptor de TSH (TRAb), além dos hormônios tireoestimulante (TSH), T4 livre (T4L) e T3 livre (T3L). Foi feito o registro da dose diária de levotiroxina. As dosagens hormonais foram feitas em laboratório conveniado ao NUPAD, de acordo com o QUADRO 3.

QUADRO 3 - Valores de referência para função tireoidiana, anticorpos antitireoidianos e ¹³C-UBT

Exame	Método	Valor de Referência
TRAb	Eletroquimioluminescência	< 1,75 UI/L
ATPO	Quimioluminescência	< 9 UI/mL
Anti-Tg	Quimioluminescência	< 4,11 UI/mL
TSH	Quimioluminescência	0,34 a 5,6 µUI/mL
T4L	Quimioluminescência	0,54 a 1,24 ng/dL
T3L	Quimioluminescência	2,5 a 3,9 pg/mL
¹³ C-UBT	Espectrometria de luz infravermelha (IRIS®). Fabricante: Wagner (Analysen Technik Bremen - Alemanha)	DOB* ≥ 4‰: positivo DOB < 4‰: negativo

TRAb: anticorpo antirreceptor de TSH; ATPO: anticorpo antitireoperoxidase; Anti-Tg: anticorpo antitireoglobulina; TSH: hormônio tireoestimulante; T4L: T4 livre; T3L: T3 livre. * DOB: *Delta over baseline*.

Os pacientes considerados *H. pylori*-positivo foram tratados e acompanhados pelos pesquisadores, recebendo esquema tríplice para erradicação da bactéria (omeprazol + furazolidona + claritromicina), com duração de sete dias. O controle de erradicação da bactéria foi avaliado a partir de três meses depois do tratamento, quando os pacientes eram reconvocados por telefone. Em data previamente agendada, as crianças e adolescentes foram submetidas novamente aos mesmos exames (teste respiratório, função tireoidiana e anticorpos antitireoidianos). Todos os testes respiratórios foram feitos no Laboratório de Pesquisa em Bacteriologia da Faculdade de Medicina da UFMG, como descrito. O dia em que foi realizado o teste respiratório para controle da erradicação da bactéria (depois do tratamento) foi determinado como o marco temporal de controle de tratamento, tendo ocorrido a partir de três meses do final da administração de antimicrobianos até 36 meses. As dosagens sanguíneas foram realizadas no NUPAD.

Os pacientes que tiveram resultado positivo no teste respiratório de controle de erradicação da bactéria (depois do primeiro tratamento) foram submetidos a um segundo tratamento: os que tinham mais de 12 anos receberam omeprazol +

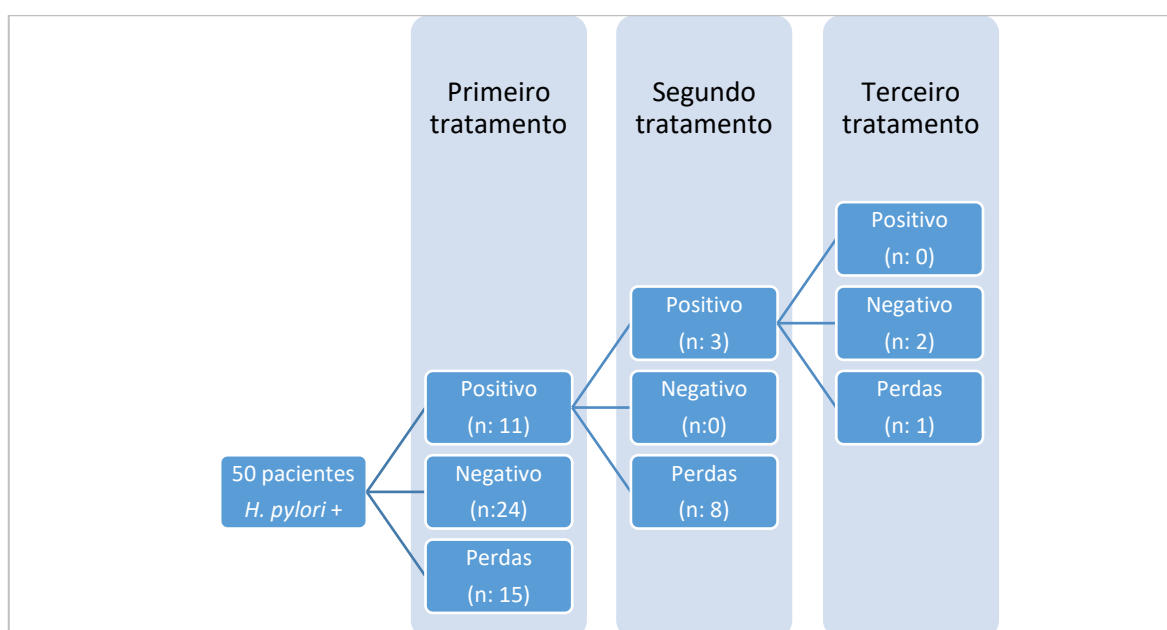
levofloxacino + amoxicilina e os que tinham menos de 12 anos receberam omeprazol + metronidazol + amoxicilina durante 10 dias. Caso os pacientes apresentassem resultado de teste respiratório positivo depois do segundo tratamento, eram submetidos a um terceiro tratamento, com omeprazol + subcitrato de bismuto + amoxicilina + furazolidona, também por 10 dias, se tivessem mais de 12 anos.

Quando havia contraindicação ao uso da furazolidona, era adotado esquema tríplice alternativo, sugerido pela literatura: levofloxacino, omeprazol e amoxicilina. Naqueles conhecidamente alérgicos à amoxicilina, o medicamento era substituído por claritromicina.

Esses medicamentos foram adquiridos com recursos solicitados ao NUPAD, Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa (FUNDEP) e ao Centro de Pós-graduação da Faculdade de Medicina da UFMG, não havendo ônus para os pacientes.

A distribuição dos pacientes com HC e *H. pylori*-positivo depois do tratamento da infecção está ilustrada abaixo (FIG. 2).

FIGURA 2 – Distribuição de 50 pacientes com HC e *H. pylori*-positivo após o tratamento da infecção



H. pylori+: *H. pylori*-positivo; n: número.

3.4 Colheita de dados antes e depois do tratamento e estratificação dos pacientes

Os dados relativos à caracterização das crianças e aos resultados das dosagens de TSH e T4L seriadas, realizadas de rotina durante o acompanhamento das crianças no Programa de Triagem Neonatal, foram obtidos dos prontuários do arquivo do NUPAD, por até três anos depois do tratamento para a erradicação do *H. pylori*. Para crianças com mais de três anos, os exames foram repetidos a cada seis meses se os resultados estivessem normais; ou antecipados, quando havia necessidade de ajuste de dose, 30 dias depois de realizada a alteração. Assim, o número de amostras para cada paciente no período variou de dois a 14, de acordo com a necessidade terapêutica.

O tempo pós-tratamento foi definido como o dia em que foi realizado o teste respiratório para controle da erradicação da bactéria depois do tratamento da infecção, quando também foram obtidas amostras para TSH, T4L, T3L e anticorpos antitireoidianos (ATPO, Anti-Tg e TRAb).

Para a comparação da dose de levotiroxina pelo peso nos tempos pré e pós-tratamento e entre os pacientes positivos e negativos depois do tratamento, os participantes foram estratificados nas seguintes faixas etárias: 3-5 anos, 6-10 anos, 11-15 e 16-17 anos.

3.5 Análise estatística

Foi feita análise descritiva dos dados encontrados, com medidas de tendência central, posição e variabilidade. O teste de Shapiro-Wilk foi usado para verificar a hipótese de normalidade das variáveis.

As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas em média e desvio-padrão e comparadas pelo teste *t de Student*. As variáveis contínuas sem distribuição normal foram expressas em medianas e intervalo interquartil 25-75% (IQ25-75%). A comparação entre as variáveis dos grupos positivo e negativo foi

feita pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney. As comparações entre as variáveis dentro do mesmo grupo nos períodos pré e pós-tratamento foram realizadas pelo teste de Wilcoxon.

Já as variáveis categóricas (dose de levotiroxina e faixa etária) foram expressas pelas frequências absolutas e respectivos percentuais. A comparação da distribuição dessas variáveis entre os grupos foi feita pelos testes qui-quadrado e exato de Fisher. Para análise desses dados longitudinais foram criados modelos de regressão logística por efeitos aleatórios, com o objetivo de detectar associações entre as dosagens hormonais depois da erradicação do *H. pylori*.

Modelos de efeitos mistos foram usados para avaliar o comportamento temporal do TSH e T4L ao longo do acompanhamento. A partir desses modelos foi possível avaliar se houve mudança nesses desfechos, assim como comparar os grupos negativo e positivo. A forma padrão desses modelos trata o intercepto e a coeficiente do tempo como aleatórios e o coeficiente de grupo como fixo¹³⁶.

A probabilidade de significância considerada foi de 5% ($p \leq 0,05$).

A análise estatística foi feita com o *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 20.0 (SPSS IN., Chicago, Illinois, USA).

REFERÊNCIAS

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*, 1984 Jun; 1(8390):1311-1315.
2. Peek RM Jr, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nat Rev Cancer*, 2002 Jan; 2(1):28-37.
3. Bourke B, Jones NL, Sherman P, Fallone CA, Flook N, Smail F, *et al.* *Helicobacter* Study Group Consensus Conference: Update on the approach to *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents - an evidence-based evaluation. *Can J Gastroenterol*, 2005 Jul; 19(7):399-408.
4. Fennerty MB. Is the only good *H pylori* a dead *H pylori*? *Gastroenterology*, 1996 Dec; 111(6):1773-1774.
5. Rocha AM, Souza C, Melo FF, Clementino NC, Marino MC, Rocha GA, *et al.* Cytokine profile of patients with chronic immune thrombocytopenia affects platelet count recovery after *Helicobacter pylori* eradication. *Br J Haematol*. 2015 Feb;168(3):421-428.
6. Queiroz DM, Rocha AM, Crabtree JE. Unintended consequences of *Helicobacter pylori* infection in children in developing countries: iron deficiency, diarrhea, and growth retardation. *Gut Microbes*, 2013 Nov-Dec; 4(6):494-504.

7. Queiroz DM, Harris PR, Sanderson IR, Windle HJ, Walker MM, Rocha AM, *et al.* Iron status and *Helicobacter pylori* infection in symptomatic children: an international multi-centered study. PLoS One, 2013 Jul; 4:8(7):e68833.
8. Marino MC, de Oliveira CA, Rocha AM, Rocha GA, Clementino NC, Antunes LF, *et al.* Long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication on plasma homocysteine in elderly patients with cobalamin deficiency. Gut, 2007 Apr;56(4):469-474.
9. Figura N, Di Cairano G, Lore F, Guarino E, Granoli A, Cataldo D, *et al.* The infection by *Helicobacter pylori* strains expressing CagA is highly prevalent in women with autoimmune thyroid disorders. J Physiol Pharmacol, 1999; 50(5):817-826.
10. Candelli D, Rigante A, Schiavino M, Gabrielli F, Crea L, Minguell DL, *et al.* High reinfection rate of *Helicobacter pylori* in young type 1 diabetic patients: a three-year follow-up study. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012 Oct; 16(11):1468-1472.
11. Gravina AG, Zagari RM, de Musis C, Romano L, Loguercio C, Romano M. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: A review. World J Gastroenterol, 2018 August 7; 24(29):3204-3221.
12. Rocha GA, Rocha AMC, Silva LD, Santos A, Bocewicz ACD, Queiroz RM, *et al.* Transmission of *Helicobacter pylori* infection in families of preschool-aged children from Minas Gerais, Brazil. Trop Med Int Health, 2003 Nov; 8(11):987-991.
13. Go MF. Review article: natural history and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16(Suppl 1):3-15.
14. Queiroz DMM, Rocha AMC, Melo FF, Rocha GA, Teixeira KN, Carvalho SD, *et al.* Increased gastric IL-1 concentration and iron deficiency parameters in *H. pylori* infected children. PLoS ONE, 2013; 8(2):e57420.
15. Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, Leon-Barua R, Bazzoli F, van der Merwe S, *et al.* World Gastroenterology Organization. *Helicobacter pylori* in developing countries: World Gastroenterology Organisation Global Guideline. J Gastrointest Liver Dis, 2011 Sep; 20(3):299–304.
16. Iwańczak BM, Buchner AM, Iwańczak F. Clinical differences of *Helicobacter pylori* infection in children. Adv Clin Exp Med, 2017 Oct; 26(7):1131-1136.
17. Klein PD, Gilman RH, Leon-Barua R, Diaz F, Smith EO, Graham DY. The epidemiology of *Helicobacter pylori* in Peruvian children between 6 and 30 months of age. Am J Gastroenterol, 1994 Dec; 89(12):2196-2200.
18. Queiroz DM, Carneiro JG, Braga-Neto MB, Fialho AB, Fialho AM, Gonçalves MH, *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 Feb; 17(1):23–29.

19. Braga ABC, Fialho AM, Rodrigues MN, Queiroz DM, Rocha AM, Braga LLBC *et al.* *Helicobacter pylori* colonization among children up to 6 years: results of a community-based study from Northeastern Brazil. *J Trop Pediatr*, 2007 Dec; 53(6):393-397.
20. Ozen A, Ertem D, Pehlivanoglu E. Natural history and symptomatology of *Helicobacter pylori* in childhood and factors determining the epidemiology of infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2006 Apr; 42(4):398-404.
21. Everhart JE. Recent developments in the epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am*, 2000 Sep; 29(3):559-578.
22. Łaszewicz W, Iwańczak F, Iwańczak B, Task Force of the Polish Society of Gastroenterology, Task Force of the Polish Society of Gastroenterology. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in Polish children and adults depending on socioeconomic status and living conditions. *Adv Med Sci*, 2014 Mar;59(1):147–150.
23. Goh KL, Chan WK, Shiota S, Yamaoka Y. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications. *Helicobacter*, 2011 Sep; 16(suppl 1):1–9.
24. Jafri W, Yakoob J, Abid S, Siddiqui S, Awan S, Nizami SQ. *Helicobacter pylori* infection in children: Population-based age-specific prevalence and risk factors in a developing country. *Acta Paediatr*, 2010 Feb;99(2):279–282.
25. Tam YH, Yeung CK, Lee KH, Sihoe JDY, Chan KW, Cheung ST, *et al.* A population-based study in *Helicobacter pylori* infection in Chinese children resident in Hong Kong: prevalence and potential risk factors. *Helicobacter*, 2008 Jun; 13(3):219-224.
26. Bittencourt PF, Rocha GA, Penna FJ, Queiroz DM. Gastroduodenal peptic ulcer and *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)*, 2006 Sep-Oct; 82(5):325-234.
27. Jones NL, Koletzko S, Goodman K, Bontems P, Cadranel S, Casswall T, *et al.* Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* in Children and Adolescents (Update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017 Jun; 64(6):991-1003.
28. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a critical review. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Nov; 20(10):1001-1017.
29. Cherian S, Burgner DP, Carson CF, Sanfilippo FM, Cook AG, Forbes DA. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in a high-prevalence pediatric population: a comparison of 2 fecal antigen testing methods and serology. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2008 Aug; 47(2):130-135.
30. Queiroz DM, Saito M, Rocha GA, Rocha AMC, Melo FF, Checkley H, *et al.* *Helicobacter pylori* infection in infants and toddlers in South America: concordance

between [13C]urea breath test and monoclonal *H. pylori* stool antigen test. J Clin Microbiol, 2013 Nov; 51(11):3735-3740.

31. Cardinali LCC, Rocha GA, Rocha AM, de Moura SB, de Figueiredo ST, Esteves AM, *et al.* Evaluation of [13C]Urea Breath Test and *Helicobacter pylori* stool antigen test for diagnosis of *H. pylori* Infection in children from a developing country. J Clin Microbiol, 2003 Jul;41(7):3334-3335.

32. Dondi E, Rapa A, Boldorini R, Fono P, Zanetta S, Oderda G. High accuracy of noninvasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection in very young children. J Pediatr, 2006 Dec; 149(6):817-821.

33. Wilhelmssen I. Quality of life and *Helicobacter pylori* eradication. Scand J Gastroenterol, 1996; 31(Suppl.221):18-20.

34. Megraud F. Rationale for the choice of antibiotics for the eradication of *Helicobacter pylori*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1995 Aug; 7 Suppl1:49-54.

35. Penston JG. Review article: clinical aspects of *Helicobacter pylori* eradication therapy in peptic ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther, 1996 Aug; 10(4):469-486.

36. Lind T, Veldhuysen van ZS, Unge P, Spiller R, Bayerdörffer E, O'Morain C, *et al.* Eradication of *Helicobacter pylori* using one-week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials: the MACH-1 study. Helicobacter, 1996 Sep; 1(3):138-144.

37. Queiroz DMM, Moura SB, Mendes EN, Rocha GA, Barbosa AJA, Carvalho AS. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on G-cell and D-cell density in children. Lancet, 1994 May; 343(8907):1191-1193.

38. Carvalho AS, Queiroz DM, Mendes EN, Rocha GA, Nogueira AM, Cabral MM, *et al.* Triple antimicrobial therapy plus H2 receptor antagonist or omeprazole in the eradication of *Helicobacter pylori* in children with duodenal ulcer. Gut, 1998; 43 Suppl 1:A74.

39. Ogata SK, Godoy AP, Da Silva Patricio FR, Kawakami E. High *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole and clarithromycin in Brazilian children and adolescents. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2013; 56(6):645-648.

40. Queiroz DM, Coimbra RS, Mendes EM, Rocha GA, Alves VM, Oliveira CA, *et al.* Metronidazole-resistant *Helicobacter pylori* in a developing country. Am J Gastroenterol, 1993 Feb; 88(2):322-323.

41. Mendonça S, Ecclissato C, Sartori MS, Godoy AP, Guerzoni RA, Degger M, *et al.* Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole, clarithromycin, amoxicillin, tetracycline and furazolidone in Brazil. Helicobacter, 2000 Jun; 5(2):79-83.

42. Kawakami E, Ogata SK, Portorreal ACM, Magni AM, Pardo MLE, Patrício FRS. Triple therapy with clarithromycin, amoxicillin and omeprazole for *Helicobacter pylori*

eradication in children and adolescents. *Arq Gastroenterol*, 2001 Jul-Sep; 38(3):203-206.

43. Sanches B, Coelho L, Moretzsohn L, Vieira G Jr. Failure of *Helicobacter pylori* treatment after regimes containing clarithromycin: new practical therapeutic options. *Helicobacter*, 2008 Dec; 13(6):572-576.

44. Dani R, Queiroz DM, Dias MG, Franco JM, Magalhães LC, Moreira LS, *et al.* Omeprazole, clarithromycin and furazolidone for the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther*, 1999 Dec; 13(12):1647-1652.

45. Queiroz DM, Dani R, Silva LD, Santos A, Moreira LS, Rocha GA, *et al.* Factors associated with treatment failure of *Helicobacter pylori* infection in a developing country. *J Clin Gastroenterol*, 2002 Oct; 35(4):315-320.

46. Coelho LGV, Marinho JR, Genta R, Ribeiro LT, Passos MDCF, Zaterka S, *et al.* IVth Brazilian Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection. *Arq Gastroenterol*, 2018 Apr-Jun; 55(2):97-121.

47. 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):772-781.

48. Nabinger DD, Mazzoleni LE, Sander GB, Mazzoleni F, Osório MC, Klein MG, *et al.* Influence of CYP2C19 on *Helicobacter pylori* eradication in Brazilian patients with functional dyspepsia. *Genet Mol Res*, 2016 Sep; 15:(3).

49. Kim SE, Park MI, Park SJ, Moon W, Choi YJ, Cheon JH, *et al.* Trends in *Helicobacter pylori* eradication rates by first-line triple therapy and related factors in eradication therapy. *Korean J Intern Med*, 2015 Nov; 30(6):801-807.

50. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014 Feb; 12(2):177-186.

51. Wenzhen Y, Yumin L, Quanlin G, Kehu Y, Lei J, Donghai W, *et al.* Is antimicrobial susceptibility testing necessary before first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection? Meta-analysis of randomized controlled trials. *Intern Med*, 2010; 49(12):1103-1109.

52. Bontems P, Kalach N, Oderda G, Salame A, Muyshont L, Miendje DY, *et al.* Sequential therapy versus tailored triple therapies for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011 Dec; 53(6):646-650.

53. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Sep; 36(6):534-541.

54. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Letter: sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication in children updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013 Apr; 37(8):835–836.
55. Schwarzer A, Bontems P, Urruzuno P, Kalach N, Iwanczak B, Roma-Giannikou E, *et al.* Sequential Therapy for *Helicobacter pylori* Infection in Treatment-naive Children. *Helicobacter*, 2016 Apr; 21(2):106–113.
56. Kawakami E, Machado RS, Ogata SK, Langner M, Fukushima E, Carelli AP, *et al.* Furazolidone-based triple therapy for *H. pylori* gastritis in children. *World Journal Gastroenterol*, 2006; 12(34):5544-5549.
57. Savarino V, Mela GS, Zentilin P, Lapertosa G, Bisso G, Mele MR, *et al.* Histological and functional recovery in patients with multifocal atrophic gastritis after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Ital J Gastroenterol Hepatol*, 1999 Jan-Feb; 31(1):4-8.
58. Danute Ražuka-Ebela D, Giupponi B, Franceschi F. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Helicobacter*, 2018; 23(Suppl. 1):1-7.
59. Kyburz A, Muller A. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2017;400:325-347.
60. Weetman AP. Chronic autoimmune thyroiditis. *In*: Braverman LE, Utiger RD. (editors). *Werner and Ingbar's. The thyroid*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000; pp. 721-732.
61. Tomer Y, Huber A. The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment. *J Autoimmun*, 2009 May-Jun; 32(3-4):231-239.
62. Anderson MS. Update in endocrine autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008 Oct; 93(10):3663-3670.
63. Prummel MF, Strieder T, Wiersinga WM. The environment and autoimmune thyroid diseases. *Eur J Endocrinol*, 2004 May; 150(5):605-618.
64. Klecha AJ, Barreiro Arcos ML, Frick L, Genaro AM, Cremaschi G. Immune-endocrine interactions in autoimmune thyroid diseases. *Neuroimmunomodulation*, 2008; 15(1):68-75.
65. Roura-Mir C, Catálfamo M, Sospedra M, Alcalde L, Pujol-Borrell R, Jaraquemada D. Single-cell analysis of intrathymic lymphocytes shows differential cytokine expression in Hashimoto's and Graves' disease. *Eur J Immunol*, 1997 Dec; 27(12):3290-3302.
66. Bassi V, Marino G, Iengo A, Fattoruso O, Santinelli C. Autoimmune thyroid diseases and *Helicobacter pylori*: the correlation is present only in Grave's disease. *World J Gastroenterol*, 2012 Mar; 18(10): 1093-1097.

67. Sgarbi JA, Maciel RMB. Patogênese das doenças tireoidianas autoimunes. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2009; 53(1):5-14.
68. Benoist C, Mathis D. Autoimmunity: The pathogen connection. *Nature*, 1998 Jul; 394(6690):227-228.
69. Bloomfield SF, Stanwell-Smith R, Crevel RW, Pickup J. Too clean, or not too clean: the hygiene hypothesis and home hygiene. *Clin Exp Allergy*, 2006 Apr; 36(4):402-425.
70. Kondrashova A, Viskari H, Haapala Am, Seiskari T, Kulmala P, LLonen J, *et al.* Serological evidence of thyroid autoimmunity among school-children in two different socioeconomic environments. *J Clin Endocrinol Metabol*, 2008 Mar; 93(3):729-734.
71. Armstrong M, Fingeret A. Physiology, Thyroid Function. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan. Last Update: December 28, 2018.). [Access in 23 feb 2018]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537039/>.
72. Wassner AJ. Pediatric hypothyroidism: diagnosis and treatment. *Pediatr Drugs*, 2017 Aug; 19(4):291-301.
73. Fisher DA, Dussault JH, Foley TP Jr, Klein AH, LaFranchi S, Larsen PR, *et al.* Screening for congenital hypothyroidism: results of screening one million North American infants. *J Pediatr*, 1979; 94(5):700–705.
74. Ford G, LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2014 ;28(2):175–187.
75. Deladoey J, Ruel J, Giguere Y, Van Vliet G. Is the incidence of congenital hypothyroidism really increasing? A 20-year retrospective population-based study in Quebec. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011; 96(8):2422–2429.
76. Olivieri A, Fazzini C, Medda E. Collaborators. Multiple factors influencing the incidence of congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *Horm Res Paediatr*, 2015; 83(2):86–93.
77. Dias VM, Campos AP, Chagas AJ, Silva RM. Congenital hypothyroidism: etiology. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2010 Aug; 23(8):815-826.
78. Leung AKC, Leung AAC. Evaluation and management of the child with hypothyroidism. *World J Pediatr*, 2019 Apr;15(2):124-134.
79. Bakker B, Bikker H, Vulsma T, Randamie JSE, Wiedijk BM, Vijlder JJM. Two decades of screening for congenital hypothyroidism in The Netherlands: TPO gene mutations in total iodide organification defects (an update). *J Clin Endocrinol Meta*, 2000 Oct; 85(10):3708–3712.
80. Moreno JC, Bikker H, Kempers MJ, van Trotsenburg AS, Baas F, de Vijlder JJ, *et al.* Inactivating mutations in the gene for thyroid oxidase 2 (THOX2) and congenital hypothyroidism. *N Engl J Med*, 2002 Jul; 347(2):95–102.

81. Zamproni I, Grasberger H, Cortinovis F, Vigone MC, Chiumello G, Mora S, *et al.* Biallelic inactivation of the dual oxidase maturation factor 2 (DUOXA2) gene as a novel cause of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008 Feb; 93(2):605–610.
82. Muzza M, Rabbiosi S, Vigone MC, Zamproni I, Cirello V, Maffini MA, *et al.* The clinical and molecular characterization of patients with dys hormonogenic congenital hypothyroidism reveals specific diagnostic clues for DUOX2 defects. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014 Mar; 99(3):E544–E553.
83. Kizys MML, Louzada RA, Mitne-Neto M, Jara JR, Furuzawa GK, de Carvalho DP, *et al.* DUOX2 mutations are associated with congenital hypothyroidism with ectopic thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017 Nov 1; 102(11):4060–4071.
84. Jin HY, Heo SH, Kim YM, Kim GH, Choi JH, Lee BH, *et al.* High frequency of DUOX2 mutations in transient or permanent congenital hypothyroidism with eutopic thyroid glands. *Horm Res Paediatr*, 2014; 82(4):252–260.
85. Elmlinger MW, Kuhnel W, Lambrecht HG, Ranke MB. Reference intervals from birth to adulthood for serum thyroxine (T4), triiodothyronine (T3), free T3, free T4, thyroxine binding globulin (TBG) and thyrotropin (TSH). *Clin Chem Lab Med*, 2001 Oct; 39(10):973–979.
86. Chaler EA, Fiorenzano R, Chillelli C, Llinares V, Areny G, Herzovich V, *et al.* Age-specific thyroid hormone and thyrotropin reference intervals for a pediatric and adolescent population. *Clin Chem Lab Med CCLM FESCC*, 2012; 50(5):885–890.
87. Bailey D, Colantonio D, Kyriakopoulou L, Cohen AH, Chan MK, Armbruster D, *et al.* Marked biological variance in endocrine and biochemical markers in childhood: establishment of pediatric reference intervals using healthy community children from the CALIPER cohort. *Clin Chem*, 2013; 59(9):1393–1405.
88. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, *et al.* Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014; 24(12):1670–1751.
89. Bakker B, Kempers MJ, De Vijlder JJ, Van Tijn DA, Wiedijk BM, Van Bruggen M, *et al.* Dynamics of the plasma concentrations of TSH, FT4 and T3 following thyroxine supplementation in congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2002; 57(4):529–537.
90. Kempers MJ, van der Sluijs Veer L, Nijhuis-van der Sanden MW, Kooistra L, Wiedijk BM, Faber I, *et al.* Intellectual and motor development of young adults with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; 91(2):418–424.
91. Biondi B, Wartofsky L. Treatment with thyroid hormone. *Endocr Rev*. 2014 Jun; 35(3):433–512.

92. Chagas AJ, Dias VMA, Silveira FJF. (coord). Protocolo de tratamento e acompanhamento clínico de crianças com hipotireoidismo congênito do Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais. Belo Horizonte: NUPAD, 2012. 38 p.
93. Skelin M, Lucijanić T, Amidžić Klarić D, Rešić A, Bakula M, Liberati-Čizmek AM *et al.* Factors affecting gastrointestinal absorption of levothyroxine: a review. *Clin Ther*, 2017 Feb; 39(2):378-403.
94. Centanni M, Gargano L, Canettieri G, Viceconti N, Franchi A, Delle FG, *et al.* Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med*, 2006; 354:1787-1795.
95. Lahner E, Virili C, Santaguida MG, Annibale B, Centanni M. *Helicobacter pylori* infection and drugs malabsorption. *World J Gastroenterol*, 2014 Aug 14; 20(30):10331-10337.
96. Centanni M. Thyroxine treatment: absorption, malabsorption, and novel therapeutic approaches. *Endocrine*, 2013 Feb; 43(1):8-9.
97. Ribichini D, Fiorini G, Repaci A, Castelli V, Gatta L, Vaira D, *et al.* Tablet and oral liquid L-thyroxine formulation in the treatment of naïve hypothyroid patients with *Helicobacter pylori* infection. *Endocrine*, 2017 Sep; 57(3):394-401.
98. Hartford WV, Barnett C, Lee E, Perez-Perez G, Blaser MJ, Peterson WL. Acute gastritis with hypochlorhydria: report of 35 cases with long term follow up. *Gut* 2000 Oct;47:467-472.
99. Bugdaci MS, Zuhur SS, Sokmen M, Toksoy B, Albayrak B, Altuntas Y. The role of *Helicobacter pylori* in patients with hypothyroidism in whom could not be achieved normal thyrotropin levels despite treatment with high doses of thyroxine. *Helicobacter*, 2011 Apr; 16(2):124-130.
100. de Luis DA, Varela C, de La Calle H, Canton R, de Argila CM, San Roman AL, *et al.* *Helicobacter pylori* infection is markedly increased in patients with autoimmune atrophic thyroiditis. *J Clin Gastroenterol*, 1998; 26(4):259-263.
101. Tomb JF, White O, Kerlavage AR, Clayton RA, Sutton GG, Fleischmann RD, *et al.* The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature*, 1997; 388:539–547.
102. Stechova K, Pomahacova R, Hrabak J, Durilova M, Sykora J, Chudoba D, *et al.* Reactivity to *Helicobacter pylori* antigens in patients suffering from thyroid gland autoimmunity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2009 Sep; 117(8):423-431.
103. Shi WJ1, Liu W, Zhou XY, Ye F, Zhang GX. Associations of *Helicobacter pylori* infection and cytotoxin-associated gene A status with autoimmune thyroid diseases: a meta-analysis. *Thyroid*, 2013 Oct; 23(10):1294-1300.

104. Arslan MS, Ekiz F, Deveci M, Sahin M, Topaloglu O, Karbek B, *et al.* The relationship between cytotoxin-associated gene A positive *Helicobacter pylori* infection and autoimmune thyroid disease. *Endocr Res*, 2015; 40(4):211-214.
105. Triantafyllidis JK, Georgakopoulos D, Gikas A, Merikas E, Peros G, Sofroniadou K *et al.* Relation between *Helicobacter pylori* infection, thyroid hormone levels and cardiovascular risk factors on blood donors. *Hepatogastroenterology*, 2003 Dec; 50(Suppl 2):318-320.
106. Bertalot G, Montresor G, Tampieri M, Spasiano A, Pedroni M, Milanese B, *et al.* Decrease in thyroid autoantibodies after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Endocrinol*, 2004; 61:650-652.
107. Tomasi PA, Dore MP, Fanciulli G, Sanciu F, Realdi G *et al.* Is there anything to the reported association between *Helicobacter pylori* infection and autoimmune thyroiditis? *Dig Dis Sci* 2005;50(2):385-388.
108. Nilsson T, Lapidus L, Lindstredt G, Nyström E, Eggertsen R. Relations between *Helicobacter pylori*, thyroid disease and cardiovascular risk factors in a 56-65 year old population. *Scand J Prim Health Care* 2000;18(2):111-112.
109. Larizza D, Calcaterra V, Martinetti M, Negrini R, De Silvestri A, Cisternino M, *et al.* *Helicobacter pylori* infection and autoimmune thyroid disease in young patients: the disadvantage of carrying the human leukocyte antigen-DRB1*0301 allele. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; 91:176-179.
110. Marçal LV. Prevalência da infecção pelo *Helicobacter pylori* e sua associação com a doença tireoidiana autoimune na infância e adolescência. Belo Horizonte, 2014. Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente) - Faculdade de Medicina - Universidade Federal de Minas Gerais, 2014.
111. Erf GF. Immune development in young-adult C.RF-hyt mice is affected by congenital and maternal hypothyroidism. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1993; 204(1)40-48.
112. Pillay K. Congenital hypothyroidism and immunodeficiency: evidence for an endocrine-immune interaction. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 1998 Nov-Dec; 11(6):757-761.
113. Rodríguez-Arno MD1, Rodríguez-Sánchez A, Rodríguez-Arno J, Dulín-Iñiguez E, Cano JM, Muñoz-Fernández MA. Undetectable levels of tumor necrosis factor-alpha, nitric oxide and inadequate expression of inducible nitric oxide synthase in congenital hypothyroidism. *Eur Cytokine Netw*, 2003 Jan-Mar; 14(1):65-68.
114. Negrini R, Savio A, Poiesi C, Appelmelk BJ, Buffoli F, Paterlini A, *et al.* Antigenic mimicry between *Helicobacter pylori* and gastric mucosa in the pathogenesis of body atrophic gastritis. *Gastroenterology*, 1996; 111(3):655-665.

115. Dore MP, Sepulveda AR, Bacciu PP, Blasi F, Simula L, Marras L, *et al.* Detection of *Chlamydiae pneumoniae* but not *Helicobacter pylori* DNA in atherosclerosis plaques. *Dig Dis Sci*, 2003; 48(5):945-951.
116. Ko GH, Park HB, Shin MK, Park CK, Lee JH, Youn HS. Monoclonal antibodies against *Helicobacter pylori* cross-react with human tissue. *Helicobacter*. 1997; 2:210-215.
117. Queiroz DM, Mendes EN, Carvalho AS, Rocha GA, Oliveira AM, Soares TF, *et al.* Factors associated with *Helicobacter pylori* infection by a *cagA*-positive strain in children. *J Infect Dis*, 2000 Feb; 181(2):626-630.
118. Blaser MJ, Atherton JC. *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. *J Clin Invest*, 2004;113:321–333.
- 119 Li H, Zhou Y, Zheng Y, Guo1 H, Gao L, Chen P. The gastric mucosa from patients infected with *CagA*⁺ or *VacA*⁺ *Helicobacter pylori* has a lower level of dual oxidase-2 Expression than Uninfected or Infected with *CagA2/VacA2 H. pylori*. *Dig Dis Sc*, 2016; 61:2328–2337.
120. Lancaster JR, Nitric oxide in cells. *American Scientist*, 1992; 80:249–259.
121. Mancini A, Di Segni C, Raimondo S, Olivieri G, Silvestrini A, Meucci E, *et al.* Thyroid hormones, oxidative stress, and inflammation. *Mediators Inflamm*, 2016; 6757154.
122. Varela V, Rivolta CM, Esperante, Gruneiro-Papendieck L, Chiesa A, Targovnik HM. Three mutations (p.Q36H, p.G418fsX482, and g.IVS19-2A>C) in the dual oxidase 2 gene responsible for congenital goiter and iodide organification defect. *Clin Chem*, 2006 Feb; 52(2):182-191.
123. Ameziane-El-Hassani R, Morand S, Boucher JL, Frapart YM, Apostolou D, Agnandji D, *et al.* Dual oxidase-2 has an intrinsic Ca²⁺-dependent H₂O₂-generating activity. *J Biol Chem*. 2005 Aug;280(34):30046–30054.
124. El Hassani RA, Benfares N, Caillou B, Talbot M, Sboutin JC, Belotte V, *et al.* Dual oxidase2 is expressed all along the digestive tract. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2005 May; 288(5):G933–G942.
125. Katsuyama M, Matsuno K, Yabe-Nishimura C. Physiological roles of NOX/NADPH oxidase, the superoxide-generating enzyme. *J Clin Biochem Nutr*, 2012; 50:9–22.
126. Resch U, Helsel G, Tatzber F, Sinzinger H. Antioxidant status in thyroid dysfunction. *Clin Chem Lab Med*, 2002 Nov; 40 (11):1132–1134.
127. Dardano A, Ghiadoni L, Plantinga Y, Caraccio N, Bemi A, Duanti E, *et al.* Recombinant human thyrotropin reduces endothelium-dependent vasodilation in

patients monitored for differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006 Oct; 91(10):4175–4178.

128. Haribabu A, Reddy VS, Pallavi Ch, Bitla AR, Sachan A Pullaiah P. Evaluation of protein oxidation and its association with lipid peroxidation and thyrotropin levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocrine*, 2013 Aug; 44(1):152-157.

129. Coria MJ, Pastrán AI, Gimenez MS. Serum oxidative stress parameters of women with hypothyroidism. *Acta Biomed*, 2009 Aug;80 (2): 135-139.

130. Boelen A, Platvoet-Ter Schiphorst MC, Wiersinga WM. Association between serum interleukin-6 and serum 3,5,3- triiodothyronine in nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993 Dec; 77(6):1695–1699.

131. Michalkiewicz J, Helmin-Basa A, Grzywa R, Czerwionka-Szaflarska M, Szaflarska-Poplawska A, Mierzwa G *et al*. Innate immunity components and cytokines in gastric mucosa in children with *Helicobacter pylori* infection. *Mediators Inflamm*, 2015;2015:176726.

132. Freire de Melo F, Rocha GA, Rocha AM, Teixeira KN, Pedroso SH, Pereira Júnior JB. Th1 immune response to *H. pylori* infection varies according to the age of the patients and influences the gastric inflammatory patterns. *Int J Med Microbiol*, 2014 May; 304(3-4):300-306.

133. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IBGE. Disponível em: <http://censo2010.ibge.gov.br/coleta/questionarios>.

134. Brasileira de Empresas de Pesquisa. APEP. 2012. Disponível em: www.abep.org – abep@abep.org.

135. High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*, 2004; 114(2 suppl 4th report):558.

136. Fitzmaurice GM, Laird NM, Ware JH. *Applied longitudinal analysis*. 2. ed., Nova Jersey: Wiley, 2011.

4 RESULTADOS

4.1 Artigo: Efeitos do tratamento da infecção pelo *Helicobacter pylori* em crianças e adolescentes com hipotireoidismo congênito

RESUMO

A infecção pelo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) pode ter efeitos em sítios extragástricos, influenciando a ocorrência ou a evolução de muitas doenças, inclusive tireoidianas. Há poucos relatos na literatura sobre a associação entre doença tireoidiana e a infecção pelo *H. pylori*. Não há estudos associando o hipotireoidismo congênito (HC) à infecção por esse microrganismo, especialmente na faixa etária pediátrica. O objetivo deste estudo foi investigar os efeitos da erradicação da infecção pelo *H. pylori* em crianças e adolescentes com HC. Participaram 35 pacientes com idade de três a 17 anos infectados pelo *H. pylori* (*H. pylori*-positivo) de acordo com o teste respiratório da ureia marcada com carbono 13 (¹³C-UBT) e que foram tratados para a infecção. Determinou-se a função tireoidiana por dosagens de TSH, T4L e T3L e anticorpos antitireoidianos: antitireoperoxidase (ATPO), antitireoglobulina (anti-Tg) e antirreceptor de TSH (TRAb) antes e depois do tratamento. Registrou-se a dose de levotiroxina de acordo com o peso (LT4/kg) antes e depois do tratamento com antimicrobianos. Depois do tratamento, 26 pacientes apresentaram teste respiratório negativo (74,29%) e nove se mantiveram positivos (25,71%). Os dois grupos foram semelhantes quanto à distribuição por sexo, com predomínio do sexo feminino (*H. pylori*-negativo: 57,7% vs *H. pylori*-positivo: 66,7%, $p=0,71$). Não houve diferença na média de idade antes do tratamento (*H. pylori*-negativo: $10,92 \pm 3,98$ vs *H. pylori*-positivo: $9,67 \pm 4,24$; $p=0,43$) nem depois ($11,65 \pm 3,97$ vs $10,56 \pm 5,08$; $p=0,89$). No grupo no qual foi erradicada a bactéria observou-se significativo aumento da concentração de T3L [antes: $3,35$ (3,12-3,75) vs depois: $3,80$ (3,28-3,97); $p=0,01$]. Não houve diferença nas concentrações de TSH ($p=0,89$) e T4L ($p=0,59$), assim como de anticorpos antitireoidianos anti-Tg e TRAb, quando se comparou antes e depois do tratamento. As medianas de ATPO foram iguais em todos os pacientes, independentemente de ter sido ou não erradicada a bactéria. Não houve diferença na mediana da dose de levotiroxina de acordo com o peso dos pacientes (LT4/kg) antes e depois da erradicação do microrganismo [$2,13$ mcg/kg

(1,59-2,97) vs. 2,14 mcg/kg (1,65-2,88); $p = 0,84$]. No grupo que se manteve *H. pylori*-positivo também não foram vistas diferenças quanto à LT4/kg [2,20 mcg/kg (1,67-4,06) vs. 2,21 mcg/kg (1,82-3,13); $p = 0,79$]. Este é o primeiro estudo que avalia a associação entre o *H. pylori* e o HC e pela primeira vez demonstrou-se que a erradicação da bactéria foi acompanhada por significativo aumento dos níveis séricos de T3L, sem, contudo, haver alteração dos níveis séricos de TSH e T4L. Pode-se hipotetizar que a infecção pelo *H. pylori* promovendo processo inflamatório e estresse oxidativo leva à redução da conversão de T4 em T3 nos pacientes *H. pylori*-positivo, caracterizando a síndrome do eutiroidiano doente (SED). Não foram encontradas evidências de desencadeamento de autoimunidade tireoidiana, por reação cruzada, nos pacientes com HC infectados pelo *H. pylori* ou interferências nas doses de levotiroxina utilizadas para o tratamento dos pacientes.

Palavras-chave: *Helicobacter pylori*. Hipotireoidismo congênito. Infância. Tri-iodotironina.

ABSTRACT

Helicobacter pylori (*H. pylori*) infection may have effects at extragastric sites, influencing the occurrence or evolution of many diseases, including thyroid diseases. There are a few reports in the literature about the association between thyroid disease and *H. pylori* infection and there are no studies which have associated congenital hypothyroidism (CH) and this microorganism, especially in the pediatric age group. The objective of this study was to investigate the effects of eradication of *H. pylori* infection in children and adolescents with CH. Thirty-five patients aged 3 to 17 years who were infected with *H. pylori* (*H. pylori*-positive) according to the 13-labeled carbon urea breath test (^{13}C -UBT) and who were treated for the infection participated in the study. Thyroid function was determined by TSH, FT4 and FT3 levels and antithyroid antibodies presence by antithyroperoxidase antibody (ATPO), antithyroglobulin antibody (antiTg) and thyrotropin receptor antibody (TRAb) before and after treatment. The levothyroxine dose was recorded according to weight (LT4/kg) before and after antimicrobial treatment. After treatment, 26 patients presented negative respiratory test (74.29%) and 9 patients remained *H. pylori*-positive (25.71%). The two groups were similar in terms of gender distribution, with predominance of females (*H. pylori*-negative: 57.7% vs *H. pylori*-positive: 66.7%, $p = 0.71$). There was no difference in the mean age before (*H. pylori*-negative: 10.92 ± 3.98 vs *H. pylori*-positive: 9.67 ± 4.24 , $p = 0.43$) or after treatment (11.65 ± 3.97 vs 10.56 ± 5.08 , $p = 0.89$). In the group of children in whom the bacterium was eradicated, a significant increase in FT3 concentration was observed after treatment [before: 3.35 (3.12-3.75) vs after: 3.80 (3.28-3.97); $p = 0.01$]. There was no difference in TSH ($p = 0.89$) and FT4 ($p = 0.59$) concentrations, as well as antiTg and TRAb antithyroid antibodies when compared before and after treatment. ATPO medians were the same in all patients, being infected or not. There was no difference in the median dose of levothyroxine according to the weight of the patients (LT4/kg) before and after eradication of the microorganism [2.13 mcg/kg (1.59-2.97) vs. 2.14 mcg/kg (1.65-2.88); $p = 0.84$]. In the group that maintained *H. pylori*-positive, no LT4/Kg differences were also observed [2.20 mcg/kg (1.67-4.06) vs. 2.21 mcg/kg (1.82-3.13); $p = 0.79$]. This is the first study to evaluate the association between *H. pylori* and CH and for the first time it was demonstrated that eradication of the bacterium was associated with a significant increase in serum levels of FT3, without changing serum TSH and FT4. Therefore, it can be hypothesized that *H. pylori* infection promoting inflammatory process and oxidative

stress can lead to the reduction of the conversion of T4 into T3 in *H. pylori*-positive patients, characterizing the Nonthyroidal Illness Syndrome (NTIS). No evidences of thyroid autoimmunity triggered by cross-reactivity or interferences in levothyroxine doses used for the treatment were found in patients with CH infected with *H. pylori*.

Keywords: *Helicobacter pylori*. Congenital hypothyroidism. Childhood. Triiodothyronine.

INTRODUÇÃO

A infecção pela bactéria *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) tem sido associada a várias condições extradigestivas e já tem papel estabelecido em condições hematológicas como púrpura trombocitopênica imunológica, anemia sideropênica idiopática e deficiência de vitamina B12. Sua ocorrência também tem sido associada à doença tireoidiana¹⁻⁴.

Sabe-se que o *H. pylori* é capaz de induzir intensa resposta inflamatória na mucosa gástrica que coloniza, levando à liberação de substâncias citotóxicas tanto da própria bactéria quanto do hospedeiro, tendo, portanto, o potencial de produzir estado inflamatório de baixo grau, de induzir mecanismos de mimetismo molecular, além de interferir na absorção de nutrientes e drogas, possivelmente influenciando a ocorrência ou a evolução de muitas doenças.

Essa infecção pode interferir no tratamento de pacientes com doenças tireoidianas⁵, pela modificação do ambiente ácido do estômago e/ou uso de drogas antiácidas, levando ao prejuízo de absorção da levotiroxina e aumento das doses necessárias desse medicamento para alcançar o eutiroidismo⁶⁻⁸. Em pacientes infectados encontraram-se também valores elevados de tireotropina (TSH), hormônio estimulador da secreção do T4, alteração revertida depois da erradicação da bactéria^{6,7}.

A possibilidade de relação entre a infecção pelo *H. pylori* e o desencadeamento de autoimunidade tireoidiana foi sugerida por alguns autores⁹⁻¹⁶. Foram descritos

aumento da prevalência de infecção pelo *H. pylori* em pacientes com doença tireoidiana da autoimunidade⁹⁻¹¹ e elevação de anticorpos antitireoidianos em pacientes infectados pelo *H. pylori*¹²⁻¹⁶.

A infecção pelo *H. pylori* é frequentemente adquirida na infância e apresenta alta prevalência mundial^{12,17}, sendo de 37,6% em crianças brasileiras com dor abdominal recorrente originárias do estado de Minas Gerais¹⁸.

Há poucos relatos sobre a associação entre doença tireoidiana e a infecção pelo *H. pylori* em crianças e adolescentes. Um deles avaliou a prevalência de anticorpos anti-*H. pylori* em pacientes jovens com doença tireoidiana e concluiu que a infecção pode induzir e/ou piorar o curso das doenças tireoidianas autoimunes naqueles com perfil imunogênico suscetível, associado ao antígeno leucocitário humano DRB1*0301. Sugeriu-se também que a erradicação do patógeno poderia prevenir a doença tireoidiana autoimune nessas crianças de alto risco¹⁹.

O hipotireoidismo, congênito ou adquirido, é doença caracterizada por disfunção no eixo hormonal hipotálamo-hipófise-tireoide, resultando em concentração inadequada do hormônio tireoidiano para manter sua ação em nível tecidual²⁰. O hormônio tireoidiano modula a função de praticamente todos os órgãos e sua deficiência traz consequências para as funções metabólicas, neurológicas, cardiovasculares e gastrintestinais. Em crianças, particularmente, o hormônio tireoidiano é fundamental para o crescimento e desenvolvimento neuropsicomotor e o hipotireoidismo congênito pode causar prejuízo irreversível desse processo, sendo o retardo mental a consequência mais temida²¹.

Até o momento, os estudos foram realizados com pacientes com doenças tireoidianas autoimunes, mas não em pacientes com hipotireoidismo congênito (HC), exceto por dissertação de mestrado de 2014, em que se encontrou prevalência da infecção pelo *H. pylori* em 34,9% de 106 pacientes com HC²², taxas muito semelhantes às verificadas em crianças da mesma região submetidas à endoscopia para esclarecimento de dor abdominal recorrente¹⁸. Vale ressaltar que a taxa de infecção em pacientes submetidos à endoscopia é maior que na população assintomática. Também é importante mencionar que a média de idade

das crianças com HC nessa dissertação foi de $8,79 \pm 5,17$ anos, idade menor que a descrita no estudo supracitado ($11,1 \pm 2,9$ anos), indicando real prevalência maior da infecção nesse grupo de doentes.

Além desta dissertação, não há dados na literatura associando diretamente a infecção pelo *H. pylori* e HC em crianças e adolescentes, nem o efeito do tratamento da infecção nesse grupo. Por isso, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da erradicação da bactéria em pacientes pediátricos com HC.

PACIENTES E MÉTODOS

Aspectos éticos

O estudo foi desenvolvido com a anuência do Núcleo de Pesquisa e Ações em Apoio Diagnóstico (NUPAD), responsável pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PTN-MG), e do Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) à qual este programa está vinculado. O consentimento informado foi obtido de todos os responsáveis e/ou pacientes.

Seleção da casuística

O desenho do estudo foi experimental e prospectivo. Os pacientes com HC diagnosticados pelo PTN-MG, em acompanhamento entre novembro de 2012 e novembro de 2017, período em que a pesquisa foi realizada, foram convidados para participar. Os pacientes eram contatados por telefone e no dia previamente agendado, após informação sobre a pesquisa e assinatura no termo de consentimento livre e esclarecido, foram preenchidos os questionários com dados clínicos e colhidas as amostras basais.

As crianças com HC no estado de MG diagnosticadas na triagem neonatal fazem acompanhamento clínico-laboratorial periódico sob a responsabilidade do Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG. O intervalo entre as consultas ambulatoriais de rotina e colheita de espécimes para exames é determinado pela idade dos pacientes: do nascimento até um ano de idade as crianças são acompanhadas mensalmente; entre um e três anos, a cada três

meses; e depois dessa idade, semestralmente. As crianças com mais de três anos realizam rotineiramente exames a cada seis meses pelo menos, se os resultados forem normais. De acordo com os valores de TSH e T4L, as dosagens podem ser repetidas quantas vezes forem necessárias para o adequado tratamento, se houver necessidade de ajuste da dose de levotiroxina. Assim, durante o acompanhamento, o número de exames realizados para cada paciente pode variar, de acordo com a necessidade terapêutica.

Fatores de inclusão

Foram incluídas no estudo 35 crianças e adolescentes com HC entre três e 17 anos de idade que apresentaram teste respiratório positivo na pesquisa do *H. pylori*. Esses pacientes eram provenientes de estudo prévio que investigou a infecção pelo *H. pylori* em 126 pacientes com HC, onde se encontraram 50 pacientes *H. pylori*-positivo, os quais foram tratados para a infecção; destes, perdeu-se o seguimento de 15 pacientes. Os pacientes com resultado positivo na pesquisa da infecção pelo *H. pylori* pelo teste respiratório foram incluídos no estudo e aqueles com resultado negativo foram liberados para seu acompanhamento de rotina.

Fatores de exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes com hipertensão arterial, com doenças da autoimunidade ou com doença intestinal disabsortiva. Também foram critérios de exclusão o uso de antimicrobianos ou compostos com bismuto nos últimos 30 dias, de medicamentos anti-inflamatórios e inibidores de bombas de prótons nos últimos 15 dias, de antagonistas de receptor H2 nos últimos oito dias e de antiácidos nas 24 horas que precederam os testes.

Procedimentos

- Teste respiratório com ¹³C e avaliação de função tireoidiana e anticorpos antitireoidianos

O teste respiratório para avaliação da infecção pelo *H. pylori* e colheita de amostras de sangue para avaliação da função tireoidiana foram realizados em dois tempos: antes e depois do tratamento dos pacientes infectados pela bactéria.

No dia da realização desses procedimentos os pacientes foram pesados (quilograma) e foi registrada a dose diária de levotiroxina usada naquele momento.

Determinaram-se as concentrações de anticorpos antitreoglobulina (anti-Tg), antitreoperoxidase (ATPO) e antirreceptor de TSH (TRAb), além dos hormônios TSH, T4 livre (T4L) e T3 livre (T3L).

A infecção pelo *H. pylori* foi pesquisada por meio do teste respiratório da ureia marcada com carbono 13 (¹³C Urea breath test ou ¹³C-UBT; aparelho IRIS®, fabricante Wagner, Analysen Technik Bremen, Alemanha) realizado no Laboratório de Pesquisa em Bacteriologia da Faculdade de Medicina da UFMG. O resultado positivo no teste respiratório definiu a presença da infecção pela bactéria.

Os pacientes considerados *H.pylori*-positivo foram tratados e acompanhados pelos pesquisadores, recebendo esquema tríplice para erradicação da bactéria (omeprazol + furazolidona + claritromicina), com duração de sete dias. O controle de erradicação da bactéria foi avaliado a partir de três meses depois do tratamento, quando os pacientes foram submetidos novamente aos mesmos exames (teste respiratório, função tireoidiana e anticorpos antitireoidianos).

Os pacientes que tiveram resultado positivo no teste respiratório de controle de erradicação da bactéria (depois do primeiro tratamento) foram submetidos a um segundo tratamento: os que tinham mais de 12 anos receberam omeprazol + levofloxacino + amoxicilina e os que tinham menos de 12 anos receberam omeprazol + metronidazol + amoxicilina durante 10 dias. Caso os pacientes apresentassem resultado de teste respiratório positivo depois do segundo tratamento, eram submetidos a um terceiro tratamento, com omeprazol + subcitrato de bismuto + amoxicilina + furazolidona, também por 10 dias, se tivessem mais de 12 anos.

Quando havia contraindicação ao uso de furazolidona, era adotado esquema tríplice alternativo: levofloxacino, omeprazol e amoxicilina. Para aqueles conhecidamente alérgicos à amoxicilina, o medicamento era substituído por claritromicina.

A amostra basal do teste respiratório (antes do tratamento) foi colhida no mesmo dia da obtenção de sangue para avaliar a função tireoidiana e os níveis de anticorpos antitireoidianos. O dia em que foi realizado o teste respiratório para controle da erradicação da bactéria (depois do tratamento) foi definido como o marco temporal de controle de tratamento, tendo ocorrido a partir de três meses do final da administração de antimicrobianos até 36 meses. Nesse mesmo dia, foram também obtidas amostras séricas para dosagem de TSH, T4L, T3L e anticorpos antitireoidianos (ATPO, Anti-Tg e TRAb).

- Obtenção de dados antes e depois do tratamento e estratificação dos pacientes

Para avaliar possíveis interferências no tratamento com levotiroxina no período de até três anos a partir da data do início do tratamento com antimicrobianos, foram obtidas do arquivo do PTN-MG os resultados das dosagens hormonais seriadas de TSH e T4L dos pacientes incluídos na pesquisa, além dos resultados dos exames anteriormente citados.

O número de resultados desses exames para cada paciente variou de dois a 14 no período estudado, de acordo com a necessidade de ajuste de dose da levotiroxina, conforme o fluxograma de acompanhamento do PTN-MG.

Os pacientes foram estratificados nas faixas etárias de 3-5 anos, 6-10 anos, 11-15 e 16-17 anos para a comparação da dose de levotiroxina de acordo com o peso (LT4/kg) entre os tempos pré e pós-tratamento, bem como entre os pacientes com positividade e negatividade depois do tratamento com antimicrobianos.

Análise estatística

Foi feita análise descritiva dos dados encontrados, com medidas de tendência central, posição e variabilidade. O teste de Shapiro-Wilk foi usado para verificar a hipótese de normalidade das variáveis.

As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas em média e desvio-padrão e comparadas pelo teste *t de Student*. As variáveis contínuas com distribuição fora da normalidade foram expressas em medianas e intervalo interquartil 25-75% (IQ25-75%). A comparação das variáveis entre os grupos de

pacientes que se tornaram negativos e aqueles que permaneceram positivos depois do tratamento para a erradicação do *H. pylori* foi feita pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney. As comparações das variáveis dentro do mesmo grupo nos períodos pré e pós-tratamento foram realizadas pelo teste de Wilcoxon.

Já as variáveis categóricas (dose de levotiroxina e faixa etária) foram expressas pelas frequências absolutas e respectivos percentuais. A comparação da distribuição dessas variáveis entre os grupos foi feita pelos testes qui-quadrado e exato de Fisher.

Todos os pacientes, exceto um, apresentavam mais de uma dosagem de TSH e T4L durante seu acompanhamento clínico depois da erradicação da infecção pelo *H. pylori*. Para análise desses dados longitudinais foram criados modelos de regressão logística por efeitos aleatórios, com o objetivo de detectar associações entre as dosagens hormonais depois da erradicação do *H. pylori* ao longo do tempo.

Modelos de efeitos mistos foram utilizados para avaliar o comportamento temporal do TSH e T4L ao longo do acompanhamento. A partir desses modelos é possível avaliar se houve mudança nesses desfechos, assim como comparar os grupos negativo e positivo depois do tratamento. A forma padrão desses modelos trata o intercepto e o coeficiente do tempo como aleatórios e o coeficiente de grupo como fixo²³

A probabilidade de significância considerada foi de 5% ($p \leq 0,05$).

A análise estatística foi feita com o *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 20.0 (SPSS IN, Chicago, Illinois, USA).

RESULTADOS

Caracterização dos pacientes de acordo com o status *H. pylori* depois do tratamento

De 50 pacientes inicialmente positivos para a infecção pelo *H. pylori* e tratados, 15 pacientes não retornaram para acompanhamento após o primeiro tratamento. Entre os pacientes tratados e que retornaram para seguimento, 24 ficaram negativos após o primeiro tratamento e 11 mantiveram-se positivos, sendo submetidos ao segundo tratamento. Nesse grupo, oito não retornaram para controle e em três não se obteve sucesso na erradicação da bactéria, sendo necessária a realização do terceiro tratamento, o qual foi eficaz nos dois pacientes em que foi possível pesquisar a cura da infecção, porque um não retornou para acompanhamento.

Ao final, participaram efetivamente do estudo 35 pacientes com hipotireoidismo congênito com idade de três a 17 anos, que eram *H. pylori*-positivo no teste respiratório, que foram tratados para a infecção e que retornaram para acompanhamento. Entre os 35 pacientes, 26 apresentaram teste respiratório negativo depois do tratamento (74,29%) e nove se mantiveram positivos (25,71%). Os dois grupos foram semelhantes quanto à distribuição por sexo, com predomínio do sexo feminino (*H. pylori*-negativo: 57,7% vs *H. pylori*-positivo: 66,7%, $p=0,71$). Não houve diferença na média de idade antes do tratamento ($p=0,43$) nem depois ($p=0,89$). Também não houve diferença entre os grupos quanto à distribuição por faixa etária nos tempos pré ($p=0,72$) e pós-tratamento ($p=0,11$), sendo a faixa etária predominante de 11 a 15 anos nos dois grupos antes (*H. pylori*-negativo: 42,3% vs *H. pylori*-positivo: 44,4%) e depois do tratamento (*H. pylori*-negativo: 38,5% vs *H. pylori*-positivo: 66,7%).

TABELA 1 - Características dos pacientes tratados para a infecção pelo *H. pylori* de acordo com o teste respiratório pós-tratamento

<i>H. pylori</i> -negativo	<i>H. pylori</i> -positivo	p
----------------------------	----------------------------	---

	(n: 26)	(n: 9)	
Sexo			
- Masculino n (%)	11 (42,3%)	3 (33,3%)	0,71 ^a
- Feminino n (%)	15 (57,7%)	6 (66,7%)	
Idade antes do tratamento (anos ± DP)	10,92 (± 3,98)	9,67 (± 4,24)	0,43 ^b
Idade depois do tratamento (anos ± DP)	11,65 (± 3,97)	10,56 (± 5,08)	0,89 ^b

^a: Teste Exato de Fisher; ^b Teste: Mann-Whitney.; DP: desvio-padrão; p= valor de p; n= número de pacientes.

O tempo entre o início de tratamento e a realização do teste para avaliação da erradicação da bactéria foi significativamente maior no grupo que se manteve infectado [23 meses (16-23) vs. 6 meses (4,75-8,75); p= 0,00].

No grupo de crianças nas quais houve a erradicação da bactéria, observou-se aumento significativo da concentração de T3L (p= 0,01) (Tabela 2). Não houve diferença nas concentrações de TSH (p= 0,89) e T4L (p= 0,59), assim como de anticorpos antitireoidianos anti-Tg e TRAb, quando comparados antes e depois do tratamento (Tabela 2). As medianas de ATPO foram iguais em todos os pacientes, independentemente de ter ocorrido ou não a erradicação da bactéria.

TABELA 2 - Variáveis de função tireoidiana e anticorpos antitireoidianos antes e depois do tratamento em pacientes que se tornaram *H. pylori*-negativo (n= 26)

Variáveis	Antes do tratamento	Depois do tratamento	Valor de p ^a
TSH	4,23 (2,24-9,81)	3,80 (1,48-8,26)	0,89
T4L	1,03 (0,88-1,20)	0,98 (0,90-1,17)	0,59
T3L	3,35 (3,12-3,75)	3,80 (3,28-3,97)	0,01
Anti-Tg	1,00 (0,89-1,33)	1,00 (1,00-1,44)	0,12
TRAb	0,30 (0,30-0,44)	0,30 (0,30-0,32)	0,29

^a Teste de Wilcoxon; TSH: hormônio tireoestimulante (valor de referência: 0,34-5,6 µUI/mL; método quimioluminescência); T4L: tetraiodotironina ou tiroxina (valor de referência: 0,54-1,24 ng/dL; método quimioluminescência); T3L: tri-iodotironina (valor de referência: 2,5-3,9 pg/mL; método: quimioluminescência); anti-Tg: anticorpo antitireoglobulina (valor de referência: < 4,11 UI/mL; método: quimioluminescência); TRAb: anticorpo antirreceptor de TSH (valor de referência: < 1,75 UI/L; método: eletroquimioluminescência).

Nenhuma alteração foi observada nas variáveis antes e depois do tratamento para o *H. pylori* nas crianças que permaneceram infectadas (Tabela 3).

TABELA 3 - Variáveis de função tireoidiana e anticorpos antitireoidianos antes e depois do tratamento em pacientes que se mantiveram *H. pylori*-positivo (n= 9)

Variável	Positivos (n= 9) (IQ25-75%)		Valor de p ^a
	Antes do tratamento	Depois do tratamento	

TSH	8,15 (2,86-12,91)	4,67 (3,37-10,33)	0,44
T4L	0,99 (0,93-1,19)	0,98 (0,91-1,36)	0,68
T3L	3,95 (3,50-4,94)	3,75 (3,28-4,59)	0,31
Anti-Tg	2,43 (1,57-7,71)	1,00 (0,95-8,15)	0,95
TRAb	0,30 (0,30-0,58)	0,40 (0,30-1,03)	0,23

^a Teste de Wilcoxon. TSH: hormônio tireoestimulante (valor de referência: 0,34-5,6 μ UI/mL; método quimioluminescência); T4L: tetraiodotironina ou tiroxina (valor de referência: 0,54-1,24 ng/dL; método quimioluminescência); T3L: tri-iodotironina (valor de referência: 2,5-3,9 pg/mL; método: quimioluminescência); anti-Tg: anticorpo antitireoglobulina (valor de referência: < 4,11 UI/mL; método: quimioluminescência); TRAb: anticorpo antirreceptor de TSH (valor de referência: < 1,75 UI/L; método: eletroquimioluminescência).

A análise dos anticorpos antitireoidianos feita em escores (anticorpos positivos ou negativos de acordo com o valor de referência) também não foi significativa (dados não mostrados).

A análise dos dados longitudinais depois do tratamento da infecção pelo *H. pylori* pelo modelo de efeitos aleatórios não mostrou diferença significativa entre os valores de TSH e T4L entre os pacientes que se tornaram *H. pylori*-negativo e os pacientes que permaneceram *H. pylori*-positivo (Tabela 4), assim como não mostrou mudança no comportamento do TSH e T4L ao longo do período de acompanhamento.

TABELA 4 - Modelo de análise multivariada por efeitos aleatórios comparando crianças *H. pylori*-negativo e *H. pylori*-positivo depois do tratamento da infecção (n= 34)

Modelos	Variáveis	Coefficiente	Valor de p
Tempo	TSH	-0,004	0,32
	T4L	0,000	0,72
Grupo	TSH	9,017	0,13
	T4L	-0,050	0,46

Efeito da erradicação do *H. pylori* na dose de levotiroxina

Não houve diferença na mediana da dose de levotiroxina de acordo com o peso dos pacientes (LT4/kg) antes e depois da erradicação do microrganismo [2,13 mcg/kg (1,59-2,97) vs. 2,14 mcg/kg (1,65-2,88); p= 0,84]. No grupo que se manteve *H. pylori*-positivo também não foram vistas diferenças [2,20 mcg/kg (1,67-4,06) vs. 2,21 mcg/kg (1,82-3,13); p= 0,79].

Também não se observou diferença na análise da dose recomendada por faixa etária para o grupo que se tornou *H. pylori*-negativo (p= 0,32). Não foi possível

analisar as doses de LT4/kg nos pacientes do subgrupo que se manteve *H. pylori*-positivo devido ao número reduzido de pacientes.

DISCUSSÃO

Esse é o primeiro estudo no qual foi avaliada a associação entre a infecção pelo *H. pylori* e o hipotireoidismo congênito. Também pela primeira vez demonstrou-se que a erradicação da bactéria foi acompanhada de significativo aumento dos níveis séricos de T3L, sem, contudo, haver alteração dos níveis séricos de TSH e T4L.

Várias hipóteses poderiam ser sugeridas para explicar esse resultado surpreendente. A primeira delas se baseia no fato de que a infecção pelo *H. pylori* poder interferir na secreção e, conseqüentemente, nos níveis séricos dos hormônios tireoidianos T4 e T3. Ela é fundamentada na descrição feita em 2016²⁴ de associação entre a Dual oxidase-2 (DUOX2) – enzima que participa ao mesmo tempo na biossíntese de hormônios tireoidianos e na defesa da mucosa gástrica do hospedeiro – e o *H. pylori*. A ação da enzima, uma oxidase do sistema nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) é crítica na organificação do iodo e, portanto, no processo de síntese hormonal na glândula tireoide, catalisada pela peroxidase tireoidiana (TPO)²⁴. Por outro lado, a DUOX2, juntamente com a DUOX1 e NOX1-5, é membro da família NADPH geradora de *Reactive Oxygen Species* (ROS) e *Reactive Nitrogen Species* (RNS), substâncias pró-oxidantes associadas à inflamação.

A infecção pelo *H. pylori* é doença sistêmica que pode induzir diferentes respostas imunológicas do hospedeiro, dependendo da virulência da cepa bacteriana e da idade do paciente²⁵. O acúmulo de substâncias pró-oxidantes decorrente da infecção pelo *H. pylori*, como ROS e RNS e o desequilíbrio com as defesas antioxidantes podem resultar em aumento de reação inflamatória e estresse oxidativo^{26,27}. Além das ROS, citocinas pró-inflamatórias e enzimas produzidas pelas células epiteliais gástricas e por células inflamatórias polimorfonucleares e mononucleares contribuem no grau e gravidade da inflamação desencadeada pela infecção pelo *H. pylori*^{24,28}.

Em estudo brasileiro com população com idade semelhante à da presente pesquisa, apurou-se que as concentrações gástricas das citocinas interleucina 1 α (IL-1 α) e fator de necrose tumoral α (TNF- α) são significativamente maiores em crianças infectadas pelo *H. pylori* do que em adultos infectados²⁵. Também foram demonstrados níveis mais elevados da citocina pró-inflamatória interleucina 6 (IL-6) em crianças²⁵ e em pacientes com tireoidite autoimune infectados pelo *H. pylori*¹⁰.

Portanto, pode-se supor que a produção reduzida de DUOX2 durante a resposta inflamatória da mucosa, em resposta à infecção pelo *H. pylori*, pode levar à redução da produção intraglandular ou em sítios periféricos dos hormônios tireoidianos.

No presente estudo, apenas os níveis séricos de T3L elevaram-se depois da erradicação do *H. pylori*. Essa elevação não foi acompanhada por alterações nos níveis de T4L, o que seria esperado, considerando que é fisiológica a conversão do T4 em T3, o hormônio ativo. A conversão do T4 em T3 acontece por ação das desidinases (D2 e D1), selenoproteínas diméricas que catalisam a remoção de átomos de iodo do pró-hormônio T4, gerando os isômeros ativo (T3) e inativo (T2). As desidinases desempenham importante papel na regulação dos níveis intracelulares do hormônio tireoidiano ativo²⁹. Quadros de hiper e hipofunção da glândula tireoide habitualmente se apresentam com alterações de tendência semelhante, à exceção da síndrome de T3 baixo, que é uma condição caracterizada por redução da conversão periférica de T4 em T3, diante de secreção tireoidiana normal. A síndrome ocorre em várias condições como desnutrição, doença renal crônica, insuficiência hepática e doenças inflamatórias crônicas²⁷, sendo também denominada como a síndrome do eutireoidiano doente (SED).

Na SED, de acordo com a gravidade da doença, várias alterações no eixo hipotálamo-hipófise-tireoide têm sido descritas e, à medida que a doença progride para estágios mais avançados, instala-se progressivamente uma síndrome mais complexa, que pode incluir redução dos níveis de T4. Pode também ocorrer atenuação da resposta ao hormônio estimulador da tireotropina (TRH), baixa captação tecidual ou de alterações no metabolismo de hormônios tireoidianos²⁷.

A SED é habitualmente considerada uma resposta adaptativa e está associada a vários fatores inflamatórios e ao estresse oxidativo, especialmente TNF- α , IL-1, IL-6, IFN- γ ^{27,30}, as mesmas citocinas que têm sido observadas em concentrações elevadas em crianças com a infecção pelo *H. pylori*, como já foi relatado anteriormente.

Entre as interleucinas já citadas, há evidências de que a IL-6 exerce importante papel fisiopatológico na SED, em concentrações frequentemente elevadas no soro de pacientes *H. pylori*-positivo e inversamente proporcional aos níveis de T3^{27,31}. Efeitos de IL-6 na supressão da atividade de desidrogenases em células humanas também já foram demonstrados, evidenciando que a formação de T3 por ação de D1 e D2 é suprimida pela citocina. O impedimento da ação inibidora da IL-6 pela adição de N-acetil-cisteína (NAC), antioxidante intracelular, reforça seu papel no processo pró-oxidante inflamatório³². Tem-se, assim, mais uma evidência da possível interação entre a infecção pelo *H. pylori* promovendo o processo inflamatório e a produção do estresse oxidativo, levando à redução da conversão do pró-hormônio T4 em T3.

Outra hipótese para o achado de níveis mais altos de T3L nos pacientes *H. pylori*-negativo é o aumento da conversão periférica de T4 em T3. Um dos fatores que podem alterar a conversão periférica dos hormônios tireoidianos é a deficiência de ferro, condição que pode reduzir significativamente a conversão de T4 em T3 e aumentar os níveis de T3 reverso³³.

A deficiência de ferro é a desordem nutricional mais comum do mundo, afetando 20-50% da população mundial^{34,35} e a anemia por deficiência de ferro acomete geralmente crianças especialmente de países em desenvolvimento^{36,37}. Foi observado que a infecção pelo *H. pylori* em crianças pode influenciar nos níveis séricos de ferritina, nas concentrações de hemoglobina³⁸ e na anemia ferropriva a elas associada¹⁰. Níveis gástricos mais elevados de IL-1 β , potente inibidor da secreção ácida no estômago que é essencial para absorção do ferro, foram detectados em crianças infectadas pelo *H. pylori* e com deficiência de ferro e/ou anemia ferropriva¹⁰, condição que não foi avaliada neste estudo.

Com base nos dados citados, a erradicação da bactéria em crianças com HC permite a recuperação da via metabólica tireoidiana, com aumento dos níveis de T3L quando o microrganismo foi erradicado.

Sabe-se que o estresse oxidativo derivado da infecção pelo *H. pylori* e o estado inflamatório a ela associado são caracterizados por aumento de IL-1 e IL-6, como anteriormente descrito, mas também por aumento de IL-10, IFN- γ e TNF- α , citocinas que sabidamente podem levar à redução da conversão do T4 em T3 nos pacientes *H. pylori*-positivo, caracterizando assim a síndrome do T3 baixo. Portanto, a redução da DUOX2 na mucosa gástrica de pacientes infectados pelo *H. pylori* pode, além de permitir sua permanência no hospedeiro reduzindo as defesas da mucosa, prejudicar a síntese hormonal.

Além disso, sendo a mutação do gene DUOX2 um dos fatores etiológicos para desenvolvimento de HC por disormonogênese, pacientes com HC poderiam estar predispostos à infecção pelo *H. pylori*, já que o DUOX2 também tem relevância clínica na proteção da mucosa gástrica.

Os resultados deste estudo sugerem que a infecção pelo *H. pylori* desencadeia um quadro de síndrome de T3 baixo, ou SED, nas crianças com HC, hipótese que foi corroborada pelo achado de concentrações séricas basais do T3L mais elevadas em crianças com HC não infectadas pelo *H. pylori* quando comparadas às *H. pylori*-positivo, na vigência de níveis de T4L inalterados²². Portanto, pode-se propor que a elevação dos níveis de T3L depois da erradicação da infecção pelo *H. pylori* representa a *normalização* da função tireoidiana nessas crianças.

Por outro lado, não foi observada maior dose de levotiroxina para os pacientes com HC infectados pelo *H. pylori*, pois a dose de LT4 antes e depois do tratamento da infecção pelo *H. pylori* foi semelhante dentro do mesmo grupo (*H. pylori*-negativo e *H. pylori*-positivo) e na comparação entre os grupos. Esse achado se manteve mesmo depois de estratificação por faixa etária, considerando que a dose necessária para a reposição sabidamente varia com a idade²¹. Não foi constatada, portanto, a interferência da infecção pelo *H. pylori* sugerida por alguns estudos na resposta ao tratamento dos pacientes com hipotireoidismo, tanto prejudicando a

absorção da levotiroxina, quanto aumentando a dose necessária do medicamento para alcançar o eutiroidismo. Segundo esses estudos, a gastrite associada à infecção seria responsável por promover redução das concentrações dos hormônios tireoidianos⁶ e elevação dos valores de TSH³⁹. Como consequência, a erradicação da bactéria levaria não só à redução da necessidade diária da levotiroxina, como também aumentaria o risco de tireotoxicose pós-tratamento, nos casos em que eram utilizadas altas doses de levotiroxina^{6,8,39}. Entretanto, como no presente estudo os pacientes não foram submetidos à endoscopia, não há informação sobre a existência de gastrite, condição descrita como interferente na absorção de levotiroxina.

A normalização da mucosa gástrica após erradicação da bactéria pode ocorrer somente meses ou anos depois do tratamento⁴¹. Por esse motivo, o tempo de seguimento das crianças pode não ter sido suficiente para que ocorressem mudanças nas concentrações séricas de TSH e T4L.

Em contrapartida, como não se encontrou diferença nos títulos de anticorpos antitireoidianos antes e depois do tratamento nos pacientes que se tornaram *H. pylori*-negativo, a hipótese de desencadeamento de autoimunidade tireoidiana, por reação cruzada, em pacientes infectados pelo *H. pylori*, conforme já foi sugerido^{9,12,19,42}, não obteve respaldo no presente estudo.

A relevância clínica de um possível hipotireoidismo em nível tecidual na ocorrência da SED é tópico ainda em debate, uma vez que sinais indiretos desse quadro vêm sendo relatados^{27,43}. A alta prevalência da infecção pelo *H. pylori* em crianças com hipotireoidismo congênito, como apresentado, aumenta essa preocupação. Mais estudos são necessários para a elucidação desse aspecto.

Este trabalho possui algumas limitações. Embora vários cuidados tenham sido tomados durante o acompanhamento, dificuldades na adesão ao tratamento com antimicrobianos não podem ser excluídas, o que poderia explicar o achado de intervalo de tempo mais longo entre o teste respiratório antes do tratamento e depois do tratamento nos pacientes que se mantiveram *H.pylori*-positivo. A

possibilidade de reinfecção, achado comum na faixa etária pediátrica, também não pode ser afastada e poderia ter ocorrido no intervalo de 23 meses entre o teste respiratório inicial e o teste depois do tratamento no grupo que se manteve *H. pylori*-positivo.

Por outro lado, este estudo é pioneiro e mostra a importância de se investigar a infecção por *H. pylori* em crianças e adolescentes com HC. Entretanto, o tempo de seguimento, curto para a maioria dos pacientes, foi fator limitante e talvez não tenha permitido identificar alterações tardias na função tireoidiana, assim como a grande variabilidade nesse tempo de acompanhamento entre os pacientes.

Torna-se interessante investigar anemia e deficiência de ferro em pacientes com HC *H. pylori*-positivo, a fim de confirmar ou descartar a hipótese de interferência dessa condição na conversão de T4 em T3. Também é oportuno realizar estudo prospectivo comparando pacientes com HC *H. pylori*-positivo e *H. pylori*-negativo (grupo-controle), a fim de investigar alterações de função tireoidiana que poderiam ocorrer e ser identificadas somente no seguimento a longo prazo.

CONCLUSÃO

Concluiu-se que a infecção pelo *H. pylori* em crianças com HC pode desencadear um quadro de SED. As alterações induzidas pela infecção no sistema imunológico dessas crianças pode influenciar a resposta clínica ao tratamento, devido à redução da conversão do T4 em T3 nos pacientes *H. pylori*-positivo e devem ser levadas em consideração durante o acompanhamento clínico. Não foi observada diferença na presença de anticorpos antitireoidianos antes e depois do tratamento nos pacientes que se tornaram *H. pylori*-negativo, assim como não se verificou necessidade de doses mais altas de levotiroxina nos pacientes com HC infectados pelo *H. pylori*.

REFERÊNCIAS

1. Danute Ražuka-Ebela D, Giupponi B, Franceschi F. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Helicobacter*, 2018; 23(Suppl. 1):1-7.

2. Gravina AG, Zagari RM, de Musis C, Romano L, Loguercio C, Romano M. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: A review. *World J Gastroenterol*, 2018 August 7; 24(29):3204-3221.
3. Kyburz A, Muller A. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2017; 400:325-347.
4. Roubaud BC, Franceschi F, Salles N, Gasbarrini A. Extragastric diseases and *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*, 2013 Sep; 18 Suppl 1:44-51.
5. Skelin M, Lucijanić T, Amidžić Klarić D, Rešić A, Bakula M, Liberati-Čizmek AM *et al.* Factors affecting gastrointestinal absorption of levothyroxine: a review. *Clin Ther*, 2017 Feb; 39(2):378-403.
6. Centanni M, Gargano L, Canettieri G, Viceconti N, Franchi A, Delle FG, *et al.* Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med*, 2006; 354:1787-1795.
7. Lahner E, Virili C, Santaguida MG, Annibale B, Centanni M. *Helicobacter pylori* infection and drugs malabsorption. *World J Gastroenterol*, 2014 Aug 14; 20(30):10331-10337.
8. Bugdaci MS, Zuhur SS, Sokmen M, Toksoy B, Albayrak B, Altuntas Y. The role of *Helicobacter pylori* in patients with hypothyroidism in whom could not be achieved normal thyrotropin levels despite treatment with high doses of thyroxine. *Helicobacter*, 2011 Apr; 16(2):124-130.
9. Bassi V, Santinelli C, Iengo A, Romano C. Identification of a correlation between *Helicobacter pylori* infection and Graves' disease. *Helicobacter*, 2010; 15(6):558-562.
10. Stechova K, Pomahacova R, Hrabak J, Durilova M, Sykora J, Chudoba D, *et al.* Reactivity to *Helicobacter pylori* antigens in patients suffering from thyroid gland autoimmunity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2009 Sep; 117(8):423-431.
11. Shi WJ1, Liu W, Zhou XY, Ye F, Zhang GX. Associations of *Helicobacter pylori* infection and cytotoxin-associated gene A status with autoimmune thyroid diseases: a meta-analysis. *Thyroid*, 2013 Oct; 23(10):1294-1300.
12. Figura N, Di Cairano G, Lore F, Guarino E, Granoli A, Cataldo D, *et al.* The infection by *Helicobacter pylori* strains expressing CagA is highly prevalent in women with autoimmune thyroid disorders. *J Physiol Pharmacol*, 1999; 50(5):817-826.
13. Tomb JF, White O, Kerlavage AR, Clayton RA, Sutton GG, Fleischmann RD, *et al.* The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature*, 1997; 388:539-547.
14. Arslan MS, Ekiz F, Deveci M, Sahin M, Topaloglu O, Karbek B, *et al.* The relationship between cytotoxin-associated gene A positive *Helicobacter pylori* infection and autoimmune thyroid disease. *Endocr Res*, 2015; 40(4):211-214.

15. Triantafyllidis JK, Georgakopoulos D, Gikas A, Merikas E, Peros G, Sofroniadou K *et al.* Relation between *Helicobacter pylori* infection, thyroid hormone levels and cardiovascular risk factors on blood donors. *Hepatogastroenterology*, 2003 Dec; 50(Suppl 2):318-320.
16. Bertalot G, Montresor G, Tampieri M, Spasiano A, Pedroni M, Milanese B, *et al.* Decrease in thyroid autoantibodies after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Endocrinol*, 2004; 61:650-652.
17. Bourke B, Jones NL, Sherman P, Fallone CA, Flook N, Smaill F, *et al.* *Helicobacter* Study Group Consensus Conference: Update on the approach to *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents - an evidence-based evaluation. *Can J Gastroenterol*, 2005 Jul; 19(7):399-408.
18. Queiroz DMM, Rocha AMC, Melo FF, Rocha GA, Teixeira KN, Carvalho SD, *et al.* Increased gastric IL-1 concentration and iron deficiency parameters in *H. pylori* infected children. *PLoS ONE*, 2013; 8(2): e57420.
19. Larizza D, Calcaterra V, Martinetti M, Negrini R, De Silvestri A, Cisternino M, *et al.* *Helicobacter pylori* infection and autoimmune thyroid disease in young patients: the disadvantage of carrying the human leukocyte antigen-DRB1*0301 allele. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; 91:176-179.
20. Dias VM, Campos AP, Chagas AJ, Silva RM. Congenital hypothyroidism: etiology. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2010 Aug; 23(8):815-826.
21. Wassner AJ. Pediatric hypothyroidism: diagnosis and treatment. *Pediatr Drugs*, 2017 Aug; 19(4):291-301.
22. Marçal LV. Prevalência da infecção pelo *Helicobacter pylori* e sua associação com a doença tireoidiana autoimune na infância e adolescência. Belo Horizonte, 2014. Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente) - Faculdade de Medicina - Universidade Federal de Minas Gerais, 2014.
23. Fitzmaurice GM, Laird NM, Ware JH. *Applied longitudinal analysis*. 2. ed., Nova Jersey: Wiley, 2011.
24. Li H, Zhou Y, Zheng Y, Guo H, Gao L, Chen P. The gastric mucosa from patients infected with CagA+ or VacA+ *Helicobacter pylori* has a lower level of dual oxidase-2 Expression than Uninfected or Infected with CagA2/VacA2 *H. pylori*. *Dig Dis Sc*, 2016; 61:2328–2337.
25. Freire de Melo F, Rocha GA, Rocha AM, Teixeira KN, Pedroso SH, Pereira Junior JB. Th1 immune response to *H. pylori* infection varies according to the age of the patients and influences the gastric inflammatory patterns. *Int J Med Microbiol*, 2014 May; 304(3-4):300-306.
26. Lancaster JR, Nitric oxide in cells, *American Scientist*, 1992; 80:249–259.

27. Mancini A, Di Segni C, Raimondo S, Olivieri G, Silvestrini A, Meucci E, *et al.* Thyroid hormones, oxidative stress, and inflammation. *Mediators Inflamm*, 2016; 6757154.
28. Blaser MJ, Atherton JC. *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. *J Clin Invest*, 2004 Feb;113(3):321–333.
29. St Germain DL, Galton VA, Hernandez A. Minireview: defining the roles of the iodothyronine deiodinases: current concepts and challenges. *Endocrinology*, 2009 Mar; 150(3):1097–1107.
30. Michalkiewicz J, Helmin-Basa A, Grzywa R, Czerwionka-Szaflarska M, Szaflarska-Poplawska A, Mierzwa G *et al.* Innate immunity components and cytokines in gastric mucosa in children with *Helicobacter pylori* infection. *Mediators Inflamm*, 2015;2015:176726.
31. Boelen A, Platvoet-Ter Schiphorst MC, Wiersinga WM. Association between serum interleukin-6 and serum 3,5,3- triiodothyronine in nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993 Dec; 77(6):1695–1699.
32. Wajner SM, Goemann IM, Bueno AL, Larsen PR, Maia AL. IL-6 promotes nonthyroidal illness syndrome by blocking thyroxine activation while promoting thyroid hormone inactivation in human cells. *J Clin Invest*, 2011 May; 121(5):1834-1845.
33. Holtorf K. Peripheral thyroid hormone conversion and its impact on TSH and metabolic activity. *J Restorat Med*, 2014; 3:30-52.
34. Stoltzfus RJ. Iron-deficiency anemia: reexamining the nature and magnitude of the public health problem. Summary: implications for research and programs. *J Nutr* 2001; 131(2S-2):697S-700S.
35. Stoltzfus RJ. Iron deficiency: global prevalence and consequences. *Food Nutr Bull*, 2003; 24(Suppl):S99-103.
36. Mujica-Coopman MF, Brito A, López de Romaña D, Ríos-Castillo I, Coris H, Olivares M. Prevalence of anemia in Latin America and the Caribbean. *Food Nutr Bull*, 2015 Jun; 36(2 Suppl):S119-128.
37. Zuffo CR, Osório MM, Taconeli CA, Schmidt ST, da Silva BH, Almeida CC. Prevalence and risk factors of anemia in children. *J Pediatr (Rio J)*, 2016 Jul-Aug; 92(4):353-360.
38. Queiroz DM, Harris PR, Sanderson IR, Windle HJ, Walker MM, Rocha AM, *et al.* Iron status and *Helicobacter pylori* infection in symptomatic children: an international multi-centered study. *PLoS One*, 2013 Jul; 4:8(7):e68833.
39. Ribichini D, Fiorini G, Repaci A, Castelli V, Gatta L, Vaira D, *et al.* Tablet and oral liquid L-thyroxine formulation in the treatment of naïve hypothyroid patients with *Helicobacter pylori* infection. *Endocrine*, 2017 Sep; 57(3):394-401.

40. Rocha AM, Souza C, Melo FF, Clementino NC, Marino MC, Rocha GA, *et al.* Cytokine profile of patients with chronic immune thrombocytopenia affects platelet count recovery after *Helicobacter pylori* eradication. Br J Haematol, 2015 Feb; 168(3):421-428.

41. Tepes B, Kavcic B, Zaletel LK, Gubina M, Ilhan A, Poljak M, *et al.* Two-to four-year histological follow-up of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication. J Pathol, 1999 May; 188(1):24-29.

42. de Luis DA, Varela C, de La Calle H, Canton R, de Argila CM, San Roman AL, *et al.* *Helicobacter pylori* infection is markedly increased in patients with autoimmune atrophic thyroiditis. J Clin Gastroenterol, 1998 Jun; 26(4):259-263.

43. De Groot LJ. Non-thyroidal illness syndrome is a manifestation of hypothalamic-pituitary dysfunction, and in view of current evidence, should be treated with appropriate replacement therapies. Crit Care Clin, 2006 Jan; 22(1):57-86.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

- a) Este estudo é inédito e mostra a importância de se investigar a infecção pelo *H. pylori* em crianças e adolescentes com HC.
- b) Foi observado aumento do T3L no grupo de crianças em que houve a erradicação *H. pylori*.
- c) Não foi observada diferença nos níveis de TSH e T4L antes e depois da erradicação do *H. pylori*.
- d) Não foi observada diferença nos títulos de anticorpos antitireoidianos antes e depois do tratamento nos pacientes que se tornaram *H. pylori*-negativo

- e) Não foram observadas diferenças nas doses de levotiroxina usadas pelos pacientes com HC infectados pelo *H. pylori* antes e depois do tratamento.
- f) A infecção pelo *H. pylori* em crianças com HC desencadeia um quadro de SED. As alterações induzidas pela infecção no sistema imunológico dessas crianças podem influenciar a resposta clínica ao tratamento, devido à redução da conversão do T4 em T3 nos pacientes *H. pylori*-positivo.

APÊNDICES E ANEXOS

Apêndice A – Termos de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO SEGUNDO ARTIGO IV DA RESOLUÇÃO NÚMERO 196 DO CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE DE 10 DE OUTUBRO DE 1996

Pesquisa: “ESTUDO DA RELAÇÃO ENTRE A INFECÇÃO POR *HELICOBACTER PYLORI* E A DOENÇA TIREOIDIANA AUTOIMUNE NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA”

A) Informações aos pacientes (de 13 a 17 anos e maiores de 18 anos)

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa que estamos realizando para aumentar o conhecimento sobre a relação entre as doenças tireoidianas autoimunes e a infecção por uma bactéria chamada *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), que está presente no estômago de algumas pessoas.

Atualmente estão sendo publicadas pesquisas científicas que demonstram que pacientes que estão infectados por esta bactéria podem ter mais chance de apresentar doenças tireoidianas autoimunes, da mesma forma que aqueles que já têm doença da glândula tireoide (seja autoimune ou hipotireoidismo congênito) podem não conseguir controle adequado desta.

A pesquisa que estamos realizando tem o objetivo de esclarecer melhor sobre as alterações que podem ocorrer em pacientes que têm ao mesmo tempo doenças da tireoide e a infecção pelo *H. pylori* e se essas alterações estão presentes em você. Se você concordar em participar, serão realizados uma consulta médica e três exames: 1) uma única coleta de sangue para a realização de alguns exames laboratoriais, como os que você já realiza para o seu controle; 2) uma única coleta de fezes; e 3) teste respiratório para investigar a infecção pelo *H. pylori*. O teste respiratório consiste em soprar duas vezes (em intervalo de 30 minutos) um balão especialmente desenvolvido para detectar a bactéria. Por isso, não se espera que esse exame cause qualquer desconforto ou dor. A consulta médica e todos esses exames serão previamente agendados com você.

A detecção de alguma alteração nos exames clínicos e laboratoriais permite a tomada de medidas para corrigir as alterações da glândula tireoide. Se alguma alteração for detectada serão tomadas medidas necessárias para o seu tratamento e controle. Se descobirmos nos exames que você está infectado pela bactéria *H. pylori*, você terá acesso gratuito ao tratamento e deverá repetir exames para avaliação da cura.

Caso você não queira participar, continuará a receber toda a atenção e o tratamento a que você já está acostumado(a). Você poderá, também, desistir de participar a qualquer momento e isso não lhe causará problema algum.

B) Declaração de termo de consentimento pós-informação

Declaro que fui suficientemente informado(a) a respeito dos objetivos da pesquisa e da natureza, riscos e benefícios dos exames citados.

Concordo em participar da pesquisa e consinto que seja feita a consulta médica, coleta de sangue, de fezes e teste respiratório para realização dos exames laboratoriais.

Declaro, ainda, concordar com a minha participação nesta pesquisa, não tendo recebido algum tipo de pressão para que isso ocorresse.

Por outro lado, estou ciente de que poderei impedir o prosseguimento do estudo, se tiver dúvidas sobre os esclarecimentos que me forem dados, sem prejuízo ao meu acompanhamento pela equipe médica.

Recebi as informações sobre a pesquisa e, depois de ter tirado todas as dúvidas, dou permissão para o exame clínico e laboratorial.

Assinaturas:

Paciente

Local e Data: Belo Horizonte, _____ de _____ de 20 _____

Pesquisadoras responsáveis:

Dr^a. Lara Vieira Marçal

Tel: (31) 8842.1117 – Disponível para ligações a cobrar

E-mail: laravieiramarc@l@gmail.com

Dr^a. Ivani Novato Silva – (31) 3409.9773

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)

Avenida Antônio Carlos, 6.627 - Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005

Campus Pampulha – Belo Horizonte – MG - CEP: 31270-901 Fone: (31) 3409.4592

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO SEGUNDO ARTIGO IV DA RESOLUÇÃO NÚMERO 196 DO CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE DE 10 DE OUTUBRO DE 1996

Pesquisa: “ESTUDO DA RELAÇÃO ENTRE A INFECÇÃO POR *HELICOBACTER PYLORI* E A DOENÇA TIREOIDIANA AUTOIMUNE NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA”

A) Informações aos pais ou responsáveis (crianças com menos de 6 anos)

Seu(Sua) filho(a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa que estamos realizando para aumentar o conhecimento sobre a relação entre as doenças tireoidianas autoimunes e a infecção por uma bactéria chamada *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), que está presente no estômago de algumas pessoas.

Atualmente estão sendo publicadas pesquisas científicas que demonstram que pacientes que estão infectados por esta bactéria podem ter mais chance de apresentar doenças tireoidianas autoimunes, da mesma forma que aqueles que já têm doença da glândula tireoide (seja autoimune ou hipotireoidismo congênito) podem não conseguir controle adequado desta.

A pesquisa que estamos realizando tem o objetivo de esclarecer melhor sobre as alterações que podem ocorrer em pacientes que têm ao mesmo tempo doenças da tireoide e a infecção pelo *H. pylori* e se

essas alterações estão presentes em seu filho(a). Se você concordar em participar, serão realizados uma consulta médica e três exames: 1) uma única coleta de sangue para a realização de alguns exames laboratoriais, como já é realizada para o controle de seu(sua) filho(a); 2) uma única coleta de fezes; e 3) teste respiratório para investigar a infecção pelo *H. pylori*. O teste respiratório consiste em soprar duas vezes (em intervalo de 30 minutos) um balão especialmente desenvolvido para detectar a bactéria. Por isso, não se espera que esse exame cause qualquer desconforto ou dor. A consulta médica e todos esses exames serão previamente agendados com você.

A detecção de alguma alteração nos exames clínicos e laboratoriais permite a tomada de medidas para corrigir as alterações da glândula tireoide. Se alguma alteração for detectada serão tomadas medidas necessárias para o seu tratamento e controle. Se descobirmos nos exames que seu(sua) filho(a) está infectado(a) pela bactéria *H. pylori*, ele(a) terá acesso gratuito ao tratamento e deverá repetir exames para avaliação da cura.

Caso você ou seu(sua) filho(a) não queiram participar, continuarão a receber toda a atenção e o tratamento a que já estão acostumados(as). Você poderá, também, desistir de participar a qualquer momento e isso não causará nenhum problema para seu(sua) filho(a).

B) Declaração de termo de consentimento pós-informação.

Declaro que fui suficientemente informado(a) a respeito dos objetivos da pesquisa e da natureza, riscos e benefícios dos exames citados.

Concordo que meu(minha) filho(a) participe da pesquisa e consinto que seja feita a consulta médica, a coleta de sangue, de fezes e teste respiratório para realização dos exames laboratoriais.

Declaro, ainda, concordar com a participação do meu(minha) filho(a) nesta pesquisa, não tendo recebido algum tipo de pressão para que isso ocorresse.

Por outro lado, estou ciente de que poderei impedir o prosseguimento do estudo, se tiver dúvidas sobre os esclarecimentos que me forem dados, sem prejuízo ao acompanhamento de meu(minha) filho(a) pela equipe médica.

Recebi as informações sobre a pesquisa e, depois de ter tirado todas as dúvidas, dou permissão para o exame clínico e laboratorial.

Assinaturas:

Pai:

Mãe

Local e Data: Belo Horizonte, _____ de _____ de 20 _____

Pesquisadoras responsáveis:

Dr^a. Lara Vieira Marçal

Tel: (31) 8842.1117 – Disponível para ligações a cobrar

E-mail: laravieiramarcal@gmail.com

Dr^a. Ivani Novato Silva – (31) 3409.9773

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)

Avenida Antônio Carlos, 6.627 - Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005

Campus Pampulha – Belo Horizonte– MG CEP: 31270-901 Fone: (31) 3409.4592

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO SEGUNDO ARTIGO IV DA RESOLUÇÃO NÚMERO 196 DO CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE DE 10 DE OUTUBRO DE 1996

Pesquisa: "ESTUDO DA RELAÇÃO ENTRE A INFECÇÃO POR *HELICOBACTER PYLORI* E A DOENÇA TIREOIDIANA AUTOIMUNE NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA."

A) Informações aos pacientes e aos pais ou responsáveis (pais de crianças de 7 a 12 anos)

Seu(Sua) filho(a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa que estamos realizando para aumentar o conhecimento sobre a relação entre as doenças tireoidianas autoimunes e a infecção por uma bactéria chamada *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), que está presente no estômago de algumas pessoas.

Atualmente estão sendo publicadas pesquisas científicas que demonstram que pacientes que estão infectados por esta bactéria podem ter mais chance de apresentar doenças tireoidianas autoimunes, da mesma forma que aqueles que já têm doença da glândula tireoide (seja autoimune ou hipotireoidismo congênito) podem não conseguir controle adequado desta.

A pesquisa que estamos realizando tem o objetivo de esclarecer melhor sobre as alterações que podem ocorrer em pacientes que têm ao mesmo tempo doenças da tireoide e a infecção pelo *H. pylori* e se essas alterações estão presentes em seu(sua) filho(a). Se você concordar em participar, serão realizados uma consulta médica e três exames: 1) uma única coleta de sangue para a realização de alguns exames laboratoriais, como já é realizada para o controle de seu(sua) filho(a); 2) uma única coleta de fezes; e 3) teste respiratório para investigar a infecção pelo *H. pylori*. O teste respiratório consiste em soprar 2 vezes (em intervalo de 30 minutos) um balão especialmente desenvolvido para detectar a bactéria. Por isso, não se espera que este exame cause qualquer desconforto ou dor. A consulta médica e todos esses exames serão previamente agendados com você.

A detecção de alguma alteração nos exames clínicos e laboratoriais permite a tomada de medidas para corrigir as alterações da glândula tireoide. Se alguma alteração for detectada serão tomadas medidas necessárias para o seu tratamento e controle. Se descobrirmos nos exames que seu(sua) filho(a) está infectado(a) pela bactéria *H. pylori*, ele(a) terá acesso gratuito ao tratamento e deverá repetir exames para avaliação da cura.

Caso você ou seu(sua) filho(a) não queiram participar, continuarão a receber toda a atenção e o tratamento a que já estão acostumados(as). Você poderá, também, desistir de participar a qualquer momento e isso não causará problema algum para seu(sua) filho(a).

B) Declaração de termo de consentimento pós-informação

Declaro que fui suficientemente informado(a) a respeito dos objetivos da pesquisa e da natureza, riscos e benefícios dos exames citados.

Concordo que meu(minha) filho(a) participe da pesquisa e consinto que seja feita a consulta médica, a coleta de sangue, de fezes e teste respiratório para realização dos exames laboratoriais.

Declaro, ainda, concordar com a participação de meu(minha) filho(a) nesta pesquisa, não tendo recebido algum tipo de pressão para que isso ocorresse.

Por outro lado, estou ciente de que poderei impedir o prosseguimento do estudo, se tiver dúvidas sobre os esclarecimentos que me forem dados, sem prejuízo ao acompanhamento de meu(minha) filho(a) pela equipe médica.

Recebi as informações sobre a pesquisa e, depois de ter tirado todas as dúvidas, dou permissão para o exame clínico e laboratorial.

Assinaturas:

Pai:

Mãe:

Paciente:

Local e Data: Belo Horizonte, _____ de _____ de 20 _____

Pesquisadoras responsáveis:

Dr^a. Lara Vieira Marçal

Tel: (31) 8842.1117 – Disponível para ligações a cobrar

E-mail: laravieiramarc@l@gmail.com

Dr^a. Ivani Novato Silva – (31) 3409.9773

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)

Avenida Antônio Carlos, 6.627 - Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005

Campus Pampulha – Belo Horizonte – MG - CEP: 31270-901

Fone: (31) 3409.4592

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO SEGUNDO ARTIGO IV DA RESOLUÇÃO NÚMERO 196 DO CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE DE 10 DE OUTUBRO DE 1996

Pesquisa: “ESTUDO DA RELAÇÃO ENTRE A INFECÇÃO POR *HELICOBACTER PYLORI* E A DOENÇA TIREOIDIANA AUTOIMUNE NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA”

A) Informações aos pais ou responsáveis (adolescentes entre 13 e 17 anos)

Seu(Sua) filho(a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa que estamos realizando para aumentar o conhecimento sobre a relação entre as doenças tireoidianas autoimunes e a infecção por uma bactéria chamada *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), que está presente no estômago de algumas pessoas.

Atualmente estão sendo publicadas pesquisas científicas que demonstram que pacientes que estão infectados por essa bactéria podem ter mais chance de apresentar doenças tireoidianas autoimunes, da mesma forma que aqueles que já têm doença da glândula tireoide (seja autoimune ou hipotireoidismo congênito) podem não conseguir controle adequado desta.

A pesquisa que estamos realizando tem o objetivo de esclarecer melhor sobre as alterações que podem ocorrer em pacientes que têm ao mesmo tempo doenças da tireoide e a infecção pelo *H. pylori* e se essas alterações estão presentes em seu(sua) filho(a). Se você concordar em participar, serão realizados uma consulta médica e três exames: 1) uma única coleta de sangue para a realização de alguns exames laboratoriais, como já é realizada para o controle de seu(sua) filho(a); 2) uma única coleta de fezes; e 3) teste respiratório para investigar a infecção pelo *H. pylori*. O teste respiratório consiste em soprar duas vezes (em intervalo de 30 minutos) um balão especialmente desenvolvido para detectar a bactéria. Por isso, não se espera que esse exame cause qualquer desconforto ou dor. A consulta médica e todos esses exames serão previamente agendados com você.

A detecção de alguma alteração nos exames clínicos e laboratoriais permite a tomada de medidas para corrigir as alterações da glândula tireoide. Se alguma alteração for detectada serão tomadas medidas necessárias para o seu tratamento e controle. Se descobrirmos nos exames que seu(sua) filho(a) está infectado(a) pela bactéria *H. pylori*, ele(a) terá acesso gratuito ao tratamento e deverá repetir exames para avaliação da cura.

Caso você ou seu(sua) filho(a) não queiram participar, continuarão a receber toda a atenção e o tratamento a que já estão acostumados(as). Você poderá, também, desistir de participar a qualquer momento e isso não causará problema algum para seu(sua) filho(a).

B) Declaração de termo de consentimento pós-informação

Declaro que fui suficientemente informado(a) a respeito dos objetivos da pesquisa e da natureza, riscos e benefícios dos exames citados.

Concordo que meu(minha) filho(a) participe da pesquisa e consinto que seja feita a consulta médica, a coleta de sangue, de fezes e teste respiratório para realização dos exames laboratoriais.

Declaro, ainda, concordar com a participação de meu(minha) filho(a) nesta pesquisa, não tendo recebido algum tipo de pressão para que isso ocorresse.

Por outro lado, estou ciente de que poderei impedir o prosseguimento do estudo, se tiver dúvidas sobre os esclarecimentos que me forem dados, sem prejuízo ao acompanhamento de meu(minha) filho(a) pela equipe médica.

Recebi as informações sobre a pesquisa e, depois de ter tirado todas as dúvidas, dou permissão para o exame clínico e laboratorial.

Assinaturas:

Pai:

Mãe:

Local e Data: Belo Horizonte, _____ de _____ de 20 _____

Pesquisadoras responsáveis:

Dr^a. Lara Vieira Marçal

Tel: (31) 8842.1117 – Disponível para ligações a cobrar

E-mail: laravieiramarc@l@gmail.com

Dr^a. Ivani Novato Silva – (31) 3409.9773

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)

Avenida Antônio Carlos, 6.627 - Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005

Campus Pampulha - Belo Horizonte - MG CEP: 31270-901 Fone: (31) 3409.4592

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO SEGUNDO ARTIGO IV DA RESOLUÇÃO NÚMERO 196 DO CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE DE 10 DE OUTUBRO DE 1996

Pesquisa: "ESTUDO DA RELAÇÃO ENTRE A INFECÇÃO POR *HELICOBACTER PYLORI* E A DOENÇA TIREOIDIANA AUTOIMUNE NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA"

A) Informações aos pacientes sem doença tireoidiana autoimune (de 13 a 17 anos e maiores de 18 anos)

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa que estamos realizando para aumentar o conhecimento sobre a relação entre as doenças tireoidianas autoimunes e a infecção por uma bactéria chamada *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), que está presente no estômago de algumas pessoas.

Atualmente estão sendo publicadas pesquisas científicas que demonstram que pacientes que estão infectados por esta bactéria podem ter mais chance de apresentar doenças tireoidianas autoimunes, da mesma forma que aqueles que já têm doença da glândula tireoide (seja autoimune ou hipotireoidismo congênito) podem não conseguir controle adequado desta.

A pesquisa que estamos realizando tem o objetivo de esclarecer melhor sobre as alterações que podem ocorrer em pacientes que têm ao mesmo tempo doenças da tireoide e a infecção pelo *H. pylori* e se

essas alterações estão presentes em você. É importante que sejam realizadas avaliações clínicas e laboratoriais de pessoas que não têm doença tireoidiana autoimune, para comparação com os pacientes que têm doença tireoidiana autoimune, com o objetivo de esclarecer se as alterações encontradas estão associadas à doença. Se você concordar em participar, serão realizados uma consulta médica e três exames: 1) uma única coleta de sangue para a realização de alguns exames laboratoriais, como os que você já realiza para o seu controle; 2) uma única coleta de fezes; e 3) teste respiratório para investigar a infecção pelo *H. pylori*. O teste respiratório consiste em soprar duas vezes (em intervalo de 30 minutos) um balão especialmente desenvolvido para detectar a bactéria. Por isso, não se espera que esse exame cause qualquer desconforto ou dor. A consulta médica e todos esses exames serão previamente agendados com você.

A detecção de alguma alteração nos exames clínicos e laboratoriais permite a tomada de medidas para corrigir as alterações da glândula tireoide. Se alguma alteração for detectada serão tomadas medidas necessárias para o seu tratamento e controle. Se descobirmos nos exames que você está infectado(a) pela bactéria *H. pylori*, você terá acesso gratuito ao tratamento e deverá repetir exames para avaliação da cura.

Caso você não queira participar, continuará a receber toda a atenção e o tratamento a que você já está acostumado(a). Você poderá, também, desistir de participar a qualquer momento e isso não lhe causará problema algum.

B) Declaração de termo de consentimento pós-informação

Declaro que fui suficientemente informado(a) a respeito dos objetivos da pesquisa e da natureza, riscos e benefícios dos exames citados.

Concordo em participar da pesquisa e consinto que seja feita a consulta médica, coleta de sangue, de fezes e teste respiratório para realização dos exames laboratoriais.

Declaro, ainda, concordar com a minha participação nesta pesquisa, não tendo recebido algum tipo de pressão para que isso ocorresse.

Por outro lado, estou ciente de que poderei impedir o prosseguimento do estudo, se tiver dúvidas sobre os esclarecimentos que me forem dados, sem prejuízo ao meu acompanhamento pela equipe médica.

Recebi as informações sobre a pesquisa e, depois de ter tirado todas as dúvidas, dou permissão para o exame clínico e laboratorial.

Assinaturas:

Paciente

Local e Data: Belo Horizonte, _____ de _____ de 20 _____

Pesquisadoras responsáveis:

Dr^a. Lara Vieira Marçal

Tel: (31) 8842.1117 – Disponível para ligações a cobrar

E-mail: laravieiramarcal@gmail.com

Dr^a. Ivani Novato Silva – (31) 3409.9773

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)

Avenida Antônio Carlos, 6.627

Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005

Campus Pampulha – Belo Horizonte – MG CEP: 31270-901 Fone: (31) 3409.4592

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO SEGUNDO ARTIGO IV DA RESOLUÇÃO NÚMERO 196 DO CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE DE 10 DE OUTUBRO DE 1996

Pesquisa: "ESTUDO DA RELAÇÃO ENTRE A INFECÇÃO POR *HELICOBACTER PYLORI* E A DOENÇA TIREOIDIANA AUTOIMUNE NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA"

A) Informações aos pais ou responsáveis dos pacientes sem doença tireoidiana autoimune (pais de crianças com menos de 6 anos)

Seu filho(a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa que estamos realizando para aumentar o conhecimento sobre a relação entre as doenças tireoidianas autoimunes e a infecção por uma bactéria chamada *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), que está presente no estômago de algumas pessoas.

Atualmente estão sendo publicadas pesquisas científicas que demonstram que pacientes que estão infectados por esta bactéria podem ter mais chance de apresentar doenças tireoidianas autoimunes, da mesma forma que aqueles que já têm doença da glândula tireoide (seja autoimune ou hipotireoidismo congênito) podem não conseguir controle adequado desta.

A pesquisa que estamos realizando tem o objetivo de esclarecer melhor sobre as alterações que podem ocorrer em pacientes que têm ao mesmo tempo doenças da tireoide e a infecção pelo *H. pylori* e se essas alterações estão presentes em seu(sua) filho(a). É importante que sejam realizadas avaliações clínicas e laboratoriais de pessoas que não têm doença tireoidiana autoimune, para comparação com os pacientes que

têm doença tireoidiana autoimune, com o objetivo de esclarecer se as alterações encontradas estão associadas à doença. Se você concordar em participar, serão realizados uma consulta médica e três exames: 1) uma única coleta de sangue para a realização de alguns exames laboratoriais, como já é realizada para o controle de seu(sua) filho(a); 2) uma única coleta de fezes; e 3) teste respiratório para investigar a infecção pelo *H. pylori*. O teste respiratório consiste em soprar duas vezes (em intervalo de 30 minutos) um balão especialmente desenvolvido para detectar a bactéria. Por isso, não se espera que esse exame cause qualquer desconforto ou dor. A consulta médica e todos esses exames serão previamente agendados com você.

A detecção de alguma alteração nos exames clínicos e laboratoriais permite a tomada de medidas para corrigir as alterações da glândula tireoide. Se alguma alteração for detectada serão tomadas medidas necessárias para o seu tratamento e controle. Se descobirmos nos exames que seu(sua) filho(a) está infectado pela bactéria *H. pylori*, ele(a) terá acesso gratuito ao tratamento e deverá repetir exames para avaliação da cura.

Caso você ou seu(sua) filho(a) não queiram participar, continuarão a receber toda a atenção e o tratamento a que já estão acostumados(as). Você poderá, também, desistir de participar a qualquer momento e isso não causará problema algum para seu(sua) filho(a).

B) Declaração de termo de consentimento pós-informação

Declaro que fui suficientemente informado(a) a respeito dos objetivos da pesquisa e da natureza, riscos e benefícios dos exames citados.

Concordo que meu(minha) filho(a) participe da pesquisa e consinto que seja feita a consulta médica, a coleta de sangue, de fezes e teste respiratório para realização dos exames laboratoriais.

Declaro, ainda, concordar com a participação de meu(minha) filho(a) nesta pesquisa, não tendo recebido algum tipo de pressão para que isso ocorresse.

Por outro lado, estou ciente de que poderei impedir o prosseguimento do estudo, se tiver dúvidas sobre os esclarecimentos que me forem dados, sem prejuízo ao acompanhamento de meu(minha) filho(a) pela equipe médica.

Recebi as informações sobre a pesquisa e, depois de ter tirado todas as dúvidas, dou permissão para o exame clínico e laboratorial.

Assinaturas:

Pai:

Mãe:

Local e Data: Belo Horizonte, _____ de _____ de 20 _____

Pesquisadoras responsáveis:

Dr^a. Lara Vieira Marçal

E-mail: laravieiramarc@l@gmail.com

Tel: (31) 8842.1117 – Disponível para ligações a cobrar

Dr^a. Ivani Novato Silva – (31) 3409.9773

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)

Avenida Antônio Carlos, 6.627 - Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005

Campus Pampulha – Belo Horizonte-MG - CEP: 31270-901 Fone: (31) 3499.4592

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO SEGUNDO ARTIGO IV DA RESOLUÇÃO NÚMERO 196 DO CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE DE 10 DE OUTUBRO DE 1996

Pesquisa: "ESTUDO DA RELAÇÃO ENTRE A INFECÇÃO POR *HELICOBACTER PYLORI* E A DOENÇA TIREOIDIANA AUTOIMUNE NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA"

A) Informações aos pacientes e aos pais ou responsáveis dos pacientes sem doença tireoidiana autoimune (crianças entre 7 e 12 anos)

Seu filho(a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa que estamos realizando para aumentar o conhecimento sobre a relação entre as doenças tireoidianas autoimunes e a infecção por uma bactéria chamada *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), que está presente no estômago de algumas pessoas.

Atualmente estão sendo publicadas pesquisas científicas que demonstram que pacientes que estão infectados por esta bactéria podem ter mais chance de apresentar doenças tireoidianas autoimunes, da mesma forma que aqueles que já têm doença da glândula tireoide (seja autoimune ou hipotireoidismo congênito) podem não conseguir controle adequado desta.

A pesquisa que estamos realizando tem o objetivo de esclarecer melhor sobre as alterações que podem ocorrer em pacientes que têm ao mesmo tempo doenças da tireoide e a infecção pelo *H. pylori* e se essas alterações estão presentes em seu(sua) filho(a). É importante que sejam realizadas avaliações clínicas e laboratoriais de pessoas que não têm doença tireoidiana autoimune, para comparação com os pacientes que têm doença tireoidiana autoimune, com o objetivo de esclarecer se as alterações encontradas estão associadas à doença. Se você concordar em participar, serão realizados uma consulta médica e três exames: 1) uma única

coleta de sangue para a realização de alguns exames laboratoriais, como já é realizada para o controle de seu(sua) filho(a); 2) uma única coleta de fezes; e 3) teste respiratório para investigar a infecção pelo *H. pylori*. O teste respiratório consiste em soprar duas vezes (em intervalo de 30 minutos) um balão especialmente desenvolvido para detectar a bactéria. Por isso, não se espera que esse exame cause qualquer desconforto ou dor. A consulta médica e todos esses exames serão previamente agendados com você.

A detecção de alguma alteração nos exames clínicos e laboratoriais permite a tomada de medidas para corrigir as alterações da glândula tireoide. Se alguma alteração for detectada serão tomadas medidas necessárias para o seu tratamento e controle. Se descobrirmos nos exames que seu(sua) filho(a) está infectado(a) pela bactéria *H. pylori*, ele(a) terá acesso gratuito ao tratamento e deverá repetir exames para avaliação da cura.

Caso você ou seu(sua) filho(a) não queiram participar, continuarão a receber toda a atenção e o tratamento a que já estão acostumados(as). Você poderá, também, desistir de participar a qualquer momento e isso não causará problema algum para seu(sua) filho(a).

B) Declaração de termo de consentimento pós-informação

Declaro que fui suficientemente informado(a) a respeito dos objetivos da pesquisa e da natureza, riscos e benefícios dos exames citados.

Concordo que meu(minha) filho(a) participe da pesquisa e consinto que seja feita a consulta médica, a coleta de sangue, de fezes e teste respiratório para realização dos exames laboratoriais.

Declaro, ainda, concordar com a participação de meu(minha) filho(a) nesta pesquisa, não tendo recebido algum tipo de pressão para que isso ocorresse.

Por outro lado, estou ciente de que poderei impedir o prosseguimento do estudo, se tiver dúvidas sobre os esclarecimentos que me forem dados, sem prejuízo ao acompanhamento de meu(minha) filho(a) pela equipe médica.

Recebi as informações sobre a pesquisa e, depois de ter tirado todas as dúvidas, dou permissão para o exame clínico e laboratorial.

Assinaturas:

Pai:

Mãe:

Paciente:

Local e Data: Belo Horizonte, _____ de _____ de 20 _____

Pesquisadoras responsáveis:

Dr^a. Lara Vieira Marçal - *E-mail*: laravieiramarcal@gmail.com

Tel: (31) 8842.1117 – Disponível para ligações a cobrar

Dr^a. Ivani Novato Silva – (31) 3409.9773

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)

Avenida Antônio Carlos, 6.627-Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005

Campus Pampulha – Belo Horizonte-MG - CEP: 31270-901 Fone: (31) 3499.4592

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO SEGUNDO ARTIGO IV DA RESOLUÇÃO NÚMERO 196 DO CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE DE 10 DE OUTUBRO DE 1996

Pesquisa: “ESTUDO DA RELAÇÃO ENTRE A INFECÇÃO POR *HELICOBACTER PYLORI* E A DOENÇA TIREOIDIANA AUTOIMUNE NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA”

A) Informações aos pais ou responsáveis dos pacientes sem doença tireoideana autoimune (adolescentes entre 13 e 17 anos)

Seu(Sua) filho(a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa que estamos realizando para aumentar o conhecimento sobre a relação entre as doenças tireoidianas autoimunes e a infecção por uma bactéria chamada *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), que está presente no estômago de algumas pessoas.

Atualmente estão sendo publicadas pesquisas científicas que demonstram que pacientes que estão infectados por esta bactéria podem ter mais chance de apresentar doenças tireoidianas autoimunes, da mesma forma que aqueles que já têm doença da glândula tireoide (seja autoimune ou hipotireoidismo congênito) podem não conseguir controle adequado desta.

A pesquisa que estamos realizando tem o objetivo de esclarecer melhor sobre as alterações que podem ocorrer em pacientes que têm ao mesmo tempo doenças da tireoide e a infecção pelo *H. pylori* e se essas alterações estão presentes em seu(sua) filho(a). É importante que sejam realizadas avaliações clínicas e laboratoriais de pessoas que não têm doença tireoideana autoimune, para comparação com os pacientes que têm doença tireoideana autoimune, com o objetivo de esclarecer se as alterações encontradas estão associadas à doença. Se você concordar em participar, serão realizados uma consulta médica e três exames: 1) uma única coleta de sangue para a realização de alguns exames laboratoriais, como já é realizada para o controle de

seu(sua) filho(a); 2) uma única coleta de fezes; e 3) teste respiratório para investigar a infecção pelo *H. pylori*. O teste respiratório consiste em soprar duas vezes (em intervalo de 30 minutos) um balão especialmente desenvolvido para detectar a bactéria. Por isso, não se espera que esse exame cause qualquer desconforto ou dor. A consulta médica e todos esses exames serão previamente agendados com você.

A detecção de alguma alteração nos exames clínicos e laboratoriais permite a tomada de medidas para corrigir as alterações da glândula tireoide. Se alguma alteração for detectada serão tomadas medidas necessárias para o seu tratamento e controle. Se descobirmos nos exames que seu(sua) filho(a) está infectado(a) pela bactéria *H. pylori*, ele(a) terá acesso gratuito ao tratamento e deverá repetir exames para avaliação da cura.

Caso você ou seu(sua) filho(a) não queiram participar, continuarão a receber toda a atenção e o tratamento a que já estão acostumados(as). Você poderá, também, desistir de participar a qualquer momento e isso não causará nenhum problema para seu(sua) filho(a).

B) Declaração de termo de consentimento pós-informação

Declaro que fui suficientemente informado(a) a respeito dos objetivos da pesquisa e da natureza, riscos e benefícios dos exames citados.

Concordo que meu(minha) filho(a) participe da pesquisa e consinto que seja feita a consulta médica, a coleta de sangue, de fezes e teste respiratório para realização dos exames laboratoriais.

Declaro, ainda, concordar com a participação de meu(minha) filho(a) nesta pesquisa, não tendo recebido algum tipo de pressão para que isso ocorresse.

Por outro lado, estou ciente de que poderei impedir o prosseguimento do estudo, se tiver dúvidas sobre os esclarecimentos que me forem dados, sem prejuízo ao acompanhamento de meu(minha) filho(a) pela equipe médica.

Recebi as informações sobre a pesquisa e, depois de ter tirado todas as dúvidas, dou permissão para o exame clínico e laboratorial.

Assinaturas:

Pai:

Mãe:

Local e Data: Belo Horizonte, _____ de _____ de 20 _____

Pesquisadoras responsáveis:

Dr^a. Lara Vieira Marçal

E-mail: laravieiramarc@l@gmail.com - Tel: (31) 8842.1117 – Disponível para ligações a cobrar

Dr^a. Ivani Novato Silva – (31) 3409.9773

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)

Avenida Antônio Carlos, 6.627 - Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005

Campus Pampulha – Belo Horizonte-MG - CEP: 31270-901 Fone: (31) 3499.4592

Apêndice B – Questionário antes do tratamento

Preceptor: _____ tempo de jejum: _____ usuário: _____ senha: _____

ANEXO II: PROTOCOLO PARA ESTUDO DA RELAÇÃO ENTRE A INFECÇÃO P *HELICOBACTER PYLORI* E A DOENÇA TIREOIDEANA AUTO IMUNE NA INFÂNCIA

I. IDENTIFICAÇÃO

Data coleta dos dados ____/____/____

Número lab. _____

Registro SAME _____ código NUPAD: _____

Nome: _____

Sexo: 1. Masculino 2. Feminino _____

Data Nascimento: _____

Naturalidade: _____

Idade Atual: ____ anos ____ meses

Cor: 1. Branca 2. Não Branca _____ (descrição) _____

Endereço: _____

Cidade: _____ Estado: _____

Telefone: (____) _____

E-mail: _____

II. VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS

Casa: 1. Própria 2. Alugada 3. Cedida _____

Nº de cômodos: 1. Um 2. Dois 3. Três 4. Mais de Três _____

Quantas pessoas moram na casa: 1. Uma 2. Duas 3. Três 4. Quatro 5. Cinco ou mais _____

Número de irmãos: 1. Um 2. Dois 3. Três 4. Mais de três 5. Não tem _____

Quantas pessoas compartilham o mesmo quarto: 1. Uma 2. Duas _____

3. Três 4. Quatro ou mais _____

A criança compartilha o local de dormir (cama): 1. Sim 2. Não _____

Se sim: Quantas pessoas compartilham a mesma cama: 1. Uma 2. Duas _____

3. Três 4. Quatro ou mais _____

Há animais domésticos na casa? 1. Sim 2. Não _____

Água Encanada: 1. Sim 2. Não _____

Rede de esgoto na rua: 1. Sim 2. Não _____

Se não: Fossa cimentada: 1. Sim 2. Não _____

Filtro na casa: 1. Sim 2. Não _____

Luz elétrica: 1. Sim 2. Não _____

Profissão: Pai _____

Mãe _____

Renda Mensal Familiar: 1. < 1SM 2. 1SM 3. >1SM- <3SM 4. 3SM 5. >3SM 6. Sem informação

RS _____

Frequente escola ou creche: 1. Sim 2. Não _____

Escolaridade: 1. I Grau Incompleto _____

2. I Grau Completo _____

3. II Grau Incompleto _____ série/ano

4. II Grau Completo _____

5. Profissionalizante _____

Escolaridade MATERNA: 1. I Grau Incompleto _____

2. I Grau Completo _____

3. II Grau Incompleto _____

4. II Grau Completo _____ série/ano

5. III Grau Completo _____

6. Profissionalizante _____

Utensílios domésticos:

Geladeira 1. Sim 2. Não _____

Freezer 1. Sim 2. Não _____

TV 1. Sim 2. Não _____

Automóvel 1. Sim 2. Não _____

Microondas 1. Sim 2. Não _____

II. HISTÓRIA PREGRESSA/FAMILIAR**Criança:**

- Mamou no peito? 1. Sim 2. Não ()
 Aleitamento materno exclusivo: _____ meses - misto _____ meses ()
 Já fez tratamento para *H. pylori*? 1. Sim 2. Não ()
 Em caso positivo, há quanto tempo: ()
 1. < 1 ano 2. 1-3 anos 3. > 3 anos
 Usou antibiótico nos últimos 30 dias? 1. Sim 2. Não ()
 Se sim, que antibiótico? _____ ()
 Diabetes mellitus tipo 1 1. Sim 2. Não ()
 Hipotireoidismo congênito 1. Sim 2. Não ()
 Doença tireoidiana auto-imune 1. Sim 2. Não ()
 Sintomas gastrointestinais: 1. Sim 2. Não ()
 Tipo de sintomas: _____ ()
 Dor abdominal recorrente: 1. Sim 2. Não ()
 Diarréia crônica: 1. Sim 2. Não ()
 Náuseas e/ou vômitos 1. Sim 2. Não ()
 Queimação: 1. Sim 2. Não ()
 Frequência dos sintomas: 1. Diária 2. Semanal 3. Mensal 4. Esporádica ()
 Tratamento para sintomas: 1. Sim 2. Não ()
 Tipo: _____ ()

História familiar:

- Infecção pelo *H. pylori*? (pais e/ou irmãos) 1. Sim 2. Não ()
 História de úlcera (pais e/ou irmãos) ()
 História de gastrite (pais e/ou irmãos) ()
 Câncer gástrico (pais e/ou irmãos) ()
 Hipotireoidismo congênito: 1. Sim 2. Não ()
 Diabetes mellitus tipo 1: 1. Sim 2. Não (parentesco: _____) ()
 Doença tireoidiana auto imune: 1. Sim 2. Não (parentesco: _____) ()
 Outra patologia auto imune: 1. Sim 2. Não ()
 Tipo: _____ ()
 (miastenia *gravis*, lúpus, artrite reumatóide, vitiligo, etc.)

IV. DADOS RELACIONADOS À DOENÇA TIREOIDEANA AUTO IMUNE

- Idade ao diagnóstico: ()
 - Período entre os primeiros sintomas e diagnóstico ()
 - Diagnóstico: 1. Doença de Graves 2. Hashimoto ()
 - Tempo de doença (anos): ()
 - Diabetes mellitus tipo 1 1. Sim 2. Não ()
 - Outras patologias auto imunes 1. Sim 2. Não ()
 Tipo de patologia auto imune (doença celiaca, vitiligo, miastenia *gravis*, etc): _____ ()
 Idade ao diagnóstico: ()
 Período entre os primeiros sintomas e diagnóstico (meses) ()
 - Usa levotiroxina 1. Sim 2. Não ()
 Dose da levotiroxina: _____ mcg _____ mcg/kg/dia ()
 Adesão ao medicamento (levotiroxina) 1. Sempre toma 2. Quase sempre ()
 3. Muito irregular 4. Nunca toma ()
 - Usa tapazol 1. Sim 2. Não ()
 Dose de tapazol: _____ mg _____ mg/kg/dia ()
 Adesão ao medicamento (tapazol) 1. Sempre toma 2. Quase sempre ()
 3. Muito irregular 4. Nunca toma ()
 - Usa propiltiuracil 1. Sim 2. Não ()
 Dose de propiltiuracil: _____ mg _____ mg/kg/dia ()
 Adesão ao medicamento (propiltiuracil) 1. Sempre toma 2. Quase sempre ()
 3. Muito irregular 4. Nunca toma ()
 - Fez uso de radioiodo 1. Sim 2. Não ()

V. DADOS RELACIONADOS AO DIABETES MELLITUS TIPO 1

- Idade ao diagnóstico: _____ (_____)
 - Tempo de doença (anos): _____ (_____)
 - Dose de insulina total: _____ unidades (U)
 Basal (NPH, Lantus ou Glargina, Detemir): _____ + _____ + _____
 Bolus (Regular, Aspart ou Novorapid, Lispro ou Humalog, Glulisina ou Apidra): _____ + _____ + _____
 - Última glicohemoglobina: _____ Data: _____ Método: _____
 Local de realização: _____
 - Doença tireoidiana auto imune: 1.Sim 2.Não _____ (_____)
 - Comorbidades: 1. Sim 2. Não _____ (_____)
 Tipo de co-morbidade: _____
 - Complicações do diabetes: 1.Sim 2.Não _____ (_____)
 Tipo de complicação (retinopatia, neuropatia, gastroparesia, hipertensão): _____

VI. DADOS RELACIONADOS AO HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

- Idade ao diagnóstico: _____ (____ dias/meses)
 - Teste do pezinho? 1. Sim 2. Não _____ (_____)
 - Tempo de doença (anos): _____ (_____)
 - Usa levotiroxina 1. Sim 2. Não _____ (_____)
 Dose da levotiroxina: _____ mcg _____ mcg/kg/dia
 Adesão ao medicamento (levotiroxina) 1. Sempre toma 2. Quase sempre
 3. Muito irregular 4. Nunca toma _____ (_____)

EF: Estatura _____ Peso _____ PA _____ IMC _____

VII- EXAMES LABORATORIAIS:

Exame	DATA/RESULTADOS/método	Exames - 2	Exames - 3
Teste respiratório da uréia com carbono marcado (¹³ C-UBT)			
Teste para antígeno fecal do <i>H. pylori</i> (HpSA)			
TRAb			
ATPO			
Anti-Tg			
TSH			
T4L			
T3L			
GlicóHb A1c			

Data do início do tratamento:

TR de controle de cura: resultado _____ data: _____

Apêndice C – Questionário depois do tratamento

Preceptor: _____ tempo de jejum: _____ usuário: _____ senha: _____

ANEXO III: PROTOCOLO PARA ESTUDO DA RELAÇÃO ENTRE A INFECÇÃO POR *HELICOBACTER PYLORI* E A DOENÇA TIREOIDIANA AUTOIMUNE NA INFÂNCIA

*****QUESTIONÁRIO PÓS-TRATAMENTO*****

I. IDENTIFICAÇÃO

Data coleta dos dados ___/___/___

Número _____

Registro SAME _____ código NUPAD: _____

Nome: _____

Sexo: 1. Masculino 2. Feminino (___)

Data Nascimento: ___/___/___

Naturalidade: _____ Idade Atual: ___anos___meses

Cor: 1. Branca 2. Não Branca ----- (_____)

Endereço: _____

Cidade: _____ Estado: _____

Telefone: (____) _____

E-mail: _____

II. SINTOMAS DURANTE E APÓS O TRATAMENTO

Durante o tratamento:

1. Sim 2. Não

- Náuseas: (_____)
- Vômitos: (_____)
- Diarreia: (_____)
- Dor abdominal: (_____)
- Paladar alterado: (_____)
- Cefaleia: (_____)
- Sonolência: (_____)
- Icterícia: (_____)
- Fadiga: (_____)
- Tontura/vertigem: (_____)
- Ansiedade/insônia: (_____)
- Exantema/urticária: (_____)
- Febre: (_____)
- Hipotensão: (_____)

Conseguiu completar o tratamento adequadamente?:

1. Sim 2. Não (_____)

Caso não, qual o motivo? _____

Sintomas gastrintestinais ATUAIS (após tratamento):

1. Sim 2. Não (_____)

Tipo de sintomas: dor abdominal recorrente: 1. Sim 2. Não (_____)

Diarreia crônica: 1. Sim 2. Não (_____)

Náuseas e/ou vômitos 1. Sim 2. Não (_____)

Queimação: 1. Sim 2. Não (_____)

Frequência dos sintomas:

1. Diária 2. Semanal 3. Mensal 4. Esporádica (_____)

Tratamento para sintomas:

1. Sim 2. Não (_____) Tipo: _____

III . DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA DOENÇA PRINCIPAL

- Diagnóstico:

1. Doença de Graves 2. Hashimoto 3. Hipotireoidismo congênito 4. DM1
(_____)

- Outras doenças autoimunes 1. Sim 2. Não (_____)

Tipo de doença autoimune (doença celíaca, vitiligo, miastenia *gravis*, etc.): _____

- Idade ao diagnóstico (outras doenças autoimunes): (_____)

- Período entre os primeiros sintomas e diagnóstico (meses) (_____)

Medicações em uso:

- Dose de insulina total: _____ unidades (U/dia)

Basal (NPH, Lantus ou Glargina, Detemir): ____ + ____ + _____

Bolus (Regular, Aspart ou Novorapid, Lispro ou Humalog, Glulisina ou Apidra):

_____ U (café)+ _____ U (almoço)+ _____ U (jantar)

- Usa levotiroxina 1. Sim 2. Não (_____)

Dose da levotiroxina: _____ mcg _____ mcg/kg/dia

Adesão ao medicamento (levotiroxina)

1. Sempre toma 2. Quase sempre (_____) 3. Muito irregular 4. Nunca toma

- Usa tapazol 1. Sim 2. Não (_____)

Dose de tapazol: _____ mg _____ mg/kg/dia

Adesão ao medicamento (tapazol)

1. Sempre toma 2. Quase sempre (_____) 3. Muito irregular 4. Nunca toma

- Usa propiltiuracil 1. Sim 2. Não (_____)

Dose de propiltiuracil: _____ mg _____ mg/kg/dia

Adesão ao medicamento (propiltiuracil)

1. Sempre toma 2. Quase sempre (_____) 3. Muito irregular 4. Nunca toma

- Fez uso de radioiodo 1. Sim 2. Não

Exame físico: (data do exame:.....) Estatura _____ Peso _____
PA _____ IMC _____

VII- EXAMES LABORATORIAIS pós-tratamento

Exame	DATA/RESULTADOS /método	Exames 2	Exames 3
Teste respiratório da ureia com carbono marcado (¹³ C-UBT)			
Teste para antígeno fecal do <i>H. pylori</i> (HpSA)			
TRAb			
ATPO			
Anti-Tg			
TSH			
T4L			
T3L			
GlicoHb A1c			

Data do início do tratamento:

TR de controle de cura: resultado _____ data: _____

n. registro laboratório: _____

Anexo A – Parecer ético

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

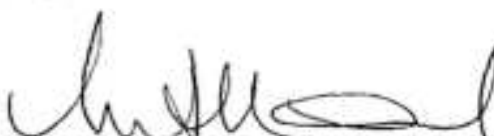
Projeto: CAAE – 06276712.4.0000.5149

**Interessado(a): Profa. Ivani Novato Silva
Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 28 de novembro de 2012, o projeto de pesquisa intitulado **"Estudo da relação entre a infecção por helicobacter pylori e a doença tireoideana auto-imune na infância e adolescência"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.



**Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**

Anexo B – Parecer DEPE-HC



**Universidade Federal de Minas Gerais
Hospital das Clínicas**

Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão

Belo Horizonte, 03 de dezembro de 2012.

PROCESSO: N° 097/12 "ESTUDO DA RELAÇÃO ENTRE A INFECÇÃO PELO HELICOBACTER PYLORI E A DOENÇA TIREOIDEANA AUTO-IMUNE NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA"

SR(A) PESQUISADOR(A)

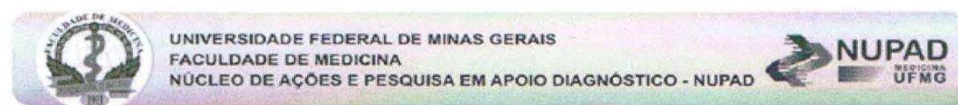
Reportando-nos ao projeto de pesquisa acima referenciado, considerando sua concordância com o parecer da Comissão de Avaliação Econômico-financeira de Projetos de Pesquisa do HC e a aprovação pelo COEP/UFMG em 28/11/2012, esta Diretoria aprova seu desenvolvimento no âmbito institucional. Solicitamos enviar à DEPE *relatório* parcial cu final, após um ano.

Atenciosamente,

PROF.ª ANDRÉA MARIA SILVEIRA
Diretora da DEPE/HC-UFMG

A S^{ra}.
Prof.ª Ivani Novato Silva
Dpto. Pediatria
Faculdade de Medicina- UFMG

Anexo C – Declaração de apoio institucional do NUPAD



DECLARAÇÃO DE APOIO INSTITUCIONAL

Declaramos que o projeto intitulado “ESTUDO DA RELAÇÃO ENTRE A INFECÇÃO POR HELICOBACTER PYLORI E A DOENÇA TIREOIDEANA AUTO-IMUNE NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA.”, coordenado pela Profa. Ivani Novato foi considerado exequível no âmbito do Núcleo de Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da UFMG – NUPAD.

Conforme normas regimentais do NUPAD e cumpridas às diretrizes da sua Central de Projetos, o projeto receberá o apoio logístico, solicitado e aprovado pela coordenação do núcleo, detalhado no corpo do projeto base.

Belo Horizonte, 13 de agosto de 2012.

Prof. José Nelio Januario
Diretor Geral do NUPAD
Faculdade de Medicina - UFMG