

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

**LARA VIEIRA MARÇAL**

**PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO *Helicobacter pylori***  
**E SUA ASSOCIAÇÃO COM A DOENÇA TIREOIDIANA**  
**AUTOIMUNE NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA**

**Belo Horizonte**  
**2014**

**LARA VIEIRA MARÇAL**

**PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO *Helicobacter pylori* E SUA ASSOCIAÇÃO COM A DOENÇA TIREOIDIANA AUTOIMUNE NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA**

Dissertação 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 Mestre em Medicina.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Ivani Novato Silva.

Coorientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dulciene M. de M. Queiroz.

**Belo Horizonte**  
**Faculdade de Medicina - UFMG**  
**2014**

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Reitor:** Prof. Jaime Arturo Ramírez

**Vice-reitora:** Prof<sup>a</sup>. Sandra Regina Goulart Almeida

**Pró-reitor de Pós-Graduação:** Prof. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

**Pró-reitor de Pesquisa:** Prof<sup>a</sup>. Adelina Martha dos Reis

### **Faculdade de Medicina:**

**Diretor:** Prof. Tarciso Afonso Nunes

**Vice-diretor:** Prof. Humberto José Alves

**Coordenador do Centro de Pós-Graduação:** Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

**Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação:** Prof<sup>a</sup>. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

**Departamento de Pediatria:** Prof<sup>a</sup>. Benigna Maria de Oliveira

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

**Coordenadora:** Prof<sup>a</sup>. Ana Cristina Simões e Silva

**Subcoordenador:** Prof. Eduardo Araújo Oliveira

### **Membros do Colegiado da Pós-graduação:**

Prof<sup>a</sup>. Ana Cristina Simões e Silva - Titular

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira - Titular

Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira - Titular

Prof. Jorge Andrade Pinto - Titular

Prof<sup>a</sup>. Ivani Novato Silva - Titular

Prof. Marcos José Burle de Aguiar - Titular

Prof<sup>a</sup>. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana - Titular

Prof<sup>a</sup>. Suelen Rosa de Oliveira - Disc. Titular (Agosto de 2012 a Julho de 2013)

Ao Laninho,  
pelo amor e compreensão.  
À minha família,  
pela paciência e apoio.

## AGRADECIMENTOS

À Professora Ivani Novato Silva, minha “mãe-orientadora”, por me acolher como aprendiz de professora e por despertar em mim o pensamento crítico de pesquisadora. Agradeço por podermos realizar juntas este projeto e por ter disponibilidade sem igual, “paciência de Jó” e sabedoria materna para me guiar neste trabalho. Sou grata, ainda, por sua capacidade de frear meu “furor coletandis” (neologismo de autoria da mestranda parodiando o termo psicanalítico *furor curandis*, o qual designa a avidez em curar do psicanalista) e mostrar que não só de um *n* grande se faz uma pesquisa.

À Professora Dulciene Maria de Magalhães Queiroz, minha coorientadora, por compartilhar comigo sua sabedoria e experiência de pesquisa e me incentivar a encontrar por mim mesma os caminhos para meus objetivos.

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 logístico e financeiro que permitiu a realização desta pesquisa. À equipe desta instituição, em especial à equipe do Setor de Controle de Tratamento (SCT), à equipe do Setor de Apoio Operacional, de coleta e do Laboratório, que não pouparam esforços para me ajudar neste trabalho.

Aos acadêmicos Poliana Harumi Ueno, Letícia Torres Elias Silva e Lucas Branco Araújo Diniz, pela gigantesca ajuda e paciência. Sem vocês este enorme trabalho não seria possível.

À Jacqueline Domingues Tibúrcio, estatística e doutoranda da Faculdade de Medicina da UFMG, que vem me ajudando desde a época em que eu era acadêmica e estagiária do NUPAD e que muito colaborou no labirinto de medianas, vieses e desvios-padrão desta empreitada.

Aos amigos do Laboratório de Pesquisa em Bacteriologia, que estavam 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.

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

Aos colegas da Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG, que colaboraram muito encaminhando pacientes para o projeto e foram atenciosos com a nossa rotina, em especial à Maria de Fátima Sabina Viana, que “vestiu a nossa camisa” e nos ajudou em todos os momentos; e ao padrinho Rafael Machado Mantovani, pelos conselhos.

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

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

Ao meu esposo, Emiliano, pelo incentivo, paciência e compreensão diante das horas intermináveis de estudo e dedicação.

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

**“Cada dia sabemos mais e entendemos menos”.**

**Albert Einstein.**

## RESUMO

A interação entre suscetibilidade genética e desencadeantes ambientais parece ser de fundamental importância no desenvolvimento da doença tireoidiana autoimune (DTAI). Sabe-se que o *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) é potencialmente capaz de produzir estado inflamatório sistêmico de baixo grau e induzir mecanismos de mimetismo molecular. A associação entre infecção por *H. pylori* e DTAI é controversa. O objetivo deste estudo foi investigar a associação da infecção pelo *H. pylori* e a DTAI em crianças e adolescentes. Participaram da pesquisa 252 pacientes com idade de um a 19 anos, sendo 27 com tireoidite de Hashimoto (TH) e nove com doença de Graves (DG). Para comparar DTAI com doença autoimune, mas sem doença tireoidiana, foram incluídos 110 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1); e para comparar com doença tireoidiana sem autoimunidade, incluíram-se 106 pacientes com hipotireoidismo congênito (HC). Foi determinada a prevalência da infecção pelo teste respiratório da ureia marcada com carbono 13 ( $^{13}\text{C}$ -UBT), assim como a função tireoidiana por dosagens de TSH, T4L e T3L; e a presença de anticorpos antitireoidianos por: antitireoperoxidase (ATPO), antitireoglobulina (antiTg) e antirreceptor de TSH (TRAb). Após ajuste para 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 com aqueles 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 ( $p=0,34$ ), antiTg ( $p=1,00$ ) 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 antiTg positivo ( $p=0,04$ ). Nos pacientes com HC, grupo em que foi encontrada maior prevalência da infecção, obteve-se associação negativa entre T3L elevado e infecção pelo *H. pylori* ( $p=0,002$ ), a qual se manteve depois de ajustamento para a idade ( $p=0,04$ ). 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. Devido à elevada prevalência da infecção nos pacientes com HC, pode-se aventar a hipótese de que crianças com essa doença sejam mais suscetíveis à infecção pelo *H. pylori* e, uma vez infectadas, tenham mais dificuldade na absorção de levotiroxina. Finalmente, acredita-se que dosagens isoladas de TSH, T4L e T3L não são suficientes para determinar ou não a participação da infecção no funcionamento da glândula tireoide. Estudos de coorte para acompanhar a função tireoidiana em dosagens sanguíneas seriadas e para avaliar o efeito da erradicação da bactéria são necessários para aumentar o conhecimento quanto à participação da infecção pelo *H. pylori* na função tireoidiana.

Palavras chave: *Helicobacter pylori*. Tireoide. Autoimune. Infância.

## ABSTRACT

### PREVALENCE OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION AND ITS ASSOCIATION WITH THYROID AUTOIMMUNE DISEASE IN CHILDHOOD AND ADOLESCENCE

The interaction between genetic susceptibility and environmental triggers seem to be of fundamental importance in the development of autoimmune thyroid disease (ATD). It is known that *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is potentially capable of producing systemic low-grade inflammatory status and inducing mechanisms of molecular mimicry. The association between *H. pylori* infection and ATD is controversial. The aim of this study was to investigate the association between *H. pylori* infection and ATD in children and adolescents. The study included 252 patients aged 1-19 years, including 27 patients with Hashimoto's thyroiditis (HT) and 9 patients with Graves' disease (GD); to compare ATD with autoimmune disease but without thyroid disease, 110 patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) were included and to compare ATD with thyroid disease without autoimmunity, 106 patients with congenital hypothyroidism (CH) were included. The prevalence of infection was determined by urea breath test labeled with carbon 13 (<sup>13</sup>C-UBT), as well as thyroid function by measurement of TSH, FT4 and FT3 and the presence of anti-thyroid antibodies: anti-thyroid peroxidase (anti-TPO), anti-thyroglobulin (anti-Tg) and anti-TSH-receptor (TRAb) were done. After adjusting for age, we have found prevalence of infection of 19.4% in patients with ATD, 21.9% in patients with T1DM and 34.9% in patients with HC. No difference was observed when the prevalence in children ATD was compared with those with T1DM ( $p=0.26$ ). The prevalence in children with CH was higher than in ATD group, but without statistical significance ( $p = 0.08$ ). Among patients with ATD, the *H. pylori* infection was not associated with serum TSH levels ( $p=0.20$ ), FT4 ( $p = 0.09$ ) and FT3 ( $p=0.24$ ), nor with levels of anti-TPO ( $p=0.34$ ), anti-Tg ( $p=1.00$ ) and TRAb ( $p=0.65$ ) antibodies. Among diabetic patients, there was no association between infection and TSH ( $p=0.91$ ), FT4 ( $p=1.00$ ) and FT3 ( $p=0.99$ ), nor with the presence of anti-TPO ( $p=0.25$ ) and TRAb ( $p=1.00$ ). On the other hand, the diabetic *H. pylori*-positive patients were more often anti-Tg positive ( $p=0.04$ ). In patients with HC, group in which higher prevalence of infection was found, there was a negative association between elevated FT3 and *H. pylori* infection ( $p=0.002$ ), which remained after adjustment for age ( $p=0.04$ ). In conclusion, no association was found between *H. pylori* infection and ATD: they either did not present a higher prevalence of infection, neither the infected with *H. pylori* showed a higher frequency of anti-thyroid antibodies or changes in thyroid function. Due to the higher prevalence of infection in patients with HC, one can hypothesize that children with this condition are more susceptible to *H. pylori* infection and once infected, have greater difficulty in absorption of levothyroxine. Finally, it is sensible to assume that isolated doses of TSH, FT4 and FT3 are not sufficient to determine or not if there is participation of infection in the functioning of the thyroid gland. Cohort studies to monitor thyroid function in serial blood dosage as well as studies evaluating the effect of *H. pylori* eradication are needed to increase knowledge about the involvement of *H. pylori* infection on thyroid function.

Key words: *Helicobacter pylori*. Thyroid. Autoimmune. Childhood.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APEP	Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
<sup>13</sup> C-UBT	<sup>13</sup> C <i>Urea breath test</i>
antiTg	Anticorpo antitreoglobulina
APEP	Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
ATPO	Anticorpo antitreoperoxidase
CagA	Citotoxina associada ao gene A
cagA positivas	Antígenos do tipo citotoxina associados a gene A
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
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
DUP	Doença ulcerosa péptica
ELISA	<i>Enzyme-linked immunoabsorbent assay</i>
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
HbA <sub>1c</sub>	Hemoglobina glicosilada ou hemoglobina glicada
HC	Hipotireoidismo congênito
HpSA	Teste imunoenzimático monoclonal para pesquisa do antígeno fecal do <i>H. pylori</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
IgG	Imunoglobulina G
IL	Interleucina
kg	Quilograma
MALT	<i>Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma</i>
mmHg	Milímetros de mercúrio
NUPAD	Núcleo de Pesquisa e Ações em Apoio Diagnóstico

OR	<i>Odds ratio</i>
pH	Potencial hidrogeniônico
SCT	Setor de Controle de Tratamento
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
T3	Tri-iodotironina
T4	Tiroxina
Tg	Tireoglobulina
TH	Tireoidite de Hashimoto
TRAb	Anticorpo antirreceptor de TSH
TSH	<i>Thyroid stimulating hormone</i>
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
Vs	<i>Versus</i>

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### Quadros

QUADRO 1 - Valores de referência para exames feitos no Laboratório Hermes Pardini (pacientes com hipotireoidismo congênito).....	34
QUADRO 2 - Valores de referência para exames feitos no Hospital das Clínicas (pacientes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 e doença tireoidiana autoimune).....	35

### Gráfico

GRÁFICO 1 – Prevalência da infecção de acordo com o diagnóstico e a idade.....	55
---	----

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Características sociodemográficas de acordo com o diagnóstico clínico de 252 crianças e adolescentes.....	50
TABELA 2 - Variáveis associadas à infecção por <i>Helicobacter pylori</i> em 252 crianças e adolescentes: análise univariada.....	52
TABELA 3 - Variáveis associadas à prevalência da infecção pelo <i>H. pylori</i> em 252 crianças e adolescentes: análise multivariada.....	52
TABELA 4 - Variáveis associadas à infecção por <i>Helicobacter pylori</i> em 36 crianças e adolescentes com doença tireoidiana autoimune.....	53
TABELA 5 - Variáveis associadas à infecção por <i>Helicobacter pylori</i> em 106 crianças e adolescentes com hipotireoidismo congênito.....	54
TABELA 6 - Variáveis associadas à infecção por <i>Helicobacter pylori</i> em 110 crianças e adolescentes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 1.....	55
TABELA 7 - Variáveis associadas às doenças (doença tireoidiana autoimune, hipotireoidismo congênito e diabetes <i>mellitus</i> tipo 1).	56
TABELA 8 - Associação entre <i>status Helicobacter pylori</i> -positivo e dosagens (em escores) de TSH, T4L e T3L de acordo com as doenças.....	57
TABELA 9 - Anticorpos antitireoidianos de acordo com <i>status Helicobacter pylori</i> e doenças.....	58
TABELA 10 - Variáveis associadas ao anticorpo antiTg em pacientes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 infectados pelo <i>Helicobacter pylori</i> .....	58

## SUMÁRIO<sup>1</sup>

1 INTRODUÇÃO.....	16
1.1 Prevalência.....	16
1.2 A dinâmica da infecção.....	18
1.3 Fatores de risco para a infecção.....	18
1.4 Inflamação induzida pela infecção.....	19
1.5 Diagnóstico.....	19
1.6 <i>H. pylori</i> e diabetes.....	22
1.6.1 Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 e patogênese autoimune.....	22
1.6.2 Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 e <i>H. pylori</i> .....	24
1.7 Doenças tireoidianas autoimunes.....	24
1.8 <i>H. pylori</i> e doença tireoidiana.....	26
1.9 Interconecção entre o diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 e a tireoidite autoimune...	28
2 OBJETIVOS.....	29
2.1 Objetivo geral.....	29
2.2 Objetivos específicos.....	29
3 METODOLOGIA.....	30
3.1 Aspectos éticos.....	30
3.2 Seleção de casos e controles.....	30
3.3 Questionário.....	31
3.4 Exame físico.....	32
3.5 Teste respiratório com <sup>13</sup> C e dosagens sanguíneas.....	32
3.6 Análise estatística.....	36

---

<sup>1</sup> 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.

REFERÊNCIAS.....	37
4 RESULTADOS.....	43
4.1 Artigo: Prevalência da infecção pelo <i>Helicobacter pylori</i> e sua associação com doença tireoidiana autoimune em crianças e adolescentes.	43
5 CONCLUSÃO.....	66
APÊNDICES E ANEXOS.....	67

## 1 INTRODUÇÃO

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 Marshall<sup>1</sup> e posteriormente associada à gastrite, à úlcera péptica e ao câncer gástrico<sup>2</sup>. É encontrada em cerca de 50% da população mundial<sup>2,3</sup>.

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 (MALT: *mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma*)<sup>4</sup>.

Estudam-se as manifestações extragástricas da infecção, já que esta é potencialmente capaz de produzir estado inflamatório sistêmico de baixo grau, induzir mecanismos de mimetismo molecular e interferir na absorção de nutrientes e drogas, possivelmente influenciando a ocorrência ou a evolução de muitas doenças. Além do seu papel já estabelecido em condições hematológicas como púrpura trombocitopênica imunológica, anemia sideropênica idiopática e deficiência de vitamina B12, outras condições também foram associadas, como doenças tireoidianas, diabetes *mellitus*, doenças cardiovasculares, hepatobiliares e neurológicas<sup>5</sup>.

### 1.1 Prevalência

As taxas de prevalência mais altas são encontradas nos países em desenvolvimento, diferindo entre os grupos étnicos e socioeconômicos. Além disso, em países em desenvolvimento a infecção inicia-se precocemente, acometendo crianças mais jovens do que em países desenvolvidos<sup>6</sup>.

Recentemente foi encontrada prevalência de 37,6% em 125 crianças brasileiras (quatro a 16 anos) originárias do estado de Minas Gerais, submetidas à endoscopia para esclarecer a origem de sintomas gastrointestinais<sup>7</sup>.

Pesquisa sobre antígenos fecais obteve prevalência de 24,7% em crianças israelenses que frequentavam creches. Os índices de infecção foram mais altos nas crianças de 13 a 60 meses de idade (32,5%) em comparação às crianças mais jovens - entre três e 12 meses (7,1%) -, sugerindo que a aquisição da infecção provavelmente acontece depois do primeiro ano de vida<sup>8</sup>.

Sabe-se que a prevalência da infecção em crianças aumenta com a idade e não há distinção de gênero<sup>9,10</sup>.

Entretanto, estudos epidemiológicos demonstram tendência global de redução da prevalência da infecção em países em desenvolvimento. Acompanhamento de 1.165 crianças brasileiras em 2008 mostrou redução das taxas de prevalência de 60,47% para 30,43% no período de 10 anos<sup>11</sup>.

Estudo argentino com 1.030 crianças (idade média de 9,99 anos) avaliadas com teste respiratório com ureia marcada com carbono 13 (<sup>13</sup>C-UBT) revelou redução de 41,2 para 26% em oito anos<sup>10</sup>.

Já entre crianças de estudo russo publicado em 2007, a queda da prevalência no período de 10 anos foi ainda maior: de 44 para 13%<sup>9</sup>.

Trabalho publicado em 2008 avaliando 2.480 crianças e adolescentes chineses entre seis e 19 anos com <sup>13</sup>C-UBT apurou prevalência de 13,1%, semelhante à descrita em países desenvolvidos<sup>12</sup>. Possíveis explicações para essa redução seriam o melhor acesso à saúde, uso amplo e indiscriminado de medicações (antibióticos e drogas antissecretórias) e a melhoria das condições ambientais de vida da população desses países<sup>11</sup>.

## 1.2 A dinâmica da infecção

Como já foi dito anteriormente, a aquisição da infecção ocorre precocemente na infância<sup>8</sup>. Entretanto, a colonização pela bactéria frequentemente não persiste em crianças muito jovens, fato demonstrado depois de um ano de acompanhamento de crianças entre um e quatro anos<sup>13</sup>. No estudo de Tothenbacher *et al.*, cuja pesquisa da infecção foi feita nas fezes, a incidência da infecção entre crianças previamente não infectadas foi de 7% (95% CI, 3-14%) e a perda da infecção entre os previamente infectados foi de 35% (95% CI, 20-54%).

Estudos avaliando crianças do Peru e Nicarágua<sup>14,15</sup> ressaltam que nos primeiros cinco anos de vida frequentemente há mudança no *status* da infecção, ou seja, as crianças adquirem, perdem e readquirem a infecção. Estes dados sugerem que pode ocorrer cura espontânea da infecção nessa faixa etária.

Outro estudo avaliando crianças turcas de três a 12 anos destacou que a aquisição da infecção ocorre primariamente até os 10 anos de idade<sup>16</sup>.

## 1.3 Fatores de risco para a infecção

Além do nível socioeconômico baixo propriamente dito<sup>17</sup>, 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)<sup>12</sup>.

A incidência na infância também depende da prevalência em adultos, já que a criança é mais exposta à bactéria pelo contato dentro de sua família, particularmente dos irmãos e da mãe infectada, sugerindo que a transmissão se dê pessoa a pessoa<sup>18,19</sup>.

#### 1.4 Inflamação induzida pela infecção

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<sup>20</sup>.

Por mecanismo de mimetismo antigênico, o *H. pylori* induz a formação de autoanticorpos, que reagem cruzadamente com várias proteínas do corpo humano<sup>21,22</sup>. Os antígenos presentes no tecido glandular tireoidiano poderiam ser um dos alvos dessa reação cruzada<sup>23</sup>.

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 desenvolver gastrite grave, gastrite atrófica, úlcera péptica e câncer gástrico, além de liberar fatores pró-inflamatórios como citocinas, em especial a interleucina (IL) 8 (IL-8), quimiocina que promove a infiltração de neutrófilos e macrófagos<sup>20,24</sup>.

#### 1.5 Diagnóstico

Há vários métodos para investigar a infecção por *H. pylori*, divididos em diretos (ou invasivos) e indiretos (não invasivos). Os métodos diretos são baseados na identificação do microrganismo em fragmentos de mucosa gástrica obtidos por endoscopia digestiva alta. Ainda que sejam métodos excelentes, a obtenção do material se dá por uma técnica invasiva<sup>20</sup> e, conseqüentemente, desconfortável ou agressiva para o paciente, além de ter o risco anestésico (apesar de pequeno e limitado) e alto custo.

Entre os métodos não invasivos<sup>25,26</sup> destaca-se a sorologia, a qual detecta anticorpos específicos por meio de ensaio imunoenzimático (*Enzyme-linked immunoabsorbent assay* - ELISA). Entretanto, não é um método sensível e específico em crianças com menos de 10 anos, não sendo, portanto, recomendado para essa faixa etária<sup>3,27,28</sup>.

Uma possível explicação para o fato é que crianças mais jovens podem ter infecções de curta duração e mais frequentemente infecções agudas primárias, exibindo níveis de anticorpos séricos menores que os adultos ou, pelo contrário, ter anticorpos positivos mesmo quando a bactéria foi eliminada espontaneamente, já que os títulos de anticorpos podem levar longo tempo para diminuir. Outra justificativa seriam as diferenças no reconhecimento de antígenos que podem ocorrer em faixas etárias distintas<sup>25</sup>.

Outra desvantagem dos testes sorológicos é que os títulos de anticorpos podem levar mais de seis meses para cair depois de tratamento bem-sucedido, o que pode retardar muito a confirmação da erradicação bacteriana<sup>26</sup>.

O melhor teste não invasivo para diagnóstico da infecção na infância é o teste respiratório com ureia marcada com carbono 13 (<sup>13</sup>C *Urea breath test* - <sup>13</sup>C-UBT)<sup>3</sup>. Além de ser um método não invasivo, é fácil de realizar e, ao contrário da sorologia, resultados positivos só são observados na vigência de infecção<sup>29</sup>.

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 e 100%. Sugere-se que seja considerado o “padrão-ouro” para a detecção de infecção ativa pelo *H. pylori*. Proporciona excelente acurácia no diagnóstico inicial da infecção e na confirmação de erradicação da bactéria depois de tratamento específico<sup>26</sup>.

A segurança do teste com ureia marcada com <sup>13</sup>C tornou o exame muito popular, porque o isótopo não radioativo é inócuo, permitindo que o teste seja repetido sempre que necessário no mesmo paciente e feito com segurança em crianças, mulheres grávidas ou lactantes<sup>26</sup>.

Causas de resultado falso-negativo incluem baixa carga bacteriana intragástrica, rápido esvaziamento gástrico (tempo de contato mais curto entre a ureia ingerida e a mucosa infectada), cirurgia gástrica prévia, administração concomitante de drogas inibidoras de urease, assim como o uso recente de antibióticos, bismuto ou inibidores de bomba de prótons<sup>26</sup>.

Vários estudos confirmaram que a acurácia do  $^{13}\text{C}$ -UBT em crianças é semelhante à encontrada em adultos<sup>26</sup>.

Alguns autores questionaram inicialmente se o teste seria acurado em crianças muito jovens. A idade da criança pode afetar os resultados do  $^{13}\text{C}$ -UBT, especialmente quanto à especificidade e ao valor preditivo positivo, que são menores em crianças abaixo de seis anos<sup>30</sup>.

O mesmo problema foi levantado em pesquisa que, apesar de ter encontrado especificidade acima de 90%, observou que resultados *borderline* ou falso-positivos ocorreram mais frequentemente em crianças abaixo de dois anos de idade<sup>31</sup>.

Porém, esses estudos foram feitos em países desenvolvidos, onde a prevalência da infecção é muito baixa entre as crianças, interferindo no valor preditivo positivo do teste.

Por outro lado, vale ressaltar que, em trabalho recente avaliando crianças brasileiras e peruanas, investigou-se a concordância entre os resultados do teste respiratório e do teste imunoenzimático monoclonal para pesquisa do antígeno fecal do *H. pylori* (HpSA) em 414 crianças de seis a 30 meses e esta foi de 94,86%<sup>7</sup>.

Outro bom método diagnóstico, já citado anteriormente, 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<sup>27,32</sup>.

Estudo brasileiro demonstrou que ambos os testes são apropriados para o diagnóstico de infecção por *H. pylori* em crianças, inclusive nas mais jovens<sup>32</sup>. Após estudar 210 crianças de um a 18 anos, 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 população<sup>32</sup>.

Estudo posterior desenvolvido na Itália 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 ambos<sup>33</sup>.

## **1.6 *H. pylori* e diabetes**

### **1.6.1 Diabetes *mellitus* tipo 1 e patogênese autoimune**

Diabetes *mellitus* é doença metabólica sistêmica que pode afetar vários órgãos e sistemas, incluindo o trato gastrointestinal. Além disso, pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) e com controle metabólico inadequado têm risco aumentado de complicações crônicas da doença, como nefropatia, neuropatia e retinopatia. As infecções sabidamente podem elevar os níveis glicêmicos nesses pacientes e, por isso, requererem doses adicionais de insulina para o adequado controle metabólico.

O *H. pylori* induz inflamação gástrica na maioria dos pacientes, a qual tem sido associada à produção aumentada de citocinas como fator de necrose tumoral  $\alpha$ , interferon  $\gamma$ , assim como interleucinas 1, 6 e 8<sup>2</sup>. Esse aumento na produção de citocinas poderia ser potencialmente deletério para o controle da glicemia em pacientes com DM1.

Como a infecção pelo *H. pylori* é uma das mais comuns em todo o mundo, vários estudos têm investigado a prevalência da infecção em pacientes com DM1 e seu possível papel no controle metabólico. Os resultados encontrados têm sido discordantes.

Resultados de alguns estudos mostram infecção mais frequentemente em pacientes diabéticos de difícil controle glicêmico que no grupo-controle. Em

trabalho holandês publicado em 1996 foi observada maior soroprevalência nos pacientes diabéticos insulino-dependentes ou não que no grupo-controle<sup>34</sup>. Os autores sugeriram que a infecção pela bactéria poderia ser uma das causas dos distúrbios gastrintestinais observados em pacientes diabéticos. Entretanto, esse estudo foi posteriormente muito criticado por não ter ajustado os resultados para fatores de confusão, como o *status* socioeconômico e idade e, portanto, não poder determinar relação de causa-efeito entre distúrbios gastrintestinais em pacientes com diabetes e a infecção por *H. pylori*<sup>35</sup>.

Em estudo nos Estados Unidos, apurou-se que as crianças diabéticas infectadas pela bactéria necessitavam de dose diária de insulina mais alta (1,2 vs 0,9 IU/kg/dia), assim como tiveram a hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1c</sub>) também maior (14,9 vs 11,8%)<sup>36</sup>. Entretanto, apesar de terem sido incluídas 71 crianças e adolescentes com média de idade de 11 anos, o número de pacientes *H. pylori*-positivo era baixo (somente 11 indivíduos: 15,5%), o que diminui a força das associações verificadas.

Essas associações têm sido explicadas pela deficiência da imunidade humoral e celular característica dos pacientes com DM1, assim como pela redução da motilidade gástrica e da secreção ácida e pelo efeito direto da infecção pelo *H. pylori* na secreção de citocinas pró-inflamatórias.<sup>37</sup>

Também na Itália foi vista prevalência da infecção e taxas de reinfecção maiores em pacientes diabéticos que nos pacientes-controle (pacientes dispépticos com idade, gênero e *status* socioeconômico semelhantes). A análise multivariada confirmou que a idade e o *status* socioeconômico foram independentemente associados à infecção pela bactéria. Entretanto, no mesmo estudo não foi registrada diferença nos níveis de HbA<sub>1c</sub> (8,8% ± 0,8 vs 8,4 ± 0,7, respectivamente) entre indivíduos *H. pylori*-positivo e negativo acompanhados pelo período de três anos e na dose diária de insulina requerida<sup>38</sup>.

Em outros trabalhos não foi possível demonstrar elevada prevalência de infecção pelo *H. pylori* em pacientes diabéticos, bem como participação da infecção no controle metabólico. Assim, foram analisados 121 pacientes com DM1 (65 do

sexo masculino e 56 do sexo feminino, com média de idade de  $15 \pm 6$  anos) e 147 controles<sup>37</sup>. Não foi detectada diferença entre os pacientes com ou sem diabetes quanto à prevalência da infecção. No grupo diabético, os níveis de hemoglobina glicada (HbA<sub>1c</sub>), a necessidade diária de insulina ou a duração da doença não foram afetados pela infecção.

Resultados semelhantes foram documentados por pesquisadores de Austrália e Reino Unido<sup>39</sup> ao estudarem 429 pacientes com diabetes *mellitus* (sendo 49 indivíduos diabéticos do tipo 1).

### **1.6.2 Diabetes *mellitus* tipo 2 e *H. pylori***

Estudo de metanálise mostrou que pacientes com diabetes, especialmente do tipo 2, são mais frequentemente infectados. Essa tendência foi significativamente maior em regiões geográficas com alta prevalência da infecção. Entretanto, os autores discutem as limitações da metanálise: número reduzido de estudos e amostras pequenas, além da heterogeneidade das técnicas de detecção da bactéria usadas nos diferentes trabalhos<sup>40</sup>.

## **1.7 Doenças tireoidianas autoimunes**

As doenças tireoidianas autoimunes (DTAIs) afetam 2 a 5% da população ocidental e são 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 antitreoglobulina (antiTg), antitreoperoxidase (ATPO) e antirreceptor de *Thyroid stimulating hormone* – TSH (TRAb)<sup>41</sup>.

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

autoimune nas DTAls, em que todos os fenótipos são caracterizados pelo desenvolvimento de anticorpos antitireoglobulina (antiTg)<sup>42</sup>.

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 patogênese<sup>43</sup> e parecem ocorrer nas mesmas famílias, sugerindo uma base genética comum<sup>44</sup>.

A interação entre suscetibilidade genética e desencadeadores ambientais parece ser de fundamental importância no desencadeamento 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 desencadeariam a autoimunidade tireoidiana em indivíduos geneticamente predispostos não estão elucidados<sup>45</sup>. 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 adormecidos localizados nas proximidades, tendo baixo limiar de ativação, significando que elas podem agora atacar autoantígenos que elas anteriormente ignoravam<sup>42,46</sup>.

Embora essas teorias e achados possam sugerir como os agentes infecciosos poderiam desencadear ou acelerar o aparecimento de DTAI, há uma crescente aceitação do que se convencionou denominar de “hipótese da higiene”, que preconiza que o sistema imunológico seria modulado por múltiplas e diferentes infecções, melhorando o desempenho da resposta imunológica<sup>47</sup>. 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 autoimune. 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 superiores<sup>48</sup>.

### **1.8 *H. pylori* e doença tireoidiana**

Alguns artigos recentes têm questionado a influência da infecção pelo *H. pylori* no tratamento do hipotireoidismo. Um deles, publicado por Centanni *et al.*, enfatizou 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 com gastrite atrófica<sup>49</sup>. Encontraram-se também valores elevados de tireotropina (TSH), alteração revertida com 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) seriam responsáveis por prejudicar a absorção da levotiroxina. Essa hipótese é também defendida por Bugdaci *et al.*, que sugeriram que em pacientes hipotireóides a gastrite causada pelo *H. pylori* poderia 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 levaria não só à redução da necessidade diária da mesma, como aumentaria o risco de tireotoxicose<sup>50</sup>.

A opinião de que a levotiroxina teria sua absorção prejudicada pela hipocloridria gástrica não é compartilhada por Dietrich *et al.* que, além de não terem observado associação entre uso de inibidores de bombas de prótons e diminuição da absorção da levotiroxina<sup>51</sup>, acreditam que em todas as condições estudadas por Centanni *et al.* eram associadas à inflamação gastrointestinal e este seria o real fator responsável pelo prejuízo na absorção do hormônio<sup>49</sup>.

Várias outras investigações têm salientado associação entre a infecção pela bactéria e a presença de doença tireoidiana autoimune<sup>52,53,54</sup>.

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<sup>52</sup>.

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 positivas<sup>54</sup>.

Além disso, foi demonstrada regressão linear positiva entre títulos de anticorpos anti-*H. pylori* e ATPO associada à redução significativa desses anticorpos após a erradicação da bactéria com antibioticoterapia<sup>55</sup>.

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 sugeriria que pacientes com doença tireoidiana autoimune deveriam ser investigados quanto à presença de *H. pylori*, porque a sua erradicação poderia trazer benefício ao controle da doença<sup>55</sup>.

Encontraram-se poucos estudos na literatura que discutem esse assunto em crianças. Larizza *et al.*<sup>56</sup> avaliaram a prevalência de anticorpos anti-*H. pylori* em pacientes jovens com doença antitireoidiana e discutiram 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 doenças tireoidianas autoimunes naqueles com perfil imunogênico suscetível, envolvendo o antígeno leucocitário humano DRB1\*0301. Sugeriu-se também que a erradicação do patógeno poderia prevenir a doença tireoidiana autoimune nessas crianças de alto risco. Assim, a presença ou ausência da bactéria poderia ser um fator determinante no prognóstico a longo prazo<sup>56</sup>.

### 1.9 Interconexão entre o diabetes *mellitus* tipo 1 e a tireodite autoimune

Pacientes com DM1 têm risco aumentado de desenvolver outras doenças autoimunes, mais comumente tireoidite autoimune<sup>57,58,59</sup>. Até 20% dos pacientes com DM1 têm anticorpos antitireoidianos positivos, sendo estes antiTg e ATPO; e 2 a 5% dos pacientes com DM1 desenvolvem hipotireoidismo autoimune<sup>60</sup>.

Estudo egípcio defende a ideia de uma conexão entre a infecção por *H. pylori* e a ocorrência de ATPO, antiTg e tireoidite autoimune em pacientes com DM1. Para esses autores, o *H. pylori* poderia ser um gatilho ambiental para o desenvolvimento de tireoidite autoimune em pacientes com DM1 e por isso recomendam que a infecção por *H. pylori* deveria ser investigada em pacientes com DM1<sup>61</sup>.

Outro artigo ainda mais recente reforça essa teoria ao demonstrar, por meio de desenho caso-controle, que pacientes jovens com diabetes tinham níveis mais altos de anticorpos anti-*H. pylori* do tipo imunoglobulina G (IgG), além de TSH, ATPO e antiTg ( $20,43 \pm 14,84 \mu\text{mL}$ ;  $4,03 \pm 1,53 \text{ mIU/L}$ ;  $14,98 \pm 5,04 \text{ IU/mL}$  e  $5,66 \pm 3,37 \text{ IU/mL}$ , respectivamente) e níveis mais baixos de T3 e T4 em comparação com o grupo-controle ( $120 \pm 15,86 \mu\text{g/dL}$  e  $4,93 \pm 0,93 \mu\text{g/dL}$ , respectivamente)<sup>62</sup>.

Diante de evidências da relação entre a infecção pelo *H. pylori* e a doença tireoidiana autoimune em indivíduos adultos, a escassez de estudos na faixa etária pediátrica e a prevalência dessa infecção, justifica-se a realização deste projeto. É importante também a investigação de possível interferência da infecção pela bactéria na condição hormonal dos pacientes hipotireoídeos que recebem reposição com levotiroxina.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

- Estudar a associação entre a doença tireoidiana autoimune e a infecção pelo *Helicobacter pylori* em crianças e adolescentes assistidos na Divisão de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

### 2.2 Objetivos específicos

- a) Determinar a prevalência de infecção por *H. pylori* em pacientes com doença tireoidiana autoimune, assim como:
  - Identificar as possíveis associações entre a infecção e a função hormonal tireoidiana nesse grupo.
  - Identificar possíveis associações entre a infecção e os níveis de anticorpos antitireoidianos nesse grupo.
- b) Determinar a prevalência da infecção em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 e as possíveis associações entre a infecção e a função hormonal tireoidiana e os anticorpos antitireoidianos nesse grupo.
- c) Determinar a prevalência da infecção em pacientes com hipotireodismo congênito e as possíveis associações entre a infecção e a função hormonal tireoidiana e os anticorpos antitireoidianos nesse grupo.

### **3 METODOLOGIA**

Foram convocados pacientes com TH e com DG. Como grupo de comparação de doença tireoidiana sem autoimunidade foram selecionados pacientes com hipotireoidismo congênito (HC); e como grupo de comparação de doença autoimune, sem doença tireoidiana, foram recrutados pacientes com DM1.

#### **3.1 Aspectos éticos**

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).

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.

#### **3.2 Seleção de casos e controles**

A fonte de consulta inicial foi o caderno de registro do ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), que contém a relação de pacientes com seus respectivos diagnósticos. Os prontuários foram examinados a fim de avaliar se os pacientes eram ou não elegíveis para a pesquisa. Foram convocados aqueles com diabetes DM1, com mais de um ano de diagnóstico e sem doença tireoidiana autoimune (110 pacientes); com TH (27); e com DG (nove). O diagnóstico das doenças foi feito com base em critérios clínicos e laboratoriais. Os pacientes tinham idade entre um e 20 anos incompletos. Da mesma forma, também foram recrutados pacientes com hipotireoidismo congênito (106 pacientes)

acompanhados pelo Núcleo de Pesquisas e Ações em Apoio Diagnóstico (NUPAD), responsável pela triagem neonatal do estado de Minas Gerais, depois de seleção daqueles que faziam controle ambulatorial no Hospital das Clínicas, em Belo Horizonte. Todos os 252 pacientes eram do estado de Minas Gerais e foram convocados no período de novembro de 2012 a novembro de 2013.

Foram excluídos pacientes com hipertensão arterial, complicações crônicas do DM1 (como nefropatia, neuropatia ou oftalmopatia), com outras doenças autoimunes ou com doença intestinal disabsortiva. Também eram critérios de exclusão o uso de antibióticos ou compostos com bismuto nos últimos 30 dias, de medicamentos anti-inflamatórios, de inibidores de bombas de prótons nos últimos 15 dias ou de antagonistas de receptor H2 nas 24 horas que precediam os testes.

Os pacientes eram convocados por telefone cerca de um mês antes da próxima consulta de rotina, com o objetivo de fazerem os testes na mesma data da colheita de sangue para que os resultados fossem levados à consulta de acompanhamento (seja no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica ou no Ambulatório de Triagem Neonatal). No dia previamente agendado, depois de explicação sobre a pesquisa e de os responsáveis assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido, as crianças eram examinadas, e o sangue era colhido, assim como amostras de ar expirado para o teste respiratório.

### **3.3 Questionário**

Os pais ou responsáveis pela criança responderam um questionário (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<sup>63,64</sup>.

### **3.4 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*<sup>65</sup>.

### **3.5 Teste respiratório com <sup>13</sup>C e dosagens sanguíneas**

Após o exame físico, era realizado o teste respiratório da ureia marcada com <sup>13</sup>C (<sup>13</sup>C-UBT) no Laboratório de Pesquisa em Bacteriologia da Faculdade de Medicina da UFMG.

Para a realização do teste respiratório eram necessários: jejum absoluto (inclusive de água) de no mínimo seis horas; não estar em uso de inibidores de bomba de prótons (se o paciente fizesse uso do medicamento, ele deveria ser suspenso 15 dias antes do teste); não estar em uso de antagonista do receptor H2 e antiácidos nas 24 horas que precediam o teste; além de não ter usado antibióticos ou compostos com bismuto nos últimos 30 dias. Os pacientes com hipotireoidismo congênito (em uso de levotiroxina) eram orientados a tomar a medicação depois da colheita de sangue e 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 (potencial hidrogeniônico - pH: 2,3-2,8, a fim de evitar esvaziamento gástrico precoce), contendo 50 a 75 mg de ureia marcada com <sup>13</sup>C (50 mg para crianças abaixo de 30 kg e 75 mg para crianças e adolescentes acima deste 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. Após 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  $^{12}\text{C}$  para  $^{13}\text{C}$  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.

Em crianças menores 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, e tem-se observado que é altamente sensível e específico para o diagnóstico da infecção em crianças de todas as idades<sup>32,66</sup>. O teste foi feito de acordo com as especificações do fabricante.

No sangue foram determinadas as concentrações de anticorpos antiTg, ATPO e TRAb, além dos hormônios tireoestimulante (TSH), T4 livre (T4L) e T3 livre (T3L).

Essas dosagens sanguíneas são regularmente feitas no Laboratório Central do Hospital das Clínicas da UFMG e fazem parte do seguimento de pacientes com diabetes ou doenças tireoidianas em tratamento, não tendo havido, portanto, ônus adicional para o hospital. As amostras dos pacientes com hipotireoidismo congênito foram processadas no Laboratório Hermes Pardini, para onde rotineiramente o NUPAD, responsável pela triagem neonatal, envia.

Por isso, há diferentes valores de referência de acordo com o laboratório em que a amostra foi analisada (para mais detalhes, veja QUADROS 1 e 2). O valor de referência dos exames processados no Laboratório Hermes Pardini foi o mesmo durante todo o período de coleta da pesquisa, mas os valores de referência para

TSH e TRAb no Hospital das Clínicas sofreram mudanças no período de um ano. Para o TRAb, em especial, houve mudança inclusive da metodologia de análise durante o período de estudo e, apesar de serem colhidas no laboratório central do Hospital das Clínicas, o processamento das amostras era terceirizado para laboratórios externos (inicialmente para o laboratório Balaguê Center, em Barcelona - Espanha, e posteriormente para o laboratório AFIP em São Paulo – Brasil). Por esses motivos, não foram feitas análises estatísticas com os resultados quantitativos, mas apenas com resultados considerados normais ou alterados e por meio de escores.

A infecção pelo *Helicobacter pylori* foi definida como o resultado positivo no teste respiratório.

QUADRO 1 - Valores de referência para exames feitos no Laboratório Hermes Pardini (pacientes com hipotireoidismo congênito)

<b>Exame</b>	<b>Método</b>	<b>Valor de Referência</b>
<b>TRAb</b>	Eletroquimioluminescência (MODULAR E® - Roche)	< 1,75 UI/L
<b>ATPO</b>	Quimioluminescência (UniCel® Dxl - Beckman Coulter)	< 9 UI/mL
<b>AntiTg</b>	Quimioluminescência (UniCel® Dxl - Beckman Coulter)	< 4,11 UI/mL
<b>TSH</b>	Quimioluminescência (UniCel® Dxl - Beckman Coulter)	0,34 a 5,6 µUI/mL
<b>T4L</b>	Quimioluminescência (UniCel® Dxl - Beckman Coulter)	0,54 a 1,24 ng/dL
<b>T3L</b>	Quimioluminescência (UniCel® Dxl - Beckman Coulter)	2,5 a 3,9 pg/mL

TRAb: anticorpo antirreceptor de TSH; ATPO: anticorpo antitireoperoxidase; AntiTg: anticorpo antitireoglobulina; TSH: hormônio tireostimulante; T4L: T4 livre; T3L: T3 livre.

QUADRO 2 - Valores de referência para exames feitos no Hospital das Clínicas e Laboratório de Pesquisa em Bacteriologia (pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 e doença tireoidiana autoimune)

Exame	Método	Valor de Referência
<sup>13</sup> C-UBT	Espectometria de luz infravermelha (IRIS®): Wagner (Analysen Technik Bremen - Alemanha)	DOB* ≥ 4‰: positivo DOB < 4‰: negativo
TRAb	Eletroquimioluminescência  ELISA	<u>Até 28/05/2013:</u> Paciente com doença de Graves não tratada: >1,75 UI/L Paciente com doenças tireoidianas diferentes da doença de Graves: <1,58 UI/L Pessoas saudáveis: <1,22 UI/L 0,3 UI/L: limite inferior de detecção do teste. (Laboratório Balaguê Center - Barcelona-Espanha) <u>A partir de 03/06/2013:</u> Negativo: < 1,0 UI/L Indeterminado: entre 1,0 e 1,5 UI/L Positivo: > 1,5 mUI/mL (Laboratório AFIP – São Paulo – Brasil)
ATPO	Quimioluminescência (ARCHITECT® i1000SR- Abbott)	Negativo: < 5,61 UI/mL 1 UI/mL: limite inferior de detecção do teste.
AntiTg	Quimioluminescência (ARCHITECT® i1000SR- Abbott)	Negativo: < 40 UI/mL 1 UI/mL: limite inferior de detecção do teste.
TSH	Quimioluminescência (VITROS® Fusion 5600 – Johnson & Johnson)	<u>Até 01/2013:</u> 0,465 a 4,680 µUI/mL <u>A partir de 02/2013:</u> 0 a 10 anos: 0,766 a 6,224 µUI/mL Maiores de 10 a 15 anos: 0,578 a 5,601 µUI/mL Maiores de 15 a 20 anos: 0,431 a 3,750 µUI/mL Maiores de 20 anos: 0,465 a 4,680 µUI/mL
T4L	Quimioluminescência (VITROS® Fusion 5600 – Johnson & Johnson)	0,78 a 2,19 ng/dL
T3L	Quimioluminescência (VITROS® Fusion 5600 – Johnson & Johnson)	2,77 a 5,27 pg/mL

\* DOB: *Delta over baseline*; ELISA: *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*; <sup>13</sup>C-UBT: teste respiratório da ureia marcada com carbono 13 (<sup>13</sup>C *Urea breath test*); TRAb: anticorpo antirreceptor de TSH; ATPO: anticorpo antitireoperoxidase; AntiTg: anticorpo antitireoglobulina; TSH: hormônio tireoestimulante; T4L: T4 livre; T3L: T3 livre.

### 3.6 Análise estatística

O desenho do estudo foi transversal e tipo caso-controle. Foi feita análise descritiva dos dados encontrados, com medidas de tendência central, posição e variabilidade.

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%) e comparadas pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney. TSH, T4L e T3L, analisadas em escores (0 = suprimido; 1 = normal e 3 = elevado), foram também comparadas pelo mesmo teste.

Já as variáveis categóricas foram expressas pelas frequências absolutas e respectivos percentuais. A comparação da distribuição dessas variáveis entre os grupos foi analisada pelos testes qui-quadrado e exato de Fisher. A razão de chance (*Odds ratio* – OR) e o intervalo de confiança (IC) de 95% foram calculados para medir a força das associações usando-se a estatística de Mantel-Haenszel. A probabilidade de significância considerada foi de 5% ( $p \leq 0,05$ ).

Foram criados modelos logísticos para afastar fatores de confusão. Todas as variáveis com  $p \leq 0,25$  na análise univariada foram incluídas na análise multivariada. Razão de chance e intervalos de confiança de 95% foram calculados. Para avaliar se o modelo estava ajustado foi usado o teste de Hosmer-Lemeshow.

A análise estatística foi feita usando-se 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; 1:1311-5.
2. Peek RM Jr, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nat Rev Cancer*. 2002; 2:28-37.
3. 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; 19(7):399-408.
4. Fennerty MB. Is the only good *H pylori* a dead *H pylori*? *Gastroenterology*. 1996; 111:1773-4.
5. Roubaud BC, Franceschi F, Salles N, Gasbarrini A. Extragastric diseases and *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2013; 18 Suppl 1:44-51.
6. Kindermann A, Lopes AI. *Helicobacter pylori* infection in pediatrics, *Helicobacter*. 2009;14 Suppl 1:52-7.
7. Queiroz DMM, Rocha AMC, Melo FF, Rocha GA, Teixeira KN, Carvalho SD, *et al.* Increased gastric IL-1 $\beta$  concentration and iron deficiency parameters in *H. pylori* infected children. *PLoS ONE*, 2013; 8(2): e57420.
8. Kori M, Goldstein E, Granot E. *Helicobacter pylori* infection in young children detected by a monoclonal stool antigen immunoassay. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:157-9.
9. Tkachenko MA, Zhannat NZ, Erman LV, Blashenkova EL, Isachenko SV, Isachenko OB, *et al.* Dramatic changes in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection during childhood: a 10-year follow-up study in Russia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007; 45:428-32.
10. Janjetic MA, Goldman CG, Barrado DA, Rua EC, Balcarce N, Mantero P, *et al.* Decreasing trend of *Helicobacter pylori* infection in children with gastrointestinal symptoms from Buenos Aires, Argentina. *Helicobacter* 2011; 16: 316-319.
11. Kawakami E, Machado RS, Ogata SK, Langner M. Decrease in prevalence of *Helicobacter pylori* infection during a 10-year period in Brazilian children.; *Arq Gastroenterol*; 2008; 45(2):147-51.
12. 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; 13(3):219-24.

13. Rothenbacher D, Bode G, Brenner H. Dynamics of *Helicobacter pylori* infection in early childhood in a high-risk group living in Germany: loss of infection higher than acquisition. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002; 16: 1663-1668.
14. 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; 89:2196-200.
15. Kehrt R, Becker M, Brosicke H, Kruger N, Helge H. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Nicaraguan children with persistent diarrhea, diagnosed by the 13C-urea breath test. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997; 25:84-8.
16. 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; 42(4).
17. Everhart JE. Recent developments in the epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol. Clin N Am*. 2000; 29:559-578.
18. 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; 8(11):987-91.
19. Escobar ML, Kawakami E. Evidence of mother-child transmission of *Helicobacter pylori* infection. *Arq Gastroenterol*. 2004; 41:239-44.
20. Bittencourt PF, Rocha GA, Penna FJ, Queiroz DM. Gastroduodenal peptic ulcer and *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *J Pediatr*. 2006; 82(5):325-34.
21. 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.
22. 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.
23. Ko GH, Park HB, Shin MK, Park CK, Lee JH, Youn HS. Monoclonal antibodies against *Helicobacter pylori* cross-react with human tissue. *Helicobacter*. 1997; 2:210-5.
24. 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; 181(2):626-30.
25. Rocha GA, Oliveira AM, Queiroz DM, Carvalho AS, Nogueira AM. Immunoblot analysis of humoral immune response to *Helicobacter pylori* in children with and without duodenal ulcer. *J Clin Microbiol*. 2000; 38(5):1777-81.

26. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a critical review. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20:1001-17.
27. 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; 47(2):130-5.
28. Oliveira AM, Rocha GA, Queiroz DM, Mendes EN, de Carvalho AS, Ferrari TC, *et al.* Evaluation of enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children from different age groups with and without duodenal ulcer. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999; 28:157-61.
29. Braga ABC, Fialho AMN, Rodrigues MN, Queiroz DMM, Rocha AMC, Braga, LLBC. *Helicobacter pylori* colonization among children up to 6 years: results of a community-based study from Northeastern Brazil, *J Trop Pediatr.* 2007; 53(6):393-97.
30. Kindermann A, Demmelmair H, Koletzko B, Krauss-Etschmann S, Wiebecke B, Koletzko S. Influence of age on <sup>13</sup>C-urea breath test results in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000; 30(1):85-91.
31. Imrie C, Rowland M, Bourke B, Drumm B. Limitations to carbon 13-labeled urea breath testing for *Helicobacter pylori* in infants. *J Pediatr.* 2001;139:734-7.
32. Cardinali LCC, Rocha GA, Rocha AM, de Moura SB, de Figueiredo ST, Esteves AM, *et al.* Evaluation of [<sup>13</sup>C]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: 3334-3335.
33. 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; 149:817-21.
34. Oldenburg B, Diepersloot RJA, Hoekstra JBL. High seroprevalence of *Helicobacter pylori* in diabetes mellitus patients. 1996; *Dig Dis Sci.* 41:458-461.
35. Danesh JN. *H pylori* and diabetes. *Dig Dis Sci.* 1997; 42:2576.
36. Begue RE, Mirza A, Compton T, Gomez R, Vargas A. *Helicobacter pylori* infection and insulin requirement among children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics.* 1999; 103:e83.
37. Candelli M, Rigante D, Marietti G, Nista E, Crea F, Bortolozzi F *et al.* *Helicobacter pylori*, gastrointestinal symptoms, and metabolic control in young type 1 diabetes mellitus patients. *Pediatrics.* 2003; 111(4 Pt 1):800-3.

38. 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; 16:1468-1472.
39. Xia HHX, Talley NJ, Kam EP, Young LJ, Hammer J, Horowitz M. *Helicobacter pylori* infection is not associated with diabetes mellitus, nor with upper gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96:1039-1046.
40. Zhou X, Zhang C, Wu J, Zhang G. Association between *Helicobacter pylori* infection and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013; 99(2):200-8.
41. 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.
42. Tomer Y, Huber A. The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment. *J Autoimmun.* 2009; 32(3-4):231-239.
43. Anderson MS. Update in endocrine autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:3663-3670.
44. Prummel MF, Strieder T, Wiersinga WM. The environment and autoimmune thyroid diseases. *Eur J Endocrinol.* 2004; 150:605-18.
45. Sgarbi JA, Maciel RMB. Patogênese das doenças tireoidianas autoimunes. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009; 53(1):5-14.
46. Benoist C, Mathis D. Autoimmunity. The pathogen connection. *Nature.* 1998; 394(6690):227-228.
47. Bloomfield SF, Stanwell-Smith R, Crevel RW, Pickup J. Too clean, or not too clean: the hygiene hypothesis and home hygiene. *Clin Exp Immunol.* 2006; 36:402-25.
48. 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;93(3):729-34.
49. 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; 354:1787-95.
50. 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; 16(2):124-30.

51. Dietrich JW, Gieselbrecht K, Holl RW, Boehm BO. Absorption kinetics of levothyroxine is not altered by proton-pump inhibitor therapy. *Horm Metab Res* 2006; 38:57-9.
52. 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.* 50(5):817-826, 1999.
53. 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.
54. Bassi V, Santinelli C, Iengo A, Romano C. Identification of a correlation between *Helicobacter pylori* infection and Graves' disease. *Helicobacter.* 2010; 15(6):558-62.
55. 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; 61:650-2.
56. 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; 91:176-9.
57. Maugendre D, Guilhem I, Karacatsanis C, Poirier JY, Leguerrier AM, Lorcy Y, *et al.* Anti-TPO antibodies and screening of thyroid dysfunction in type 1 diabetic patients. *Ann Endocrinol (Paris).* 2000, 61:524-530.
58. Rattarasarn C, Diosdado MA, Ortego J, Leelawattana R, Soonthornpun S, *et al.* Thyroid autoantibodies in Thai type 1 diabetic patients: clinical significance and their relationship with glutamic acid decarboxylase antibodies. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000, 49:107-111.
59. Mantovani RM, Mantovani LM, Dias VM. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: prevalence and risk factors. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007; 20(6):669-75.
60. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Grütters-Kieslich A, Grabert M, Holl RW. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey. *Diabetes Care.* 2002; 25:1346-1350.
61. El-Eshmawy MM, El-Hawary AK, Abdel Gawad SS, El-Baiomy AA. *Helicobacter pylori* infection might be responsible for the interconnection between type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis. *Diabetol Metab Syndr.* 2011; 3:28.

62. Zekry OA, Abd Elwahid HA. The association between *Helicobacter pylori* infection, type 1 diabetes mellitus, and autoimmune thyroiditis. J Egypt Public Health Assoc. 2013; 88(3):143-7.
63. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IBGE. Disponível em: <http://censo2010.ibge.gov.br/coleta/questionarios>.
64. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. APEP. 2012. Disponível em: [www.abep.org](http://www.abep.org) – [abep@abep.org](mailto:abep@abep.org).
65. High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics. 2004; 114(2 suppl 4th report):558.
66. Queiroz DM, Saito M, Rocha GA, Rocha AMC, Melo FF, Checkley W, *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; 51(11):3735-40.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 ARTIGO: Prevalência da infecção pelo *Helicobacter pylori* e sua associação com doença tireoidiana autoimune em crianças e adolescentes

#### RESUMO

A associação entre infecção por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) e doença tireoidiana autoimune (DTAI) é controversa. Os estudos publicados até o momento não permitem comprovar nem descartar que o *H. pylori* possa desencadear DTAI ou influenciar no seu controle. Existem estudos que sugerem maior prevalência de infecção por *H. pylori* em pacientes adultos com DTAI, mas são escassos até o momento os que investiguem essa associação em crianças e adolescentes. O objetivo deste estudo foi investigar a associação da infecção pelo *H. pylori* e a DTAI em crianças e adolescentes. Participaram da pesquisa 252 pacientes com idade de um a 19 anos, sendo 27 com tireoidite de Hashimoto (TH), nove com doença de Graves (DG), em comparação com dois grupos: 110 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) e 106 com hipotireoidismo congênito (HC). Foi determinada a prevalência da infecção pelo teste respiratório da ureia marcada com carbono 13 (<sup>13</sup>C-UBT), assim como a função tireoidiana por dosagens de TSH, T4L e T3L e a presença de anticorpos antitireoidianos: antitireoperoxidase (ATPO), antitireoglobulina (antiTg) e antirreceptor de TSH (TRAb). Após 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% em pacientes com HC. Não foi observada diferença quando a prevalência em crianças com DTAI foi comparada com aqueles 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 com níveis de anticorpos ATPO ( $p=0,34$ ), antiTg ( $p=1,00$ ) 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 com a presença de ATPO ( $p=0,25$ ) e TRAb ( $p=1,00$ ); por outro lado, os pacientes diabéticos *H. pylori*-positivo tinham mais frequentemente antiTg positivo ( $p=0,04$ ). Nos pacientes com HC, grupo em que foi encontrada maior prevalência da infecção, constatou-se associação negativa entre T3L elevado e infecção pelo *H. pylori* ( $p=0,002$ ), a qual se manteve depois de ajustamento para a idade ( $p=0,04$ ). Concluiu-se que não houve associação entre a infecção pelo *H. pylori* e a DTAI: os pacientes não apresentaram prevalência maior da infecção, nem os infectados por *H. pylori* exibiram maior frequência de anticorpos antitireoidianos ou alteração na função tireoidiana.

Palavras-chave: *Helicobacter pylori*. Tireoide. Autoimune. Infância.

## Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and its association with thyroid autoimmune disease in childhood and adolescence

### ABSTRACT

The association between *H. pylori* infection and ATD is controversial. The studies published so far do not allow to prove nor to rule out that *H. pylori* might trigger ATD or influence in its control. There are studies that suggest higher prevalence of *H. pylori* infection in adult patients with ATD, but studies investigating this association in children and adolescents are scarce yet. The aim of this study was to investigate the association between *H. pylori* infection and ATD in children and adolescents. This study included 252 patients aged 1-19 years, including 27 patients with Hashimoto's thyroiditis (HT) and 9 patients with Graves' disease (GD) in comparison with 2 groups: 110 patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) and 106 patients with congenital hypothyroidism (CH). The prevalence of infection was determined by urea breath test labeled with carbon 13 ( $^{13}\text{C}$ -UBT), as well as thyroid function by measurement of TSH, FT4 and FT3 and the presence of anti-thyroid antibodies: anti-thyroid peroxidase (anti-TPO), anti-thyroglobulin (anti-Tg) and anti-TSH-receptor (TRAb). After adjusting for age, we have found prevalence of infection of 19.4% in patients with ATD, 21.9% in patients with T1DM and 34.9% in patients with HC. No difference was observed when the prevalence in children ATD was compared with those with T1DM ( $p = 0.26$ ). The prevalence in children with CH was higher than in ATD group, but without statistical significance ( $p = 0.08$ ). Among patients with ATD, the *H. pylori* infection was not associated with serum TSH levels ( $p = 0.20$ ), FT4 ( $p = 0.09$ ) and FT3 ( $p = 0.24$ ), nor with levels of anti-TPO ( $p = 0.34$ ), anti-Tg ( $p = 1.00$ ) and TRAb ( $p = 0.65$ ) antibodies. Among diabetic patients, there was no association between infection and TSH ( $p = 0.91$ ), FT4 ( $p = 1.00$ ) and FT3 ( $p = 0.99$ ), nor with the presence of anti-TPO ( $p = 0.25$ ) and TRAb ( $p = 1.00$ ). On the other hand, the diabetic *H. pylori*-positive patients were more often anti-Tg positive ( $p = 0.04$ ). In patients with HC, group in which higher prevalence of infection was found, there was a negative association between elevated FT3 and *H. pylori* infection ( $p = 0.002$ ), which remained after adjustment for age ( $p = 0.04$ ). In conclusion, no association was found between *H. pylori* infection and ATD: they did not present a higher prevalence of infection, neither the infected ones with *H. pylori* showed a higher frequency of anti-thyroid antibodies or changes in thyroid function.

Key words: *Helicobacter pylori*. Thyroid. Autoimmune. Childhood.

## INTRODUÇÃO

Estuda-se a influência extragástrica da infecção pelo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), bactéria Gram-negativa, móvel e espiralada, que coloniza especificamente a mucosa gástrica humana<sup>1</sup>. Sabe-se que essa bactéria é potencialmente capaz de produzir estado inflamatório sistêmico de baixo grau, induzir mecanismos de mimetismo molecular, 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 condições hematológicas, como púrpura trombocitopênica imunológica, anemia sideropênica idiopática e deficiência de vitamina B12, outras condições também foram associadas, como doenças tireoidianas, diabetes *mellitus*, doenças cardiovasculares, hepatobiliares e neurológicas<sup>2</sup>.

As doenças tireoidianas autoimunes (DTAI) afetam 2 a 5% da população ocidental e são 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 (antiTg), antitireoperoxidase (ATPO) e antirreceptor de *Thyroid stimulating hormone* – TSH (TRAb)<sup>3</sup>.

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 patogênese<sup>4</sup> e parecem ocorrer nas mesmas famílias, sugerindo uma base genética comum<sup>5</sup>.

A interação entre suscetibilidade genética e desencadeadores ambientais parece ser de fundamental importância no desenvolvimento da DTAI. A natureza exata do envolvimento do ambiente no desenvolvimento da DTAI não está clara, mas vários agentes têm sido envolvidos, como o conteúdo de iodo na dieta, estresse, drogas e infecções<sup>6</sup>.

A partir desse princípio, alguns estudos têm demonstrado que existe correlação positiva entre a infecção pela bactéria e a DTAI<sup>7,8,9</sup>, especialmente mostrando elevadas taxas de prevalência de infecção em pacientes com essa doença<sup>7,8</sup>. 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 com “antígenos do tipo citotoxina associados ao gene A” (CagA positivas) podem fazer reação cruzada com as células foliculares da glândula tireoide<sup>7</sup>, já que genes de cepas *CagA* positivas apresentam sequência de nucleotídeos semelhante à sequência do gene da tireoperoxidase.

Estudo italiano mostrou taxas de infecção aumentadas por *H. pylori* em pacientes com DG em atividade, em especial para cepas dessa bactéria *CagA* positivas<sup>9</sup>.

A literatura demonstra também regressão linear positiva entre títulos de anticorpos anti-*H. pylori* e ATPO associada à redução significativa desses anticorpos após a erradicação da bactéria com antibioticoterapia<sup>10</sup>.

Há poucos estudos na literatura que discutem esse tema em pacientes jovens<sup>11,12</sup>. Larizza *et al.* concluíram que a infecção por *H. pylori* pode induzir e/ou piorar o curso das DTAls naqueles com perfil imunogênico suscetível envolvendo o antígeno leucocitário humano DRB1\*0301. Sugeriu-se também que a erradicação do patógeno poderia prevenir a DTAl nessas crianças com alto risco. Assim, a presença ou ausência da bactéria poderia ser um fator determinante no prognóstico a longo prazo<sup>11</sup>.

O objetivo deste estudo foi investigar a associação da infecção pelo *H. pylori* e a DTAl a partir da investigação da prevalência da infecção pela bactéria nos pacientes com essa doença, assim como a função tireoidiana e anticorpos antitireoidianos, em comparação com dois grupos: doença autoimune sem doença tireoidiana (diabetes *mellitus* tipo 1 - DM1) e doença tireoidiana não autoimune (hipotireodismo congênito).

## **PACIENTES E MÉTODOS**

### **Aspectos éticos**

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). A proposta da pesquisa foi apresentada aos pais ou responsáveis e aqueles que concordaram voluntariamente em fazer parte da mesma, após receberem informações detalhadas, assinaram o termo de consentimento informado.

### **Seleção de casos e controles**

Como grupo-caso foram convocados pacientes com TH e com DG. Como grupo de comparação de doença tireoidiana sem autoimunidade foram triados pacientes com hipotireoidismo congênito (HC) e como grupo de comparação de doença autoimune, sem doença tireoidiana, foram recrutados pacientes com DM1. Com esse objetivo, foi obtida amostra de conveniência no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM) e do Núcleo de Pesquisas e Ações em Apoio Diagnóstico (NUPAD) para pacientes com DM1, com mais de um ano de diagnóstico e sem doença tireoidiana autoimune (110 pacientes), TH (27), DG (nove) e HC (106).

Todos os 252 pacientes tinham idade de um a 20 anos incompletos e eram originados de todas as partes do estado de Minas Gerais, sendo avaliados no período de novembro de 2012 a novembro de 2013. Os pacientes eram convocados por telefone cerca de um mês antes da próxima consulta de rotina. E no dia previamente agendado eram realizados o exame físico, a colheita de sangue e o teste respiratório da ureia marcada com carbono 13 (<sup>13</sup>C *Urea breath test* ou <sup>13</sup>C-UBT).

### **Fatores de exclusão**

Foram excluídos pacientes com hipertensão arterial, complicações crônicas do DM1 (como nefropatia, neuropatia ou oftalmopatia), pacientes com outras doenças autoimunes ou com doença intestinal disabsortiva. Também eram critérios de exclusão o uso de antibióticos ou compostos com bismuto nos últimos 30 dias, de medicamentos anti-inflamatórios, de inibidores de bombas de prótons nos últimos 15 dias ou de antagonistas de receptor H2 nas últimas 24 horas que precediam os testes.

### **Questionário**

Os pais ou responsáveis pela criança responderam um questionário designado para obter informações sobre as seguintes variáveis sociodemográficas: posse da moradia, número de cômodos na casa, número de

moradores do domicílio e irmãos do paciente, se o quarto e/ou o leito eram compartilhados, profissão dos pais, escolaridade da mãe e do paciente e renda familiar.

### **Exame físico**

Foram aferidos de todos os pacientes o peso – em quilogramas (kg) – e a pressão arterial – em milímetros de mercúrio (mmHg), nos pacientes acima de três anos. Já 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*<sup>13</sup>.

### **Teste respiratório e dosagens sanguíneas**

Após o exame físico, era realizado o <sup>13</sup>C-UBT, que demandava os seguintes cuidados: jejum absoluto (inclusive de água) de no mínimo seis horas antes da realização do teste; não estar em uso de inibidores de bomba de prótons (se o paciente fizesse uso de tal medicamento, ele deveria ser suspenso 15 dias antes do teste); não estar em uso de antagonista de receptor H2 e antiácidos nas 24 horas que precediam o teste; além de não ter usado antibióticos ou compostos com bismuto nos últimos 30 dias. Os pacientes com hipotireoidismo congênito (em uso de levotiroxina) eram orientados a tomar a medicação somente depois da coleta de 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 <sup>13</sup>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. Após 30 minutos da ingestão do suco, nova amostra de ar expirado era colhida. As duas amostras de cada paciente (basal e após 30 minutos) eram posteriormente analisadas por espectrometria de luz infravermelha não dispersiva (aparelho IRIS®, fabricante Wagner, Analysen Technik Bremen, Alemanha). A razão de <sup>12</sup>C para <sup>13</sup>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.

Em crianças menores ou que não sabiam soprar, o material era colhido por meio de uma máscara inalatória acoplada ao balão do teste, contendo uma válvula que permite que se encha durante a respiração normal da criança.

No sangue foram determinadas as concentrações de anticorpos antitireoglobulina (antiTg), antitireoperoxidase (ATPO) e antirreceptor de TSH (TRAb), além dos hormônios tireoestimulante (TSH), T4 livre (T4L) e T3 livre (T3L).

A infecção pelo *Helicobacter pylori* foi definida como o resultado positivo no teste respiratório.

### **Análise estatística**

O desenho do estudo foi transversal e tipo caso-controle. Foi feita análise descritiva dos dados encontrados, com medidas de tendência central, posição e variabilidade.

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%) e comparadas pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney. TSH, T4L e T3L, analisadas em escores (0 = suprimido; 1 = normal e 3 = elevado), foram também comparadas pelo mesmo teste.

Já as variáveis categóricas foram expressas pelas frequências absolutas e respectivos percentuais. A comparação da distribuição dessas variáveis entre os grupos foi analisada pelos testes qui-quadrado e exato de Fisher. A razão de chance (*Odds ratio* – OR) e o intervalo de confiança (IC) de 95% foram calculados para medir a força das associações usando a estatística de Mantel-Haenszel. A probabilidade de significância considerada foi de 5% ( $p \leq 0,05$ ).

Foram criados modelos logísticos para afastar os principais fatores de confusão (idade, renda familiar, número de irmãos e escolaridade materna). Todas as variáveis com  $p \leq 0,25$  na análise univariada foram incluídas na análise

multivariada. Razão de chance e intervalos de confiança de 95% foram calculados. Para avaliar se o modelo estava ajustado foi usado o teste de Hosmer-Lemeshow.

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

## RESULTADOS

Participaram do estudo 252 pacientes: 36 com doença tireoidiana autoimune (27 com tireoidite de Hashimoto e nove com doença de Graves), sendo 61,1% do sexo feminino e idade média de  $13,72 \pm 3,72$  anos; 106 pacientes com hipotireoidismo congênito, com idade média de  $8,79 \pm 5,17$  anos e 55,7% do sexo feminino; e 110 pacientes diabéticos, sendo 59 indivíduos (53,6%) do sexo feminino, com idade média de  $12,64 \pm 3,72$  anos. A avaliação socioeconômica baseada na renda mensal familiar evidenciou que os pacientes pertenciam às classes C, D e E (sendo a última a mais prevalente) e a distribuição entre as classes foi semelhante em todos os grupos ( $p=0,97$ ). As características sociodemográficas de acordo com o diagnóstico clínico estão descritas na Tabela 1.

TABELA 1 - Características sociodemográficas de acordo com o diagnóstico clínico de 252 crianças e adolescentes

Variáveis	Doença tireoidiana autoimune			Diabetes mellitus tipo 1	Hipotireoidismo congênito	Todos os pacientes
	TH	DG	TH+DG			
<b>Número de pacientes</b>	27	9	36	110	106	<b>252</b>
<b>Idade (anos)</b>						
Média ( $\pm$ DP)	14,44( $\pm$ 3,48)	11,56 ( $\pm$ 3,78)	13,72 ( $\pm$ 3,72)	12,64 ( $\pm$ 3,72)	8,79 ( $\pm$ 5,17)	<b>11,17 <math>\pm</math>4,83</b>
Mediana(mín-máx)	14 (9-19)	12 (5-17)	13 (5-19)	13 (1-19)	10 (1-17)	<b>12 (1-19)</b>
<b>Gênero n (%)</b>						
Masculino	11 (40,7)	3 (33,3)	14 (38,9)	51 (46,4)	47 (44,3)	<b>140 (55,6)</b>
Feminino	16 (59,3)	6 (66,7)	22 (61,1)	59 (53,6)	59 (55,7)	<b>112 (44,4)</b>
<b>Classe social n (%)</b>						
C	8 (29,6)	2 (22,2)	10 (27,8)	28 (25,5)	28 (26,4)	<b>66 (26,2)</b>
D	3 (11,1)	2 (22,2)	5 (13,9)	17 (15,4)	13 (12,3)	<b>35 (13,9)</b>
E	16 (59,3)	5 (55,6)	21 (58,3)	64 (58,2)	65 (61,3)	<b>150 (59,5)</b>
Sem dado	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	<b>1 (0,4)</b>

TH: Tireoidite de Hashimoto, DG: Doença de Graves; DP: desvio-padrão; Classe social (baseada na renda mensal): C= R\$ 2.712,00 a R\$ 6.799,99; D= R\$ 1.356,00 a R\$ 2.711,99; E= até R\$ 1.355,99.

A prevalência da infecção foi de 30,2% (76/252) quando o grupo foi analisado em conjunto, sendo mais prevalente nos indivíduos mais velhos (Tabela 2).

Foi também observada associação negativa entre a infecção pelo *H. pylori* e o número de irmãos que, entretanto, foi perdida quando os grupos foram analisados separadamente. Não foi vista associação entre infecção por *H. pylori* e nível socioeconômico, escolaridade materna, número de pessoas e cômodos na casa, além de compartilhamento de quarto e de cama quando as crianças foram comparadas em conjunto (Tabela 2).

Por outro lado, foi vista associação positiva entre a idade dos pacientes e as taxas de infecção, tendo sido 2,56 vezes mais frequente nos adolescentes com idade entre 11 e 15 anos ( $p=0,05$ ) e 4,58 vezes mais frequente nos adolescentes com 16 a 19 anos ( $p=0,04$ ) (Tabela 2). Como na análise univariada a idade e o número de irmãos foram associados à infecção, essas variáveis foram analisadas em modelo logístico. Na análise multivariada somente a idade permaneceu positivamente associada à infecção. De acordo com o teste de Hosmer-Lemeshow, o modelo ficou bem ajustado (df:8,  $p=0,22$  com 10 passos) (Tabela 3).

TABELA 2 - Variáveis associadas à infecção por *Helicobacter pylori* em 252 crianças e adolescentes: análise univariada

Variáveis	Total (n)	<i>H. pylori</i> -positivos n (%)	p	OR (95% IC)
<b>Idade</b>				
≤ 5 anos	41	6 (14,6)		
6-10 anos	56	16 (28,6)	0,11	2,33 (0,82-6,62)
11-15 anos	105	32 (30,5)	0,05	2,56 (0,98-6,68)
16-19 anos	50	22 (44,0)	0,04	4,58 (1,64-12,84)
<b>Classe social (renda familiar)</b>				
C	66	19 (28,8)		
D	35	8 (22,9)	0,52	0,73 (0,28-1,90)
E	150	49 (32,7)	0,57	1,20 (0,64-2,26)
<b>Número de cômodos no domicílio</b>				
≤ 3	23	7 (30,4)		
> 3	229	69 (30,1)	0,98	0,99 (0,39-2,50)
<b>Número de pessoas no domicílio</b>				
≥ 5 pessoas	77	25 (33,1)		
< 5 pessoas	175	41 (23,4)	0,12	1,62 (0,88-3,00)
<b>Número de irmãos</b>				
> 3	74	15 (20,3)		
≤ 3	178	(34,3)	0,03	0,49 (0,26-0,93)
<b>Pessoas por quarto</b>				
≤ 2	198	58 (29,4)		
> 2	51	15 (29,8)	0,96	0,98 (0,50-1,93)
<b>Pessoas por cama</b>				
1	190	58 (30,5)		
≥ 2	62	(29,0)	0,82	1,07 (0,57-2,01)
<b>Escolaridade materna</b>				
≥ 12 anos	30	8 (26,7)		
9-11 anos	98	27 (27,6)	0,92	1,05 (0,42-2,63)
< 9 anos	118	38 (32,2)	0,56	1,31 (0,53-3,20)

OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confiança; Classe social (baseada na renda mensal): C: R\$ 2.712,00 a R\$ 6.799,99; D: R\$ 1.356,00 a R\$ 2.711,99; E: até R\$ 1.355,99.

TABELA 3 - Variáveis associadas à prevalência da infecção pelo *H. pylori* em 252 crianças e adolescentes: análise multivariada

Variáveis	Análise univariada	Análise multivariada		
	p	OR	IC 95%	p
<b>Idade</b>	0,005	1,9	1,02-1,16	0,008
<b>Número de irmãos</b>	0,049	0,07	0,70-1,02	0,842

OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confiança.

### Prevalência da infecção de acordo com o diagnóstico

A prevalência da infecção nos pacientes com DTAI foi de 19,4% (7/36 pacientes), não tendo se associado ao gênero ( $p=0,54$ ;  $OR=0,57$ ;  $IC95\%=0,09-3,42$ ) ou idade ( $p=0,78$ ;  $OR=5,35$ ;  $IC=0,83-34,48$ ) (Tabela 4).

TABELA 4 - Variáveis associadas à infecção por *Helicobacter pylori* em 36 crianças e adolescentes com doença tireoidiana autoimune

Variáveis	Total (n)	<i>H. pylori</i> -positivos n (%)	<i>p</i>	OR (95% IC)
<b>Idade</b>				
≤ 5 anos	1	0 (0,0)		
6-10 anos	6	0 (0,0)		
11-15 anos	17	2 (11,8)	0,78	5,35 (0,83-34,48)
16-19 anos	12	5 (41,7)		
<b>Classe social (renda familiar)</b>				
C	10	2 (20,0)		
D	5	1 (20,0)	1,00	1,00 (0,68-14,64)
E	21	4 (19,0)	0,95	0,94 (0,142-6,25)
<b>Número de cômodos no domicílio</b>				
≤ 3	3	1 (33,3)	0,53	0,44 (0,034-5,74)
> 3	33	6 (18,2)		
<b>Número de pessoas no domicílio</b>				
≥ 5 pessoas	12	2 (16,7)	0,77	1,32 (0,21-8,04)
< 5 pessoas	24	5 (20,8)		
<b>Número de irmãos</b>				
> 3	10	2 (20,0)	0,96	1,05 (0,17-6,55)
≤ 3	26	5 (19,2)		
<b>Pessoas por quarto</b>				
≤ 2	34	6 (17,6)	0,30	4,67 (0,25-85,55)
> 2	2	1 (50,0)		
<b>Pessoas por cama:</b>				
1	29	6 (20,7)	0,70	1,56 (0,16-15,61)
≥ 2	7	1 (14,3)		
<b>Escolaridade materna</b>				
≥ 12 anos	4	1 (25,0)		
9-11 anos	13	1 (7,7)	0,37	0,25 (0,12-5,26)
< 9 anos	19	5 (26,3)	0,96	1,07 (0,89-12,83)

OR: *Odds Ratio*; IC: Intervalo de Confiança; Classe social (baseada na renda mensal): C: R\$ 2.712,00 a R\$ 6.799,99; D: R\$ 1.356,00 a R\$ 2.711,99; E: até R\$ 1.355,99.

Entre os pacientes com hipotireoidismo congênito, a prevalência de infecção por *H. pylori* foi de 34,9% (37/106 pacientes), com aumento progressivo com a idade (Tabela 5), mas sem associação com o gênero ( $p=0,51$ ;  $OR=1,30$ ;  $IC95\%= 0,59-2,92$ ).

TABELA 5 - Variáveis associadas à infecção por *Helicobacter pylori* em 106 crianças e adolescentes com hipotireoidismo congênito

Variáveis	Total (n)	<i>H. pylori</i> -positivos n (%)	p	OR (95% IC)
<b>Idade</b>				
≤ 5 anos	36	6 (16,7)		
6-10 anos	20	8 (40,0)	0,60	3,33 (0,95-11,66)
11-15 anos	41	19 (46,3)	0,01	4,32 (1,33-14,57)
16-19 anos	9	4 (44,4)	0,86	4,00 (0,82-19,42)
<b>Classe social (renda familiar)</b>				
C	28	8 (28,6)		
D	13	3 (23,1)	0,71	0,75 (0,163-3,45)
E	65	26 (40,0)	0,30	1,67 (0,64-4,35)
<b>Número de cômodos no domicílio</b>				
≤ 3	11	2 (18,2)	0,23	2,62 (0,54-12,84)
> 3	95	35 (36,8)		
<b>Número de pessoas no domicílio</b>				
≥ 5 pessoas	75	27 (36)	0,71	1,18 (0,486-2,87)
< 5 pessoas	31	10 (32,3)		
<b>Número de irmãos</b>				
> 3	33	8 (24,2)	0,12	0,49 (0,19-1,22)
≤ 3	73	29 (39,7)		
<b>Pessoas por quarto</b>				
≤ 2	72	27 (37,5)	0,47	0,72 (0,3-1,75)
> 2	33	10 (30,3)		
<b>Pessoas por cama</b>				
1	78	28 (35,9)	0,72	1,82 (0,47-2,96)
≥ 2	28	9 (32,1)		
<b>Escolaridade materna</b>				
≥ 12 anos	9	3 (33,3)		
9-11 anos	46	15 (32,6)	0,97	0,97 (0,21-4,41)
< 9 anos	48	17 (35,4)	0,90	1,10 (0,24-4,94)

OR: *Odds Ratio*; IC: Intervalo de Confiança; Classe social (baseada na renda mensal): C: R\$ 2.712,00 a R\$ 6.799,99; D: R\$ 1.356,00 a R\$ 2.711,99; E: até R\$ 1.355,99.

A prevalência da infecção nos pacientes diabéticos foi de 29,1% (32/110 pacientes). Os pacientes diabéticos com idade entre 16 e 19 anos eram mais frequentemente infectados (prevalência: 44,8%,  $p=0,05$ ) (Tabela 6). Não houve diferença quanto ao gênero ( $p=0,95$ ).

As prevalências da infecção de acordo com o diagnóstico e a idade estão resumidas no Gráfico 1.

TABELA 6 - Variáveis associadas à infecção por *Helicobacter pylori* em 110 crianças e adolescentes com diabetes mellitus tipo 1

Variáveis	Total (n)	<i>H. pylori</i> -positivos n (%)	p	OR (95% IC)
<b>Idade</b>				
≤ 5 anos	4	0 (0,0)		
6-10 anos	30	8 (26,7)		
11-15 anos	47	11 (23,4)	0,15	2,23 (0,75-6,65)
16-19 anos	29	13 (44,8)	0,05	2,66 (0,98-7,20)
<b>Classe social (renda familiar)</b>				
C	28	9 (32,1)		
D	17	4 (23,5)	0,54	0,65 (0,16-2,56)
E	64	19 (29,7)	0,81	0,34 (0,34-2,32)
<b>Número de cômodos no domicílio</b>				
≤ 3	9	4 (44,4)		
> 3	101	28 (27,7)	0,29	0,48 (0,12-1,91)
<b>Número de pessoas no domicílio</b>				
≥ 5 pessoas	76	13 (17,6)		
< 5 pessoas	34	12 (34,2)	0,83	2,43 (0,89-6,60)
<b>Número de irmãos</b>				
> 3	31	5 (16,1)		
≤ 3	79	27 (34,2)	0,07	0,37 (0,19-1,07)
<b>Pessoas por quarto</b>				
≤ 2	92	26 (28,3)		
> 2	16	4 (25)	0,79	0,84 (0,25-2,86)
<b>Pessoas por cama</b>				
1	83	24 (28,9)		
≥ 2	27	8 (29,6)	0,94	0,97(0,37-2,50)
<b>Escolaridade materna</b>				
≥ 12 anos	17	4 (23,5)		
9-11 anos	39	11 (28,2)	0,72	1,28 (0,34-4,78)
< 9 anos	51	16 (31,4)	0,54	1,49 (0,42-5,27)

OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confiança; Classe social (baseada na renda mensal): C: R\$ 2.712,00 a R\$ 6.799,99; D: R\$ 1.356,00 a R\$ 2.711,99; E: até R\$ 1.355,99.

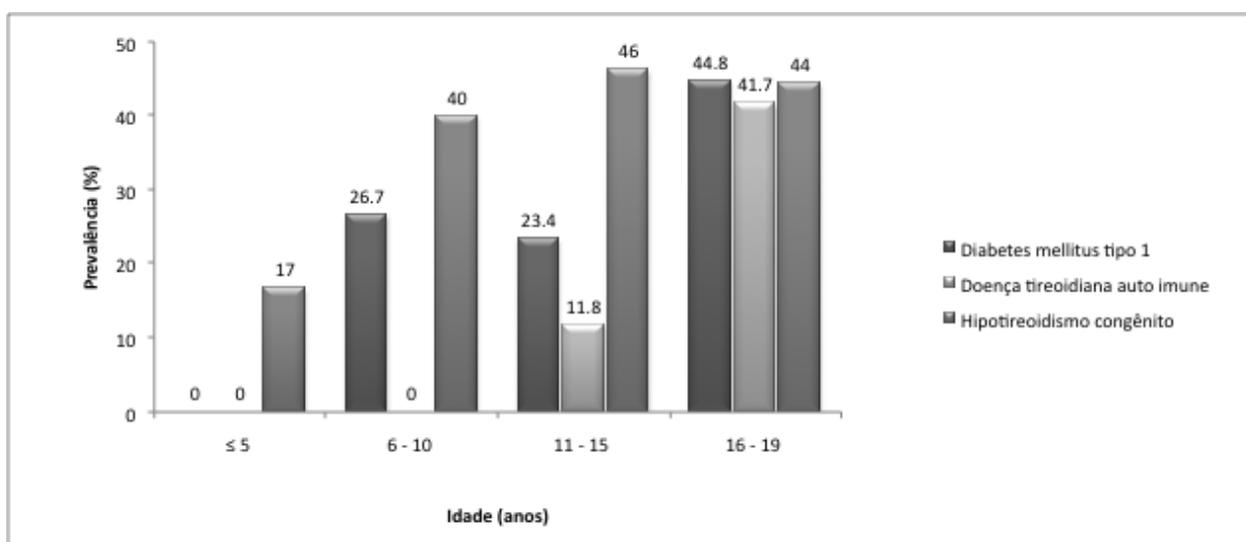


Gráfico 1: Prevalência da infecção de acordo com o diagnóstico e a idade.

### Comparação dos grupos de doenças quanto à prevalência da infecção

Não foram observadas diferenças entre as prevalências da infecção por *H. pylori* quando o grupo com DTAI foi comparado com os demais grupos ( $p=0,13$ ), mesmo depois de ajustamento para idade. Esses resultados se confirmaram quando crianças com DTAI foram comparadas com aquelas com DM1 ( $p=0,26$ ; OR=0,59; IC=0,21-1,59).

Na comparação entre os grupos de pacientes com HC e DM1 não foi detectada diferença ( $p=0,36$ ). Entretanto, quando se fez um corte para a idade (menor de 11 anos e com 11 anos ou mais), a prevalência da infecção foi maior no grupo de crianças mais velhas e com HC ( $p=0,05$ ).

Também, quando o grupo de HC foi comparado com o grupo DTAI, apurou-se tendência à associação positiva ( $p=0,08$ ).

Portanto, foram criados modelos logísticos para comparar o grupo com HC com os demais, ajustando para idade e número de irmãos como variáveis independentes. Na análise multivariada as variáveis idade e prevalência da infecção permaneceram independentemente associadas à HC nos dois modelos (Tabela 7).

TABELA 7 - Variáveis associadas às doenças (doença tireoidiana autoimune, hipotireoidismo congênito e diabetes *mellitus* tipo 1)

Doença	Variáveis	Análise univariada	Análise multivariada		
		p	OR	IC 95%	p
HC vs DTAI	Idade	0,02	1,14	1,05-1,24	0,001
	Número de irmãos	0,21	0,88	0,69-1,14	0,34
	<i>H. pylori</i> -positivo	0,08	0,23	0,08-0,64	0,005
HC vs DM1 (> 11 anos)	Idade	0,03	0,76	0,60-0,95	0,02
	Número de irmãos	0,81	-	-	-
	<i>H. pylori</i> -positivo	0,05	2,60	1,13-6,01	0,03

OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confiança; DTAI: doença tireoidiana autoimune; DM1: diabetes *mellitus* tipo 1, HC: hipotireoidismo congênito; vs: *versus*. Os modelos ficaram bem ajustados (10 passos;  $df = 8$  e  $p = 0,81$ ) e 9 passos;  $df = 7$ )

### Função tireoidiana e anticorpos antitireoidianos de acordo com o *status H. pylori* dos pacientes com DTAI, DM1 e HC

Entre os pacientes com DTAI, a infecção pelo *H. pylori* não se associou aos escores de TSH ( $p=0,20$ ), T4L ( $p=0,09$ ) e T3L ( $p=0,24$ ), usados para avaliar a função tireoidiana (Tabela 8). Não se registrou associação entre a infecção pelo *H. pylori* e níveis séricos de anticorpos ATPO, antiTg e TRAb (Tabela 9).

Entre os pacientes diabéticos, não houve associação entre a infecção e os escores de TSH ( $p=0,91$ ), T4L (todos os pacientes tiveram resultados dentro dos valores de referência) e T3L ( $p=0,99$ ) (Tabela 8). ATPO e TRAb também não se associaram à infecção (Tabela 9). Por outro lado, associação significativa foi encontrada entre a infecção e anticorpos antiTg ( $p=0,04$ ; OR=4,09; IC=1,04-16,62), mesmo depois de correção para a idade, gênero, número de irmãos, renda mensal e escolaridade materna ( $p=0,04$ ; OR=3,80; IC=1,07-13,56; Hosmer-Lemeshow:  $df=8$ ;  $p=0,84$ ) (Tabela 10).

No grupo de pacientes com hipotireoidismo congênito, houve associação negativa entre T3L elevado e infecção pelo *H. pylori* ( $p=0,002$ ), que se manteve depois de ajustamento para a idade ( $p=0,04$ , OR=0,53, IC=0,29-0,99; Hosmer-Lemeshow bem ajustado:  $df=7$ ,  $p=0,39$ ). Nenhuma diferença foi percebida entre os pacientes *H. pylori*-positivo e *H. pylori*-negativo quanto aos escores de TSH e T4L (Tabela 8). Os resultados de TRAb estavam dentro dos valores de referência da normalidade em todos os pacientes, independentemente da existência ou não de infecção. Não houve diferença quanto a anticorpos ATPO e antiTg de acordo com o *status H. pylori* (Tabela 9).

TABELA 8 - Associação entre *status Helicobacter pylori*-positivo e dosagens (em escores) de TSH, T4L e T3L de acordo com as doenças

Doenças	Hormônios	$p$	Mediana (Mínimo-Máximo)	
			(-)	(+)
Doença tireoidiana autoimune	TSH	0,20	1,00 (0-3)	1,00 (1-3)
	T4L	0,09	1,00 (1-3)	1,00 (0-1)
	T3L	0,24	1,00 (1-3)	1,00 (1-1)
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1	TSH	0,91	1,00 (1-3)	1,00 (0-3)
	T4L	1,00	1,00 (1-1)	1,00 (1-1)
	T3L	0,99	1,00 (1-3)	1,00 (1-3)
Hipotireoidismo congênito	TSH	0,26	1,00 (0-3)	1,00 (0-3)
	T4L	0,20	1,00 (1-3)	1,00 (0-3)
	T3L	0,002	1,00 (1-3)	1,00 (0-3)

(-): *H. pylori*-negativo; (+): *H. pylori*-positivo; TSH: hormônio tireoestimulante; T4L: tetraiodotironina ou tiroxina; T3L: tri-iodotironina.

TABELA 9 - Anticorpos antitireoidianos de acordo com *status Helicobacter pylori* e doenças

Doença	Exames	<i>Status H. pylori</i>		p	OR (IC 95%)
		(-)	(+)		
Doença tireoidiana autoimune	<b>ATPO</b>				
	(-)	6/28 (21,4%)	3/7 (42,9%)	0,34	0,36 (0,05-2,83)
	(+)	22/28 (78,6%)	4/7 (57,1%)		
	<b>AntiTg</b>			1,00	1,27 (0,18-9,04)
	(-)	17/27 (63,0%)	4/7 (57,1%)		
	(+)	10/27 (37,0%)	3/7 (42,9%)		
<b>TRAb</b>			0,65	0,44 (0,02-4,96)	
(-)	21/29 (72,4%)	6/7 (85,7%)			
(+)	8/29 (27,6%)	1/7 (14,3%)			
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1	<b>ATPO</b>			0,25	1,90 (0,58-6,23)
	(-)	68/78 (87,2%)	25/32 (78,1%)		
	(+)	10/78 (12,8%)	7/32 (21,9%)		
	<b>AntiTg</b>			0,04	4,09 (1,04-16,62)
	(-)	73/78 (93,6%)	25/32 (78,1%)		
	(+)	5/78 (6,4%)	7/32 (21,9%)		
<b>TRAb</b>			1,00	1,23 (0,15-8,47)	
(-)	74/78 (94,9%)	30/32 (93,8%)			
(+)	4/78 (5,1%)	2/32 (6,3%)			
Hipotireoidismo congênito	<b>ATPO</b>			0,12	-
	(-)	69/69 (100%)	35/37 (94,6%)		
	(+)	0/69 (0,0%)	2/37 (5,4%)		
	<b>AntiTg</b>			1,00	1,07 (0,24-4,51)
	(-)	62/69 (89,9%)	33/37 (89,2%)		
	(+)	7/69 (10,1%)	4/37 (10,8%)		
<b>TRAb</b>			-	-	
(-)	69/69 (100%)	37/37 (100%)			
(+)	0/0 (0,0%)	0/0 (0,0%)			

(+): positivo/alterado; (-): negativo/normal; ATPO: anticorpo antitireoperoxidase; AntiTg: anticorpo antitireoglobulina; TRAb: anticorpo antirreceptor de TSH; OR: *Odds Ratio*; IC: Intervalo de Confiança.

TABELA 10 - Variáveis associadas ao anticorpo antiTg em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 infectados com o *Helicobacter pylori*

Variáveis	Análise univariada		Análise multivariada	
	p	OR	IC95%	p
Idade	0,07	1,12	0,99-1,28	0,08
Número de irmãos	0,12	0,80	0,59-1,09	0,16
Sexo	0,78	-	-	-
Renda mensal	0,81	-	-	-
Escolaridade materna	0,77	-	-	-

OR: *Odds Ratio*; IC: Intervalo de Confiança.

## DISCUSSÃO

Neste estudo, os pacientes com DTAI foram comparados com dois grupos. O primeiro, formado por pacientes com outra doença autoimune, ou seja o DM1; e o segundo, por pacientes com doença tireoidiana sem componente de autoimunidade, o hipotireoidismo congênito.

Estudos publicados até o momento não permitem comprovar nem descartar que agentes infecciosos possam desencadear DTAI ou influenciar no controle da doença. Ainda que haja estudos mostrando elevada prevalência de infecção em pacientes adultos com DTAI<sup>7,8,9</sup>, há apenas dois avaliando crianças e os resultados são divergentes, sendo que em um deles foi salientada associação e no outro não houve diferença entre os grupos<sup>11,12</sup>.

A hipótese de que a infecção pelo *H. pylori* seria um fator causal ou desencadeante de autoimunidade tireoidiana é reforçada pelo fato de que anticorpos antiCagA presentes nos pacientes colonizados por cepas CagA-positivas podem cruzadamente se ligar às células foliculares da glândula tireoide<sup>7</sup>, visto que o gene CagA e o da tireoperoxidase compartilham sequências de nucleotídeos semelhantes.

Em toda a população acompanhada foram constatadas baixa escolaridade materna e baixa renda familiar e essas variáveis não foram associadas à infecção, diferentemente do relatado na literatura<sup>14,15</sup>, o que pode ser explicado pelo fato de que as populações eram muito homogêneas quanto ao nível cultural e socioeconômico.

Ao contrário do relatado na literatura<sup>16</sup>, na análise do grupo composto por todos os pacientes, independentemente do diagnóstico clínico, foi detectada associação negativa entre a infecção pelo *H. pylori* e ter mais de três irmãos, o que, entretanto, desapareceu em todos os modelos logísticos.

Não houve maior prevalência da infecção nas crianças com DTAI, embora a média de idade dos pacientes fosse superior nesse grupo e esse seja um fator conhecido de risco para a infecção. Esses resultados diferem dos achados de Larizza *et al.* na Itália<sup>11</sup> que acusaram maior prevalência da infecção em crianças e adolescentes com DTAI. Vale ressaltar, entretanto, que essa associação se deu em um subgrupo de crianças com o genótipo HLA-DRB1\*301, evidenciando a

interação com fatores genéticos que não foram avaliados nesse estudo e que variam nas diferentes regiões do mundo e de acordo com as raças.

Por outro lado, no grupo de 357 crianças tchecas com até 10 anos de idade oriundas da população geral, Sterzl *et al.* não descreveram qualquer associação entre a infecção e os anticorpos antiTg ou ATPO, à semelhança deste estudo<sup>12</sup>.

Alguns pontos ainda merecem menção. O pequeno tamanho da amostra avaliada neste estudo pode não ter permitido que diferenças mais sutis fossem detectadas. Diferentemente dos dois trabalhos citados, na presente investigação foi usado um método diagnóstico muito sensível e específico<sup>17,18</sup>, que avalia a presença do microrganismo viável. A pesquisa de infecção nos outros estudos foi feita por sorologia, que tem baixa acurácia no diagnóstico da infecção pelo *H. pylori* em crianças com menos de 10 anos de idade<sup>19,20,21</sup>.

Nesta análise também foram levados em consideração fatores que são considerados de risco para a infecção e que podem interferir nos resultados, como o baixo nível socioeconômico e de escolaridade da mãe, alto número de pessoas residindo no domicílio, compartilhamento de quarto e cama e a idade, os quais, entretanto, não se mostraram associados.

Também não foi observada maior prevalência da infecção nos pacientes com DM1 se comparada com a prevalência em população de mesma região e com média de idade semelhante<sup>22,23</sup>, mesmo depois de correção para a idade e perfil socioeconômico. Esses resultados diferem de outros cuja prevalência da infecção por *H. pylori* foi maior em pacientes jovens com diabetes *mellitus* tipo 1 que na população geral<sup>24,25,26,27</sup>, mas estão de acordo com resultados de outros autores, que sugerem não haver a associação<sup>27,28</sup>.

A mais alta prevalência de infecção foi vista no grupo de crianças com hipotireoidismo congênito, com taxas muito semelhantes às verificadas em crianças da mesma região submetidas à endoscopia para esclarecimento de dor abdominal recorrente<sup>22</sup>. 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.

Esse achado pode ser explicado por alterações da resposta imunológica em pacientes com hipotireoidismo congênito, o que pode aumentar o risco de adquirir e manter a infecção pelo *H. pylori*. A alteração na resposta imunológica pode ser justificada, por exemplo, pelos resultados de estudo com cobaias carregando a mutação C.RF-*hyt*<sup>29</sup>. Nesse estudo descreve-se alteração no desenvolvimento do sistema imunológico em camundongos adultos jovens com hipotireoidismo congênito, representada por menor peso do timo e baço, menor porcentagem de timócitos expressando CD8 (CD8<sup>+</sup>), maior razão entre timócitos CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup> e maior porcentagem de esplenócitos CD4<sup>+</sup>.

Nas crianças e adolescentes avaliados com hipotireoidismo congênito e não infectados pela bactéria, também foram vistos níveis séricos mais elevados de T3L. Em análise linear multivariada evidenciou-se que a baixa idade e não estar infectado pela bactéria eram fatores de predição independentes. Isso não pode ser explicado pelo uso inadvertido de levotiroxina nas horas que precediam a colheita de sangue, já que os pacientes e responsáveis tinham sido orientados a administrar a medicação somente depois de colher o sangue e que o teste respiratório deveria ser precedido de seis horas de jejum, inclusive para as crianças mais jovens. Ressalta-se que, de acordo com o relato das mães no questionário preenchido antes da colheita, o tempo de jejum foi respeitado em todas as crianças.

Alguns autores têm demonstrado que a infecção pelo *H. pylori* influencia na resposta terapêutica à administração de levotiroxina. Estudo revelou que a necessidade diária de levotiroxina em pacientes com bócio multinodular era maior nos pacientes que também apresentavam gastrite associada à infecção por *H. pylori* e/ou com gastrite atrófica<sup>30</sup>. Encontraram-se também valores elevados de TSH, alteração revertida depois da erradicação da bactéria. Os autores especularam que condições que modificam o ambiente ácido do estômago (como infecção pelo *H. pylori* e uso de drogas que inibem a secreção ácida) seriam responsáveis pela diminuição da absorção da levotiroxina.

Essa hipótese é também defendida por Bugdaci *et al.*, que sugerem que, em pacientes hipotireoídeos, a gastrite causada pelo *H. pylori* poderia ser responsável por uma resposta inadequada ao tratamento – valores elevados de TSH e baixos de hormônios tireoidianos: tiroxina (T4) e triiodotironina (T3). E que a erradicação da bactéria nos casos em que antes eram necessárias altas doses

de levotiroxina levaria não só à redução da necessidade diária da medicação, como aumentaria o risco de tireotoxicose<sup>31</sup>.

Outra maneira de interpretar esses resultados seria considerar que os escores de T3L são menores nos indivíduos *H. pylori*-positivo, o que poderia ser explicado pela hipocloridria que ocorre na infância, variável em tempo e intensidade, no momento em que as crianças se tornam infectadas<sup>32,33</sup>. Na análise de todos os dados em conjunto, pode-se aventar a hipótese de que crianças com hipotireoidismo congênito são mais suscetíveis à infecção pelo *H. pylori* e, uma vez infectadas, têm mais dificuldade na absorção de levotiroxina.

Finalmente, acredita-se que dosagens isoladas de TSH, T4L ou T3L não são suficientes para determinar ou não a participação da infecção no funcionamento da glândula tireoide. Estudos de coorte para acompanhar a função tireoidiana em dosagens sanguíneas seriadas, bem como estudos avaliando o efeito da erradicação da bactéria nos parâmetros citados, são necessários para aumentar o conhecimento quanto à participação da infecção pelo *H. pylori* na função tireoidiana.

## CONCLUSÃO

Não foi observada 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 mais frequência de anticorpos antitireoidianos ou alteração na função tireoidiana. O grupo de pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 também não teve alta prevalência de infecção, nem esta pareceu se associar a hormônios tireoidianos ou com anticorpos antitireoidianos ATPO e TRAb. Devido à alta prevalência da infecção nos pacientes com HC, pode-se aventar a hipótese de que crianças com essa doença seriam mais suscetíveis à infecção pelo *H. pylori* e, uma vez infectadas, teriam mais dificuldade na absorção de levotiroxina.

Estudos de coorte para acompanhar a função tireoidiana em dosagens sanguíneas seriadas, bem como pesquisas avaliando o efeito da erradicação da bactéria são necessários para aumentar o conhecimento quanto à participação da infecção pelo *H. pylori* na função tireoidiana.

## REFERÊNCIAS

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984; 1:1311-5.
2. Roubaud BC, Franceschi F, Salles N, Gasbarrini A. Extragastric diseases and *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2013; 18 Suppl 1:44-51.
3. 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.
4. Anderson MS. Update in endocrine autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93:3663-70.
5. Prummel MF, Strieder T, Wiersinga WM. The environment and autoimmune thyroid diseases. *Eur J Endocrinol*. 2004; 150:605-18.
6. Sgarbi JA, Maciel RMB. Patogênese das doenças tireoidianas autoimunes. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009; 53(1):5-14.
7. 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*. 50(5):817-826, 1999.
8. 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.
9. Bassi V, Santinelli C, Iengo A, Romano C. Identification of a correlation between *Helicobacter pylori* infection and Graves' disease. *Helicobacter*. 2010 Dec; 15(6):558-62.
10. Bertalot G, Montresor G, Tampieri M, Spasiano A, Pedroni M, Milanesi B, *et al*. Decrease in thyroid autoantibodies after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Endocrinol*. 2004; 61:650-2.
11. 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; 91:176-9.
12. Sterzl I, Hrdá P, Matucha P, Cerovská J, Zamrazil V. Anti-*Helicobacter pylori*, anti-thyroid peroxidase, anti-thyroglobulin and anti-gastric parietal cells antibodies in Czech population. *Physiol Res*. 2008; 57(Suppl 1):135-141.

13. High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2004; 114(2 suppl 4th report):558.
14. 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; 13(3):219-24.
15. Escobar ML, Kawakami E. Evidence of mother-child transmission of *Helicobacter pylori* infection. *Arq Gastroenterol*. 2004; 41:239-44.
16. Sykora J, Siala K, Varvarovska J, Pazdiora P, Pomahacova R, Huml M. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic children: a prospective population-based study from the Czech Republic. Application of a monoclonal-based antigen-in-stool enzyme immunoassay. *Helicobacter*. 2009; 14(4):286-97.)
17. Queiroz DM, Saito M, Rocha GA, Rocha AMC, Melo FF, Checkley W *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; 51(11):3735-40.
18. 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: 3334-3335.
19. Bourke B, Jones NL, Sherman P, Fallone CA, Flook N, Smaill F, *et al.* Canadian *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.
20. 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; 47(2):130-5.
21. Oliveira AM, Rocha GA, Queiroz DM, Mendes EN, de Carvalho AS, Ferrari TC, *et al.* Evaluation of enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children from different age groups with and without duodenal ulcer. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999; 28:157-61.
22. 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.
23. Queiroz DM, *et al.* Iron status and *Helicobacter pylori* infection in symptomatic children: an international multicentered study. *PLoS ONE*, 2013; 4;8(7):e68833.

24. Luis DA, de la Calle H, Roy G, de Argila CM, Valdezate S, Canton R, *et al.* *Helicobacter pylori* infection and insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 1998; 39:143-146.
25. El-Eshmawy MM, El-Hawary AK, Abdel Gawad SS, El- Baiomy AA. *Helicobacter pylori* infection might be responsible for the interconnection between type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis. *Diabetol Metab Syndr.* 2011; 3:28.
26. Oldenburg B, Diepersloot RJA, Hoekstra JBL. High seroprevalence of *Helicobacter pylori* in diabetes mellitus patients. 1996; *Dig Dis Sci.* 41:458-461.
27. Candelli M, Rigante D, Marietti G, Nista EC, Crea F, Bartolozzi F, *et al.* *Helicobacter pylori*, gastrointestinal symptoms, and metabolic control in young type 1 diabetes mellitus patients. *Pediatrics.* 2003; 111(4 Pt 1):800-3.
28. Xia HHX, Talley NJ, Kam EP, Young LJ, Hammer J, Horowitz M. *Helicobacter pylori* infection is not associated with diabetes mellitus, nor with upper gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96:1039-1046.
29. 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)40-8.
30. 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; 354:1787-95.
31. 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; 16(2):124-30.
32. Sobala GM, Crabtree JE, Dixon MF, Schorah CJ, Taylor JD, Rathbone BJ, *et al.* Acute *Helicobacter pylori* infection: clinical features, local and systemic immune response, gastric mucosal histology, and gastric juice ascorbic acid concentrations. *Gut.* 1991; 32:1415-1418.
33. Harford 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; 47:467-472.

## 5 CONCLUSÃO

- a) Não foi observada maior prevalência de infecção por *H. pylori* nas crianças e adolescentes com DTAI (19,4%) em relação aos demais grupos estudados, nem em relação à população atendida pelo Hospital das Clínicas, previamente estudada.
- b) Não foi observada associação entre a infecção pela bactéria *H. pylori* e a presença de doença tireoidiana autoimune neste estudo, em particular no que diz respeito à função hormonal tireoidiana medida por TSH, T4L e T3L.
- c) Além disso, os pacientes com DTAI e *H. pylori*-positivo também não apresentaram mais altos índices dos anticorpos antitireoidianos investigados.
- d) Não foi observada, também, maior prevalência da infecção pelo *H. pylori* nos pacientes com DM1 (29,1%), nem esta pareceu estar associada à alteração dos hormônios tireoidianos ou dos anticorpos antitireoidianos ATPO e TRAb, nesses pacientes. Entretanto, os pacientes com DM1 infectados por *H. pylori* apresentaram mais frequentemente anticorpos anti-Tg positivos.
- e) O grupo de crianças e adolescentes com HC apresentou aspectos distintos do resto da população estudada. Pacientes com HC tiveram a prevalência mais alta da infecção pelo *H. pylori* entre os grupos estudados (34,9%), embora este achado não fosse o esperado, por se tratar do grupo mais jovem. Os pacientes com HC não infectados pela bactéria apresentaram níveis séricos mais elevados de T3L, especialmente aqueles de baixa idade.

## 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 TIREOIDEANA AUTO-IMUNE 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 auto-imunes 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 auto-imunes, da mesma forma que aqueles que já têm doença da glândula tireóide (seja auto-imune 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 patologias da tireóide e a infecção pelo *H. pylori* e se estas alterações estão presentes em você. Se você concordar em participar, serão realizados uma consulta médica e 3 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 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 estes 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 tireóide. Se alguma alteração for detectada serão tomadas medidas necessárias para o seu tratamento e controle. Se descobrirmos 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 nenhum problema.

#### 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 nenhum tipo de pressão para que isso ocorresse.

Por outro lado, estou ciente de que poderei impedir o prosseguimento da mesma, se tiver dúvidas sobre os esclarecimentos que me forem dados, sem prejuízo para o 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 :

Dra. Lara Vieira Marçal

Tel: (31) 88421117 – Disponível para ligações a cobrar

e-mail: laravieiramarc@gmail.com

Dra Ivani Novato Silva – (31) 34099773

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)

Avenida Antônio Carlos, 6627

Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005

Campus Pampulha – Belo Horizonte – MG

CEP: 31270-901 Fone: (31) 34094592

**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 TIREOIDEANA AUTO-IMUNE NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA."

**A) Informações aos pais ou responsáveis (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 auto-imunes 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 auto-imunes, da mesma forma que aqueles que já têm doença da glândula tireóide (seja auto-imune 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 patologias da tireóide e a infecção pelo *H. pylori* e se estas alterações estão presentes em seu filho(a). Se você concordar em participar, serão realizados uma consulta médica e 3 exames: 1) uma única coleta de sangue para a realização de alguns exames laboratoriais, como já é realizada para o controle de seu 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 estes 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 tireóide. Se alguma alteração for detectada serão tomadas medidas necessárias para o seu tratamento e controle. Se descobirmos nos exames que seu 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 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 nenhum tipo de pressão para que isso ocorresse.

Por outro lado, estou ciente de que poderei impedir o prosseguimento da mesma, se tiver dúvidas sobre os esclarecimentos que me forem dados, sem prejuízo para o acompanhamento do 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 :

Dra. Lara Vieira Marçal

Tel: (31) 88421117 – Disponível para ligações a cobrar

e-mail: laravieiramarc@gmail.com

Dra Ivani Novato Silva – (31) 34099773

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)

Avenida Antônio Carlos, 6627

Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005

Campus Pampulha – Belo Horizonte – MG CEP: 31270-901 Fone: (31) 34094592

**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 TIREOIDEANA AUTO-IMUNE NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA."

**A) Informações aos pacientes e aos pais ou responsáveis (pais de crianças de 7 a 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 auto-imunes 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 auto-imunes, da mesma forma que aqueles que já têm doença da glândula tireóide (seja auto-imune 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 patologias da tireóide e a infecção pelo *H. pylori* e se estas alterações estão presentes em seu filho(a). Se você concordar em participar, serão realizados uma consulta médica e 3 exames: 1) uma única coleta de sangue para a realização de alguns exames laboratoriais, como já é realizada para o controle de seu 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 estes 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 tireóide. Se alguma alteração for detectada serão tomadas medidas necessárias para o seu tratamento e controle. Se descobirmos nos exames que seu 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 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 nenhum tipo de pressão para que isso ocorresse.

Por outro lado, estou ciente de que poderei impedir o prosseguimento da mesma, se tiver dúvidas sobre os esclarecimentos que me forem dados, sem prejuízo para o acompanhamento do 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 :

Dra. Lara Vieira Marçal

Tel: (31) 88421117 – Disponível para ligações a cobrar

e-mail: laravieiramarc@gmail.com

Dra Ivani Novato Silva – (31) 34099773

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)

Avenida Antônio Carlos, 6627

Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005

Campus Pampulha – Belo Horizonte – MG

CEP: 31270-901

Fone: (31) 34094592

**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 TIREOIDEANA AUTO-IMUNE NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA."

**A) Informações aos pais ou responsáveis (adolescentes entre 13 e 17 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 auto-imunes 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 auto-imunes, da mesma forma que aqueles que já têm doença da glândula tireóide (seja auto-imune 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 patologias da tireóide e a infecção pelo *H. pylori* e se estas alterações estão presentes em seu filho(a). Se você concordar em participar, serão realizados uma consulta médica e 3 exames: 1) uma única coleta de sangue para a realização de alguns exames laboratoriais, como já é realizada para o controle de seu 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 estes 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 tireóide. Se alguma alteração for detectada serão tomadas medidas necessárias para o seu tratamento e controle. Se descobirmos nos exames que seu 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 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 nenhum tipo de pressão para que isso ocorresse.

Por outro lado, estou ciente de que poderei impedir o prosseguimento da mesma, se tiver dúvidas sobre os esclarecimentos que me forem dados, sem prejuízo para o acompanhamento do 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 :

Dra. Lara Vieira Marçal

Tel: (31) 88421117 – Disponível para ligações a cobrar

e-mail: laravieiramarc@gmail.com

Dra Ivani Novato Silva – (31) 34099773

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)

Avenida Antônio Carlos, 6627

Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005

Campus Pampulha – Belo Horizonte – MG

CEP: 31270-901

Fone: (31) 34094592

**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 TIREOIDEANA AUTO-IMUNE NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA."

**A) Informações aos pacientes sem doença tireoideana auto-imune (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 auto-imunes 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 auto-imunes, da mesma forma que aqueles que já têm doença da glândula tireóide (seja auto-imune 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 patologias da tireóide e a infecção pelo *H. pylori* e se estas alterações estão presentes em você. É importante que sejam realizadas avaliações clínicas e laboratoriais de pessoas que não têm doença tireoidiana auto-imune, para comparação com os pacientes que têm doença tireoidiana auto-imune, com o objetivo de esclarecer se as alterações encontradas estão associadas com a doença. Se você concordar em participar, serão realizados uma consulta médica e 3 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 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 estes 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 tireóide. Se alguma alteração for detectada serão tomadas medidas necessárias para o seu tratamento e controle. Se descobrirmos 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 nenhum problema.

**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 nenhum tipo de pressão para que isso ocorresse.

Por outro lado, estou ciente de que poderei impedir o prosseguimento da mesma, se tiver dúvidas sobre os esclarecimentos que me forem dados, sem prejuízo para o 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 :

Dra. Lara Vieira Marçal

Tel: (31) 88421117 – Disponível para ligações a cobrar

e-mail: laravieiramarc@gmail.com

Dra Ivani Novato Silva – (31) 34099773

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)

Avenida Antônio Carlos, 6627

Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005

Campus Pampulha – Belo Horizonte – MG

CEP: 31270-901

Fone: (31) 34094592

**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 TIREOIDEANA AUTO-IMUNE NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA."

**A) Informações aos pais ou responsáveis dos pacientes sem doença tireoideana auto-imune. (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 auto-imunes 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 auto-imunes, da mesma forma que aqueles que já têm doença da glândula tireóide (seja auto-imune 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 patologias da tireóide e a infecção pelo *H. pylori* e se estas alterações estão presentes em seu filho(a). É importante que sejam realizadas avaliações clínicas e laboratoriais de pessoas que não têm doença tireoidiana auto-imune, para comparação com os pacientes que tem doença tireoidiana auto-imune, com o objetivo de esclarecer se as alterações encontradas estão associadas com a doença. Se você concordar em participar, serão realizados uma consulta médica e 3 exames: 1) uma única coleta de sangue para a realização de alguns exames laboratoriais, como já é realizada para o controle de seu 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 estes 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 tireóide. Se alguma alteração for detectada serão tomadas medidas necessárias para o seu tratamento e controle. Se descobirmos nos exames que seu 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 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 nenhum tipo de pressão para que isso ocorresse.

Por outro lado, estou ciente de que poderei impedir o prosseguimento da mesma, se tiver dúvidas sobre os esclarecimentos que me forem dados, sem prejuízo para o acompanhamento do 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 :

Dra. Lara Vieira Marçal

e-mail: [laravieiramarcal@gmail.com](mailto:laravieiramarcal@gmail.com)

Tel: (31) 88421117 – Disponível para ligações a cobrar

Dra Ivani Novato Silva – (31) 34099773

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)

Avenida Antônio Carlos, 6627

Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005

Campus Pampulha – Belo Horizonte – MG - CEP: 31270-901 Fone: (31) 34994592

**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 TIREOIDEANA AUTO-IMUNE NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA."

**A) Informações aos pacientes e aos pais ou responsáveis dos pacientes sem doença tireoideana auto-imune (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 auto-ímmunes 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 auto-ímmunes, da mesma forma que aqueles que já têm doença da glândula tireóide (seja auto-imune 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 patologias da tireóide e a infecção pelo *H. pylori* e se estas alterações estão presentes em seu filho(a). É importante que sejam realizadas avaliações clínicas e laboratoriais de pessoas que não têm doença tireoidiana auto-imune, para comparação com os pacientes que tem doença tireoidiana auto-imune, com o objetivo de esclarecer se as alterações encontradas estão associadas com a doença. Se você concordar em participar, serão realizados uma consulta médica e 3 exames: 1) uma única coleta de sangue para a realização de alguns exames laboratoriais, como já é realizada para o controle de seu 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 estes 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 tireóide. Se alguma alteração for detectada serão tomadas medidas necessárias ao seu tratamento e controle. Se descobirmos nos exames que seu 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 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 nenhum tipo de pressão para que isso ocorresse.

Por outro lado, estou ciente de que poderei impedir o prosseguimento da mesma, se tiver dúvidas sobre os esclarecimentos que me forem dados, sem prejuízo para o acompanhamento do 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 :

Dra. Lara Vieira Marçal

e-mail: [laravieiramarc@gmail.com](mailto:laravieiramarc@gmail.com)

Tel: (31) 88421117 – Disponível para ligações a cobrar

Dra Ivani Novato Silva – (31) 34099773

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)

Avenida Antônio Carlos, 6627

Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005

Campus Pampulha – Belo Horizonte – MG - CEP: 31270-901 Fone: (31) 34994592

**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 TIREOIDEANA AUTO-IMUNE NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA."

**A) Informações aos pais ou responsáveis dos pacientes sem doença tireoideana auto-imune (adolescentes entre 13 e 17 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 auto-imunes 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 auto-imunes, da mesma forma que aqueles que já têm doença da glândula tireóide (seja auto-imune 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 patologias da tireóide e a infecção pelo *H. pylori* e se estas alterações estão presentes em seu filho(a). É importante que sejam realizadas avaliações clínicas e laboratoriais de pessoas que não têm doença tireoideana auto-imune, para comparação com os pacientes que tem doença tireoideana auto-imune, com o objetivo de esclarecer se as alterações encontradas estão associadas com a doença. Se você concordar em participar, serão realizados uma consulta médica e 3 exames: 1) uma única coleta de sangue para a realização de alguns exames laboratoriais, como já é realizada para o controle de seu 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 estes 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 tireóide. Se alguma alteração for detectada serão tomadas medidas necessárias para o seu tratamento e controle. Se descobirmos nos exames que seu 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 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 nenhum tipo de pressão para que isso ocorresse.

Por outro lado, estou ciente de que poderei impedir o prosseguimento da mesma, se tiver dúvidas sobre os esclarecimentos que me forem dados, sem prejuízo para o acompanhamento do 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 :

Dra. Lara Vieira Marçal

e-mail: [laravieiramarc@gmail.com](mailto:laravieiramarc@gmail.com)

Tel: (31) 88421117 – Disponível para ligações a cobrar

Dra Ivani Novato Silva – (31) 34099773

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)

Avenida Antônio Carlos, 6627

Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005

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

Fone: (31) 34994592

## Apêndice B – Questionário

1

Preceptor: \_\_\_\_\_ tempo de jejum: \_\_\_\_\_ usuário: \_\_\_\_\_ senha: \_\_\_\_\_

**ANEXO II: PROTOCOLO PARA ESTUDO DA RELAÇÃO ENTRE A INFECÇÃO POR *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. &lt; 1SM 2. 1SM 3. &gt;1SM- &lt;3SM R\$ \_\_\_\_\_ (\_\_\_\_)

4. 3SM 5. &gt;3SM 6. Sem informação

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 (\_\_\_\_)

1

## 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 I 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 I 1. Sim 2. Não ( )
- Outras patologias auto imunes 1. Sim 2. Não ( )
- Tipo de patologia auto imune (doença celíaca, 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 ( <sup>13</sup> 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: \_\_\_\_\_

**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: Nº 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)

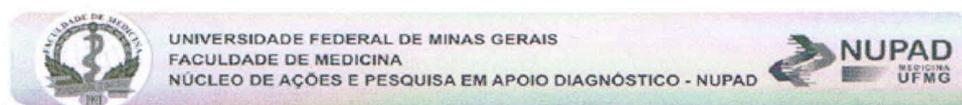
Reportando-nos ao projeto de pesquisa acima referenciado, considerando sua concordância com o parecer da Comissão de Avaliação Econômico-financeira de Projetos de Pesquisa do HC e a aprovação pelo COEP/UFMG em 28/11/2012, esta Diretoria aprova seu desenvolvimento no âmbito institucional. Solicitamos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

Atenciosamente,

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

A S<sup>ra</sup>.  
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