

MESTRADO INTEGRADO
MEDICINA

Gastrite Atrófica em Idade Pediátrica e seu Impacto na Absorção de Ferro

Francisca Lemos da Rocha

M

2023



GASTRITE ATRÓFICA EM IDADE PEDIÁTRICA E SEU IMPACTO NA ABSORÇÃO DO FERRO

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Francisca Lemos da Rocha

Aluna do 6º ano profissionalizante de Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: franciscalrocha@hotmail.com

Orientador: Dra. Rosa Maria da Silva Meireles da Rocha Lima

Assistente Graduada de Pediatria

S. Pediatria. Centro Materno Infantil do Norte (CMIN) - Centro Hospitalar da Universidade do Porto (CHUP)

Docente Externo do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Endereço eletrónico: rosalima.dia@chporto.min-saude.pt

Coorientador: Prof. Doutora Ermelinda Ramalho Santos Silva

Assistente Graduada de Pediatria

S. Pediatria. Centro Materno Infantil do Norte (CMIN) - Centro Hospitalar da Universidade do Porto (CHUP)

Professora Associada Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Endereço eletrónico: ermelinda.dca@chporto.min-saude.pt

Porto, junho de 2023

Francisca Rocha

Autor: Francisca Lemos da Rocha

Orientador: Dra. Rosa Maria da Silva Meireles da Rocha Lima

Ermelinda S. Silva

Coorientador: Prof. Doutora Ermelinda Ramalho Santos Silva

AGRADECIMENTOS

A concretização desta dissertação de mestrado não seria possível sem o contributo e auxílio de várias pessoas às quais manifesto a minha mais sincera gratidão.

À minha orientadora, Dra. Rosa Maria da Silva Meireles da Rocha Lima, pelo total apoio e dedicação, pela partilha de ideias, ensinamentos e conhecimentos, e sobretudo pela disponibilidade na orientação desta dissertação.

À minha coorientadora, Prof. Doutora Ermelinda Ramalho Santos Silva, pela sua colaboração e por ter aceite fazer parte desta última etapa do curso.

À minha família, amigos e todos aqueles que fizeram parte do meu percurso académico, aos quais estarei eternamente grata pelo suporte incondicional, companheirismo, compreensão, motivação e confiança, que foram imprescindíveis para o sucesso desta jornada.

RESUMO

Introdução

A atrofia gástrica é definida como a perda de glândulas oxínticas da mucosa gástrica e/ou glândulas antrais que podem ser substituídas por tecido fibroso e/ou epitélio metaplásico, sendo tipicamente associada a inflamação da lâmina própria. O conceito de atrofia gástrica como causa de anemia por deficiência de ferro (ADF) não é novo e as principais causas de gastrite atrófica são a infecção crônica por *Helicobacter pylori* (*H pylori*) e a gastrite autoimune (GAI).

A absorção de ferro é fortemente dependente da secreção gástrica normal para solubilização e redução do ferro dietético e é prejudicado pela acloridria associada à gastrite atrófica uma vez que o ácido clorídrico é essencial para a solubilização e redução do ferro dos alimentos.

Vários estudos em adultos têm demonstrado correlação entre achados histopatológicos, e bioquímicos de atrofia gástrica com a progressão histológica da gastrite atrófica.

Objetivos

Rever os conhecimentos atuais de gastrite atrófica na criança, a correlação entre achados histológicos e bioquímicos e de que forma esta pode influenciar a absorção de ferro e condicionar ADF.

Metodologia

Revisão bibliográfica sistemática de artigos científicos publicados nos últimos 10 anos (Janeiro de 2013 a Dezembro 2022), tendo como base a plataforma PubMed® e as palavras-chave definidas.

Discussão

A gastrite atrófica tem um impacto significativo na homeostase do ferro podendo estar na base fisiopatológica da deficiência de ferro (DF) e anemia por deficiência de ferro (ADF), no entanto esta associação não está bem esclarecida em idade pediátrica. Torna-se importante considerar

duas entidades cada vez mais reconhecidas como possíveis causadoras de ADF, a infeção por *H pylori* e a GAI.

A prevalência de atrofia gástrica em crianças com infeção por *H pylori* tem sido pouco estudada e a gastrite por esta bactéria tem sido implicada em estudos recentes como causa de ADF refratária ao tratamento oral com ferro com uma resposta favorável à erradicação do *H pylori*.

Na gastrite autoimune, apesar de rara em idade pediátrica, foi demonstrado que a ADF pode ser a primeira manifestação. Estudos demonstram uma correlação entre a GAI e a atrofia gástrica e níveis de hemoglobina e ferritina mais baixos em crianças com este diagnóstico. Níveis de gastrina mais elevados e níveis de pepsinogénio (PG) mais baixos foram observados em doentes com GAI, quando comparados com doentes não-GAI, o que demonstra que estes são marcadores bioquímicos passíveis de serem usados na prática clínica.

Conclusão

A revisão demonstrou taxas de prevalência de gastrite atrófica elevadas em crianças infetadas com *H pylori* assim como valores de ferritina diminuídos e níveis de gastrina elevados.

Na GAI verificou-se a presença de ADF numa elevada percentagem de doentes, podendo ser uma primeira manifestação desta entidade. Aos valores diminuídos de hemoglobina e ferritina associam-se níveis de gastrina mais elevados e níveis de pepsinogénio baixos.

Salienta-se a necessidade de novos estudos, em idade pediátrica, que correlacionem achados endoscópicos, histológicos e bioquímicos e esclareçam de que forma estes podem influenciar a absorção de ferro e condicionar ADF.

Palavras-chave

Atrophic gastritis; Pepsinogen; Gastrin; Iron deficiency anemia; Hemoglobin; Ferritin; *Helicobacter pylori*; Autoimmune gastritis; Pediatric age

ABSTRACT

Introduction

Gastric atrophy is defined as the loss of oxyntic glands of the gastric mucosa and/or antral glands that can be replaced by fibrous tissue and/or metaplastic epithelium and is typically associated with inflammation of the lamina propria. The concept of gastric atrophy as a cause of iron deficiency anemia (IDA) is not new and the main causes of atrophic gastritis are chronic *Helicobacter pylori* (*H pylori*) infection and autoimmune gastritis (AIG).

Iron absorption is heavily dependent on normal gastric secretion for solubilization and reduction of dietary iron and is jeopardized by achlorhydria associated with atrophic gastritis since hydrochloric acid is essential for solubilization and reduction of iron obtained from food.

Several studies in adults have demonstrated a correlation between histopathological and biochemical findings of gastric atrophy with the histological progression of atrophic gastritis.

Objetives

Review current knowledge of atrophic gastritis in children, the correlation between endoscopic, histological and biochemical findings and how these can influence iron absorption and condition IDA.

Methodology

Systematic bibliographic review of scientific articles published in the last 10 years (January 2013 to December 2022), based on the PubMed® platform and the defined keywords.

Discussion

Atrophic gastritis has a significant impact on iron homeostasis and may be the pathophysiological basis of iron deficiency (ID) and iron deficiency anemia (IDA), however this association is not well clarified in pediatric age. It is important to consider two entities increasingly recognized as possible causes of IDA, *H pylori* infection and AIG.

The prevalence of gastric atrophy in children with *H pylori* infection has been poorly investigated and gastritis by this bacterium has been implicated in recent studies as a cause of IDA refractory to oral iron supplementation with a positive response to *H pylori* eradication.

In autoimmune gastritis, although rare in pediatric age, it has been demonstrated that IDA can be the first manifestation. Studies show a correlation between AIG and gastric atrophy as well as lower hemoglobin and ferritin levels in children with this diagnosis. Higher gastrin levels and lower pepsinogen (PG) levels were observed in patients with AIG, when compared to non-AIG patients, which demonstrates that these are biochemical markers that can be used in clinical practice.

Conclusion

The review demonstrated high prevalence rates of atrophic gastritis in children infected with *H pylori* as well as decreased ferritin values and increased gastrin levels.

In AIG, the presence of IDA was confirmed in a high percentage of patients, which can be a first manifestation of this entity. Decreased hemoglobin and ferritin values are associated with higher gastrin levels and low pepsinogen levels.

There is a need for further studies, in pediatric age, that correlate endoscopic, histological and biochemical findings and clarify how these can influence iron absorption and condition IDA.

Keywords

Atrophic gastritis; Pepsinogen; Gastrin; Iron deficiency anemia; Hemoglobin; Ferritin; *Helicobacter pylori*; Autoimmune gastritis; Pediatric age

LISTA DE ABREVIATURAS

ADF – anemia por deficiência de ferro

AIFA - anticorpo anti-fator intrínseco

APCA - anticorpo anti-célula parietal

DF – deficiência de ferro

DMT1 - divalent metal transporter 1

ESPGHAN - European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

GAI - gastrite autoimune

H pylori - *Helicobacter pylori*

IL-6 - interleucina 6

LF – lactoferrina

NASPGHAN - North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

OMS - Organização Mundial de Saúde

PG - pepsinogénio

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	i
RESUMO.....	ii
ABSTRACT	iv
LISTA DE ABREVIATURAS	vi
LISTA DE TABELAS.....	viii
INTRODUÇÃO	1
METABOLISMO DO FERRO	4
Absorção do ferro	4
Distribuição e armazenamento do ferro	5
Homeostase do ferro.....	6
NECESSIDADES DE FERRO EM IDADE PEDIÁTRICA E CRESCIMENTO	7
Requisitos teóricos de ferro	7
Deficiência de ferro e anemia por deficiência de ferro em idade pediátrica	8
GASTRITE A <i>HELICOBACTER PYLORI</i>	10
Infecção por <i>H pylori</i> em crianças	10
Fisiopatologia.....	11
Gastrite a <i>Helicobacter pylori</i> e anemia ferripriva.....	11
1) Perdas hemáticas gastrointestinais ocultas	12
2) Diminuição da secreção ácida.....	12
3) Utilização de ferro pela bactéria	13
GASTRITE AUTOIMUNE	14
Patogénese	15
Diagnóstico	15
Manifestações clínicas.....	17
Papel do <i>H. pylori</i> na gastrite autoimune	18
ANÁLISE DE ESTUDOS PEDIÁTRICOS	18
Gastrite atrófica a <i>H pylori</i> e absorção de ferro	18
Gastrite atrófica autoimune e absorção de ferro	19
CONCLUSÃO	20
ANEXOS.....	22
BIBLIOGRAFIA.....	26

LISTA DE TABELAS

Tabela I. Necessidades de ferro na primeira infância e recomendações relativas à ingestão diária de ferro.....	22
Tabela II. Tabela de evidência de Gastrite a <i>Helicobacter pylori</i>	23
Tabela III. Tabela de evidência de Gastrite Autoimune.	25

INTRODUÇÃO

O ferro é um oligoelemento fundamental para os seres humanos sendo necessário em diversos processos biológicos vitais tais como a função eritropoiética, o metabolismo oxidativo e a resposta imune celular.¹

Apesar de ser essencial durante todas as fases do desenvolvimento humano, o ferro tem particular importância em idade pediátrica em que as necessidades fisiológicas deste micronutriente são particularmente elevadas. Tratando-se de um período de rápido crescimento, é essencial para o desenvolvimento do feto, recém-nascido, lactente, criança e adolescente nomeadamente para a produção de glóbulos vermelhos e células musculares, bem como para o desenvolvimento cognitivo, motor e emocional.^{1,2}

A deficiência de ferro é a deficiência de micronutrientes mais prevalente a nível mundial sendo um problema major de saúde pública e estima-se que, globalmente, aproximadamente 39,8% das crianças entre os 6 e os 59 meses tenham ADF, de acordo com dados de 2019 da Organização Mundial de Saúde (OMS).³

A anemia pode ter diversas causas, no entanto, a deficiência de ferro é a causa mais comum de anemia, sendo responsável por aproximadamente 50% dos casos.⁴ A etiologia da anemia por défice de ferro é usualmente atribuída a causas como ingestão inadequada, perdas hemáticas gastrointestinais, distúrbios de absorção e anomalias metabólicas. Nos últimos anos, um número crescente de casos tem identificado duas outras entidades como possíveis causadoras de ADF: gastrite por infeção a *H pylori* e a gastrite autoimune.

O conceito de atrofia gástrica como potencial causa de ADF não é novo. A achylia gástrica associada à anemia ferripriva foi descrita como entidade clínica por Faber já em 1909 e a atrofia gástrica aclorídrica, sinónimo da mesma entidade, é reconhecida como uma das principais causas de anemia por deficiência de ferro, assim como a sua refratariedade ao tratamento com ferro oral.⁵⁻
⁸ A absorção de ferro é fortemente dependente da secreção gástrica normal para solubilização e redução do ferro dietético e é prejudicado pela hipocloridria/acloridria associada à gastrite atrófica. Por conseguinte, a gastrite atrófica tem um impacto significativo na homeostase do ferro podendo estar na base fisiopatológica de DF e ADF.

Vários estudos em adultos têm demonstrado uma correlação entre achados endoscópicos, histológicos e bioquímicos de atrofia gástrica, nomeadamente uma diminuição significativa do

pepsinogénio sérico I e da relação pepsinogénio I/II com a progressão histológica da atrofia gástrica.^{9,10}

A gastrite atrófica por infeção a *H pylori* é uma pangastrite multifocal, com envolvimento do corpo e do antro gástrico e a GAI cursa geralmente com atrofia grave do corpo, com o antro poupado.^{11,12}

Em idade pediátrica, são escassos os estudos acerca da prevalência de atrofia gástrica na infeção por *Helicobacter pylori*. De acordo com um estudo recente a taxa de prevalência de gastrite atrófica em crianças com infeção por *H pylori* são de 30,4% para atrofia glandular gástrica e 4,3% para metaplasia intestinal.¹¹

Estima-se que cerca de metade da população mundial esteja infetada por *H pylori*. A prevalência de infeção varia consoante a idade, fatores socioeconómicos e demográficos, correlacionando-se inversamente com o índice de desenvolvimento humano e afetando cerca de 65% das crianças em países em desenvolvimento.^{13,14} Sem tratamento de erradicação adequado, a *H pylori* pode persistir no hospedeiro por toda a vida podendo contribuir para o desenvolvimento de úlcera péptica, adenocarcinoma gástrico e/ou linfoma associado à mucosa (MALT), bem como outras manifestações extragástricas.¹⁴

A gastrite a *H pylori* tem sido implicada em vários estudos recentes como causa de ADF refratária ao tratamento oral com ferro com uma resposta favorável à erradicação da bactéria.^{11,12} Os mecanismos subjacentes a esta associação ainda não são totalmente compreendidos. No entanto, a infeção por *H pylori* foi associada a uma subida de 40% na prevalência do défice de ferro pelo National Health and Nutrition Examination Survey, nos Estados Unidos da América.¹⁵

A GAI é uma entidade inflamatória crónica menos frequente cuja prevalência ronda os 1–2% na população geral sendo maior em mulheres e em faixas etárias superiores a 60 anos.¹⁶ Este tipo de gastrite afeta principalmente o corpo gástrico e caracteriza-se pela destruição imunomediada das células parietais e sua substituição por mucosa atrófica e metaplásica.¹⁶ Consequentemente há uma redução da acidez gástrica, que conduz a hipocloridria e eventual acloridria, hipergastrinémia e diminuição do pepsinogénio sérico que podem levar a uma anemia por défice de ferro. Paralelamente, uma diminuição da secreção do fator intrínseco pode levar a uma anemia por défice de vitamina B12.^{16,17}

Apesar de rara em idade pediátrica, a gastrite autoimune está associada a um risco aumentado de cancro gástrico, tumores neuroendócrinos e outras doenças autoimunes pelo que o seu reconhecimento precoce é de extrema importância.¹⁷

Realça-se ainda que, apesar de a anomalia hematológica mais frequentemente associada à GAI ser a anemia perniciosa, a ADF pode preceder em muitos anos o início clínico desta.^{6,7}

Deste modo, a identificação precoce de deficiência de ferro, com ou sem anemia, na população pediátrica, onde as necessidades deste micronutriente são elevadas e a sua carência pode ter repercussões graves a longo prazo é, indiscutivelmente, de extrema importância.

Pretende-se rever os conhecimentos atuais de gastrite atrófica na criança, a correlação entre achados endoscópicos, histopatológicos e bioquímicos e de que forma esta pode influenciar a absorção de ferro e condicionar anemia ferripriva.

METABOLISMO DO FERRO

O ferro é um micronutriente vital para os seres humanos. Pela sua capacidade de participar na transferência de elétrons e de se ligar a diferentes ligandos biológicos o ferro tem um papel crucial na ligação e transporte de oxigênio, na proliferação e diferenciação celular entre outras reações oxidativas ou catalíticas. No corpo humano, encontra-se armazenado maioritariamente na hemoglobina dos eritrócitos, na mioglobina dos músculos e nas enzimas e citocromos de outros tecidos. Uma parte significativa está armazenado no fígado, sob a forma de ferritina, nos macrófagos do sistema reticuloendotelial e na medula óssea.¹

O ferro entra no corpo humano através da placenta, durante o período fetal, e através do lúmen intestinal no período pós-natal. O bebé, nos primeiros meses de vida, depende fortemente do ferro de origem materna. Posteriormente, o ferro da dieta torna-se a principal fonte deste oligoelemento.¹⁸ As necessidades de ferro durante a infância são relativamente elevadas, diminuindo consoante a diminuição da velocidade de crescimento. A perda de ferro através da menstruação e da gravidez pressupõe uma maior necessidade de ferro pelas mulheres.¹⁸

Embora essencial para inúmeras funções corporais, quando em excesso o ferro pode ser nocivo provocando toxicidade e morte celular pela produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e peroxidação lipídica. Desta forma é imperativo uma regulação adequada da sua absorção e excreção consoante as necessidades.^{18,19}

Absorção do ferro

O intestino tem um papel fulcral na manutenção dos níveis corporais de ferro dentro da faixa fisiológica ideal.¹⁸

O ferro na dieta pode ser encontrado sob as formas heme (cerca de 10%) e não heme (forma iónica, cerca de 90%).¹⁹ O ferro heme encontra-se maioritariamente na carne, como parte das hemoproteínas (hemoglobina e mioglobina). O pH ácido do estômago e as enzimas proteolíticas presentes tanto no estômago como no intestino delgado ajudam na libertação do heme destas hemoproteínas. A sua absorção não é totalmente compreendida, existindo evidência que o heme é libertado sob a forma de complexos solúveis com outros componentes da dieta, no lúmen intestinal, permitindo a sua absorção para os enterócitos. Uma vez internalizado, é metabolizado pela heme oxigenenase, libertando ferro sob a forma de Fe^{2+} (ferro ferroso), a forma preferencial de absorção.^{1,18,19}

O ferro não heme existe principalmente sob a forma oxidada ou férrica (Fe^{3+}), que tem baixa solubilidade e biodisponibilidade. É necessária a redução para a forma Fe^{2+} para permitir o seu transporte através do epitélio intestinal.^{18,19} A proteína Dcytb (duodenal cytochrome b) é uma enzima ferriredutase responsável pela redução do Fe^{3+} a Fe^{2+} , utilizando o ácido ascórbico (vitamina C) presente na dieta como coenzima.^{1,18}

Os enterócitos intestinais são células colunares polarizadas compostas por uma porção apical, que está em contacto com o lúmen e o conteúdo dietético, e uma porção basolateral, em contacto com a corrente sanguínea. A proteína DMT1 (divalent metal transporter 1), presente no lado apical do enterócito, é a principal proteína de importação de ferro através da membrana, sendo também responsável pelo transporte de vários outros iões metálicos como o zinco e o cobre. Esta proteína depende da presença de iões H^+ no lúmen, estando dependente da atividade do transportador NHE, de sódio/hidrogénio.^{1,18}

Uma vez absorvido para os enterócitos, o ferro pode ser armazenado sob a forma de ferritina ou exportado para o sangue para ser transportado para outros tecidos do corpo, consoante a necessidade de ferro seja alta ou baixa.¹⁸ A exportação do ferro dos enterócitos para a circulação é através da ferroportina 1 (FPN1), também expressa em hepatócitos, macrófagos reticuloendoteliais e sinciotrofoblastos placentários.¹⁹ Na corrente sanguínea o ferro ferroso (Fe^{2+}) é oxidado para a forma férrica (Fe^{3+}) pela ferroxidase hefestina de forma a facilitar sua ligação à transferrina plasmática.¹⁸

Distribuição e armazenamento do ferro

O ferro libertado na corrente sanguínea circula ligado à transferrina e é transportado para os locais onde é utilizado ou armazenado. Em condições fisiológicas, cerca de 30% da transferrina está saturada.^{1,19}

O principal processo que permite o uptake de ferro pelas células-alvo, nomeadamente eritrócitos, macrófagos e hepatócitos, é por meio do recetor de transferrina 1 (TfR1), um recetor presente na membrana plasmática que permite o influxo do ferro para o citoplasma da célula em siderossomas (endossomas revestidos por clatrina). A acidificação do endossoma permite a libertação do Fe^{3+} que é reduzido a Fe^{2+} pela ferriredutase STEAP3 e a transferrina é reciclada e lançada de novo na circulação.^{19,20}

Na célula o ferro pode ser armazenado sob a forma de ferritina ou sob a forma de hemossiderina (nos lisossomas).^{1,19}

O principal local de consumo de ferro é a medula óssea, onde ocorre a eritropoiese. Na presença da eritropoetina, as células-tronco pluripotentes diferenciam-se em células precursoras eritroides que por sua vez se diferenciam em eritroblastos. Estes já expressam recetores de transferrina e são capazes de captar ferro.¹

No baço, os macrófagos do sistema reticuloendotelial são responsáveis pela reciclagem de ferro através da fagocitose de eritrócitos senescentes sendo também o local de armazenamento de ferro quando está em excesso.¹ Outro dos principais órgãos de armazenamento de ferro é o fígado, principalmente sob a forma de ferritina ou hemossiderina. A geração de radicais livres e produtos da peroxidação lipídica em estados de sobrecarga de ferro podem resultar na lesão dos hepatócitos e eventualmente em cirrose ou carcinoma hepatocelular.¹⁹

Homeostase do ferro

A regulação rigorosa da absorção de ferro é fundamental de forma a corresponder às necessidades fisiológicas e compensar as perdas pela descamação de células epiteliais, menstruação e outras fontes de menor relevo. Da mesma forma, face a estados de necessidades aumentadas de ferro como a gravidez, crescimento, condições hipóxicas ou perdas significativas de sangue, o suprimento de ferro tem de estar assegurado. Esta regulação é feita, a nível sistémico, pela hepcidina, uma hormona produzida principalmente pelos hepatócitos. Esta liga-se à ferroportina 1 da membrana basolateral dos enterócitos provocando a sua internalização e degradação e, consequentemente, uma diminuição da libertação de ferro na corrente sanguínea.¹⁸ A regulação da produção de hepcidina é complexa e não totalmente compreendida, no entanto a via BMP6/SMAD parece ter um papel central na regulação da expressão desta hormona. A indução de citocinas inflamatórias como a interleucina-6 (IL-6) na inflamação ou infeção podem também levar ao aumento de produção de hepcidina pela via STAT3.^{18,20} Desta forma, a hepcidina encontra-se aumentada quando as reservas de ferro aumentam, nomeadamente durante a infeção e inflamação, e diminuída na hipoxia, deficiência de ferro e necessidades eritropoéticas aumentadas.

A nível local, a absorção de ferro é regulada pelos níveis de ferro e hipoxia dos enterócitos intestinais. O complexo IRE/IRP (elemento responsivo ao ferro/proteína reguladora do ferro) regula a transcrição de proteínas envolvidas no metabolismo do ferro.²⁰ A hipoxia é um forte estímulo para a absorção de ferro e, através do fator induzível por hipoxia 2 α (HIF2 α), o status de oxigenação regula as proteínas envolvidas na absorção deste elemento.

NECESSIDADES DE FERRO EM IDADE PEDIÁTRICA E CRESCIMENTO

Requisitos teóricos de ferro

Estudos de composição corporal mostraram que o ferro corporal total ao nascimento é de aproximadamente 75 mg/kg.²¹ No recém-nascido a maior parte do ferro corporal encontra-se na hemoglobina. Um bebê de termo, saudável e com peso normal também possui algumas reservas de ferro, correspondendo a aproximadamente 25% do ferro corporal total.²¹

Quando o recém-nascido transita do ambiente relativamente hipóxico do útero para a atmosfera rica em oxigênio, a síntese de hemoglobina é interrompida e a hemoglobina reduz de, aproximadamente 170 g/L para cerca de 120 g/L, durante as primeiras 6 semanas de vida. As reservas de ferro vão aumentando através da recirculação do ferro dos eritrócitos senescentes.²¹ Durante os meses seguintes, à medida que o lactente cresce e expande o seu volume sanguíneo, o ferro é transferido de volta das reservas para o compartimento sanguíneo, tornando-se autossuficiente em relação ao ferro. Desta forma, o aleitamento materno exclusivo durante os primeiros 4-6 meses de vida pode ser suficiente para suprir as necessidades, apesar da baixa concentração de ferro no leite materno (0,3 mg/L) sob a forma de lactoferrina, mas com uma elevada biodisponibilidade. Bebês alimentados com fórmula devem receber fórmulas enriquecidas com ferro.^{2,21}

Entre os 6 e os 24 meses de idade, a criança torna-se dependente de ferro dietético adicional e, devido ao crescimento rápido, as necessidades de ferro por quilograma de peso corporal são maiores do que em qualquer outro período da vida. Neste período, o ferro corporal total precisa duplicar de 300 para 600 mg devendo-se oferecer às crianças uma dieta variada que inclua alimentos ricos em ferro heme e não heme.^{2,21}

Após os 2 anos de idade e até à puberdade, as necessidades de ferro por quilograma de peso corporal são ligeiramente menores porque o crescimento corporal é mais lento.

De acordo com a publicação de 2014, do Comité de Nutrição da ESPGHAN, as necessidades de ferro na primeira infância e as recomendações relativas à sua ingestão diária estão descritas na Tabela 1.

Deficiência de ferro e anemia por deficiência de ferro em idade pediátrica

A deficiência de ferro é a deficiência de micronutrientes mais comum e a primeira infância é particularmente vulnerável, pelo rápido crescimento neste período e consequente alta necessidade de ferro. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) a ADF afeta cerca de 39,8% das crianças a nível mundial, rondando os 14,3% em Portugal, em crianças com idades compreendidas entre os 6 e os 59 meses.^{3,22} Foram estabelecidas metas para reduzir estas duas entidades.²³

A infância é um período crítico de desenvolvimento e a deficiência de ferro associa-se a um menor desempenho cognitivo, motor e emocional podendo lesar permanentemente o cérebro e o sistema nervoso. Estudos em crianças em idade escolar e adolescentes com DF e ADF demonstraram melhoria nos resultados cognitivos após a suplementação com ferro. No entanto, em lactentes e crianças pequenas, os efeitos da suplementação com ferro são menos claros.²

O baixo peso ao nascer, sexo masculino, elevada ingestão de leite de vaca, baixa ingestão de alimentos ricos em ferro e baixo nível socioeconómico são fatores de risco associados a uma maior prevalência de ADF.^{2,21}

Apesar de existirem vários marcadores de status de ferro, nenhum deles é suficientemente validado em idade pediátrica. A combinação de hemoglobina e ferritina é considerado o marcador mais sensível em crianças e adultos.²¹ No entanto, o facto de a ferritina ser um reagente de fase aguda, limita a sua utilidade para o diagnóstico de DF em estados de infeção ou inflamação.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE GASTRITE ATRÓFICA E ANEMIA FERRIPRIVA

A atrofia gástrica é definida como a perda de glândulas oxínticas da mucosa gástrica e/ou glândulas antrais que podem ser substituídas por tecido fibroso e/ou epitélio metaplásico, sendo tipicamente associada a inflamação da lâmina própria. As duas causas mais comuns de gastrite atrófica são a infecção por *Helicobacter pylori* com atrofia antral ou multifocal e a gastrite atrófica autoimune com atrofia da mucosa oxíntica.²⁴⁻²⁶ O diagnóstico de gastrite atrófica é histopatológico sendo de extrema importância dada a associação desta entidade com o risco aumentado de neoplasia gástrica.

A introdução do sistema de Sydney em 1990 permitiu diminuir a variabilidade inter-observador, através de critérios que possibilitam a correta avaliação histológica, distribuição topográfica e etiopatogenia da gastrite. Foi posteriormente atualizada, em 1994 em Houston, e preconiza como adequado um mínimo de 5 biópsias, das quais 2 do antro, 2 do corpo e 1 da incisura angular do estômago.²⁴ Esta classificação divide a gastrite em leve, moderada ou grave, com base na inflamação crônica, atividade neutrofílica, atrofia, metaplasia intestinal e densidade de *H pylori* e inclui uma escala analógica visual para a correta avaliação da gravidade e classificação histológica.^{24,25}

Foi também desenvolvido o sistema OLGA (Operative Link on Gastritis Assessment) para melhorar o sistema de estadiamento histológico de atrofia gástrica. Este sistema usa o protocolo de amostragem de biópsia e as escalas visuais analógicas do sistema de Sydney modificado e usa a atrofia gástrica como a lesão histológica representativa de progressão da doença. O estadiamento da gastrite é obtido pela combinação da topografia e extensão da atrofia, definida como a perda de glândulas, e inclui informações etiológicas obtidas das amostras de tecido disponíveis, nomeadamente infecção por *H pylori* ou doença autoimune.²⁶

A gastrite atrófica em pediatria é uma doença rara e possivelmente uma entidade subdiagnosticada. Alguns estudos verificaram atrofia antral associada ao *H pylori* em crianças de países com maior incidência de cancro gástrico.²⁷

Vários estudos em adultos têm demonstrado uma correlação entre achados endoscópicos, histológicos e bioquímicos de atrofia gástrica, nomeadamente uma diminuição significativa do pepsinogénio sérico I e da relação pepsinogénio I/II com a progressão histológica da gastrite atrófica.^{9,10,27}

Existe uma forte correlação entre a gastrite do corpo, a *H pylori*, e a redução da secreção de ácido gástrico. O efeito da atrofia é claramente explicado pela perda de secreção ácida pelas

células parietais. O mecanismo pelo qual a inflamação induzida por *H pylori* prejudica a função da mucosa oxíntica não é clara. No entanto, a infecção estimula a produção de interleucina 1b, que é um poderoso inibidor da secreção ácida.²⁸

A absorção de ferro é fortemente dependente da secreção gástrica normal para solubilização e redução do ferro dietético e é prejudicado pela hipocloridria/acloridria associada à gastrite atrófica. Por conseguinte, a gastrite atrófica tem um impacto significativo na homeostase do ferro podendo estar na base fisiopatológica de DF e ADF.

Tanto a infecção por *H pylori* como a GAI têm sido cada vez mais reconhecidas como passíveis de causar ADF. Vários casos têm sido relatados relacionando estas duas identidades com a ADF refratária. Numa análise retrospectiva de 8 crianças e adolescentes entre os 4,7 e os 18 anos de idade com o diagnóstico de gastrite atrófica autoimune, foi notável a correlação entre esta patologia e a refratariedade à terapia oral com ferro, má absorção de ferro, hipergastrinemia e atrofia gástrica, aspetos comuns a todos os pacientes estudados.⁸

GASTRITE A *HELICOBACTER PYLORI*

Infeção por *H pylori* em crianças

Estima-se que a prevalência mundial da infecção por *H pylori* ronde os 50%, variando consoante a idade, classe socioeconómica e geografia, sendo significativamente mais prevalente em zonas rurais e países em desenvolvimento onde se estima que cerca de 65% das crianças estejam infetadas com esta bactéria.^{13,29,30} Em idade pediátrica a infecção por *H pylori* pode ser assintomática, manifestar-se por dor abdominal inespecífica, náuseas, dispepsia ou úlcera duodenal ou gástrica. O papel desta infecção na restrição do crescimento de crianças é ainda controverso.³⁰⁻³²

Relativamente ao diagnóstico, as recomendações da ESPGHAN e NASPGHAN de 2016 preconizam que deve ser feito baseado em exame cultural positivo ou com base em gastrite a *H pylori* comprovada histologicamente e pelo menos outro teste invasivo positivo (PCR e/ou teste de urease). Assim, a endoscopia digestiva alta deve ser considerada em casos de anemia por défice de ferro refratária, após exclusão de outras causas, e não como exame de investigação inicial.³³ Ao contrário do que acontece em adultos, a gastrite nodular é um achado endoscópico muito frequente da infecção por *H pylori*, em idade pediátrica.³²

Fisiopatologia

A *H pylori* possui fatores que permitem a sua sobrevivência no lúmen gástrico, um ambiente hostil com um pH em torno dos 2.0, tais como a urease, a própria forma da bactéria e o facto de esta ser flagelada. Possui ainda diversos fatores de virulência que facilitam a adesão celular (tais como as proteínas de membrana externa BabA/B, sabA e OipA), o dano celular e disrupção das junções celulares (Ure A/B) e ainda a evasão à resposta imune (LPS).^{34,35}

A proteína CagA, é um dos fatores de virulência mais estudados do *H pylori* tratando-se de uma proteína altamente imunogénica, indicadora da presença de uma ilha de patogenicidade (cagPAI) e estatisticamente associada a atrofia da mucosa gástrica.³⁶ Adicionalmente, a citotoxina vacuolizante VacA, desempenha um papel importante na patogenicidade da *H pylori* ao interagir com as células epiteliais gástricas e levar a apoptose e necrose celular.³⁵

A infeção por *H pylori* está associada a uma gastrite ativa e crónica, com presença de neutrófilos e células mononucleares (linfócitos e plasmócitos) na mucosa. A lâmina própria é expandida por agregados linfoides e folículos linfoides e, apesar de raro, os linfócitos podem entrar no epitélio. Pode apresentar diferentes níveis de gravidade, sendo descrita como leve (raros neutrófilos), moderada (neutrófilos dentro o epitélio glandular e foveolar) ou grave (inúmeros neutrófilos com microabcessos glandulares e erosão ou ulceração). A gastrite crónica associada ao *H pylori* pode manifestar-se como uma pangastrite com envolvimento do piloro, corpo gástrico e cárdia, ou envolver predominantemente o antro. A gastrite antral predominante relaciona-se mais com a úlcera gástrica, enquanto a pangastrite ou gastrite multifocal é mais comum em doentes com carcinoma gástrico. Estes últimos geralmente apresentam metaplasia intestinal e atrofia das glândulas oxínticas gástricas simultaneamente. O estabelecimento de um diagnóstico patológico de atrofia gástrica é importante na medida em que existe uma associação entre esta e o aumento de risco de cancro gástrico, sendo até 16 vezes maior em comparação com a população geral.³⁷

Gastrite a *Helicobacter pylori* e anemia ferripriva

Adicionalmente às causas previamente reconhecidas de ADF, tais como perdas gastrointestinais e ingestão ou absorção inadequadas, tem sido documentada uma relação entre a infeção por *H pylori* e este tipo de anemia em idade pediátrica.³⁰ Nomeadamente um ensaio terapêutico conduzido por Choe et al. em crianças e adolescentes. Este estudo, duplo-cego e controlado por placebo, demonstrou que o tratamento da infeção está associado a uma resposta mais rápida ao ferro oral em comparação com apenas suplementação de ferro, e que a erradicação da bactéria leva a um aumento do metabolismo do ferro mesmo naqueles indivíduos que não recebem terapia oral com

ferro.³⁸ O National Health and Nutrition Examination Survey, nos Estados Unidos, revelou uma associação da infecção por *H pylori* com uma subida de 40% na prevalência do défice de ferro.¹⁵ Esta relação de causa-efeito torna-se evidente com a melhoria da anemia por défice de ferro após a erradicação da *H pylori*.³⁹

No entanto, alguns estudos não encontraram evidência de uma relação causal entre a infecção por *Helicobacter pylori* e a ADF, nomeadamente um estudo realizado em 200 crianças no Bangladesh, um país com elevada prevalência de *H pylori* mas também com elevada prevalência de DF, que constatou que a bactéria não é uma causa de ADF nem uma razão para a falha na suplementação com ferro oral.⁴⁰

Vários mecanismos têm sido propostos para tentar explicar a relação entre a gastrite induzida por *H pylori* e a anemia por défice de ferro. Nomeadamente as perdas hemáticas gastrointestinais ocultas (1), a diminuição da secreção ácida (2) e a competição da própria bactéria pelo ferro dietético (3). Estes mecanismos são, no entanto, incapazes de explicar o porquê de algumas crianças com infecção desenvolverem ADF e outras não.

1) Perdas hemáticas gastrointestinais ocultas

A infecção por *H pylori* foi estabelecida como uma das principais causas de gastrite crónica e úlcera péptica tanto em adultos como em crianças. As úlceras gástricas ou duodenais são suscetíveis de manifestar-se como hemorragia digestiva objetivável ou oculta podendo cursar com deficiência de ferro, com ou sem anemia. No entanto, a gastrite por *H pylori* nem sempre se associa a doença ulcerosa.^{41,42}

2) Diminuição da secreção ácida

A *H pylori* é um fator etiológico para atrofia gástrica e a hipocloridria ou acloridria podem-se desenvolver em indivíduos com gastrite atrófica. Está bem estabelecido que a gastrite por *H pylori* altera a secreção de ácido gástrico, levando a uma diminuição da produção de ácido (hipocloridria), e consequente alcalinização do pH. Em idade pediátrica existem poucos estudos que corroborem estas alterações na secreção gástrica.⁴³

Como referido anteriormente, a libertação do ferro heme das hemoproteínas (hemoglobina e mioglobina) depende do pH ácido do estômago. Desta forma, a hipocloridria causada pela infecção por *H pylori* pode interferir negativamente na libertação do ferro heme, diminuindo a sua disponibilidade.

Paralelamente, a absorção de ferro pela proteína DMT1, a principal proteína de importação de ferro presente na membrana apical do enterócito, depende da presença de iões H⁺ no lúmen, estando dependente da atividade do transportador NHE, trocador de sódio/hidrogénio. Um pH mais elevado, provocado pela hipocloridria, poderá interferir na absorção deste elemento.^{18,44}

3) Utilização de ferro pela bactéria

A *H pylori*, tal como outros microorganismos, necessita de ferro para sobreviver. Foi sugerido que esta bactéria fosse capaz de subverter o mecanismo de regulação do ferro, manipulando a homeostase deste, através da hepcidina.⁴⁵

A hepcidina desempenha um papel central na regulação do metabolismo do ferro, como supramencionado. Através da indução da internalização e degradação da ferroportina 1 e do DMT1, limita a absorção intestinal deste elemento e a sua libertação pelos macrófagos. A expressão desta proteína é induzida pelas reservas de ferro e pela inflamação, particularmente pela IL-6. Desta forma, a produção de hepcidina mediada pela inflamação secundária à infeção por *H pylori* poderia levar ao desenvolvimento de ADF.³⁹ Há poucos dados que suportem esta hipótese, um número particularmente reduzido em idade pediátrica.

Um estudo de 2015 avaliou um grupo de crianças entre os 7 e os 16 anos com queixas gastrointestinais de dor abdominal e dispepsia, antes e após erradicação de *H pylori*, através de hemograma, ferritina, prohepcidina e IL-6. Foi possível observar que os níveis de ferritina, prohepcidina e IL-6 eram significativamente mais baixos no grupo de crianças com gastrite por *H pylori*, quando comparado com as crianças com gastrite não-*H pylori* ou o grupo controlo. No entanto, não foi observada uma diferença significativa nos níveis de ferritina, prohepcidina ou IL-6 após a erradicação da bactéria, demonstrando que a associação entre prohepcidina e anemia por défice de ferro é independente da gastrite induzida por *H pylori*. Todas as crianças com ADF e gastrite a *H pylori* apresentaram aumento significativo nos níveis de hemoglobina, hematócrito e VCM após a erradicação da bactéria. Estes achados não deixam dúvidas quanto à relação entre a infeção por esta bactéria e o metabolismo do ferro.³⁹

Durante infeções bacterianas a quantidade total de ferro extracelular é reduzida, este fenómeno é conhecido como hipoferremia da infeção e constitui um mecanismo de defesa do hospedeiro contra as bactérias. Esta resposta hipoferrémica é sustentada através do aumento da síntese de ferritina no fígado e da libertação de lactoferrina (LF) pelos neutrófilos. A LF capta o ferro e é depois captada por macrófagos circulantes que são posteriormente removidos da circulação pelo sistema reticuloendotelial.⁴⁶⁻⁴⁸ Vários estudos relataram que a concentração de LF é superior

no suco gástrico e amostras de biópsia de pacientes com gastrite relacionada a *H pylori*, e que os níveis de LF se correlacionam significativamente com o grau de inflamação da mucosa gástrica.^{46,47} A capacidade do *H pylori* de usar a LF como fonte de ferro deve-se à presença de uma proteína de ligação, altamente específica para a LF humana, na membrana externa da bactéria. Desta forma, a bactéria utiliza a LF ligada ao ferro para o seu próprio crescimento.^{46,47}

De forma a evitar o mecanismo sequestrador de ferro que o hospedeiro desenvolve como resposta à infecção, o *H pylori* desenvolveu mecanismos alternativos para obter ferro e, consequentemente garantir a sua sobrevivência.

Um número crescente de estudos mostrou evidência que o *H pylori* pode entrar nas células gástricas e utilizar a ferritina intracelular, facilitando a sua persistência na mucosa gástrica humana. A bactéria tem a capacidade de perturbar a homeostase do ferro manipulando os mecanismos de captação e/ou armazenamento deste. Um estudo canadiano mostrou um aumento dos níveis intracelulares de ferro em células epiteliais epigástricas infetadas por *H pylori*, através da redistribuição do recetor de transferrina do citosol para a superfície celular e o armazenamento desse ferro, associado à ferritina, em compartimentos lisossómicos lábeis. Foi especulado que este pool citosólico de ferro poderia ser utilizado pelo *H pylori* para o seu crescimento e proliferação e, se comprovado, este mecanismo poderia ajudar a explicar a persistência de *H pylori* na mucosa gástrica. Este mesmo estudo demonstrou uma forte correlação entre a presença dos fatores de virulência CagA e VacA com a capacidade de invasão e internalização da bactéria nas células da mucosa gástrica.⁴⁹

Estes dados fornecem pistas que podem levar ao esclarecimento dos mecanismos pelos quais a infecção por *H pylori* pode levar à ADF que permanecem, no entanto, não totalmente esclarecidos.

GASTRITE AUTOIMUNE

A gastrite autoimune é um tipo de gastrite crónica pouco comum e caracteriza-se pela destruição imuno-mediada das células parietais, afetando predominantemente o corpo gástrico. Estima-se que a prevalência de GAI ronde os 1–2% na população geral sendo maior em determinadas populações, incluindo mulheres e idade superior a 60 anos.¹⁶ Têm sido descritas algumas séries em idade pediátrica, não se conhecendo a sua verdadeira prevalência^{8,50,51}

A inflamação crónica resulta em atrofia glandular e substituição da mucosa oxíntica por glândulas metaplásicas do tipo intestinal ou pilórico. A perda de células parietais conduz a uma hipocloridria ou acloridria, por diminuição da acidez gástrica, com impacto negativo na absorção de ferro que frequentemente conduz a ADF. Paralelamente, pacientes com GAI apresentam uma redução na secreção de fator intrínseco, que desempenha um papel fundamental na absorção de vitamina B12 podendo, a longo prazo, levar ao desenvolvimento de uma anemia perniciosa.^{16,17}

A gastrite autoimune pediátrica, apesar de rara, deve ser reconhecida pelos seus possíveis efeitos sistémicos a longo prazo, estando também associada a um risco aumentado de cancro gástrico, tumores neuroendócrinos e outras doenças autoimunes.¹⁷

Patogénese

As células parietais localizam-se nas glândulas oxínticas da mucosa gástrica e contêm a bomba de protões $H^+ / K^+ ATPase$, responsável pela produção e secreção de ácido gástrico. Estas células são também responsáveis pela produção de fator intrínseco.

A patogénese da gastrite autoimune baseia-se em duas teorias. A primeira defende que a resposta imune, desencadeada contra o antigénio do *H pylori*, reage de forma cruzada com antigénios da bomba de protões ou do fator intrínseco, resultando numa cascata de alterações celulares com destruição das células parietais e diminuição da secreção de ácido clorídrico. A segunda teoria alega que, independentemente do status de infeção *H pylori*, o distúrbio autoimune desenvolve-se contra as proteínas da bomba de protões. Desta forma, ambas as teorias defendem que a gastrite autoimune resulta de uma complexa interação entre suscetibilidade genética e fatores ambientais, resultando em alterações imunológicas.³⁴

As células Th1 e as células T citotóxicas parecem desempenhar um papel importante na patogénese da GAI.¹⁶

Diagnóstico

A GAI é frequentemente assintomática sendo muitas vezes diagnosticada por investigação de achados laboratoriais acidentais como anemia. Desta forma, o diagnóstico é frequentemente tardio.¹⁶

O diagnóstico definitivo de GAI é complexo não havendo consenso quanto aos critérios utilizados.⁵² A endoscopia digestiva alta com biópsias do corpo e antro gástrico é considerado o gold standard para o diagnóstico. Permite observar características endoscópicas que podem ser

subtis no início da doença, mas à medida que a atrofia progride, se tornam mais evidentes. Nomeadamente a mucosa mais fina e pálida, com vasos visíveis e aplanamento das pregas gástricas, pequenas lesões hiperplásicas ou mesmo neoplasia. Histologicamente, numa fase inicial há uma invasão das células parietais por células inflamatórias e, com o tempo, há destruição progressiva das glândulas oxínticas. A ausência de células parietais e principais e a sua substituição por metaplasia intestinal ou pilórica são achados característicos.¹⁶

Soykan et al. reportaram que 50,4% dos pacientes com GAI tinham sintomatologia abdominal e Miceli et al. reportaram que 34% dos casos de GAI foram diagnosticados de acordo com achados histológicos de gastrite na endoscopia, sugerindo a importância deste meio complementar de diagnóstico como ferramenta inicial de deteção de GAI em pacientes com sintomatologia gastrointestinal.⁵²⁻⁵⁴

Marcadores serológicos podem ser úteis no diagnóstico não sendo, no entanto, suficientes. O anticorpo anti-célula parietal (APCA) e o anticorpo anti-fator intrínseco (AIFA) podem estar presentes em doentes com GAI, no entanto têm baixa especificidade e sensibilidade, respetivamente.¹⁶

Um estudo retrospectivo detetou anticorpos anti-células parietais em 50% dos pacientes e elevação dos níveis séricos de gastrina em 80%. Para além disso, todos apresentavam atrofia da mucosa gástrica nas biópsias, com atingimento predominante do corpo gástrico, e uma maioria significativa apresentava metaplasia do tipo intestinal ou pilórica desta mesma região.¹⁷

O pepsinogénio (PG) pode ser um marcador útil de atrofia gástrica. O PG I é produzido exclusivamente no corpo enquanto o PG II pode também ser produzido no antro gástrico. Desta forma, e uma vez que na GAI a atrofia é predominantemente do corpo, verifica-se um declínio maior do PG I do que do PG II.¹⁶

Outro marcador com alguma utilidade diagnóstica é a gastrina. A perda de células parietais resulta em hipocloridria ou acloridria e subsequente secreção de gastrina pelas células G antrais. Desta forma, a hipergastrinemia, apesar de não ser específica da GAI, pode ser relevante no contexto de outros achados clínicos, endoscópicos e histopatológicos.^{16,52}

Um estudo recente avaliou se o PG, gastrina e achados endoscópicos poderiam prever GAI. Verificou-se que os níveis de PG eram diminuídos e os níveis de gastrina elevados em pacientes com GAI. Este mesmo estudo conclui que a gastrina e o PG tinham elevada sensibilidade e especificidade no diagnóstico de GAI. A gastrina, considerando o cutoff de 355 pg/ml, apresentou uma sensibilidade de 83.9%, especificidade de 93.4%, e acuidade diagnóstica de 92.5%. O PG,

considerando o cutoff de 20,1 ng/ml, apresentou sensibilidade de 90.3%, especificidade de 91.0%, e acuidade diagnóstica de 91.0%.⁵²

Desta forma, níveis séricos elevados de gastrina e níveis baixos de PG são preditores de GAI tendo demonstrado serem marcadores bioquímicos passíveis de serem usados na prática clínica, especialmente em casos onde o diagnóstico é dúbio, como quando os autoanticorpos são positivos mas sem achados histológicos típicos da doença.⁵²

Manifestações clínicas

A GAI é frequentemente assintomática podendo cursar com sintomatologia inespecífica como dispepsia e desconforto pós-pandrial.¹⁶ De acordo com Carabotti et al, sintomatologia gastrointestinal está presente em cerca de 56,7% dos casos de GAI, dos quais 69,8% são dispepsia.⁵⁵

Em idade pediátrica pode apresentar-se com sintomatologia gastrointestinal inespecífica, mais frequentemente com dor abdominal e dispepsia. Outra importante forma de apresentação é a anemia refratária à suplementação com ferro oral, que motiva uma grande parte das investigações que levam ao posterior diagnóstico de GAI.^{8,17,51}

Os principais achados clínicos são hipergastrinemia, níveis séricos de pepsinogénio diminuídos, anemia por défice de ferro ou deficiência de vitamina B12.⁵²

A anemia na GAI é comum, classicamente macrocítica / megaloblástica, por deficiência de vitamina B12 mas numa fase precoce, em idade pediátrica, apresenta-se quase exclusivamente com anemia por défice de ferro refratária à suplementação oral.

O ácido gástrico é importante para a redução e absorção de ferro e a hipocloridria/acloridria associada a esta gastrite podem levar a uma deficiência de ferro e consequente ADF. A deficiência de vitamina B12 pode ser atribuída à perda de células parietais e diminuição da secreção de fator intrínseco ou aos anticorpos anti-fator intrínseco. Este fator liga-se à vitamina B12 e facilita sua captação no íleo terminal. As reservas de ferro esgotam-se mais rapidamente que as reservas de vitamina B12 e, por conseguinte, a ADF tende a ser uma manifestação mais precoce de GAI.

Na deficiência de vitamina B12, os pacientes podem ser assintomáticos, ou apresentar sintomatologia extraintestinal como glossite, neuropatia, abortos espontâneos e infertilidade.¹⁶

A GAI é considerada uma condição pré-neoplásica, dado o risco aumentado de adenocarcinoma gástrico ou tumores neuroendócrinos gástricos.¹⁶

PAPEL DO *H. PYLORI* NA GASTRITE AUTOIMUNE

A gastrite atrófica pode ser classificada em 2 grupos distintos, de acordo com a classificação atualizada do sistema de Sydney. Pode ser predominante no corpo, mais frequentemente associada a gastrite autoimune, ou multifocal, mais associada à infecção por *H pylori*.¹² A coexistência destas duas entidades tem sido relatada em diversos estudos, sugerindo a possibilidade da *H pylori* desempenhar um papel na patogénese da GAI.^{51,56}

Um estudo no Japão relata que cerca de 19,5% de doentes que tinham sido encaminhados para um centro de erradicação de *H pylori* preenchiam os critérios para GAI, sendo que a maioria desses doentes (76,7%) já tinham recebido previamente dois tratamentos para a erradicação de *H pylori*.⁵⁷ Também um estudo de Kishikawa H. et al. relatou que 45,2% de pacientes com GAI tinham infecção por *H pylori* concomitante.⁵² Estes estudos foram conduzidos na população adulta. Em contrapartida, em idade pediátrica, a presença de GAI e infecção por *H pylori* concomitante foi avaliada num estudo retrospectivo recente na Turquia, em 53 doentes com uma média de idades de $14,7 \pm 2,6$ anos, cujos resultados revelaram que nenhum dos doentes com GAI tinha infecção concomitante por *H pylori*.¹² Outro estudo que avaliou as correlações clínicas e achados histológicos de GAI pediátrica, em 22 crianças entre os 3 meses e os 18 anos de idade, também relatou que nenhum paciente tinha história de infecção ou infecção ativa por *H pylori*.¹⁷ Finalmente, num estudo retrospectivo em 20 doentes entre os 3 e os 17 anos, foi sugerida uma possível correlação entre *H pylori* e a GAI, não tendo sido, no entanto, estabelecida esta relação e permanecendo a questão se o *H pylori* é um trigger para GAI ou apenas um achado coincidente.⁵¹

ANÁLISE DE ESTUDOS PEDIÁTRICOS

Gastrite atrófica a *H pylori* e absorção de ferro

O processo de seleção dos estudos em idade pediátrica de gastrite a *H pylori*, atrofia gástrica, hemoglobina, ferritina, gastrina e PG, resultou na seleção de 7 estudos demonstrados na Tabela 2.

Cinco estudos tentaram estabelecer relação entre a ADF ou ferropenia e infecção por *H pylori*, apenas 3 demonstram valores de ferritina mais baixos em crianças com gastrite a *H pylori*, sem diferença nos valores de hemoglobina.^{39,58,59}

Quando avaliado especificamente o grupo de crianças com ADF, verifica-se que a terapêutica de erradicação da *H pylori*, associada ou não a terapêutica de suplementação oral com ferro,

demonstrou um aumento significativo dos valores de hemoglobina em dois estudos, assim como da ferritina em apenas um deles.^{38,39}

Os níveis de gastrina foram avaliados em apenas um estudo, tendo-se revelado significativamente aumentados em crianças com infecção a *H pylori*, sem diferença entre os com ou sem anemia. Neste mesmo estudo, verificou-se um aumento do nível de gastrina mais significativo em crianças com pangastrite, duas vezes mais frequente em pacientes *H pylori* positivos e ADF.⁶⁰

Em nenhum dos trabalhos foi estudada a relação dos parâmetros hematológicos e bioquímicos com o padrão histopatológico da gastrite atrófica.

Apenas um estudo revela a prevalência de atrofia gástrica em crianças com Infecção por *H pylori*, Hsieh mostrou em 92 crianças com Infecção por *H pylori* uma prevalência de 30,4% atrofia glandular gástrica e 4,3% metaplasia intestinal.¹¹

Gastrite atrófica autoimune e absorção de ferro

O processo de seleção dos estudos em idade pediátrica de gastrite atrófica autoimune, hemoglobina, ferritina, gastrina e PG, resultou na seleção de 4 estudos demonstrados na Tabela 3.

Três estudos estabeleceram a ADF refratária como uma possível manifestação precoce de GAI.^{8,50,51} Moreira-Silva H et al mostrou que em 90% dos casos, o diagnóstico de GAI foi estabelecido na sequência da investigação de ADF refratária.⁵¹

Em todos os estudos foram observados níveis aumentados de gastrina. Demir A. et al demonstrou níveis significativamente mais elevados de gastrina em doentes com GAI, quando comparados com doentes não-GAI.¹²

Dois estudos abordaram o papel do PG na GAI. Um total de 16 crianças foram estudadas, tendo a relação PGI/PGII se revelado diminuída em 14 (87,5%).^{50,51}

CONCLUSÃO

A etiologia da ADF deve ser investigada, principalmente quando esta é refratária a suplementação com ferro oral. É importante considerar duas entidades cada vez mais reconhecidas como possíveis causadoras de ADF, a infeção por *H pylori* e a gastrite autoimune.

A atrofia gástrica tem um impacto significativo na homeostase do ferro sendo uma potencial causa de DF e ADF. Apenas um estudo em idade pediátrica revelou a prevalência de gastrite atrófica em crianças infetadas com *H pylori*, de 30,4% atrofia glandular gástrica e 4,3% metaplasia intestinal.

Em idade pediátrica vários estudos tentaram estabelecer relação entre a ADF ou DF e infeção por *H pylori*, apenas três demonstram valores de ferritina mais baixos, sem diferença nos valores de hemoglobina. No entanto, quando avaliado especificamente o grupo de crianças com ADF verifica-se que a terapêutica de erradicação da *H pylori*, leva a um aumento significativo dos valores de hemoglobina.

Níveis de gastrina revelaram-se mais elevados em crianças com pangastrite, principalmente quando infetadas por *H pylori* e a erradicação da bactéria demonstrou resultar na melhoria dos valores de hemoglobina e/ou ferritina. Em nenhum dos trabalhos foi estudada a relação com o padrão histopatológico da gastrite atrófica.

A gastrite autoimune, apesar de rara em idade pediátrica, foi demonstrado que a ADF pode ser a primeira manifestação podendo preceder em muitos anos o início clínico desta entidade, evidenciado pelo facto de que uma grande maioria dos diagnósticos ocorrem no decurso da investigação de ADF refratária. Salienta-se a importância desta manifestação hematológica no correto e precoce diagnóstico de GAI, numa faixa etária onde a verdadeira prevalência desta patologia é desconhecida, tendo em conta o risco aumentado de cancro gástrico.

Estudos em idade pediátrica demonstram uma correlação entre a GAI e a atrofia gástrica e níveis de hemoglobina e ferritina mais baixos em crianças com este diagnóstico. Níveis de gastrina mais elevados e níveis de PG mais baixos foram observados em doentes com GAI, quando comparados com doentes não-GAI, o que demonstra que estes são marcadores bioquímicos passíveis de serem usados na prática clínica.

Ressalta-se a incongruência nos critérios serológicos e histopatológicos utilizados no diagnóstico de GAI entre os diversos estudos.

É de salientar a escassez de estudos que correlacionem a gastrite atrófica e a absorção de ferro, em idade pediátrica, que permitam correlacionar achados endoscópicos, histológicos e bioquímicos e esclarecer de que forma estes podem influenciar a absorção de ferro e condicionar ADF.

ANEXOS

Tabela I. Necessidades de ferro na primeira infância e recomendações relativas à ingestão diária de ferro.

	6-12 meses	1-3 anos	4-8 anos	9-13 anos
Necessidades de ferro (mg/dia)	7,8-11,0	5,8-9,0	6,1-10,0	8,0-11,0
Ingestão recomendada de ferro (mg/Kg/dia)	0,9-1,3	0,5-0,8,	0,3- 0,5	0,2 -0,3

Tabela II. Tabela de evidência de Gastrite a *Helicobacter pylori*.

Primeiro autor, publicação, ano	População	País	Período de estudo	n	Desenho	Apresentação	Histologia	Hb	Ferritina	Gastrina	Pepsinogénio	Tratamento	Outcome
Sağlam, N. Ö et al, 2023 ⁵⁸	Crianças (2 meses-18 anos)	Turquia	1 ano	522	Estudo caso-controlo	Queixas dispepticas crónicas	54% gastrite crónica (n=300) 24,5% <i>H pylori</i> positivos (n=136) (100% com gastrite crónica)	12,7 g/dL em <i>H pylori</i> positivos; 12,6 g/dL em <i>H pylori</i> negativos P=0,147	21,9 ng/mL em <i>H pylori</i> positivos; 33,2 ng/mL em <i>H pylori</i> negativos P=0,019	-	-	-	Taxa de gastrite crónica maior no grupo <i>H pylori</i> positivo e valores de ferritina menores neste grupo.
Hsieh, H et al, 2022 ¹¹	Crianças	-	21 anos	92	Estudo retrospectivo	Infeção por <i>H pylori</i> (teste urease, cultura e avaliação histológica)	30,4% atrofia glandular gástrica (n=28) 4,3% metaplasia intestinal (n=4);	-	-	-	-	-	-
Săsăran MO et al, 2020 ³⁰	Crianças (1-17 anos)	Roménia	1 ano	151	Caso-controlo	Sintomas dispepticos crónicos (dor abdominal, náuseas e vômitos)	20,5% Gastrite a <i>H pylori</i> (n=31) 35,1% Gastrite não- <i>H pylori</i> (n=53)	12,86 g/dL em <i>H pylori</i> positivos; 13,25 g/dL em <i>H pylori</i> negativos P=0,370	-	-	-	-	Sem diferenças significativas nos parâmetros hematológicos
Emiralioglu, N. et al, 2015 ³⁹	Crianças (7-16 anos)	Turquia	-	130	Caso-controlo	Dor abdominal recorrente, dispepsia	38,5% Gastrite <i>H pylori</i> positiva (n=50) 38,5% Gastrite <i>H pylori</i> negativa (n=50); 23% Controlo (n=30)	13,23 g/dL em <i>H pylori</i> positivos; (grupo com anemia Hb=10,85) 13,26 g/dL em <i>H pylori</i> negativos P=0,461	20,30 ng/mL em <i>H pylori</i> positivos (grupo com anemia ferritina=8,2) 30,14 ng/mL em <i>H pylori</i> negativos P=0,002	-	Amoxicilina, claritromicina e IBP	Aumento dos níveis hemoglobina e ferritina após erradicação de <i>H pylori</i> no grupo com anemia (Hb=12,55/ ferritina=15,6). P=0,028/ p=0,249	

Tabela II. Tabela de evidência de Gastrite a *Helicobacter pylori*. (continuação)

Süoglu, O. et al, 2007 ³⁹	Crianças (4-16 anos)	Turquia	2 anos	70	Caso-controle	Dor abdominal recorrente, náuseas, vômitos e queixas dispépticas	50% Infecção por <i>H pylori</i> (n=35); Gastrite em 51 pacientes, (68,8 % <i>H.pylori</i> positivos).	11,6 g/dL <i>H pylori</i> positivos	11,9 ug/dL em <i>H pylori</i> positivos; 42,1 ug/dL em <i>H pylori</i> negativos	P <0.01	ADF mais frequente em infetados com <i>H pylori</i> . Níveis de ferritina menores em <i>H pylori</i> positivos.
								(ADF em 57,1%); 12,2 g/dL em <i>H pylori</i> negativos (ADF em 17,1%);	P=NS P<0.01 (ADF)		
Baysoy, G. et al, 2004 ⁴⁰	Crianças (8,9±4,7 anos)	Turquia	-	52	Caso-controle	Dor abdominal recorrente, ADF refratária e outras queixas dispépticas	53,8% <i>H pylori</i> positivos (n=28); 92,9% com gastrite (n=26)	46,2% ADF (n=24), 50% <i>H pylori</i> positivo (n=12)	10.5 pg/mL em gastrite <i>H pylori</i>	-	Níveis de gastrina aumentados <i>H pylori</i> positivos, sem diferenças entre os com ou sem anemia, particularmente em crianças com pangastrite, 2 vezes mais frequente em <i>H pylori</i> positivos e anemia.
								2.2 pg/mL em <i>H pylori</i> sem gastrite			
Choe YH et al, 1999 ³⁸	Crianças (10-17 anos)	Coreia	-	43	Ensaio terapêutico duplo-cego, controlado por placebo	Anemia por déficit de ferro refratária	58,1% <i>H pylori</i> positivo (n=25) 41,9% <i>H pylori</i> negativo (n=18)	8,1 g/dL em <i>H pylori</i> positivos; 7,8 g/dL em <i>H pylori</i> negativos	6,5 ng/mL em <i>H pylori</i> positivos; 5,3 ng/mL em <i>H pylori</i> negativos	-	Grupo A: sulfato ferroso oral e terapia tripla Grupo B: placebo para ferro e terapia tripla Grupo C: Sulfato ferroso e placebo de terapia tripla Aumento da Hb no Grupo A e B. O grupo C, sem terapêutica de erradicação, não mostrou melhoria da Hb apesar de tratamento com ferro oral.

ADF= anemia por déficit de ferro, Hb = hemoglobina, *H pylori*= *Helicobacter pylori*, IBP = inibidor da bomba de prótons, terapia tripla= subitrato bismuto + amoxicilina + metronidazol

Tabela III. Tabela de evidência de Gastrite Autoimune.

Primeiro autor, publicação, ano	População	País	Período de estudo	Desenho	Apresentação	Histologia	Hb	Ferritina	Gastrina	Pepsinogénio	Tratamento	Outcome
Demir, A. M. et al, 2020¹²	Crianças (5-18 anos)	Turquia	9 anos	53	Estudo observacional retrospectivo	Dor abdominal, náuseas, fadiga	18,9% Gastrite autoimune (atrofia do corpo gástrico) (n=10) P=0,018 41,5% com anemia	11,1 g/dL com GAI; 11,6 g/dL sem GAI. 7,26 ng/mL no grupo com GAI; 17,2 ng/mL no grupo não GAI. P=0,488	877 no grupo com GAI; 48,3 no grupo não GAI. P=0,002	-	-	Níveis de Hb mais baixos e níveis de APCA e gastrina mais elevados no grupo com GAI.
Moreira-Silva, H. et al, 2019⁵¹	Crianças (3-17 anos)	Portugal	14 anos	20	Estudo descritivo retrospectivo	ADF refratária (n=18) Dispepsia (n=1)	55% <i>H. pylori</i> positivo (n=11) 85% Atrofia da mucosa oxintica com infiltração linfocítica (n=17) 20% Metaplasia intestinal focal (n=4) 80% Gastrite atrófica com infiltrado mononuclear das glândulas oxínticas com predomínio de linfócitos T CD3+ (n=4) 20% Metaplasia intestinal (n=1)	10,1 g/dL	5,3 ng/mL	634 pg/mL	0,1- 15,6 PGI/PGII baixo (n=7) PGI/PGII <1 (n=2).	90% dos casos com ADF refratária.. Gastrina elevada e PGI/PGII diminuído.
Gonçalves, C et al, 2014⁵⁰	Crianças (7-16 anos)	Portugal	6 anos	5	Série de casos	ADF refratária (n=5) Dispepsia (n=2)	9,56 g/dL	4,06 ng/mL	393 pg/mL	PGI/PGII <1 (n=1)	-	ADF em todos com Hb e ferritina diminuídas. Gastrina elevada e PGI/PGII diminuído.
Miguel, N. et al, 2014⁸	Crianças (4-18 anos)	Portugal	-	8	Estudo retrospectivo	ADF refratária (n=8) com evidência de má absorção e critérios laboratoriais e anatomopatológicos de GAI	100% Gastrite atrófica antral, 25% gastrite atrófica do corpo concomitante 50% <i>H. pylori</i> positivos (n=4) 25% Metaplasia intestinal (n=2)	9,25 g/dL	4,18 ng/mL	502 pg/mL	Ferro IV (n=3) e sulfato ferroso de glicina (n=5)	ADF em todos. Ferritina diminuída e gastrina aumentada.

ADF= anemia por défice de ferro, APCA= anticorpo anti-células parietais, GAI= gastrite autoimune, Hb = hemoglobina, *H. pylori*= *Helicobacter pylori*, IV = intravenoso, PGI/PGII= relação entre pepsinogénio I e pepsinogénio II

BIBLIOGRAFIA

1. Yiannikourides A, Latunde-Dada GO. A Short Review of Iron Metabolism and Pathophysiology of Iron Disorders. *Medicines (Basel)* 2019;6(3) (In eng). DOI: 10.3390/medicines6030085.
2. Cerami C. Iron Nutriture of the Fetus, Neonate, Infant, and Child. *Ann Nutr Metab* 2017;71 Suppl 3(Suppl 3):8-14. (In eng). DOI: 10.1159/000481447.
3. Organization WH. Anemia in women and children. (https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/anaemia_in_women_and_children).
4. Sundararajan S, Rabe H. Prevention of iron deficiency anemia in infants and toddlers. *Pediatr Res* 2021;89(1):63-73. (In eng). DOI: 10.1038/s41390-020-0907-5.
5. Faber K. Achylia gastrica mit Anamie. *Medizinische Klinik* 1909.
6. Hershko C, Ronson A, Souroujon M, Maschler I, Heyd J, Patz J. Variable hematologic presentation of autoimmune gastritis: age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion. *Blood* 2006;107(4):1673-9. (In eng). DOI: 10.1182/blood-2005-09-3534.
7. Hershko C, Hoffbrand AV, Keret D, et al. Role of autoimmune gastritis, *Helicobacter pylori* and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia. *Haematologica* 2005;90(5):585-95. (In eng).
8. Miguel N, Costa E, Santalha M, Jr., et al. Refractory iron-deficiency anemia and autoimmune atrophic gastritis in pediatric age group: analysis of 8 clinical cases. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014;36(2):134-9. (In eng). DOI: 10.1097/mpb.0000000000000069.
9. Lee SY. Endoscopic gastritis, serum pepsinogen assay, and *Helicobacter pylori* infection. *Korean J Intern Med* 2016;31(5):835-44. (In eng). DOI: 10.3904/kjim.2016.166.
10. Lee JY, Kim N, Lee HS, et al. Correlations among endoscopic, histologic and serologic diagnoses for the assessment of atrophic gastritis. *J Cancer Prev* 2014;19(1):47-55. (In eng). DOI: 10.15430/jcp.2014.19.1.47.
11. Hsieh H, Yang HB, Sheu BS, Yang YJ. Atrophic gastritis in *Helicobacter pylori*-infected children. *Helicobacter* 2022;27(3):e12885. (In eng). DOI: 10.1111/hel.12885.
12. Demir AM, Berberoğlu Ateş B, Hızal G, et al. Autoimmune atrophic gastritis: The role of *Helicobacter pylori* infection in children. *Helicobacter* 2020;25(5):e12716. (In eng). DOI: 10.1111/hel.12716.
13. Biological agents. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2012;100(Pt B):1-441. (In eng).
14. Demerdash DME, Ibrahim H, Hassan DM, Moustafa H, Tawfik NM. *Helicobacter pylori* associated to unexplained or refractory iron deficiency anemia: an Egyptian single-center experience. *Hematol Transfus Cell Ther* 2018;40(3):219-225. (In eng). DOI: 10.1016/j.htct.2018.02.001.
15. Cardenas VM, Mulla ZD, Ortiz M, Graham DY. Iron deficiency and *Helicobacter pylori* infection in the United States. *Am J Epidemiol* 2006;163(2):127-34. (In eng). DOI: 10.1093/aje/kwj018.
16. Rustgi SD, Bijlani P, Shah SC. Autoimmune gastritis, with or without pernicious anemia: epidemiology, risk factors, and clinical management. *Therap Adv Gastroenterol* 2021;14:17562848211038771. (In eng). DOI: 10.1177/17562848211038771.

17. Kulak O, Gurram B, Montgomery EA, Park JY. Pediatric autoimmune gastritis: clinical correlates and histologic features. *Hum Pathol* 2021;116:31-38. (In eng). DOI: 10.1016/j.humpath.2021.07.002.
18. Fuqua BK, Vulpe CD, Anderson GJ. Intestinal iron absorption. *J Trace Elem Med Biol* 2012;26(2-3):115-9. (In eng). DOI: 10.1016/j.jtemb.2012.03.015.
19. Muñoz M, García-Erce JA, Remacha AF. Disorders of iron metabolism. Part 1: molecular basis of iron homeostasis. *J Clin Pathol* 2011;64(4):281-6. (In eng). DOI: 10.1136/jcp.2010.079046.
20. Wang J, Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism. *Biochem J* 2011;434(3):365-81. (In eng). DOI: 10.1042/bj20101825.
21. Domellöf M, Braegger C, Campoy C, et al. Iron requirements of infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58(1):119-29. (In eng). DOI: 10.1097/mpg.0000000000000206.
22. Organization WH. Prevalence of anaemia in children aged 6-59 months (%). WHO; 2019.
23. Organization WH. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva2020.
24. Stolte M, Meining A. The updated Sydney system: classification and grading of gastritis as the basis of diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterol* 2001;15(9):591-8. (In eng). DOI: 10.1155/2001/367832.
25. Park YH, Kim N. Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer. *J Cancer Prev* 2015;20(1):25-40. (In eng). DOI: 10.15430/jcp.2015.20.1.25.
26. Rugge M, Correa P, Di Mario F, et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis* 2008;40(8):650-8. (In eng). DOI: 10.1016/j.dld.2008.02.030.
27. Ricuarte O, Gutierrez O, Cardona H, Kim JG, Graham DY, El-Zimaity HM. Atrophic gastritis in young children and adolescents. *J Clin Pathol* 2005;58(11):1189-93. (In eng). DOI: 10.1136/jcp.2005.026310.
28. Derakhshan MH, El-Omar E, Oien K, et al. Gastric histology, serological markers and age as predictors of gastric acid secretion in patients infected with *Helicobacter pylori*. *J Clin Pathol* 2006;59(12):1293-9. (In eng). DOI: 10.1136/jcp.2005.036111.
29. Ozen A, Ertem D, Pehlivanoglu E. Natural history and symptomatology of *Helicobacter pylori* in childhood and factors determining the epidemiology of infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42(4):398-404. (In eng). DOI: 10.1097/01.mpg.0000215307.48169.7b.
30. Săsăran MO, Meliș LE, Mocan S, Ghiga DV, Dobru ED. Pediatric gastritis and its impact on hematologic parameters. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(35):e21985. (In eng). DOI: 10.1097/md.00000000000021985.
31. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002;347(15):1175-86. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMr020542.
32. Kalach N, Bontems P, Raymond J. *Helicobacter pylori* infection in children. *Helicobacter* 2017;22 Suppl 1 (In eng). DOI: 10.1111/hel.12414.
33. Jones NL, Koletzko S, Goodman K, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* in Children and Adolescents (Update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64(6):991-1003. (In eng). DOI: 10.1097/mpg.0000000000001594.

34. Azer SA, Akhondi H. Gastritis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
35. Ansari S, Yamaoka Y. Helicobacter pylori Virulence Factors Exploiting Gastric Colonization and its Pathogenicity. Toxins (Basel) 2019;11(11) (In eng). DOI: 10.3390/toxins11110677.
36. Azuma T, Yamakawa A, Yamazaki S, et al. Correlation between variation of the 3' region of the cagA gene in Helicobacter pylori and disease outcome in Japan. J Infect Dis 2002;186(11):1621-30. (In eng). DOI: 10.1086/345374.
37. Sepulveda AR, Patil M. Practical approach to the pathologic diagnosis of gastritis. Arch Pathol Lab Med 2008;132(10):1586-93. (In eng). DOI: 10.5858/2008-132-1586-pattpd.
38. Choe YH, Kim SK, Son BK, Lee DH, Hong YC, Pai SH. Randomized placebo-controlled trial of Helicobacter pylori eradication for iron-deficiency anemia in preadolescent children and adolescents. Helicobacter 1999;4(2):135-9. (In eng). DOI: 10.1046/j.1523-5378.1999.98066.x.
39. Emiralioğlu N, Yenicesu I, Sari S, et al. An insight into the relationships between prohepcidin, iron deficiency anemia, and interleukin-6 values in pediatric Helicobacter pylori gastritis. Eur J Pediatr 2015;174(7):903-10. (In eng). DOI: 10.1007/s00431-014-2482-4.
40. Sarker SA, Mahmud H, Davidsson L, et al. Causal Relationship of Helicobacter pylori With Iron-Deficiency Anemia or Failure of Iron Supplementation in Children. Gastroenterology 2008;135(5):1534-1542. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.07.030>.
41. Konno M, Muraoka S, Takahashi M, Imai T. Iron-deficiency anemia associated with Helicobacter pylori gastritis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;31(1):52-6. (In eng). DOI: 10.1097/00005176-200007000-00012.
42. Kostaki M, Fessatou S, Karpathios T. Refractory iron-deficiency anaemia due to silent Helicobacter pylori gastritis in children. Eur J Pediatr 2003;162(3):177-179. (In eng). DOI: 10.1007/s00431-002-1139-x.
43. Sarker SA, Sultana S, Sattar S, et al. Influence of Helicobacter pylori infection on gastric acid secretion in pre-school Bangladeshi children. Helicobacter 2012;17(5):333-9. (In eng). DOI: 10.1111/j.1523-5378.2012.00965.x.
44. Shawki A, Knight PB, Maliken BD, Niespodzany EJ, Mackenzie B. H(+)-coupled divalent metal-ion transporter-1: functional properties, physiological roles and therapeutics. Curr Top Membr 2012;70:169-214. (In eng). DOI: 10.1016/b978-0-12-394316-3.00005-3.
45. Beutler E. Hcpidin mimetics from microorganisms? A possible explanation for the effect of Helicobacter pylori on iron homeostasis. Blood Cells Mol Dis 2007;38(1):54-5; discussion 56. (In eng). DOI: 10.1016/j.bcmd.2006.10.001.
46. Choe YH, Oh YJ, Lee NG, et al. Lactoferrin sequestration and its contribution to iron-deficiency anemia in Helicobacter pylori-infected gastric mucosa. J Gastroenterol Hepatol 2003;18(8):980-5. (In eng). DOI: 10.1046/j.1440-1746.2003.03098.x.
47. Doğan Y, Erkan T, Önal Z, et al. Lactoferrin levels in the gastric tissue of Helicobacter pylori-positive and -negative patients and its effect on anemia. Mediators Inflamm 2012;2012:214581. (In eng). DOI: 10.1155/2012/214581.
48. Payne SM. Iron acquisition in microbial pathogenesis. Trends Microbiol 1993;1(2):66-9. (In eng). DOI: 10.1016/0966-842x(93)90036-q.

49. Flores SE, Aitchison A, Day AS, Keenan JI. *Helicobacter pylori* infection perturbs iron homeostasis in gastric epithelial cells. *PLoS One* 2017;12(9):e0184026. (In eng). DOI: 10.1371/journal.pone.0184026.
50. Gonçalves C, Oliveira ME, Palha AM, Ferrão A, Morais A, Lopes AI. Autoimmune gastritis presenting as iron deficiency anemia in childhood. *World J Gastroenterol* 2014;20(42):15780-6. (In eng). DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15780.
51. Moreira-Silva H, Silva G, Costa E, et al. Insights Into Pediatric Autoimmune Gastritis: Is There a Role for *Helicobacter pylori* Infection? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019;68(6):e99-e104. (In eng). DOI: 10.1097/mpg.0000000000002278.
52. Kishikawa H, Nakamura K, Ojio K, et al. Relevance of pepsinogen, gastrin, and endoscopic atrophy in the diagnosis of autoimmune gastritis. *Sci Rep* 2022;12(1):4202. (In eng). DOI: 10.1038/s41598-022-07947-1.
53. Soykan I, Yakut M, Keskin O, Bektaş M. Clinical profiles, endoscopic and laboratory features and associated factors in patients with autoimmune gastritis. *Digestion* 2012;86(1):20-6. (In eng). DOI: 10.1159/000338295.
54. Miceli E, Lenti MV, Padula D, et al. Common features of patients with autoimmune atrophic gastritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10(7):812-4. (In eng). DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.018.
55. Carabotti M, Lahner E, Esposito G, Sacchi MC, Severi C, Annibale B. Upper gastrointestinal symptoms in autoimmune gastritis: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(1):e5784. (In eng). DOI: 10.1097/md.0000000000005784.
56. Park JY, Lam-Himlin D, Vemulapalli R. Review of autoimmune metaplastic atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc* 2013;77(2):284-92. (In eng). DOI: 10.1016/j.gie.2012.09.033.
57. Furuta T, Baba S, Yamade M, et al. High incidence of autoimmune gastritis in patients misdiagnosed with two or more failures of *H. pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48(3):370-377. (In eng). DOI: 10.1111/apt.14849.
58. Sağlam N, Civan HA. Impact of chronic *Helicobacter pylori* infection on inflammatory markers and hematological parameters. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2023;27(3):969-979. (In eng). DOI: 10.26355/eurrev_202302_31190.
59. Süoglu OD, Gökçe S, Sağlam AT, Sökücü S, Saner G. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastroduodenal disease, epidemiologic factors and iron-deficiency anemia in Turkish children undergoing endoscopy, and impact on growth. *Pediatr Int* 2007;49(6):858-63. (In eng). DOI: 10.1111/j.1442-200X.2007.02444.x.
60. Baysoy G, Ertem D, Ademoğlu E, Kotiloğlu E, Keskin S, Pehlivanoğlu E. Gastric histopathology, iron status and iron deficiency anemia in children with *Helicobacter pylori* infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38(2):146-51. (In eng). DOI: 10.1097/00005176-200402000-00008.

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

