



Aspectos clínicos e histológicos da úlcera duodenal em crianças e adolescentes

Clinical and histological features of duodenal ulcer in children and adolescents

Elisabete Kawakami¹, Rodrigo S. Machado², Jacqueline A. Fonseca², Francy R. S. Patrício³

Resumo

Objetivo: Avaliar as características clínicas e histológicas de crianças e adolescentes com úlcera duodenal.

Métodos: Foram avaliadas prospectiva e consecutivamente 43 pacientes com úlcera duodenal ao longo de 6 anos (7,2 pacientes por ano). A avaliação consistiu de questionário clínico de sintomas dispépticos, exame físico e endoscopia digestiva com biópsias gástricas para exame histológico e detecção do *Helicobacter pylori*.

Resultados: A idade no diagnóstico variou de 4 anos e 8 meses a 17 anos e 4 meses (mediana = 12 anos e 4 meses). O sintoma mais freqüente foi dor abdominal (39/43, 90,7%): no epigástrico em 31/39, periumbilical em 7/39 e noturna em 27/39. Outros sintomas freqüentes foram: diminuição do apetite (32/43, 74,4%), vômitos (30/43, 69,8%), plenitude pós-prandial (23/43, 53,5%), perda de peso (22/43, 51,2%) e sensibilidade abdominal (19/43, 44,2%). Hemorragia digestiva alta ocorreu em 19/43 pacientes (44,2%), e anemia em 21/43 (48,8%). *H. pylori* foi detectado em 41/43 (95,3%), e todos esses pacientes apresentaram gastrite crônica ativa de antro, 92% deles com predomínio do infiltrado linfomononuclear. A erradicação da bactéria ocorreu em 68,3% dos pacientes infectados, mas houve cicatrização da lesão em 100% dos pacientes erradicados e em 89% dos não-erradicados.

Conclusão: Úlcera duodenal foi associada à gastrite crônica por *H. pylori* na grande maioria dos pacientes. Houve grande freqüência de complicações, especialmente hemorragia digestiva alta.

J Pediatr (Rio J). 2004;80(4):321-5: Úlcera péptica, dispepsia, gastrite, Helicobacter pylori.

Gastrite crônica associada à infecção por *Helicobacter pylori* está presente na grande maioria das crianças com úlcera duodenal primária, havendo consenso para o tratamento de erradicação da bactéria, pela diminuição acentuada do índice de recidivas ulcerosas¹. A colonização da mucosa gástrica por *H. pylori*, bacilo gram-negativo, micro-

Abstract

Objective: To evaluate clinical and histological features of duodenal ulcer in children and adolescents.

Methods: Forty-three children with duodenal ulcer were prospectively and consecutively evaluated in a 6 year period (7.2 patients per year). Evaluation included clinical questionnaire focused on dyspeptic symptoms, physical examination, and digestive endoscopy with gastric biopsies for histological examination and *Helicobacter pylori* detection.

Results: Diagnostic age ranged from 4 years and 8 months to 17 years and 4 months (mean age: 12 years and 4 months). Abdominal pain was the main symptom (39/43, 90.7%), which was epigastric in 31/39, periumbilical in 7/39, and nocturnal in 27/39. Other symptoms were loss of appetite (32/43, 74.4%), vomiting (30/43, 69.8%), postprandial fullness (23/43, 53.5%), weight loss (22/43, 51.2%), and abdominal tenderness (19/43, 44.2%). Upper gastrointestinal bleeding occurred in 19/43 (44.2%), whereas anemia occurred in (21/43, 48.8%). *Helicobacter pylori* infection was detected in 41/43 (95.3%). All infected patients presented acute chronic gastritis in antrum, with lymphomononuclear infiltrate predominance in 92% of them. Eradication of the bacterium occurred in 68.3%. Ulcer healing occurred in all eradicated patients and in 89% of non-eradicated patients.

Conclusion: Duodenal ulcer was associated with chronic gastritis due to *Helicobacter pylori* in the majority of patients. Many complications occurred, especially upper digestive bleeding.

J Pediatr (Rio J). 2004;80(4):321-5: Peptic ulcer, dyspepsia, Helicobacter pylori, children.

aerofílico, espiralado, atualmente ocorre em uma minoria das crianças de países desenvolvidos, ao contrário das crianças de países em desenvolvimento, sendo a prevalência até 10 anos de idade de 5-10% e até 80%, respectivamente². Os principais fatores de risco para contrair a infecção são: viver em país em desenvolvimento e ser criança com pais infectados e de baixo poder aquisitivo³. A maioria dos pacientes é assintomática, estimando-se que cerca de 15% evoluem para úlcera péptica e 1% para câncer gástrico⁴. Após a instalação da gastrite, a bactéria geralmente persiste por toda a vida, sendo rara a erradicação espontânea. Não há conclusão definitiva a respeito da influência dos fatores de virulência da bactéria, assim como da resposta do hospedeiro ou das condições ambientais que poderiam interferir no curso evolutivo desta afecção.

1. Professora adjunta, Disciplina de Gastroenterologia Pediátrica, Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP/EPM), São Paulo, SP.

2. Mestre em Medicina, Pós-graduando da Disciplina de Gastroenterologia Pediátrica, UNIFESP/EPM, São Paulo, SP.

3. Professora adjunta, Departamento de Anatomia Patológica, UNIFESP/EPM, São Paulo, SP.

Artigo submetido em 09.01.04, aceito em 31.03.04.

Desconhece-se a real prevalência da úlcera duodenal em crianças, sendo descritos quatro a seis casos novos por ano em grandes centros, e sendo mais rara a úlcera gástrica. Nos países em desenvolvimento, há relatos de diferenças na prevalência de úlcera duodenal relacionadas a diferenças étnicas ou regionais⁵. As manifestações clínicas da úlcera duodenal geralmente são atípicas; em adolescentes, o quadro clínico é semelhante ao de pacientes adultos⁶.

O objetivo deste estudo consiste em avaliar aspectos clínicos e histológicos da úlcera duodenal associada à infecção por *H. pylori* em crianças e adolescentes.

Métodos

O estudo foi prospectivo e incluiu 34 (79,1%) pacientes com úlcera duodenal e 9 (20,9%) com duodenite erosiva (que apresenta o mesmo curso evolutivo da úlcera duodenal) atendidos no Serviço de Endoscopia Digestiva da Disciplina de Gastroenterologia Pediátrica da UNIFESP-EPM em um período consecutivo de 6 anos (média de 7,2 casos por ano). Foram excluídos pacientes em uso de drogas antiinflamatórias não-esteróides, corticosteróides ou antibióticos por pelo menos 1 mês antes da endoscopia e aqueles com outras patologias digestivas ou extradigestivas.

Avaliação clínica

Foi feito questionário clínico contendo sintomas e sinais dispépticos. As respostas eram dadas, sempre que possível, pelos pacientes e confirmadas pelos pais quando necessário. Quando as respostas não eram claras ou havia discrepância entre a resposta do paciente e a de seus pais, o dado era excluído. Os sintomas e sinais relacionavam-se aos existentes antes do exame endoscópico e incluíam: dor abdominal (localização: epigástrica, periumbilical, difusa, outro local; frequência; tipo: queimação, cólica, pontada, fome, indefinida; intensidade: leve, moderada, intensa; dor noturna; relação com alimentação: alívio, piora e sem relação), vômitos, náuseas, perda de peso, apetite, história familiar, sensibilidade abdominal, plenitude pós-prandial, hemorragia digestiva alta e anemia. A intensidade da dor foi relacionada à interferência nas atividades habituais do paciente. Dor noturna foi definida quando a dor despertou o paciente durante o sono. História familiar positiva de úlcera péptica (parente de primeiro ou segundo grau) foi considerada somente com o relato de diagnóstico endoscópico de úlcera péptica. Estado nutricional foi avaliado através do índice de massa corpórea⁷.

Deteção do *Helicobacter pylori*

Foram obtidas quatro biópsias endoscópicas de antro a 2 cm do piloro para o teste rápido da urease e o estudo histológico (HE e Giemsa modificado). A desinfecção do endoscópio e das pinças de biópsia foi feita após cada procedimento com ampla lavagem manual com solução enzimática, imersão em solução de glutaraldeído a 2% durante 20 minutos e enxágüe em água corrente.

O teste rápido da urease foi realizado com solução aquosa com uréia a 10%, não comercializada, preparada no dia do exame e mantida em temperatura ambiente⁸. Para análise histológica, os fragmentos foram colocados em papel de filtro, orientados e fixados em solução de formaldeído a 10%. A presença de bactéria espiralada que se corava pelo Giemsa modificado e pela hematoxilina-eosina foi detectada na camada mucosa do epitélio gástrico ou na superfície das células epiteliais. A inflamação da mucosa gástrica foi avaliada de acordo com o sistema de Sydney modificado⁹. O paciente foi considerado infectado quando tinha exame histológico ou teste rápido da urease positivo. Erradicação do *H. pylori* após o tratamento antimicrobiano foi avaliada com os mesmos testes em biópsias gástricas obtidas por via endoscópica 2 a 3 meses após o término do tratamento.

Tratamento do *Helicobacter pylori*

Os esquemas terapêuticos para erradicação do *H. pylori* foram utilizados de acordo com o protocolo de tratamento vigente na época do diagnóstico da lesão. Ao longo deste período, novos esquemas substituíram aqueles que apresentavam índice de erradicação abaixo do esperado. Esquema duplo ou triplice contendo subcitrato de bismuto coloidal (7-8 mg/kg/dia em quatro doses) ou inibidor de bomba de prótons associado a um ou dois dos seguintes antibióticos: amoxicilina (50 mg/kg/dia em três doses); claritromicina (15 mg/kg/dia em duas doses); tetraciclina (50 mg/kg/dia em três doses em crianças acima de 10 anos); derivados nitroimidazólicos, tinidazol (10-20 mg/kg/dia em duas doses) ou metronidazol (20 mg/kg/dia em duas doses); furazolidona (7 mg/kg/dia em duas doses) por 1 a 2 semanas. Nos casos de falha terapêutica, novos esquemas de antibióticos foram instituídos, substituindo-se os que mais frequentemente desencadeiam resistência bacteriana (claritromicina e derivados nitroimidazólicos) ou aumentando-se o tempo de tratamento de 1 para 2 semanas. Três pacientes usaram subcitrato de bismuto coloidal por 4 e 8 semanas associado a amoxicilina e derivado nitroimidazólico. Antagonistas de receptores H₂ (ranitidina 4-6 mg/kg/dia, até 150 mg, em duas doses por 6 a 8 semanas) ou inibidores da bomba de prótons (omeprazol 0,7 mg/kg/dia, até 20 mg, por 4 semanas) se seguiram ao esquema antimicrobiano.

Estatística

As variáveis quantitativas foram descritas pelo cálculo de mediana e variação, enquanto que as variáveis qualitativas foram descritas pelo cálculo da proporção¹⁰.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética Médica da UNIFESP-EPM.

Resultados

A idade do início dos sintomas de 43 pacientes variou de 3 anos a 16 anos e 4 meses (mediana = 10 anos e 9 meses), enquanto que a idade à época do diagnóstico variou de 4

anos e 8 meses até 17 anos e 4 meses (mediana = 12 anos e 4 meses). O diagnóstico foi feito após os 10 anos de idade em 72,1% (31/43) dos casos, sendo a proporção de sexo 1,65 (M/F).

As características clínicas estão expressas na Tabela 1. Complicações da úlcera estavam presentes em 48,8% dos pacientes (21/43), sendo hemorragia digestiva alta em 44,2% (19/43) e obstrução gastroduodenal por estenose pilórica ou estenose duodenal em 4,7% (2/43). Na maioria dos pacientes (16/19, 84,2%), o sangramento digestivo esteve acompanhado de dor abdominal, mas em três a queixa foi isolada; 11 apresentaram hemorragia aguda e oito tinham esta complicação como queixa pregressa. Nesses oito, a queixa principal no momento do diagnóstico foi dor abdominal em seis e vômitos em dois. Dos 19 pacientes com hemorragia digestiva, 16 apresentavam anemia (níveis de hemoglobina variaram de 4,5 a 9,9 mg/dl) e 11 receberam transfusão sanguínea, porém em nenhum paciente houve necessidade de procedimento hemostático por via endoscópica. Peristaltismo na região epigástrica associado à intensa plenitude e vômitos constituíram queixa principal em uma criança de 7 anos com estenose pilórica. Quanto ao estado nutricional na época do diagnóstico, 76,7% apresentavam eutrofia (percentil 15-85), 11,6% déficit ponderal (percentil < 15), e 11,6% sobrepeso (percentil > 85). Três dos cinco pacientes com déficit ponderal apresentavam complicação da úlcera.

Tabela 1 - Características clínicas de 43 pacientes com úlcera duodenal

Sintoma	n	%
Dor abdominal	39	90,7
Localização da dor*		
Epigástrico	31	79,5
Periumbilical	7	17,9
Hipocôndrio direito	1	2,6
Características da dor*		
Queimação	22	56,4
Irradiada	34	87,2
Dor noturna	27	69,2
Limite às atividades habituais	27	69,2
Relação com alimentação*		
Melhora	20	51,3
Ausente	19	48,7
Hemorragia digestiva alta	19	44,2
Outros sintomas		
Diminuição do apetite	32	74,4
Vômitos	30	69,8
Náuseas	29	67,4
Plenitude pós-prandial	23	53,5
Perda de peso	22	51,2
Anemia	21	48,8
Sensibilidade abdominal	19	44,2

* Entre os pacientes com dor abdominal (n = 39).

O tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi maior em pacientes menores: em 10 pacientes com início dos sintomas antes dos 6 anos, o tempo variou de 1 ano e 4 meses a 10 anos e 6 meses (mediana = 5 anos); em 12 pacientes com início dos sintomas entre 6 e 10 anos, variou de 1 mês a 5 anos e 10 meses (mediana = 2 anos e 8 meses); e em 21 pacientes com início dos sintomas após os 10 anos, variou de 2 dias a 2 anos e 7 meses (mediana = 1 ano). Quando o sintoma foi hemorragia digestiva, o diagnóstico foi mais precoce. O intervalo entre o início dos sintomas e a endoscopia em 12 pacientes que apresentaram hemorragia digestiva como queixa principal variou de 2 dias a 2 meses (mediana = 6 dias) ao passo que em 26 pacientes com dor abdominal, este tempo variou de 9 meses a 10 anos (mediana = 2 anos e 6 meses).

História familiar para doença ulcerosa péptica foi referida em 24/42 (57,1%) pacientes, sendo excluída uma por ser adotada. Úlcera duodenal foi referida em sete parentes de I grau e três de II grau, gástrica em seis de I grau e quatro de II grau, e indefinida em quatro de II grau.

Helicobacter pylori

Foi detectado em 41/43 pacientes (95,3%), sendo tanto o teste rápido da urease quanto o exame histológico positivos em 85,4% (35/41). A histologia isoladamente foi positiva em cinco, enquanto que, com o teste rápido da urease, isso ocorreu em apenas um paciente, que tinha um exame histológico anterior ao tratamento com resultado positivo e não havia sido tratado previamente com esquema de erradicação.

Histologia

Todos os 43 pacientes apresentavam gastrite crônica ativa, sendo o infiltrado neutrofílico de intensidade leve em 43%, moderado em 35% e intenso em 22%. A histologia da mucosa gástrica mostrou folículos linfóides em 28% dos pacientes, estando associados a nodularidades no antro gástrico em 31% dos casos.

Tratamento do Helicobacter pylori

Houve erradicação do *H. pylori* após tratamento antimicrobiano em 68,3% dos pacientes (28/41), com diferentes esquemas de tratamento. Em 64,3% (18/28), a erradicação ocorreu após o primeiro esquema antimicrobiano, em 14,3% (4/28) após o segundo, e em 21,4% (6/28) após o terceiro. Quando não houve erradicação da bactéria, optou-se por antibióticos que não haviam sido utilizados anteriormente, evitando-se aqueles que acarretavam mais resistência antimicrobiana (derivados nitroimidazólicos). A cicatrização da lesão ocorreu em 100% dos pacientes com erradicação da bactéria e em 89% dos não-erradicados.

Discussão

A frequência anual de úlcera duodenal (7,2 casos novos por ano) foi ligeiramente superior à descrita em outros centros de referência (quatro a seis casos por ano), mas

similar ao descrito em outro centro brasileiro, que relatou 27 pacientes em 4 anos ou 6,75 pacientes por ano¹¹. Recentemente, estudo russo surpreendentemente reportou 31 adolescentes em um ano, todos com úlcera duodenal positiva para *H. pylori*¹². Roma et al., ao revisar os resultados de endoscopias de 2.550 crianças em 9 anos com sintomas gastrointestinais, relataram 2% de prevalência de úlcera péptica, das quais 81% eram duodenais¹³.

A úlcera duodenal ocorre em qualquer idade, mas sua frequência aumenta após os 10 anos, conforme observado neste estudo¹. A incidência crescente com a idade pode ser relacionada à epidemiologia da infecção por *H. pylori*, que apresenta prevalência crescente com a idade, tanto em países desenvolvidos como naqueles em desenvolvimento². O retardo no diagnóstico ocorreu principalmente em crianças menores, conforme relatado por outros autores¹⁴.

A dor abdominal foi o sintoma mais comum, e a localização foi epigástrica na maioria dos pacientes, confirmando outras séries^{11,12,14}. Características típicas de doença péptica, como melhora com a alimentação, embora menos frequentes em crianças, ocorrem e devem ser questionadas¹⁵. A doença péptica deve ser diferenciada da dor abdominal funcional, muito mais prevalente em crianças, podendo comprometer as atividades habituais; o diagnóstico diferencial com doença orgânica pode ser difícil apenas em bases clínicas. Os dados clínicos com maior poder discriminativo para diferenciar crianças sintomáticas com úlcera e sem úlcera são: localização epigástrica da dor, relação da dor com a alimentação, vômitos, dor noturna (acordando o paciente), sabor amargo na boca, queimação retroesternal, hemorragia digestiva alta e história familiar^{12,16}. A dor noturna, apesar de sensível, é pouco específica, e, se for considerada a grande prevalência de dor abdominal funcional, seu valor preditivo positivo é baixo^{16,17}.

História familiar positiva para úlcera péptica tem sido referida em 26 a 68% dos casos, sendo mais frequente quanto maior o grau de parentesco pesquisado^{14,15}. No presente estudo, considerando parentesco até II grau, o dado poderia estar subestimado, uma vez que foram registrados apenas os casos com diagnóstico endoscópico da lesão. O agrupamento de casos em famílias pode ser fruto da disseminação da infecção por *H. pylori* no lar, pois a história de doença péptica em familiares é muito mais frequente em pacientes infectados. Essas observações podem ser explicadas pela transmissão intrafamiliar de *H. pylori* a partir de uma fonte comum ou do contato pessoa-pessoa¹⁸.

As complicações da úlcera duodenal incluem hemorragia digestiva alta, perfuração e obstrução^{15,19}. Sua frequência relativa é maior entre crianças, possivelmente pelo diagnóstico tardio¹⁹. O retardo no diagnóstico pode ser ainda maior quando o sintoma presente é a dor abdominal em comparação à hematêmese, como observado neste trabalho. Nos pacientes com dor abdominal como principal manifestação clínica, dificuldades relacionadas à caracterização da dor e à grande prevalência de dor abdominal funcional podem retardar o diagnóstico. Em nosso estudo,

a hemorragia foi a manifestação clínica mais frequente de complicação da úlcera, enquanto que na literatura a frequência de hemorragia digestiva alta como sintoma de apresentação varia de 24 a 80% dos pacientes^{1,20}. Hematêmese isolada sem dor abdominal ocorreu em 15,8% (3/19) dos pacientes, mas pode ocorrer em até 25% dos casos²¹. Houve apenas um paciente com obstrução pilórica, enquanto que estudo realizado no sul da Índia em 1983²² refere 8/12 pacientes com estenose pilórica em 29 pacientes com úlcera duodenal em 18 anos; outros autores referem taxas bem menores.

No presente estudo, gastrite crônica associada à infecção por *H. pylori* foi observada na maioria dos pacientes, de forma similar ao descrito em outras séries, de diferentes países, nas quais a infecção foi encontrada em até 100% dos pacientes com úlcera duodenal, embora alguns estudos apresentem casuísticas com índices menores, de até 27%^{1,12,18,20,23}. Esta diferença talvez possa ser atribuída à distribuição focal da bactéria e ao menor número de fragmentos de biópsia coletados. A histologia e o teste rápido da urease são métodos diagnósticos que apresentam boa acurácia, como observado em nosso serviço, com sensibilidade e especificidade, respectivamente, de 92 e 100%, e de 100 e 84,2% (teste não comercializado)⁸. O paciente que apresentou apenas o teste rápido da urease positivo tinha resultado anterior de histologia positivo e apresentava biópsia com infiltrado neutrofílico, achado com alta especificidade para infecção por *H. pylori*, uma vez que a distribuição da bactéria pode ser focal²⁴.

A ocorrência de úlcera duodenal em pacientes infectados está relacionada principalmente à presença de gastrite antral^{1,20,24}, como observado no presente estudo. Em pacientes adultos, tem-se evidenciado predomínio de infiltrado polimorfonuclear²⁵, enquanto que, em crianças, o infiltrado inflamatório é geralmente mais crônico, com um número significativamente maior de células linfoplasmocitárias em relação ao de células polimorfonucleares²¹. Porém, os achados histológicos em crianças infectadas não são uniformes, parecendo depender da condição socioeconômica²⁶.

Os dois pacientes não infectados tinham infiltrado neutrofílico, que é considerado um achado histológico altamente específico de infecção por *H. pylori*, e talvez a bactéria não tenha sido observada devido à natureza focal da infecção²⁴. A utilização de um teste não-invasivo, como o teste respiratório com uréia-¹³C, poderia complementar o diagnóstico, mas não dispomos deste exame para uso rotineiro²⁷.

Os esquemas antimicrobianos utilizados para tratar a infecção tiveram baixo índice de erradicação (68,3%). Não há esquema terapêutico 100% eficaz, sendo necessário estabelecer a combinação ideal de antibióticos em cada local com base em fatores regionais, como resistência antimicrobiana e grau de aderência a um tratamento caro, com múltiplas drogas e com efeitos colaterais. Portanto, não há esquema terapêutico universal validado em crianças^{28,29}. Ao longo dos anos, após várias combinações de antibióticos associados a um anti-secretor ou a sais de

bismuto, obtivemos os melhores resultados com esquema triplíce contendo amoxicilina, claritromicina e inibidor de bomba de prótons, com taxa de erradicação de 73 e 50% com 10 dias e 7 dias de tratamento, respectivamente³⁰; mais recentemente, obtivemos 88,9% em avaliação preliminar por *intention-to-treat* de 18 pacientes (dado não publicado) com furazolidona, claritromicina e omeprazol por 7 dias.

Concluindo, a úlcera duodenal foi associada à gastrite crônica e infecção por *H. pylori* na grande maioria das crianças e adolescentes. Houve grande freqüência de complicações, especialmente hemorragia digestiva alta, e observou-se retardo no diagnóstico, principalmente em crianças menores.

Referências

1. Drumm B, Rhoads JM, Stringer DA, Sherman PA, Ellis LE, Durie PR. Peptic ulcer disease in children: etiology, clinical findings and clinical course. *Pediatrics*. 1988;82:410-4.
2. Megraud F, Brassens-Rabbe MP, Denis F, Belbourni A, Hoa DQ. Seroepidemiology of *Campylobacter pylori* infection in various populations. *J Clin Microbiol*. 1989;27:1870-3.
3. Malaty HM, Graham DY. Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Gut*. 1994;35:742-5.
4. Hansson LE, Nyren O, Hsing AW, Bergstrom R, Josefsson S, Chow WH, et al. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl J Med*. 1996;335:242-9.
5. Tovey F. Peptic ulcer in India and Bangladesh. *Gut*. 1979;20:329-47.
6. Chelmsky G, Czinn S. Peptic ulcer disease in children. *Pediatr Rev*. 2001;22:349-55.
7. Center for Diseases Control/National Center for Health Statistics. 2000 United States Growth Charts [site na internet]. Disponível: <http://www.cdc.gov/growthcharts>. Acessado: 10 de janeiro de 2003.
8. Ogata SK, Kawakami E, Patricio FR, Pedrosa MZ, Santos AM. Evaluation of invasive and non-invasive methods for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in symptomatic children and adolescents. *Sao Paulo Med J*. 2001;119:67-71.
9. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol*. 1996;20:1161-81.
10. Altmann DG. *Practical Statistics for Medical Research*. 1st ed. London: Chapman & Hall; 1991.
11. Ferreira CT, Pires ALG, Soares MG, Silva GL, Lima JP, Silveira TR. Úlcera péptica na criança. *Rev AMRIGS*. 1989;33:296-9.
12. Nijevitch AA, Sataev VU, Vakhitov VA, Loguinovskaya VV, Kotsenko TM. Childhood peptic ulcer in the Ural area of Russia: clinical status and *Helicobacter pylori*-associated immune response. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;33:558-64.
13. Roma E, Kafritsa Y, Panayiotou J, Liakou R, Constantopoulos A. Is peptic ulcer a common cause of upper gastrointestinal symptoms? *Eur J Pediatr*. 2001;160:497-500.
14. Murphy MS, Eastham EJ, Jimenez M, Nelson R, Jackson RH. Duodenal ulceration: review of 110 cases. *Arch Dis Child*. 1987;62:554-8.
15. Deckelbaum RJ, Roy CC, Lussier-Lazaroff F, Morin CL. Peptic ulcer disease: a clinical study in 73 children. *CMAJ*. 1974;111:225-8.
16. Tomomasa T, Hsu JY, Shigeta M, Itoh K, Ohyama H, Terashima N, et al. Statistical analysis of symptoms and signs in pediatric patient with peptic ulcer. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1986;5:711-5.
17. Olafsdottir E, Ellertsen B, Berstad A, Fluge G. Personality profiles and heart rate variability (vagal tone) in children with recurrent abdominal pain. *Acta Paediatr*. 2001;90:638-42.
18. Drumm B, Perez-Perez GI, Blaser MJ, Sherman PM. Intrafamilial clustering of *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med*. 1990;322:359-63.
19. Raffensperger JC, Condon JB, Greengard J. Complications of gastric and duodenal ulcers in infancy and childhood. *Surg Gynecol Obstet*. 1966;123:1269-74.
20. Israel DM, Hassal E. Treatment and long-term follow-up of *Helicobacter pylori* associated duodenal ulcer disease in children. *J Pediatr*. 1993;123:53-8.
21. Hassal E, Dimmick JE. Unique features of *Helicobacter pylori* disease in children. *Dig Dis Sci*. 1991;36:417-23.
22. Gahukamble DB, Fenn AS, Devadatta J, Mammen KE. Duodenal ulcer in South Indian children. *Am J Surg*. 1983;145:322-4.
23. Elitsur Y, Lawrence Z. Non-*Helicobacter pylori* related duodenal ulcer disease in children. *Helicobacter*. 2001;6:239-43.
24. Warren JR. Gastric pathology associated with *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am*. 2000;29:705-51.
25. Wyatt JI, Dixon MF. Chronic gastritis – a pathogenic approach. *J Pathol*. 1988;154:113-24.
26. Bedoya A, Garay J, Sanzon F, Bravo LE, Bravo JC, Correa H, et al. Histopathology of gastritis in *Helicobacter pylori*-infected children from populations at high and low gastric cancer risk. *Hum Pathol*. 2003;34:206-13.
27. Kawakami E, Machado RS, Reber M, Patricio FR. 13 C-urea breath test with infrared spectroscopy for diagnosing *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;35:39-43.
28. Roma-Giannikou E, Shcherbakov PL. *Helicobacter pylori* infection in pediatrics. *Helicobacter*. 2002;7:50-5.
29. Hassal E. Approach to *Helicobacter pylori* infection in children. In: Hunt RH, Tytgat GNJ, editors. *Helicobacter pylori: basic mechanisms to clinical cure*. 1st ed. London: Kluwer Academic Publishers; 2000. p. 575-86.
30. Kawakami E, Ogata SK, Portorreal AC, Magni AM, Pardo ML, Patricio FR. Triple therapy with clarithromycin, amoxicillin and omeprazole for *Helicobacter pylori* eradication in children and adolescents. *Arq Gastroenterol*. 2001;38:203-6.

Correspondência:
 Elisabete Kawakami
 Rua Loefgreen, 1596
 CEP 04040-032 - São Paulo, SP
 Fone/Fax: (11) 5573.8998