

Prevalência de Infecção por *Helicobacter Pylori* numa População Infantil da Área de Lisboa

CARLOS D. RODRIGUES *, CRISTINA GONÇALVES **, PIEDADE MENDONÇA ***, JOÃO PASSARINHO ****

* Unidade de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica. Serviço de Pediatria. Hospital de Santa Maria.

** Laboratório de Química Clínica. Hospital de Santa Maria.

*** Laboratório de Pediatria. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Hospital de Santa Maria.

**** Doutor em Motricidade Humana. Universidade Lusófona. Lisboa.

Resumo

Assimetrias regionais na prevalência de infecção por *Helicobacter pylori* no nosso país, podem explicar a diferente incidência de doenças gástricas.

O objectivo deste estudo é determinar a prevalência desta infecção em crianças residentes na área de Lisboa, equacionando a influência das variáveis «habitação» e «sexo».

Foi determinado pelo método serológico o nível de anticorpos em 583 crianças com idades variando entre os 6 meses e os 14 anos de idade. A mediana situou-se nos 5 anos.

Do estudo efectuado concluiu-se que apenas o tipo de habitação (não degradada versus degradada) parece influenciar significativamente (Qui-Quadrado = 8,163 e p=.003) a prevalência de infecção por *Helicobacter pylori* no nosso país.

Palavras-Chave: Criança, *Helicobacter pylori*, Estudo epidemiológico, Prevalência, Dor abdominal, Habitação.

Summary

Helicobacter Pylori Infection Prevalence in Children Living in the Lisbon Area

Regional asymmetries in prevalence of *Helicobacter pylori* infection in our country may explain some of the different incidence of gastric diseases.

The aim of our study is to determine the prevalence of this infection, in children living in Lisboa area regarding the influence of the variables «habitation» and «sex».

We measured serologically the titer of antibodies anti *Helicobacter pylori* in 583 children with ages varying between 6 months to 14 years. The median age was five years.

Correspondência: Carlos D. Rodrigues

Unidade de Gastroenterologia e Nutrição Pediátrica
Serviço de Pediatria – Hospital de Santa Maria
1600 Lisboa

Aceite para publicação em 28/06/2001.
Entregue para publicação em 12/04/1999.

From this study we conclude that only habitation type (no degraded versus degraded) seems to have significant influence (Chi-square = 8,163 and p=.003) in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in our country.

Key-Words: Child, *Pylori Helicobacter*, Epidemiology, Abdominal Pain, Habitation.

Introdução

A incidência de infecção por *Helicobacter pylori* tem sido objecto de estudo em várias populações e em diversos países ⁽¹⁻²²⁾.

Verificou-se existir uma diferença significativa entre os países desenvolvidos, onde a prevalência na população até aos 15 anos varia entre 4-5% e 18% ⁽¹⁻⁹⁾ com um ritmo de 2,7% por ano em estudos prospectivos realizados ⁽¹⁰⁾ e os países subdesenvolvidos, com prevalências muito mais elevadas chegando a atingir os 82% ⁽¹¹⁻¹⁷⁾ e com anticorpos adquiridos a um ritmo de 36% por ano ⁽¹⁰⁾. Um interessante estudo realizado em 2581 pessoas dos 6 aos 19 anos de idade, nos EUA na população branca, negra e de mexicanos americanos mostrou prevalências de 17, 40 e 42% respectivamente ⁽¹⁷⁾.

Os estudos de prevalência nas crianças dos países Europeus mostram uma menor incidência nas crianças dos países do Norte (Bélgica: 7,3% ⁽¹⁾, Inglaterra: 11% ⁽⁷⁾, Finlândia: 10,2% ⁽⁹⁾) e os países do Sul de que se seguem alguns exemplos: França: 18,1% ⁽⁴⁾, Espanha - Barcelona: 19% ⁽¹⁹⁾, Grécia: 34,9% ⁽¹⁴⁾, Turquia: 43,4% ⁽²⁰⁾.

Em Portugal foram efectuados 2 estudos ^(21, 22):

O primeiro ⁽²¹⁾ do grupo de Quina e col. que inclui adultos e crianças e que tenta abranger todas as regiões do País, mostra uma incidência na criança (3 a 14 anos) de 46,2%. O número de crianças observadas foi de 197 e o método utilizado foi o doseamento dos anticorpos

Helicobacter pylori IgG por ELISA (Cobas Core-Roche Diagnostics).

O segundo ⁽²²⁾ realizado por um grupo do Serviço de Pediatria do Hospital de S. João, do Porto (Amil e col.) mostra uma incidência de 46,3%. O número de crianças observadas foi 108 e o diagnóstico por método histológico e exame bacteriológico cultural.

Em Portugal, com pelo menos 15 anos de indicadores de Saúde colocando-o no grupo dos países desenvolvidos, a incidência na criança com menos de 15 anos deveria ser menor.

De acordo com esta linha de pensamento, foi objectivo primordial deste trabalho a verificação da influência das variáveis «habitação» (não degradada *versus* degradada, Lisboa *versus* periferia de Lisboa e rural *versus* não rural) e «sexo» na prevalência da infecção por *Helicobacter pylori*.

Material e Métodos

Estudo aleatório, realizado no Serviço de Pediatria e sector de Química Clínica do Laboratório Central do Hospital de Santa Maria.

Foram utilizados os soros enviados para o Laboratório do Serviço de Pediatria a fim de serem efectuadas análises serológicas pelas mais diversas hipóteses de diagnóstico; destes soros foram retirados cerca de 0,4 ml e efectuada a determinação dos anticorpos Classe IgG para *Helicobacter pylori*.

O método utilizado na determinação dos anticorpos da Classe IgG anti *Helicobacter pylori* foi o método ELISA (método imuno enzimático em dois passos): Cobas Core Anti-H. pylori EIA, F. Hoffman – La Roche.

Por indicação do Laboratório produtor, foram considerados positivos todos os resultados com valor superior a 7 U/ml, valor que adoptámos para este estudo.

Os soros eram provenientes dos diversos Serviços de Internamento, Consultas e Serviço de Urgência.

Aproveitámos para este estudo o sangue enviado para o Laboratório de Pediatria para outras análises por não considerarmos ético recolher sangue em crianças sem doença só para este fim.

Foram colhidos os seguintes dados: idade, sexo, raça, local de habitação e respectivas condições de higiene e saneamento básico, local da colheita do soro e o diagnóstico provisório. Foram excluídos da amostra os seguintes indivíduos: 1) os doentes com patologia crónica necessitando de transfusões sanguíneas ou administração de derivados de soro humano; 2) os doentes com patologia aguda, que tivessem por qualquer motivo, recebido derivados de soro humano; 3) doentes sofrendo de Imuno-

deficiência congénita ou adquirida; 4) doentes a efectuar terapêutica imunossupressora.

Incluído na globalidade da amostra, analisámos especificamente um grupo que efectuou Endoscopia Digestiva Alta, por diversos motivos, entre eles dor abdominal. Além da determinação serológica dos anticorpos, foi procurado *Helicobacter pylori* no exame histológico do fragmento de biópsia do antro gástrico pelos métodos de Hematoxilina – Eosina e Giemsa modificado. Noutro fragmento de biópsia do antro foi efectuado o teste rápido da Urease.

Tendo presentes a natureza das variáveis equacionadas e os objectivos fundamentais que se pretendem atingir com este estudo – já anteriormente expressos – a técnica estatística utilizada foi o teste de Qui-Quadrado considerando-se estatisticamente significativos os valores de $p \leq .05$.

Resultados

Foram analisados 583 soros.

Foram encontrados títulos de anticorpos anti *Helicobacter pylori* superiores a 7 U/ml em 119, o que corresponde a uma prevalência de 20,4%.

Os dados recolhidos foram os seguintes:

QUADRO I

TIPO DE HABITAÇÃO	n.º soros +	% soros +	Total soros	% soros
Habitação não degradada:				
Grande Lisboa	31	20,2	153	26,2
Periferia Lisboa	40	17,4	229	39,3
Regiões Rurais	18	18,0	99	17,0
Hab. degradadas:				
Diversos locais	30	29,0	102	17,5

QUADRO II

SEXO	n.º soros +	% soros +	Total soros	% soros
Feminino	42	17,5	240	41,2
Masculino	77	22,4	343	58,8

QUADRO III

PROVENIÊNCIA SOROS	n.º soros +	% soros +	Total soros	% soros
Consulta Pediatria geral	38	20,6	184	31,6
Consulta Alergologia	38	27,7	137	23,5
C. Gast. Inf. e Unid. Endosc.	12	20,3	59	10,1
Serviços Internamento	29	15,8	183	31,4
Serviços Urgência	2	10,0	20	3,4

QUADRO IV

RAÇA	n.º soros +	% soros +	Total soros	% soros
Caucasiana	108	20	549	94,2
Negra	10	34,5	29	4,9
Outras	1	20	5	0,9

Idade:

A mediana da idade é de 5 anos.

Para comodidade do estudo os valores relativos à variável idade apresentam-se na Figura 1.

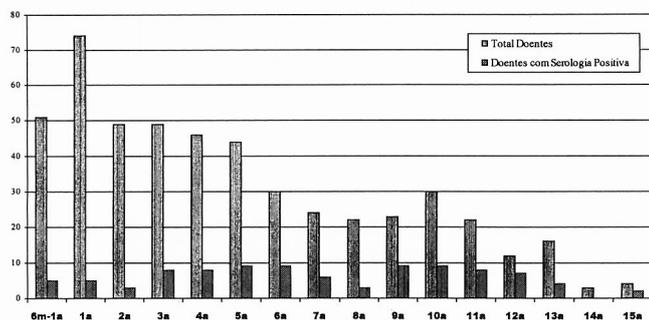


FIG. 1 – Nas colunas da esquerda o número de doentes, e nas colunas da direita os doentes com serologia positiva.

Parece-nos importante evidenciar que a prevalência é a seguinte:

QUADRO V

PREVALÊNCIA	IDADE
< 10%	6m – 2 anos
20% a 25%	3 – 9 anos
25% a 45%	10 – 12 anos
20% a 35%	13 – 14 anos

Analisando o valor relativo da titulação de anticorpos encontramos os seguintes resultados:

QUADRO VI

TITULAÇÃO DE ANTICORPOS (U/ml)	N.º DE SOROS
7 – 13	40
14 – 20	22
≥ 21	57

Efectuaram Endoscopia digestiva alta 28 crianças – 4,8% da amostra. Nove crianças tinham serologia positiva: 32,1%.

Dezasseis crianças efectuaram endoscopia por dor abdominal.

Com a finalidade de atingir os objectivos fundamentais que nos propusémos alcançar com a realização deste trabalho, aplicámos o teste de Qui-Quadrado aos dados, de acordo com as tabelas de contingência abaixo apresentadas:

QUADRO VII

		Prevalência	
		+	-
Sexo	Masculino	77	266
	Feminino	42	198

Qui-Quadrado = 1,835
 $p = .1755 = n.s.$

		Prevalência	
		+	-
Tipo Habitação	Não Degradada	80	401
	Degradada	30	72

Qui-Quadrado = 8,163
 $p = .003$

QUADRO VIII

		Prevalência	
		+	-
Local Habitação	Lisboa	31	122
	Periferia	40	189

Qui-Quadrado = 0,307
 $p = .5798 = \text{n.s.}$

		Prevalência	
		+	-
Local Habitação	Rural	18	81
	Não Rural	71	311

Qui-Quadrado = 0,003
 $p = .9579 = \text{n.s.}$

Como decorre da análise aos valores de Qui-Quadrado e p obtidos, o sexo e o local da habitação não influencia a prevalência de infecção por *Helicobacter pylori*. Pelo contrário o tipo de habitação influencia significativamente a prevalência da infecção.

Discussão

A fiabilidade da amostra em relação à população que representa, parece segura. A diferença entre patologia gastroenterológica / não gastroenterológica, com uma predominância da não gastroenterológica: (10,1/89,9%), não desvirtua a amostra visto não privilegiar a patologia gastroenterológica. Também a relação consulta/internamento não privilegia o internamento: (68,7/31,3%). Não foi inquirido se houve antibioterapia nos dias ou semanas anteriores, e um pequeno número desta crianças, tomou um ou mais antibióticos durante este período. Pensamos que esta questão é pouco relevante, visto os estudos existentes ^(11, 23) revelarem que há uma descida gradual dos anticorpos, mantendo-se em níveis detectáveis pelo menos nos 6 meses seguintes, mesmo quando foi conseguida a irradicação do *Helicobacter pylori*. É também pouco provável que uma antibioterapia isolada consiga irradicar esta infecção.

A prevalência encontrada na nossa amostra foi de 20,4%. Na nossa amostra no grupo etário dos 6 meses aos 3 anos de vida a prevalência foi 6,5%. Este valor é semelhante ao dos países da Europa do Norte ^(1, 5, 8-10). A prevalência dos 3 aos 9 anos foi de 21,7%, que está ao nível dos Países desenvolvidos da Europa do Sul: França

(4), e Espanha (19). A partir dos 9 anos e com uma prevalência de 31,4%, aproximamo-nos, mas ainda muito afastados, do nível da Grécia (14) e Turquia (20) mas nunca próximos dos países em vias de Desenvolvimento que apresentam números superiores ao dobro da nossa.

O local de residência das crianças a quem foram colhidas as amostras dá-nos a sua proveniência e aqui verificamos que é uma população essencialmente urbana: Lisboa cidade 26,2% e periferia («cidades satélites»), predominantemente do Concelho de Loures e Sintra: 39,2%. De regiões mais afastadas, Santarém, Torres Vedras, Vila Franca de Xira, Caldas da Rainha, Beja e Setúbal provieram 16,9% das amostras. Os doentes que viviam em más condições habitacionais, que constituem (17,4%) da amostra, provinham todos dos bairros degradados de Lisboa e arredores. O estudo do grupo do Hospital de S. João, no Porto, e apresentado na 1.ª Reunião Luso-Espanhola dedicada ao estudo do *Helicobacter pylori* ⁽²²⁾, referia-se a doentes assistidos no citado hospital, portanto provenientes da região Norte do País. O estudo de Quina e col. refere-se a todo o País, abrangendo também Hospitais Centrais e Distritais do Norte e Centro do País. Corresponderão as diferenças encontradas a assimetrias regionais?

Separando a amostra para o grupo dos 3 aos 14 anos a fim de podermos compará-la com as dos estudos de Quina e col. ⁽²¹⁾ e do grupo do Hospital de S. João, podemos construir o seguinte Quadro:

QUADRO IX

	Grupo dos 3 aos 14 anos		
	N.º soros	Prevalência (%)	Método
Estudo de Quina e col.	197	46,2%	Elisa
Estudo do Hosp. S. João	109	46,3%	Biópsia
Presente Estudo	583	25,3%	Elisa

Encontrámos prevalências de ordem de grandeza muito inferiores às apresentadas nos anteriores estudos. A diferença do número de amostras não parece suficiente para justificar tamanha ordem de grandeza. As diferenças metodológicas poderão justificar alguma diferença em relação ao Estudo do Hospital de S. João, visto ter sido a biópsia, «Golden Standard», o método utilizado. No entanto, o método utilizado no presente estudo e no de Quina e col. foi o mesmo. Comparando a prevalência por grupos etários entre o estudo de Quina e col. e o agora apresentado podemos constatar que:

QUADRO X

	Prevalência (%)	
	Est. de Quina e col.	Presente Estudo
Dos 3 aos 6 anos	42,6	19,4
Dos 7 aos 9 anos	49,1	26,1
Dos 10 aos 14 anos	47,6	31,4

Os valores da prevalência são muito diferentes. No estudo de Quina e col. a prevalência nas crianças observadas varia entre 42,6% e 47,6% nos 3 grupos de crianças, dando ideia que aos 3-6 anos de idade já quase metade das crianças estavam ou tinham estado infectadas. No presente estudo o aumento da prevalência é directamente proporcional ao escalão etário: 19,4%, 26,1% e 31,4%, o que está mais de acordo com a maioria dos estudos internacionais⁽¹⁰⁾. O método serológico para determinação de anticorpos utilizado neste estudo, é o habitualmente utilizado na maioria dos estudos epidemiológicos sobre infecção por *Helicobacter pylori*^(1-3, 6-9, 11-13, 15-17, 20, 24), e todos referem uma boa sensibilidade (98%) embora habitualmente com menor especificidade^(11, 16-18, 25, 26). Muitos destes estudos referidos na literatura mundial, recorreram ao mesmo Laboratório produtor do presente estudo. O número de amostras nestes estudos^(1, 3, 6, 9, 12, 15, 17) é semelhante ao agora utilizado, rondando as quinhentas unidades.

Há uma tendência muito actual para secundarizar ou mesmo excluir a infecção por *Helicobacter pylori* como causa de dor abdominal crónica na criança. Os resultados obtidos neste trabalho estão de acordo com esta tendência: encontrámos na nossa amostra unicamente 3% de doentes que nos chegou por dor abdominal, e a dor abdominal não era referida expressamente nos restantes que apresentavam serologia positiva. No entanto, neste estudo não foi inquirido numa forma dirigida e sistemática a presença ou ausência de dor abdominal. A dor abdominal foi motivo de consulta em 18 doentes o que corresponde a 3% da amostra. Neste pequeno grupo encontrámos 4 com serologia positiva (22,2%).

Conclusões

Como decorre da análise ao tratamento estatístico efectuado podemos ser levados a crer que as más condições habitacionais (tipo de habitação) podem ser um factor a influenciar significativamente a prevalência da infecção por *Helicobacter pylori* no nosso país. Pelo contrário o sexo e o local de habitação das crianças não parecem afectar a citada prevalência.

Algumas reflexões podem ainda colher particular sentido no âmbito do nosso trabalho. Assim parece pertinente interrogarmo-nos se num País tão pequeno como o nosso, haverá regiões de incidência muito aumentada para infecção por *Helicobacter pylori*, a avaliar pelos números tão díspares encontrados. E neste caso haverá alguma relação com as grandes diferenças regionais na incidência de cancro gástrico conforme o estudo de Cayolla da Motta⁽²⁸⁾, que mostra uma prevalência muito aumentada no Norte e regiões rurais do País e menor incidência na região de Lisboa? Ou serão outros factores, nomeadamente os diferentes hábitos alimentares, entre muitos outros, que farão a diferença?

Pensamos ser necessário um estudo mais extenso com amostras de maior grandeza em outras regiões, para podermos encontrar a incidência global e regional do País. Só assim poderemos tirar algumas conclusões acerca das assimetrias de certas doenças gástricas e sua relação com a infecção por *Helicobacter pylori*.

Agradecimento

Os Autores agradecem à Sra. Dra. Maria João Miguel Directora do Laboratório de Química Clínica do Hospital de Santa Maria e à Sra. D. Maria Emilia Almeida, Técnica de Análises Clínicas do mesmo Laboratório, toda a colaboração prestada, na execução deste trabalho.

Bibliografia

1. 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(3): 252-6.
2. Holcombe-C, Tsimiri-S, Eldridge-J, Jones-DM. Prevalence of antibody to *Helicobacter pylori* in children in northern Nigeria. *Trans R-Soc-Trop-Med-Hyg.* 1993; 87(1): 19-21.
3. Blecker-U, Lanciers-S, Hauser-B, Vandenplas-Y. *Helicobacter pylori* positivity in Belgium. *Acta Gastroenterol Belg* 1995; 58(1): 31-4.
4. Megraud-F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection: where are we in 1995? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7(4): 292-5.
5. Kontiainen-S, Seppala-I, Miettinen-A, Kosunen-TU, Verkasalo-M, Maenpaa-J. Antibodies against some bacterial antigens in children. *Acta Paediatr* 1994; 83(11): 1137-42.
6. Bonamico-M, Luzzi-I, Annibale-B, Monti-S, Deganello-F, Pezzella-C, Petrozza-V, Carpino-F. High incidence of *Helicobacter pylori* infections in an endoscopic pediatric patient series. Elevata incidenza di infezione da *Helicobacter pylori* in una casistica endoscopica pediatrica. *Minerva Pediatr* 1994; 46(10): 429-36.
7. Hardikar-W, Grimwood-K. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic children. *J Pediatr Child Health* 1995; 31(6): 537-41.

8. Ashorn-M, Miettinen-A, Ruuska-T, Laippala-P, Maki-M. Seroepidemiological study of *Helicobacter pylori* infection in infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996; 74(2): F141-2.
9. Ashorn-M, Maki-M, Hallstrom-M, Uhari-M, Akerblom-HK, Viikari-J, Miettinen-A. *Helicobacter pylori* infection in Finnish children and adolescents. A serologic cross-sectional and follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30(9): 876-9.
10. Neale KR, Logan RP. The epidemiology and transmission of *Helicobacter pylori* infection in children. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 Suppl 2: 77-84.
11. Bodhidatta-J, Hoge-CW, Churnrayanakul-S, Nirdnoy-W, Sampathanakul-P, Tungtaem-C, Raktham-S, Smith-CD, Echeverria-P. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in a developing country: comparison of two ELISAs and a seroprevalence study. *J Infect Dis* 1993; 168(6): 1549-53.
12. Mitchell-HM, Li-YY, Hu-PJ, Liu-Q, Chen-M, Du-GG, Wang-ZJ, Lee-A, Hazell-SL. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in southern China: identification of early childhood as the critical period for acquisition. *J Infect Dis* 1992; 166(1): 149-53.
13. Holcombe-C, Omotara-BA, Eldridge-J, Jones-DM. *H. pylori*, the most common bacterial infection in Africa: a random serological study. *Am J Gastroenterol* 1992; 87(1): 28-30.
14. Pateraki-E, Mentis-A, Spiliadis-C, Sophianos-D, Stergiatou-I, Skandalis-N, Weir-DM. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in Greece. *FEMS Microbiol Immunol* 1990; 2(3): 129-36.
15. Gill-HH, Majmudar-P, Shankaran-K, Desai-HG. Age-related prevalence of *Helicobacter* antibodies in Indian subjects. *Indian J Gastroenterol* 1994; 13(3): 92-4.
16. Queiroz-DM, Rocha-GA, Mendes-EN. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in children of low socioeconomic level in Belo Horizonte, Brazil. Oliveira-AM; *Am J Gastroenterol* 1994; 89(12): 2201-4.
17. Staat-MA, Kruszon-Moran-D, McQuillan-GM, Kaslow-RA. A population-based serologic survey of *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents in the United States. *J Infect Dis* 1996; 174(5): 1120-3.
18. 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(2): 205-10.
19. Navarro-F, Coll-P, Sainz-S, Mirelis-B, Cardenosa-N, Alonso-C, March-F, Mones-J. Evaluation of two commercial kits for detection of *Helicobacter pylori* specific antibodies in patients undergoing gastroscopy. A seroprevalence study in an asymptomatic population. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1992; 10(4): 190-4.
20. Gurakan-F, Kocak-N, Yuca-A. *Helicobacter pylori* serology in childhood. *Turk J Pediatr* 1996; 38(3): 329-34.
21. Quina-MG. *Helicobacter pylori*: the Portuguese scene. Grupo de Estudo Português do *Helicobacter pylori* (GEPHP). *Eur J Cancer Prev* 1994; 3 Suppl 2: 65-7.
22. Amil Dias-J, Rodrigues-FC, Carneiro-F, Sousa-JC, Nascimento-MSJ, Soares-JM, Barrote-D, Aguiar-A. Significado da infecção por *Helicobacter pylori* em pediatria. *Helicobacter pylori* - 1.ª Reunião Luso-Espanhola. Comunicação oral. Vilamoura - 3 - 4 de Novembro de 1995.
23. Cutler-A, Schubert-A, Schubert-T. Role of *Helicobacter pylori* serology in evaluating treatment success. *Dig Dis Sci* 1993; 38(12): 2262-6.
24. Blecker-U, Hauser-B, Lanciers-S, Peeters, Suys-B, Vandenplas-Y. The prevalence of *Helicobacter pylori*-positive serology in asymptomatic children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 16(3): 252-6.
25. Lin-SK, Lambert-JR, Schembri-M, Nicholson-L, Finlay-M, Wong-C, Coulepis-A. A comparison of diagnostic tests to determine *Helicobacter* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 1992; 7(2): 203-9.
26. Antoine-C, Lozniewski-A, De-Korwin-JD, Conroy-MC, Feldman, Duprez, Weber-SO. Comparative study of four commercialized serologic methods for diagnosis of gastric *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin Biol* 1995; 19(2): 182-8.
27. Blecker-U, Lanciers-S, Hauser-B, Mehta-DI, Vandenplas-Y. Serology as a valid screening test for *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic subjects. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119(1): 30-2.
28. Cayolla da Motta L (1987). Atlas do Cancro em Portugal, 1980-82, Ministério da Saúde, Depart. Estudos e Planeamento da Saúde, 21-3.