

Aspectos epidemiológicos do *Helicobacter pylori* na infância e adolescência

Epidemiological aspects of *Helicobacter pylori* infection in childhood and adolescence

Marcia S Kodaira, Ana Maria de Ulhôa Escobar, Sandra Grisi

Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil

Descritores

Helicobacter pylori. Infecções por helicobacter, epidemiologia. Prevalência. Fatores de risco. Fatores socioeconômicos. Criança. Adolescência.

Keywords

Helicobacter pylori. *Helicobacter infections*, epidemiology. Prevalence. Risk factors. Socioeconomic factors. Child. Adolescence.

Resumo

Realizou-se revisão da epidemiologia da infecção pelo *Helicobacter pylori*, com o objetivo de analisar sua importância na infância e adolescência no que se refere à incidência, à prevalência, às vias de transmissão e aos fatores de risco. Para tanto, realizou-se uma pesquisa nas bases de dados Lilacs (OPS/Bireme) e Medline (National Library of Medicine) e no banco de teses da Universidade de São Paulo dos anos de 1983 a 1999. A análise da literatura levou à conclusão de que a infecção pelo *Helicobacter pylori* é adquirida principalmente durante a infância, apresenta aumento da prevalência com a idade, os principais fatores de riscos estão relacionados ao baixo nível socioeconômico e o mecanismo de transmissão permanece desconhecido.

Abstract

The scope of the review is to study the epidemiological aspects of *Helicobacter pylori* infection and its importance during childhood and adolescence, focusing on incidence, prevalence, transmission and risk factors. The study's references included the following databases: LILACS (PAHO/Bireme), MEDLINE, the US's National Library of Medicine and the thesis developed at University of São Paulo for the period 1983 to 1999. It was noted that *Helicobacter pylori* infection is mainly acquired during childhood, age-related prevalence, main risk factors are associated to low socioeconomic status, and its transmission mechanism remains unclear.

INTRODUÇÃO

Até pouco mais de uma década, a patogênese da gastrite, úlcera gástrica, duodenite e úlcera duodenal era atribuída basicamente ao desequilíbrio entre mecanismos de defesa do hospedeiro e secreção ácida.^{97,140}

No início dos anos 80, Marshall & Warren isolaram, pela primeira vez, o *Helicobacter pylori* na mucosa gástrica de um paciente com gastrite crônica. Esse fato desencadeou profundas alterações em muitos princípios básicos da gastroenterologia.^{84,139}

O *H. pylori* é uma bactéria Gram negativa de forma espiralada, com distribuição universal, sendo considerado a causa de infecção crônica mais freqüente em humanos. Estima-se que cerca de 60% da população global estejam acometidos por esse microorganismo.^{16,17}

A infecção pelo *H. pylori* provoca grande desconforto em milhares de pessoas e leva à morte pelo menos 1 milhão de indivíduos anualmente, dada sua abrangência. Esses fatos têm sido subestimados pelas autoridades de saúde pública e por especialistas em doenças infecciosas.^{128,129}

Correspondência para/Correspondence to:

Marcia S. Kodaira
Rua Bela Cintra, 1744, apto. 112, Cerqueira César
01415-001 São Paulo, SP, Brasil
E-mail: marciaskodaira@uol.com.br

Parte da dissertação de mestrado apresentada ao Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2000.
Edição subvencionada pela Fapesp (Processo nº 01/01661-3)
Recebido em 25/6/2001. Reformulado em 1/12/2001. Aprovado em 4/2/2002.

A infecção pelo *H. pylori* é considerada a principal causa de gastrite crônica ativa.^{4,60} Adicionalmente, estudos sugerem que esse agente desempenha importante papel na gênese da úlcera péptica.¹⁰⁹ Após a constatação de que a erradicação do *H. pylori* acarreta a cicatrização da doença ulcerativa péptica, estabeleceu-se (em 1987) que todos os pacientes com doença ulcerativa péptica relacionada ao *H. pylori* deveriam receber tratamento específico para o agente. Atualmente, esse é o único consenso a que se chegou quanto ao tratamento da infecção pelo *H. pylori*.

Várias evidências apontam para possível papel do *H. pylori* na patogênese do adenocarcinoma gástrico. Em 1994, a bactéria foi classificada como carcinógeno do tipo 1 para câncer de estômago pelo International Agency for Research on Cancer (órgão subordinado à Organização Mundial da Saúde).

O câncer gástrico é a segunda causa de morte no mundo, com incidência de 800.000 casos por ano. Eslick et al³³ (1999), em metanálise envolvendo 42 estudos, determinaram que a infecção pelo *H. pylori* está associada a um risco duas vezes maior para o desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico. Acredita-se que mais de um terço dos carcinomas gástricos seja atribuído à infecção pelo *H. pylori*.^{26,33,73,100}

Outras afecções associadas à infecção pelo *H. pylori* são linfoma de tecido linfóide associado à mucosa gástrica – MALToma,¹⁰⁵ dispepsia não-ulcerativa,^{10,12} doenças coronarianas e cardiovasculares,^{90,108,98,107} urticária idiopática crônica,^{29,110,129} doenças auto-imunes (púrpura de Henoch-Shönlein,^{77,111} trombocitopenia auto-imune,⁴³ síndrome de Sjögren³⁷) e enxaqueca.⁴²

Estudos sugerem que existe aumento na incidência de refluxo gastroesofágico (RGE) após erradicação do *H. pylori* da mucosa gástrica. Especula-se que a infecção gástrica pelo *H. pylori* pode exercer algum efeito “protetor” contra o desenvolvimento de esofagite e esôfago de Barrett (lesões reconhecidas como pré-cancerígenas), porém não está estabelecida a associação do RGE após a erradicação do *H. pylori* e o aumento da incidência do adenocarcinoma de esôfago.

Em crianças, o *H. pylori* também está relacionado à dor abdominal recorrente,¹⁰² à diarreia crônica¹²⁸ e à baixa estatura.^{106,107} A real importância desse agente nessa faixa etária, porém, é assunto que gera muita polêmica.

Admite-se que a infecção pelo *H. pylori* seja adquirida principalmente na infância e, a menos que tratada, pode permanecer por décadas e provavelmente por toda a vida do indivíduo. Esses dados são de

altíssima relevância, pois estudos demonstram que o tempo de duração da infecção está diretamente relacionado ao desenvolvimento de patologias associadas, particularmente a doença ulcerativa péptica e o carcinoma gástrico.^{2,15,23,31,39,47,68,75,99,104}

Em relação à epidemiologia da infecção pelo *H. pylori*, vários conceitos estão bem estabelecidos, porém outros permanecem completamente obscuros, principalmente os relacionados à via de transmissão da bactéria. Esse fato acarreta extrema dificuldade na elaboração de normas para a prevenção da doença.

Atualmente, o grande desafio dos pesquisadores é o melhor entendimento da epidemiologia do *H. pylori*, o que permitirá o desenvolvimento de medidas que deverão alterar significativamente o perfil epidemiológico da infecção e o das doenças nos adultos a ela relacionadas. Assim, realizou-se o presente trabalho com o objetivo de revisar a epidemiologia da infecção pelo *H. pylori*, no período de 1983 a 1999, enfatizando sua importância na infância e adolescência. Foi realizada pesquisa nas fontes de dados bibliográficos Lilacs (OPS/Bireme) e Medline (National Library of Medicine) e no banco de dados da USP (Universidade de São Paulo).

PREVALÊNCIA

Prevalência do *H. pylori* relacionada à distribuição geográfica

A infecção pelo *H. pylori* apresenta distribuição universal. A variação na taxa de prevalência da bactéria quanto à distribuição geográfica é fato bem definido na epidemiologia do agente. Observa-se que a infecção é significativamente menos prevalente nos países industrializados, em todas as faixas etárias, como demonstrado nas Tabelas 1, 2, 3 e 4.

No Brasil, todos os estudos relacionados à prevalência do *H. pylori* foram desenvolvidos na região Sudeste do País, não caracterizando, portanto, amostra representativa da população brasileira. Novos estudos epidemiológicos devem ser desenvolvidos em diferentes regiões, a fim de se obter o real perfil da prevalência do agente na população brasileira.

Prevalência relacionada à idade

A curva de prevalência da infecção pelo *H. pylori* em relação à idade, em geral, demonstra um perfil muito característico, independente de fatores socioeconômicos, culturais, do sexo e da etnia.

Observa-se que, na infância, ocorre rápido aumento da taxa de prevalência da infecção, particularmente

Tabela 1 - Prevalência da infecção pelo *Helicobacter pylori* em crianças e adolescentes assintomáticos de países em desenvolvimento.

País	Autor/data	Idade amostra (anos)	Tamanho da amostra (N)	Prevalência de HP+ diagnóstico (%)	Método	
África	Costa do Marfim	Mégraud ⁸⁹ (1989)	0-9	116	55	ELISA
			10-19	100	75	
	Nigéria	Holcombe ⁵⁴ (1992)	5-9 10-19	17 39	82 92	ELISA
Ásia	Arábia Saudita	Al-Moagel ² (1990)	0-10 11-20	66 137	40 50	ELISA
		Coréia do Sul	Malaty ⁸² (1994)	1-19	225	
América	Brasil	Oliveira ¹⁰³ (1994)	0-2	67	16	Imuno fluorescência indireta
			3-5	60	37	
			6-8	44	39	
			8-11	43	49	
			12-14	21	43	
			15-18	14	64	
	Brasil	Rocha ¹¹⁴ (1994)	6-18	97	43	Imuno fluorescência indireta
	Chile	Hopkins ⁵⁶ (1993)	6-18	64	72	ELISA
			2-9	685	68	
	Colômbia	Goodman ⁴⁷ (1996)	2-9	57	54	Teste respiratório*
2-9			684	69		
Peru	Klein ⁶⁵ (1991)	0-12	407	48	Teste respiratório*	

*Teste respiratório com carbono-uréia marcado

Tabela 2 - Prevalência da infecção pelo *Helicobacter pylori* em crianças e adolescentes assintomáticos de países desenvolvidos.

País	Autor/data	Idade (anos)	Tamanho da amostra (N)	Prevalência de HP+ (%)	Método diagnóstico
Alemanha	Rothenbacher ¹¹⁸ (1998)	5-8	945	13	Teste respiratório*
Alemanha	Rothenbacher ¹¹⁹ (1999)	5-8	1.221	11	Teste respiratório*
Bélgica	Blecker ¹² (1993)	0-17	512	4	ELISA
Finlândia	Ashorn ⁵ (1995)	3-18	461	10	ELISA
Holanda	Roosendaal ¹¹⁶ (1997)	6-8	80	9	ELISA
		12-15	80	11	
Irlanda	McCallion ⁸⁸ (1996)	3-15	367	32	ELISA

*Teste respiratório com carbono-uréia marcado

Tabela 3 - Prevalência da infecção pelo *Helicobacter pylori* em adultos assintomáticos de países desenvolvidos.

País	Autor/data	Tamanho da amostra N	Prevalência de HP+ %	Método diagnóstico
Canadá	Sander ¹²¹ (1994)	314	55	ELISA
Dinamarca	Rosenstock ¹¹⁷ (1994)	3.608	44	ELISA
EUA.	Graham ⁴⁹ (1991)	485	52	ELISA + Teste respiratório*
Inglaterra	Whitake ¹⁴⁴ (1993)	985	41	ELISA
Inglaterra	Webb ¹⁴¹ (1994)	471	37	ELISA
Itália	Vaira D ¹³³ (1994)	1.010	42	ELISA
Finlândia	Kosunen ⁶⁵ (1989)	500	36	ELISA
Japão	Kikuchi ⁶¹ (1998)	4.361	30	ELISA
Noruega	Loffeld ⁷⁴ (1990)	401	35	ELISA

*Teste respiratório com carbono-uréia marcado

nos cinco primeiros anos de vida. A partir dos 15 anos de idade, aproximadamente, o aumento da prevalência passa a ser lento e constante. Em indivíduos com idade superior a 60 anos, a curva de prevalência atinge um patamar ou entra em leve declínio.

O declínio na curva de prevalência do *H. pylori* em idosos pode ser explicado pela história natural da gastrite causada pelo agente, que tende a evoluir com atrofia da mucosa gástrica. Dessa forma, o *H. pylori* perde seu nicho ecológico no estômago.

O perfil da curva de prevalência da infecção pelo

H. pylori em relação à idade se mantém constante independentemente do grau de desenvolvimento do país.^{3,9,94,104,116} Entretanto, nos países em desenvolvimento, a prevalência da infecção é mais alta em todas as faixas etárias. Essa diferença é mais acentuada na infância, como pode ser observada nas Figuras 1 e 2.

Perda da soropositividade em lactentes

Estudos sugerem que a prevalência da infecção pelo *H. pylori* em lactentes não segue uma progressão contínua em relação à idade. Anticorpos anti-*H. pylori* maternos podem ser detectados no sangue de cordão

Tabela 4 - Prevalência da infecção pelo *Helicobacter pylori* em adultos assintomáticos de países em desenvolvimento.

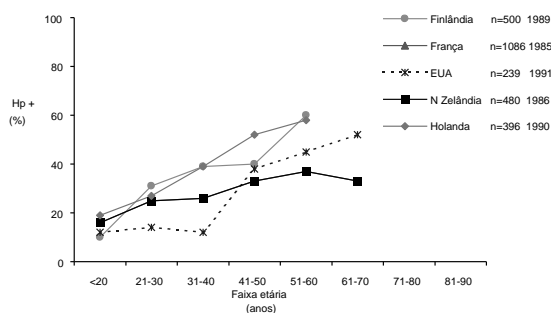
País	Autor/data	Tamanho da amostra N	Prevalência de HP+ %	Método diagnóstico	
África	Argélia	Mégraud ⁸⁹ (1989)	176	88	ELISA
	Nigéria	Holcombe ⁵⁴ (1992)	212	84	ELISA
	Zaire	Glupczynki ⁴⁶ (1989)	98	81	Teste respiratório
Ásia	Arábia Saudita	Al-Moagel ² (1990)	354	77	ELISA
	China	Forman ³⁹ (1990)	1 882	60	ELISA
	Índia	Graham ⁵⁰ (1991)	170	84	ELISA
	Tailândia	Perez-Perez ¹⁰⁸ (1990)	110	79	ELISA
	Vietnã	Mégraud ⁸⁹ (1989)	261	75	ELISA
América do Sul	Brasil	Rocha ¹¹² (1992)	380	62	Imuno fluorescência Indireta
	Brasil	Rocha ¹¹³ (1994)	88	90	ELISA
Europa			120	66	
	Estônia	Maaroos ⁷⁶ (1995)	1 467	87	ELISA
	Polônia	Matysia-Bubnik ⁸⁷ (1996)	656	87	ELISA

umbilical e em recém-nascidos e lactentes até aproximadamente o terceiro mês de vida, em especial no primeiro mês de idade.¹⁴

Klein et al,⁶⁵ no Peru, acompanharam soroprevalência da infecção pelo *H. pylori* em 105 crianças, desde a gestação até 2,5 anos, e obtiveram taxa de prevalência da infecção pelo *H. pylori* de 71,4%, 47,9% e 51,7% nas idades de 6, 18 e 30 meses, respectivamente. Observa-se uma significativa diminuição da soropositividade aos 18 meses de idade.

Sarker et al,¹²² em Bangladesh, avaliaram a prevalência do *H. pylori* em 469 crianças com idade entre 1 mês e 99 meses, por meio de sorologia e teste respiratório com C¹³-uréia, e igualmente observaram uma nítida queda da prevalência entre 10 e 15 meses de idade, voltando a aumentar em seguida.

Estudos semelhantes em lactentes desenvolvidos no Japão, na Suécia e na Finlândia registraram o mesmo fenômeno.^{5,52,86}



Fonte: Mégraud et al⁸⁹ (1989); Morris et al⁹⁵ (1986); Dwyer et al¹²² (1988); Kosunen et al⁶⁶ (1989); Loffeld et al⁷⁴ (1990); Graham et al⁴⁹ (1991).

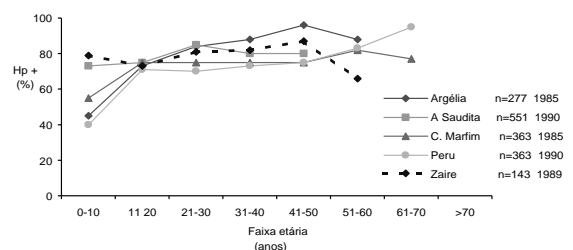
Figura 1 – Soroprevalência da infecção pelo *H. pylori* de acordo com a faixa etária em países desenvolvidos.

A causa desse fato é desconhecida. Uma das hipóteses é que a infecção inicial se estabeleça menos intensamente na mucosa gástrica de crianças jovens, permitindo sua eliminação por mecanismo de defesa possivelmente inexistente nos adultos. Não se pode afirmar, entretanto, que a negatização do resultado reflita a cura da doença, pois é possível que represente apenas período de menor atividade da infecção.

INCIDÊNCIA

Em razão da impossibilidade de se detectar o início da infecção pelo *H. pylori*, sua incidência geralmente é determinada de forma indireta, com base nos dados da prevalência.

Nos países industrializados, a taxa de incidência da infecção pelo *H. pylori* (percentagem de crianças susceptíveis ao ano) em crianças é de 1,9% nos EUA, de 1,1% no Japão, de 2,7% na Inglaterra e de 0,3% na Finlândia. Em países em desenvolvimento como a Tailândia, a taxa de incidência é significativamente maior, atingindo índices de até 5% ao ano.^{5,7,69,83,108}



Fonte: Mégraud et al⁸⁹ (1989); Glupczynski et al⁴⁶ (1989); Al-Moagel et al² (1990); The Gastrointestinal Physiology Working Group¹³¹ (1990).

Figura 2 – Soroprevalência da infecção pelo *H. pylori* de acordo com a faixa etária em países em desenvolvimento.

No Brasil, Rocha et al¹¹⁴ registraram a incidência de 4% ao ano em crianças de Belo Horizonte.

Em adultos de países industrializados, a incidência extrapolada é de 0,1% a 1% das pessoas susceptíveis ao ano, índices semelhantes aos encontrados nos países em desenvolvimento.^{1,94,108}

TAXA DE REINFECÇÃO

A erradicação da infecção pelo *H. pylori* é avaliada por cultura e histopatologia de material obtido por biópsia endoscópica de região antral da mucosa gástrica, quatro semanas após o término da antibioticoterapia.¹³⁴

Mesmo após erradicação bem-sucedida, pode ocorrer a reinfecção, pois a resposta imunológica gerada durante a infecção por *H. pylori*, apesar de intensa, não protege contra infecções subseqüentes. Estudos clínicos e moleculares, porém, indicam que a recrudescência da infecção e a transmissão iatrogênica são responsáveis por grande parte dos casos de soroconversão pós-tratamento, particularmente quando ocorre nos primeiros 12 meses após a erradicação do agente.^{19,24,45,125,134,145}

Nos países em desenvolvimento, a reinfecção pós-sucesso terapêutico é freqüente (aproximadamente 50% dos casos), atingindo índices de até 100% dos casos ao ano, como se pode observar no Peru.¹²⁰ Entretanto, nos países industrializados, a taxa de reinfecção varia entre 0,6% a 4,7% ao ano.

No Brasil, a taxa de reinfecção é de aproximadamente 13,5% ao ano, fato que provavelmente superestima a real incidência da doença.

TRANSMISSÃO

Dose infectante

A dose infectante para aquisição natural da doença é desconhecida. Marshall et al,⁸⁵ em 1985, na Austrália, descreveram a infecção após ingestão voluntária de caldo de cultura pura contendo dez⁹ organismos. O segundo relato de ingestão voluntária com sucesso foi descrito por Morris & Nicholson⁹⁶ em 1987, empregando dose de 3x10⁵ organismos. Esta é a dose infectante mínima relatada até hoje em adultos.

A ocorrência de infecção pelo *H. pylori* pós-procedimento endoscópico sugere que uma dose do agente muito menor do que a descrita por Morris et al⁹⁵ pode ser capaz de estabelecer a infecção.

Reservatório animal

O ser humano é praticamente o único reservatório natural do *H. pylori*.^{40,92,93} Entretanto, recentes estudos demonstram colonização da bactéria em gatos domésticos, sugerindo que os mesmos possam servir como reservatórios e vetores para o agente.⁵³

Formas de transmissão

O mecanismo exato da transmissão do *H. pylori* é desconhecido; o único fato universalmente aceito é que a bactéria só consegue alcançar a mucosa gástrica pela boca, pois trata-se de microorganismo não-invasivo.

O organismo é frágil em condições laboratoriais, sugerindo limitada viabilidade fora do hospedeiro.

As altas taxas de prevalência em indivíduos que vivem em condições de aglomeração humana sugerem que a transmissão pessoa-pessoa seja um mecanismo importante na transmissão do agente.¹¹⁸ Entretanto, ainda não é possível determinar se a principal via de transmissão é oral-oral ou fecal-oral. É provável que ambas atuem simultaneamente em níveis populacionais.

Transmissão por via oral-oral

O *H. pylori* pode ser detectado na cavidade oral por meio de cultura ou PCR de materiais, como saliva e placa dentária. Em pacientes infectados sintomáticos, o isolamento da bactéria varia de 0% a 100%. Observa-se a mesma discrepância nos resultados obtidos por PCR. Não está estabelecido se a diferença entre os relatos é devida à população examinada, aos métodos de coleta de material e/ou a técnicas laboratoriais.^{15,67,70,127}

A cavidade oral tem sido proposta como reservatório da infecção e reinfecção pelo *H. pylori*, pois a regurgitação do suco gástrico pode contaminar a boca, predispondo a colonização por essa bactéria por tempo não determinado. Além disso, observa-se que o tratamento da infecção por *H. pylori* por via sistêmica não erradica o agente em placa dentária, permitido que a boca atue como reservatório permanente da bactéria.²⁸

Na literatura, vários estudos sugerem importante participação da via oral-oral na transmissão do *H. pylori*. Goodmam et al,⁴⁷ na Colômbia, detectaram maior freqüência da infecção entre indivíduos que bebem em copos previamente utilizados por outras pessoas e não lavados. Mecanismos de transmissão similares ocorrem na China, onde as pessoas têm o hábito de se alimentar no mesmo recipiente, favorecendo a transmissão do *H. pylori* por talheres

(*chopsticks*) contaminados, e na Gâmbia, onde as famílias também fazem suas refeições usando tigelas comuns, alimentando-se com as próprias mãos.

Em Burkina Faso, na África, Albenque et al¹ observaram que a pré-mastigação, realizada pelas mães, dos alimentos oferecidos aos filhos foi importante fator de risco para infecção pelo *H. pylori*. Os mesmos autores mencionam também que o fato de as mães assopram o alimento antes de oferecê-lo aos filhos também representa papel significativo na transmissão do *H. pylori* para as crianças.

Em Bangladesh, Clemens et al¹⁸ observaram maior incidência da infecção pelo *H. pylori* em crianças hindus em relação às muçulmanas. Os autores admitem que esse fato possa ocorrer devido ao hábito de as mães cobrirem os mamilos com saliva antes do ato da amamentação.

Hipoteticamente, o *H. pylori* também pode ser transmitido por via oral-oral entre marido e mulher por meio da saliva contaminada por suco gástrico.

Schütze et al¹²⁶ descreveram casos de pacientes reinfetados com cepas idênticas às de suas esposas assintomáticas, sugerindo que infecção e reinfecção podem acontecer por disseminação pessoa-pessoa.

O *H. pylori* apresenta alto grau de diversidade genotípica, e a maioria dos indivíduos praticamente carrega cepas com padrão único. A concordância de tipos moleculares encontrados entre membros da mesma família indica que a transmissão ocorre frequentemente entre esses indivíduos. No entanto, não se pode descartar a possibilidade de esses elementos terem adquirido a doença por exposição à fonte comum de infecção.^{8,44,101}

Transmissão por via fecal-oral

A curva de prevalência da hepatite A relacionada à idade é considerada marcador para transmissão de agentes infecciosos por contaminação fecal-oral.¹⁰⁸ Existe um paralelismo muito grande entre os perfis das curvas do *H. pylori* e da hepatite A na maioria das populações estudadas, particularmente nas dos países em desenvolvimento.

Thomas et al,¹³² em Gâmbia, relataram o isolamento do *H. pylori* em fezes de nove das 23 crianças (39%) com idade entre três e 27 meses; esses resultados foram contestados na época, pois se acreditava que parte das crianças poderia apresentar diarreia e/ou acloridria, aspectos que, apesar de relevantes, não foram avaliados no estudo.⁷²

Após estudos de Thomas et al,¹³² outros autores conseguiram isolar o agente em fezes de pacientes que não apresentavam acloridria ou diarreia. Kelly et al,⁶¹ na Inglaterra, cultivaram o *H. pylori* nas fezes de 12 (48%) dos 25 indivíduos colonizados. A alta taxa de sucesso em relação aos estudos anteriores foi atribuída ao método empregado. Os autores utilizaram o sobrenadante obtido após centrifugação das fezes, em vez de cultura de todo o material fecal.

Apesar da constatação de que o *H. pylori* pode ser eliminado pelas fezes, não se conhece o mecanismo exato de transmissão do agente por essa via, assim como a real importância epidemiológica desse processo.

Em relação à transmissão por via fecal-oral em nível populacional, a disseminação de doenças infecciosas pela água baseia-se em sua contaminação por fezes.

Westblom et al¹⁴³ detectaram presença de *H. pylori* por PCR em água de esgoto tratada, na cidade de Lima, Peru. E mais: Hulter et al,⁵⁷ em estudo realizado na mesma cidade, e Goodman et al,⁴⁷ em Aldena, Colômbia, identificaram, por meio de PCR, o *H. pylori* na água consumida para beber.

Sasaki et al¹²³ constataram a presença de *H. pylori* por PCR em vários elementos presentes na natureza (água potável, de rio e de lago, terra do solo, moscas e estrume de vaca), em uma região do Japão onde a incidência da infecção pelo *H. pylori* é elevada.

Apesar das evidências, ainda se faz necessário provar a viabilidade desse organismo na natureza.^{128,142}

Estudo epidemiológico realizado por Klein et al,^{63,64} em Lima, verificou que crianças que consomem água fornecida por rede municipal apresentam risco três vezes maior de contrair a infecção pelo *H. pylori* que aquelas cujas residências são supridas por fonte de água da comunidade. Observou-se também que crianças de família de alto poder aquisitivo que consomem água da rede pública apresentam 12 vezes mais infecção que as de igual poder aquisitivo que utilizam água de outra fonte para o consumo. O estudo indica que, nessa cidade, a procedência da água está relacionada à infecção pelo *H. pylori* em crianças, independentemente de fatores socioeconômicos, representando um importante veículo para infecção pelo *H. pylori*.

Hopkins et al,⁴¹ no Chile, e Goodman et al,⁴⁶ na Colômbia, demonstraram maior soropositividade pelo *H. pylori* nos indivíduos que consumiam vegetais crus. Esses alimentos são potenciais veículos de transmissão, pois podem ser contaminados pela água durante a irrigação ou durante a lavagem para o consumo.

Transmissão iatrogênica ou gastro-gástrica

Apesar de o isolamento do *H. pylori* no suco gástrico de pacientes infectados variar de 0% a 58% das amostras estudadas, esse material é rico em *H. pylori* (19⁵ bactérias/ml), podendo servir como fonte de infecção, particularmente durante os procedimentos diagnósticos realizados por via endoscópica.¹³⁶

Instrumentos utilizados durante biópsia por via endoscópica freqüentemente continuam contaminados pelo *H. pylori*, mesmo após desinfecção com álcool ou glutaraldeído a 2%.^{35,71,115}

Langenberg et al⁷² sugerem que o uso de instrumentos limpos manualmente com detergente e desinfecção por 3 min. em álcool 70 oferecem um risco de transmissão do *H. pylori* de 1,1%.

Katoh et al⁵⁹ examinaram material endoscópico lavado manualmente com Hyamine, método amplamente utilizado para limpeza de fibroscópio, e detectaram positividade para *H. pylori* por PCR em 50% das amostras e por cultura em 19%. Nesse estudo, nenhum agente pôde ser isolado do fibroscópio após lavagem mecânica.

FATORES DE RISCO

Fatores de risco intrínsecos

Idade

O período de maior aquisição da infecção pelo *H. pylori* é na infância, particularmente nos cinco primeiros anos de vida.

Sexo

A infecção pelo *H. pylori* é virtualmente igual em ambos os sexos.

Etnia

Estudos epidemiológicos em indivíduos assintomáticos demonstram que, com freqüência, a prevalência da infecção pelo *H. pylori* difere significativamente entre subgrupos populacionais que convivem em uma mesma área.

Graham et al⁴⁸ e Hopkins et al,⁵⁵ nos EUA, constataram prevalência significativamente maior em negros que em brancos, tendo sido o mesmo fenômeno relatado por Sathar et al¹²⁴ na África do Sul.

Graham & Malaty,^{49,51} em 1992 e 1994, na área metro-

politana de Houston, nos EUA, desenvolveram estudos envolvendo adultos assintomáticos da raça negra, branca e hispânicos, encontrando prevalência para *H. pylori* significativamente menor em indivíduos brancos e expressiva relação inversa entre o baixo nível socioeconômico na infância e a presença de infecção, mesmo após correção de fatores de confusão, a despeito do nível socioeconômico na época da pesquisa.

Vários estudos na população pediátrica também demonstram menor prevalência da infecção pelo *H. pylori* em caucasianos.^{20,36,80,83,118}

Em todos os estudos citados, as diferenças obtidas entre os grupos populacionais mantiveram-se estatisticamente significantes, mesmo após ajustes das variáveis como sexo, idade e condições socioeconômicas na época do estudo.

Não se conhece a razão exata desse fenômeno. Acredita-se que seja determinado pela contribuição de fatores socioeconômicos, ambientais e práticas culturais, além de possível predisposição genética.^{6,79}

A alta freqüência da infecção pelo *H. pylori* em esposas de indivíduos contaminados sugere que o fator genético é menos importante que os fatores relacionados às condições de moradia na determinação da maior prevalência da doença em negros. Vincent et al realizaram estudos em crianças institucionalizadas com retardo mental e observaram alta prevalência de infecção pelo *H. pylori* nesses pacientes, porém não houve diferença na soropositividade para o agente entre os grupos étnicos (brancos e negros), sugerindo que as condições de moradia exercem papel predominante.^{136,137}

Vale notar, em acréscimo, que, pelo fato de os indivíduos hispânicos não constituírem uma raça, a maior prevalência da infecção por *H. pylori* em negros e hispânicos em relação aos brancos não pode ser explicada exclusivamente por influência genética.

Os estudos mostram que a prevalência da infecção pelo *H. pylori* é maior nos indivíduos não-caucasianos independentemente do nível socioeconômico atual. Esse fato pode, em parte, ser justificado pela hipótese de que a prevalência da infecção pelo *H. pylori* seja determinada principalmente pelas condições socioeconômicas durante a infância. Portanto, em grupos populacionais distintos, com mesmo padrão socioeconômico, podem ocorrer diferenças na prevalência do *H. pylori* em virtude de a ascensão social dos elementos não caucasianos ter-se dado apenas nos últimos anos.

FATORES CONTEXTUAIS

Os estudos consideram, por unanimidade, que o maior fator preditivo para infecção pelo *H. pylori* é a condição socioeconômica durante a infância.

Vários fatores de risco para a infecção pelo *H. pylori* estão relacionados ao nível socioeconômico, porém esses fatores estão de tal forma interligados que é inviável precisar o grau de importância de cada um separadamente.¹⁴⁶

Renda familiar

A renda familiar, por razões óbvias, é um excelente indicador de condição socioeconômica. Estudos realizados por Graham et al⁴⁹ e Fiedorek et al,³⁶ nos EUA, entre os poucos existentes abordando diretamente esse aspecto, demonstraram que a infecção pelo *H. pylori* apresenta relação inversa à renda familiar.

Escolaridade

O grau de escolaridade foi considerado outro indicador de classe socioeconômica na maioria dos estudos epidemiológicos do *H. pylori*.

Em abrangente estudo multicêntrico realizado pelo Eurogast¹³¹ com a participação de 17 países, observou-se que a taxa de prevalência variou significativamente com o grau de escolaridade (universitários – 34,1%, segundo grau – 46,9% e primário – 61,6%).

Vale notar, também, que o nível educacional materno é fator importante na prevalência da infecção pelo *H. pylori* em crianças. A despeito do nível socioeconômico, observa-se que mães alfabetizadas promovem melhores cuidados às crianças, assegurando-lhes higiene adequada.^{87,130}

Condições de moradia e higiene

Em todos os estudos, a higiene precária e as más condições de moradia, particularmente a ausência de saneamento básico e de fornecimento de água encanada, estiveram associadas à maior taxa de aquisição do *H. pylori*.

Entre os inúmeros trabalhos existentes abordando esse tema, destaca-se o conduzido por Goodman et al⁴⁷ na zona rural da Colômbia. Os autores observaram que o fato de as mães não terem o hábito de lavar as mãos, a ausência de fossa ou a distância da mesma foram importantes fatores de risco para a aquisição do *H. pylori*.

Num estudo abrangendo a população de baixo ní-

vel socioeconômico da cidade de Belo Horizonte, Rocha et al¹¹³ compararam a prevalência da infecção pelo *H. pylori* entre indivíduos da zona rural e da urbana, averiguando que a infecção foi mais frequente em moradores da zona rural, condição atribuída à ausência de saneamento básico.

Coabitação

As descrições de surtos de infecção pelo *H. pylori* observados em famílias, causados por cepas geneticamente idênticas, confirmam o alto risco de infecção em pessoas que vivem agrupadas. Fenômeno semelhante pode ser observado em instituições, populações de submarino e militares em combate.

Número de habitantes por cômodo da casa

Vários autores sugerem que o número de habitantes na moradia, particularmente na infância, é importante fator na aquisição da doença.^{18,41,47,49,62,88,90,94,108,118,141}

Vale ressaltar que as variáveis relacionadas à alta densidade de habitantes na moradia estão intimamente interligadas, dificultando a determinação de qual poderia afetar diretamente a transmissão da bactéria.

Unidade familiar

Vários relatos mostram que familiares diretos de pacientes infectados pelo *H. pylori* apresentam frequência significativamente maior na positividade do agente.^{8,27,30,78,94}

Rothenbacher et al¹¹⁹ estudaram a prevalência do *H. pylori* em 1.143 crianças e seus respectivos acompanhantes (n=1.074) mediante teste respiratório com C¹³-uréia. Os autores concluíram que pais infectados, especialmente as mães, podem desempenhar importante papel na transmissão do *H. pylori* entre familiares, à semelhança do que se observa em relação a outras bactérias da cavidade oral, como é o caso do *Streptococcus mutans*.

Apesar de estudos como o de Rothenbacher et al,¹¹⁹ na Alemanha, não notarem relação entre a prevalência do *H. pylori* e o número de irmãos ou a ordem de nascimento dos mesmos, vários autores observaram essa associação em seus trabalhos.^{34,47,141}

Webb et al¹⁴¹ sugerem que crianças podem representar importante papel na transmissão do *H. pylori* na família. É possível que as crianças sejam não apenas mais predispostas para a infecção que os adultos como também tenham a capacidade de transmitir-lhes a infecção.

Instituições

A institucionalização é importante fator de risco para a aquisição da infecção pelo *H. pylori*.

Perez-Perez et al,¹⁰⁸ em estudo realizado em orfanato na Tailândia, constataram que 74% das 27 crianças entre um e quatro anos de idade apresentavam sorologia positiva para *H. pylori*, prevalência tão alta quanto a observada em adultos com mais de 30 anos nesse país.

Vincent et al,^{136,137} na França, estudaram 117 crianças encefalopatas institucionalizadas, com idade entre 3,5 e 19 anos. A prevalência total da infecção pelo *H. pylori* foi de 38%, chegando a 67% em alguns setores. Esses resultados são extremamente significativos quando comparados à prevalência das crianças francesas, estimada em 10%. Não houve diferença na frequência da infecção entre brancos e negros, fato geralmente observado na população geral, reforçando o importante papel das condições de moradia na propagação do *H. pylori*. Nesse estudo, o principal fator de risco foi o tempo de internação.

PREVENÇÃO

A infecção pelo *H. pylori* apresenta distribuição cosmopolita, estando relacionada a grande número de doenças. Por essa razão, existe profundo interesse da comunidade médica em definir estratégias de prevenção e erradicação da infecção.

A profilaxia com vacina é um método eficaz e econômico no controle de doenças infecciosas.⁵⁸ A ligação entre fatores socioeconômicos é tão marcante em países em desenvolvimento que é possível que somente essa opção de prevenção coletiva seja efetiva.

Atualmente inúmeros pesquisadores e laboratórios estão empenhados na elaboração de vacina contra o *H. pylori*. Os modelos experimentais geralmente inoculam *Helicobacter felis* em camundongos e *Helicobacter mustelae* em doninhas, pois esses animais desenvolvem resposta inflamatória semelhante a dos humanos.

Os estudos em doninhas e camundongos mostram

que a vacinação contra espécies de *Helicobacter* é efetiva na prevenção e erradicação do agente.^{21,22} A capacidade de a vacina oral curar a infecção crônica pelo *H. pylori* provavelmente se deve à diferença qualitativa entre a resposta imune induzida pela vacina e aquela desencadeada pela infecção natural.²⁵

Apesar do grande empenho dos pesquisadores, estima-se que somente dentro de aproximadamente 10 a 15 anos a vacinação segura e eficaz contra o *H. pylori* estará disponível.

Enquanto se aguarda o desenvolvimento desse tão importante método de prevenção, todos os estudos epidemiológicos concentram-se nas investigações sobre a transmissão do *H. pylori*. Certamente o conhecimento desse mecanismo fornecerá dados fundamentais para o desenvolvimento de estratégias de prevenção da doença.

COMENTÁRIOS FINAIS

O *H. pylori* é uma bactéria de distribuição universal que acomete mais da metade da humanidade, sendo considerada importante problema de saúde pública. Sua prevalência é significativamente maior em países em desenvolvimento, em todas as faixas etárias.

A infecção pelo *H. pylori* é adquirida principalmente na infância, e se caracteriza pela cronicidade, fato que predispõe o desenvolvimento de afecções, como carcinoma gástrico e doença ulcerativa péptica em adultos.

Após mais de uma década de estudos, alguns aspectos importantes relacionados ao *H. pylori* permanecem completamente desconhecidos, como é o caso da via de transmissão.

Enquanto a vacina contra a infecção pelo *H. pylori* não estiver disponível, somente o melhor conhecimento da epidemiologia da bactéria poderá contribuir para a elaboração de estratégias de prevenção da infecção. O controle da disseminação do agente em crianças certamente causará grande impacto na prevalência da infecção pelo *H. pylori* em adultos, bem como das doenças a ela relacionadas.

REFERÊNCIAS

1. Albenque M, Tall F, Dabis F, Mégraud F. Epidemiological study of *Helicobacter pylori* transmission from mother to child in Africa. *Rev Esp Enferm Dig* 1990;78:48.
2. Al-Moagel MA, Evans DG, Abdulghani ME, Adam E, Evans DJ-Jr, Malaty HM et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* (formerly *Campylobacter*) infection in Saudia Arabia, and comparison of those with and without upper gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol* 1990;85:944-8.

3. Asaka M, Kimura T, Kudo M, Takeda H, Mitani S, Miyazaki T et al. Relationship of *Helicobacter pylori* to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. *Gastroenterology* 1992;102:760-6.
4. Ashorn M. What are the specific features of *Helicobacter pylori* gastritis in Children? *Ann Med* 1995;27:617-20.
5. Ashorn M, Mäki M, Hällström M, Uhari M, Akerblom HK, Viikari J et al. *Helicobacter pylori* infection in Finnish children and adolescents. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:876-9.
6. Azuma T, Konishi J, Tanaka Y. Contribution of HLA-DQA gene to host's response against *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1994;343:542-3.
7. Baker S, Gummett P, Whittaker L. A pilot study of the epidemiology of *Helicobacter pylori* in children of London using the (13)C urea breath test. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1307 [Abstract].
8. Bamford KB, Bickley J, Collins JSA, Johnston BT, Potts S, Boston V et al. *Helicobacter pylori*: comparison of DNA fingerprints provides evidence for intrafamilial infection. *Gut* 1993;34:1348-50.
9. Banatvala N, Mayo K, Megraud F, Jennings R, Deeks JJ, Feldman RA. The cohort effect and *Helicobacter pylori*. *J Infect Dis* 1993;168:219-21.
10. Bardhan PK, Islam M, Mahalanabis D. A study of *Helicobacter pylori* in Bangladesh subjects with non-ulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1301.
11. Bernander S, Dalen J, Gastrin B, Hedenborg L, Lamke LO, Ohrn R. Absence of *Helicobacter pylori* in dental plaque in *Helicobacter pylori* positive dyspepsia. *Eur J Microbiol Infect Dis* 1993;12:282-5.
12. Bernersen B, Johnsen R, Bostad L, Straume B, Sommer A, Burhol P. Is *Helicobacter pylori* the cause of dyspepsia? *BMJ* 1992;304:1276-9.
13. Blecker U, Hauser B, Lanciers S, Peeters S, Suys B, Vandenplas Y. The prevalence of *Helicobacter pylori*-positive serology in asymptomatic children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16: 252-6.
14. Blecker U, Lanciers S, Keppens E, Vandenplas Y. Evolution of *Helicobacter pylori* positivity in infants born from positive mothers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19:87-90.
15. Bourk B, Jones N, Sherman PM. *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer disease in children. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:1-13.
16. Cave DR. Transmission and epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Am J Med* 1996;100:12S-8S.
17. Cave DR. How is *Helicobacter pylori* transmitted? *Gastroenterology* 1997;133(6 Suppl):S9-14.
18. Clemens J, Alpert MJ, Rao M, Huda S, Qadr F, Van Loon FPL et al. Sociodemographic, hygienic and nutritional correlates of *Helicobacter pylori* infection of young Bangladeshi children. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:1113-8.
19. Coelho LG, Passos MC, Chausson Y. Duodenal ulcer and eradication of *Helicobacter pylori* in a developing country: an 18-month follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:362-6.
20. Collins B.J. *Helicobacter pylori*: is it all in the family? *Gut* 1996;39:768.
21. Cortesey-Theulaz I, Porta N, Glauser M, Saraga E, Vaney AC, Haas R et al. Oral immunization with *Helicobacter pylori* urease B subunit as a treatment against *Helicobacter* infection in mice. *Gastroenterology* 1995;109:115-21.
22. Cuenca R, Blanchard TG, Czinn SJ, Nedrud JG, Monath TP, Lee CK, Redline RW. Therapeutic immunization against *Helicobacter mustelae* in naturally infect ferrets. *Gastroenterology* 1996;110:1770-5.
23. Cullen DJE, Collins BJ, Christiansen KJ, Epis J, Warren JR, Surveyor I, Cullen KJ. When is *Helicobacter pylori* infection acquired? *Gut* 1993;34:1681-2.
24. Cutler AF, Schubert TT. Long-term *Helicobacter pylori* recurrence after successful eradication with triple therapy. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1359-61.
25. Czinn SJ. What is the role for vaccination in *Helicobacter pylori*? *Gastroenterology* 1997;113(6 Suppl):S149-53.
26. Danesh J. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer: systemic review of the epidemiological studies. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:851-6.
27. De Giacomo C, Lisato L, Negrini R, Licardi G, Maggiore G. Serum immune response to *Helicobacter pylori* in children: epidemiologic and clinical applications. *J Pediatr* 1991;119:205-10.
28. Desai HG, Gill HH, Shankaran K, Mehta PR, Prabhu SR. Dental plaque: a permanent reservoir of *Helicobacter pylori*? *Scand J Gastroenterol* 1991;26:1205-8.
29. Di Campli C, Gasbarrini A, Nucera E. Beneficial effects of *Helicobacter pylori* eradication on idiopathic chronic urticaria. *Dig Dis Sci* 1998;143:1226-9.
30. Drumm B, Guillermo MB, Perez-Perez GI, Blaser MJ, Sherman PM. Intrafamilial clustering of *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 1990;322:359-63.
31. Drumm B. *Helicobacter pylori* in the pediatric patient. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:169-82.
32. Dwyer B, Kaldor J, Tee W, Marakowski E, Raios K. Antibody response to *Campylobacter pylori* in diverse ethnic groups. *Scand J Infect Dis* 1988;20:349-50.
33. Eslick D, Lim LLY, Byles JE, Xia HHX, Talley NJ. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2373-9.
34. Fall CHD, Goggin PM, Hawtin P, Fine D, Duggley S. Growth in infancy, infant feeding, childhood living conditions, and *Helicobacter pylori* infection at age 70. *Arch Dis Child* 1997;77:310-4.

35. Fantry GT, Zheng QX, James SP. Conventional cleaning and disinfection techniques eliminate the risk of endoscopic transmission of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1995;90:227-32.
36. Fiedorek SC, Malaty HM, Evans DL, Pumphrey CL, Casteel HB, Evans DJ Jr; Graham DY. Factors influencing the epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in children. *Pediatrics* 1991;88:578-82.
37. Figura N, Giordano N, Burroni D. Sjögren's syndrome and *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994;6:321-2.
38. Forman D, Sitas F, Newell DG, Stacey AR, Boreham J, Peto R et al. Geographic association of *Helicobacter pylori* antibody prevalence and cancer mortality in rural China. *Int J Cancer* 1990;46:608-11.
39. Forman D, Newell DG, Fullerton F, Yarnell JWG, Stacey R, Wald N, Sitas F. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer. *BMJ* 1991 302:1302-5.
40. Fox JG. Non-human reservoirs of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9 Suppl 2:93-103.
41. Galpin OP, Whitaker CJ, Dubiel AJ. *Helicobacter pylori* infection and overcrowding in childhood. *Lancet* 1992;339:619.
42. Gasbarrini A, Luca A, Fiore G, Gambrielli M, Franceschi F, Ojetti V et al. Beneficial effect of *Helicobacter pylori* eradication on migraine. *Hepatogastroenterology* 1998;45:765-70.
43. Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1998;352:878.
44. Georgopoulos SD, Mentis AF, Spiliadis CA. *Helicobacter pylori* infection in spouses of patients with duodenal ulcer and comparison of ribosomal RNA gene patterns. *Cut* 1996;39:634-8.
45. Ghoneim TA, Crabtree JE, Ghoneim AT. Molecular fingerprinting of pre and post treatment isolates of *H. pylori* using the random amplified polymorphic DNA (RAPD) technique. *Cut* 1996;39 Suppl 2:A81. [Abstract].
46. Glypczynski Y, Bordeaux L, Verhas M. Epidemiology of *Campylobacter pylori* infection in Zaire. *Klin Wochenschr* 1989;67 Suppl 18:23.
47. Goodman JK, Correa P, Aux HJT, Ramírez H, DeLany JP, Pepinosa OG et al. *Helicobacter pylori* infection in the Colombian Andes: a population-based study of transmission pathways. *Am J Epidemiol* 1996;144:290-9.
48. Graham DY, Adam E, Klein PD, Evans DG, Evans DJ-Jr, Alpert LC et al. Comparison of the prevalence of asymptomatic *C. pylori* infection in the United States: effect of age, gender and race. *Gastroenterology* 1989;96(5 part 2): A180. [Abstract].
49. Graham DY, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ-Jr, Klein PD, Adam E. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in a asymptomatic population in the United States. *Gastroenterology* 1991;100:1495-501.
50. Graham DY, Adam E, Reddy GT, Agarwal JP, Agarwal R, Evans DJ, Jr, Malaty HM, Evans DG. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in India. *Dig Dis Sci* 1991;36:1084-8.
51. Graham DY, Malaty HM, Go MF. Are there susceptible host to *Helicobacter pylori* infection? *Scand J Gastroenterol* 1994;29 Suppl 205:6-10.
52. Granström M, Tindberg Y, Blennow M. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of children monitored from 6 months to 11 yr of age. *J Clin Microbiol* 1997;35:468-70.
53. Handt LK, Fox JG, Dewhirst FE, Fraser GJ, Paster BJ, Yan LL, et al. *Helicobacter pylori* isolated from the domestic cat: public health implications. *Infect Immunol* 1994;62:2367-74.
54. Holcombe C, Omotara BA, Eldridge J, Jones MD. *Helicobacter pylori*, the most common bacterial infection in Africa: a random serological study. *Gastroenterology* 1992;87:28-30.
55. Hopkins RJ, Russell RG, O'Donnoghue E. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in seventh-day adventists and groups in Maryland: lack of association with diet. *Arch Intern Med* 1990;150:2347-8.
56. Hopkins RJ, Vial PA, Ferreccio C, Ovalle J, Prado P, Sotomayor V, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in Chile: vegetables may serve as one route of transmission. *J Infect Dis* 1993;168:222-6.
57. Hulter K, Han SW, Enroth H, Klein PD, Opekun AR, Gilman RH et al. *Helicobacter pylori* in the drinking water in Peru. *Gastroenterology* 1996;110:1031-5.
58. Jaskiewicz K, Louw JA, Marks IN. Local cellular and immune response by antral mucosa in patients undergoing treatment for eradication of *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci* 1993;38:937-43.
59. Katoh M, Saito D, Noda T. *Helicobacter pylori* may be transmitted through gastrofiberscope even after manual histamine washing. *Jpn J Cancer Res* 1993;84:117-9.
60. Kawaguchi H, Haruma K, Komoto K, Yoshihara M, Sumii K, Kajiyama G. *Helicobacter pylori* infection is the major risk factor for atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:959-62.
61. Kelly SM, Pitcher MCL, Farmery SM, Gibson GR. Isolation of *Helicobacter pylori* from feces of patients with dyspepsia in the United Kingdom. *Gastroenterology* 1994;107:1671-4.
62. Kikuchi S, Kurosawa M, Sakiyama T. *Helicobacter pylori* risk associated with sibship size and family history of gastric diseases in Japanese adults. *Jpn J Cancer Res* 1998;89:1109-12.
63. Klein PD, Graham DY, Opekun AR, Sekely S. *Helicobacter (Campylobacter) pylori* is a waterborne disease in Peruvian children. *Gastroenterology* 1990;98(5):A69. [Abstract].
64. Klein PD, Graham D, Gaillour A, Opekun AR, O'Brian Smith E. Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. *Lancet* 1991;337:1503-6.

65. Klein PD, Gilman RH, Leon-Barua R, Diaz F, Smith E, Graham DY. The epidemiology of *Helicobacter pylori* in Peruvian children between 6 and 30 months of age. *Gastroenterology* 1994;89:12.
66. Kosunen TU, Höök J, Rautelin HI, Myllylä G. Age-dependent increase of *Campylobacter pylori* antibodies in blood donors. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:110-4.
67. Krajden S, Fuksa M, Anderson J, Kempson J, Boccia A, Petrea C et al. Examination of human stomach biopsies, saliva, and dental plaque for *Campylobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 1989;27(6):1397-8.
68. Kuipers EJ, Peña AS, Van Kamp G, Uytterlinde AM, Pals G, Kurz-Pohlmann E, Meuwissen SGM. Seroconversion for *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342:328-31.
69. Kumagai T, Malaty HM, Graham DY, Hosogaya S, Misawa K, Furihata K et al. Acquisition versus loss of *Helicobacter pylori* infection in Japan: results from a 80 year birth cohort study. *J Infect Dis* 1998;178:717-21.
70. Lambert I, Clyne M, Drumm B. *H. pylori* in dental plaques [Letter]. *Lancet* 1993;341:957.
71. Langenberg W, Rauws EAJ, Oudbier JH, Tytgat GNJ. Patient-to-patient transmission of *Campylobacter pylori* infection by fiberoptic gastroduodenoscopy and biopsy. *J Infect Dis* 1990;161:507-11.
72. Leverstein-Van Hall M, Van der Ender A, Van der Wit M, Tytgat GN, Dankert J. Transmission of *Helicobacter pylori* via faeces [Letter]. *Lancet* 1993;342:1419-20.
73. Lin TJ, Wang JT, Wu MS, Lee TK, Chien CJ. *Helicobacter pylori* infection in a randomly selected population, healthy volunteers, and patients with gastric adenocarcinoma. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:1067-72.
74. Loffeld RJLF, Stobberringh E, Van Spreeuwel JP, Flendrig JA, Arends JW. The prevalence of anti-*Helicobacter (Campylobacter) pylori* antibodies in patients and healthy blood donors. *J Med Microbiol* 1990;32:105-9.
75. Logan R. Epidemiology could yield news ways to manage *H. pylori* infection. *Lancet* 1999;354:1006.
76. Maarros HI. *Helicobacter pylori* infection in Estonian population: is it a health problem? *Ann Med* 1995;27:613-6.
77. Machet L, Vaillant L, Machet MC. Schönlein-henoch purpura associated with gastric *Helicobacter pylori* infection. *Dermatology* 1996;194:86.
78. Maherzi A, Fendri C, Jilani SB, Bousnina S. L'infection symptomatique à *Helicobacter pylori*: étude prospective des aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques chez l'enfant em Tunisie. *Arch Pédiatr* 1996;3:329-34.
79. Malaty HM, Engstrand L, Pedersen NL, Graham DY. Genetic and environment both influence *Helicobacter pylori* infection: the twin study. *Acta Gastroenterol Belg* 1993;Suppl:47.
80. Malaty HM, Evans DG, Evans DJ Jr., Graham DY. *Helicobacter pylori* in Hispanics: comparison with blacks and whites of similar age and socioeconomic class. *Gastroenterology* 1992;103:813-6.
81. Malaty HM, Engstrand L, Pedersen NL, Graham DY. *Helicobacter pylori* infection: genetic and environmental influences. A study of twins. *Ann Intern Med* 1994;120:982-6.
82. Malaty HM, Graham DY. Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1994;35:742-5.
83. Malaty HM, Graham DY, Wattigney VA, Srinivasan SR, Osato M, Berenson GS. Natural history of *Helicobacter pylori* infection in childhood: 12-year follow-up cohort study in a biracial community. *Clin Infect Dis* 1999;28:279-82.
84. Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis [Letter]. *Lancet* 1983;1:1273-5.
85. Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. *Med J Aust* 1985;142:436-9.
86. Matsukura N, Onda M, Tokunaga A, Teramoto T, Fujita I, Okuda T, Yamashita K. Detection of serum IgG antibody against *Helicobacter pylori* from childhood in a Japanese population. *J Gastroenterol* 1994;29:403-5.
87. Matysiak-Budnik T, Knapik Z, Mégraud F, Lubczynska-Kowalska W, Goscinia G, Bouchard S et al. *Helicobacter pylori* infection in eastern Europe: seroprevalence in the Polish population of lower Silesia. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2513-5.
88. McCallion WA, Murray LJ, Bailie AG, Dalzell AM, O'reilly DPJ, Bamford KB. *Helicobacter pylori* infection in children: relation with current household living conditions. *Gut* 1996;39:18-21.
89. Mégraud F, Brassens-Rabbé M, Denis F, Belbouri A, Hoa DQ. Seroepidemiology of *Campylobacter pylori* infection in various populations. *J Clin Microbiol* 1989;27:1870-3.
90. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D et al. Childhood living conditions and *Helicobacter pylori* seropositivity in adult life. *Lancet* 1992;339:896-7.
91. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levi J, Toosy T, Strachan D et al. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Br Heart J* 1994;71:437-9.
92. Mendall MA, Northfield TC. Transmission of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1995;37:1-3.
93. Mendall MA, Pajares-Garcia J. Epidemiology and transmission of *Helicobacter pylori*. *Curr Opin Gastroenterol* 1995;11 Suppl:1-4.
94. Mitchell HM, Li YY, Hu PJ, Liv Q, Chen M, Du GG et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in southern China: identification of early childhood as the critical period for acquisition. *J Infect Dis* 1992;166:149-53.

95. Morris A, Niccholson G, Lloyd G, Haines D, Rogers A, Taylor D. Seroepidemiology of *Campylobacter pyloridis*. *N Z Med J* 1986;99:657-9.
96. Morris A, Nicholson G. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. *Am J Gastroenterol* 1987;82:192-9.
97. Multicentre Trial. Comparison of two doses of cimetidine and placebo in the treatment of duodenal ulcer: a multicentre trial. *Gut* 1979;20:68-74.
98. Murray LJ, Bamfort KB, O'Reilly DPJ, McCrum E, Evans AE. *Helicobacter pylori* infection: relation with cardiovascular risk factors, ischaemic heart disease, and social class. *Br Heart J* 1995;74:497-501.
99. Neale KR, Logan PH. The epidemiology and transmission of *Helicobacter pylori* infection in children. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9 Suppl 2:77-84.
100. Nomura A, Stammermann GN. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 1993;8:294-303.
101. Nwokolo CU, Bickley J, Attard AR. Evidence of clonal variants of *Helicobacter pylori* in three generations of a duodenal ulcer disease family. *Gut* 1992;33:1323-7.
102. Ordeda G, Vaira D, Holton J. Age related increase of *Helicobacter pylori* frequency in symptom-free and in dyspeptic children. *Lancet* 1992;340:671-2.
103. Oliveira AMR, Queiroz DMM, Rocha GA, Mendes ENM. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in children of low socioeconomic level in Belo Horizonte, Brazil. *Am J Gastroenterol* 1994;89:2201-4.
104. Parsonnet J, Blaser MJ, Perez-Perez GI, Hargrett-Bean N, Tauxe RV. Symptoms and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of epidemiologists. *Gastroenterology* 1992;102:41-6.
105. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994;330:1267-71.
106. Patel A, Mendall MA, Khulusi S, Northfield TC, Strachan DP. *Helicobacter pylori* infection in childhood: risk factors and effect on growth. *BMJ* 1994;309:1119-23.
107. Patel P, Mendall MA, Carrington D, Strachan DP, Leathan E, Molineaux N et al. Association of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *BMJ* 1995;311:711-4.
108. Perez-Perez GI, Taylor DN, Bodhidatta L, Wongsrichanalai J, Base WB, Dunn BE et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in Thailand. *J Infect Dis* 1990;161:1237-41.
109. Rauws EA, Tytgat GNJ. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1990;335:1233-5.
110. Reborá A, Drago F, Parodi A. May *Helicobacter pylori* be important for dermatologist? *Dermatology* 1995;191:6-8.
111. Reinauer S, Megahed M, Goerz G. Schönlein-Henoch purpura associated with gastric *Helicobacter pylori* infection. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:876-9.
112. Rocha GA, Queiroz DMM, Mendes EN, Oliveira AMR, Moura SB, Barbosa MT et al. Indirect immunofluorescence determination of the frequency of anti-*H. pylori* antibodies in the Brazilian blood donors. *Braz J Med Biol Res* 1992;25:683-9.
113. Rocha GA, Oliveira AMR, Queiroz DMM, Moura SB, Mendes EN. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in two different populations from Minas Gerais, Brazil. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1313.
114. Rocha GA, Oliveira AMR, Queiroz DMM. High seroconversion for *Helicobacter pylori* in children. *Gut* 1995;37 Suppl:A27. [Abstract].
115. Roosendaal R, Kuipers EJ, Van Den Brule AJC. Importance of the fiberoptic endoscope cleaning procedure for detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy specimens by PCR. *J Clin Microbiol* 1994;32:1123-6.
116. Roosendaal R, Kuipers EJ, Buitenwerf J, Van Uffelen C, Meuwissen SGM, Van Kamp GJ, Van den Broek-Grauls CMJE. *Helicobacter pylori* and the birth cohort effect: evidence of a continuous decrease in infection rates in childhood. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1480-2.
117. Rosenstock S, Andersen LP, Jørgensen T, Bonnevie O. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in an unselected Danish population. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1313.
118. Rothenbacher D, Bode G, Berg G, Gommel R, Gonser T, Adler G, Brenner H. Prevalence and determinants of *Helicobacter pylori* infection in preschool children: a population-based study from Germany. *Int J Epidemiol* 1998;27:135-41.
119. Rothenbacher D, Bode G, Berg G, Knayer U, Gonser T, Adler G, Brenner H. *Helicobacter pylori* among preschool children and their parents: evidence of parent-child transmission. *J Infect Dis* 1999;179:398-402.
120. Sack RB, Gyr K. *Helicobacter pylori* infection in developing world. *Lancet* 1993;341:1275.
121. Sander JO, Van Zanten V, Pollak T, Best LM, Bezanson GS, Marrie T. Increasing prevalence of *Helicobacter pylori* infection with age: continuous risk of infection in adults rather than cohort effect. *J Infect Dis* 1994;169:434-7.
122. Sarker AS, Mahalanabis D, Hildebrand P, Rahaman MM, Bardhan PK, Fuchs G et al. *Helicobacter pylori*: prevalence, transmission, and serum pepsinogen II concentrations in children of a poor periurban community in Bangladesh. *Clin Infect Dis* 1997;25:990-5.
123. Sasaki K, Yoshito T, Sata M, Fujii Y, Matsubara F, Zhao M et al. *Helicobacter pylori* in the natural environment. *Scand J Infect Dis* 1999;31:275-9.
124. Sathar M, Simjee A, Wittenburg F. Seroprevalence for *Helicobacter pylori* infection in Natal/Kwazulu, South Africa. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994;6:37-41.

125. Schütze K, Hentschel E, Dragosics B, Hirschl AM. *Helicobacter pylori* reinfection with identical organisms: transmission by the patients' spouses. *Gut* 1995;36:831-3.
126. Shahamat M, Vives-Rego J, Paszko-Kolva C, Pearson AD, Colwell RR. Survival of *Campylobacter pylori* in river water. *Klin Wochenschr* 1989;67:63. [Abstract].
127. Shimada T, Ogura K, Ota S, Terano A, Takahashi M, Hamada E et al. Identification of *Helicobacter pylori* in gastric specimens, gastric juice, saliva, and faeces of Japanese patients [Letter]. *Lancet* 1994;343:1636.
128. Sullivan PB, Thomas JE, Wight DGD, Neale G, Easham EJ, Corrah T et al. *Helicobacter pylori* in Gambia children with chronic diarrhoea and malnutrition. *Arch Dis Child* 1990; 65:189-91.
129. Tebbe B, Geilen CC, Schulzke JD. *Helicobacter pylori* infection and chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:685-6.
130. The Eurogast Study Group. Epidemiology of, and risk factors for, *Helicobacter pylori* infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations. *GUT* 1993;34:1672-6.
131. The Gastrointestinal Physiology Working Group. *Helicobacter pylori* and gastritis in Peruvian patients: relationship to socioeconomic level, age, and sex. *Am J Gastroenterol* 1990;85:819-23.
132. Thomas JE, Gibson GR, Darboe MK, Dale A, Weaver LT. Isolation of *Helicobacter pylori* from human faeces. *Lancet* 1992;340:1194-5.
133. Vaira D, Miglioli M, Mulè P, Holton J, Menegatti M, Vergura M et al. Prevalence of peptic ulcer in *Helicobacter pylori* positive blood donors. *Gut* 1994;35:309-12.
134. Van Der Hulst RWM, Köycü B, Keller JJ, Feller M, Rauws EAJ, Dankert J et al. *H. Pylori* reinfection after successful eradication analyzed by RAPD or RFLP. *Gastroenterology* 1996;110(4):A284 [Abstract].
135. Van Der Hulst RWM, Rauws EAJ, Köycü B, Keller JJ, Ten Kate FJW, Dankert J et al. *Helicobacter pylori* reinfection is virtually absent after successful eradication. *J Infect Dis* 1997;176:196-200.
136. Vincent P, Gottrand F, Pernes P, Husson MA, Beju A, Leclerc H et al. *Helicobacter pylori* infection in cohabiting children [Letter]. *Lancet* 1991;337:848.
137. Vincent P, Gottrand F, Pernes P, Husson MA, Lecomte-Houcke M, Turck D et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* infection in cohabiting children. Epidemiology of a cluster, with special emphasis on molecular typing. *Gut* 1994;35:313-6.
138. Vincent P, Gottrand F, Leclerc H. Epidemiologie d'*Helicobacter pylori*: disparités dans la distribution de l'infection. *Gastroenterol Clin Biol* 1996;20(1 pt 2):S27-S23.
139. Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis [Letter]. *Lancet* 1983;1:1273.
140. Watt RP, Male PJ, Rawling J, Hunt RH, Milton-Thompson GJ, Misiewicz JJ. Comparison of the effect of ranitidine, cimetidine and placebo on the 24 hours intragastric acidity and nocturnal acid secretion in the patients with duodenal ulcer. *Gut* 1981;22:49-54.
141. Webb PM, Knight T, Greaves S, Wilson A, Newell DG, Elder J et al. Relation between infection with *Helicobacter pylori* and living conditions in childhood: evidence for person to person transmission in early life. *BMJ* 1994;308:750-3.
142. West AP, Millar MR, Tompkins DS. Effect of physical environment on survival of *Helicobacter pylori*. *J Clin Pathol* 1992;45:228-31.
143. Westblom TU, Fritz SB, Phadnis S, Midkiff BR, Leon-Barua R, Recavarren S et al. PCR analysis of Peruvian sewage water: support for fecal-oral spread of *Helicobacter pylori*. *Acta Gastroenterol Belg* 1993;56 Suppl:47.
144. Whitaker CJ, Dubiel AJ, Galpin OP. Social and geographical risk factors in *Helicobacter pylori* infection. *Epidemiol Infect* 1993;111:63-70.
145. Xia HX, Windle HJ, Marshall DG. Recrudescence of *Helicobacter pylori* after apparently successful eradication: novel application of randomly amplified polymorphic DNA fingerprinting. *Gut* 1995;37:30-4.
146. Xia HX, Talley NJ. Natural acquisition and spontaneous elimination of *Helicobacter pylori* infection: clinical implications. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1780-7.