

PREVALÊNCIA DE *HELICOBACTER PYLORI* EM PACIENTES QUE REALIZARAM ENDOSCOPIA GÁSTRICA DE NOVEMBRO A DEZEMBRO DE 2008 EM UM HOSPITAL DE SÃO MIGUEL DO OESTE – SC

Sandra Silva¹
Marcos Pelegrini²
Leonardo Gabiati³
Giseli Rodhen⁴
Guilherme Cerutti Muller⁵

RESUMO

Objetivou-se estimar a prevalência da infecção pelo *Helicobacter pylori* em adultos que realizaram endoscopia gástrica em um hospital de São Miguel do Oeste, Santa Catarina. Foram avaliados 74 pacientes, que assinaram o Termo Livre Esclarecido e que responderam ao questionário, onde avaliou-se variáveis como: idade, sexo, queixas digestivas, local de moradia e história pregressa de câncer em familiares próximos. O estudo foi realizado no período de novembro a dezembro de 2008. Para a identificação da infecção foram realizadas biópsias gástricas e as amostras submetidas ao teste da urease. A coloração rosa indicava positividade para a infecção. Quando não alterava a coloração (amostra incolor) indicava negatividade para o agente. O teste da urease foi negativo em 61 (82%) dos pacientes (24 mulheres e 37 homens). Em 13 (18%) dos pacientes (5 mulheres e 8 homens) constatou-se a infecção por *Helicobacter pylori*. O diagnóstico do agente torna-se importante frente aos custos com a erradicação e as complicações associadas com úlceras e câncer gástrico.

Palavras-chave: Taxa de Prevalência. *Helicobacter Pylori*. Urease. Infecção. Mucosa Gástrica. Endoscopia.

¹ Graduação em Biomedicina pela Universidade do Oeste de Santa Catarina – UNOESC, realizando especialização em Citologia Cérvico – Vaginal na Universidade do Paraná – UNIPAR, responsável técnica de um laboratório de citologia, Maravilha – SC, Brasil. E-mail: sany_biomedicina@yahoo.com.br.

² Graduação em Medicina, responsável técnico de hospital, São Miguel do Oeste – SC, Brasil. E-mail: mapelegrini@smo.com.br

³ Graduação em Biomedicina pela Universidade do Oeste de Santa Catarina – UNOESC. São Miguel do Oeste – SC, Brasil. E-mail: leo-smo@hotmail.com.

⁴ Graduação em Biomedicina pela Universidade do Oeste de Santa Catarina – UNOESC. São Miguel do Oeste – SC, Brasil. E-mail: gisa_ro@hotmail.com.

⁵ Graduação em Biomedicina pelo Centro Universitário FEVALE, Especialização em Biologia e Genética Forense pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, e mestrado em Biologia Celular e Molecular pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Doutorando em Biologia Celular e Molecular na Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, professor e coordenador do Curso de Biomedicina da Universidade do Vale do Rio dos Sinos - UNISINOS. São Leopoldo – RS, Brasil. E-mail: coordbiomed@gmail.com

1 INTRODUÇÃO

O primeiro relato de diagnóstico de úlcera péptica (UP), data de 460 a.c., é atribuído a Hipócrates. No século XVIII, os clínicos dificilmente deixavam de descrever o quadro clínico da UP perfurada, geralmente fatal na época (BITTENCOURT et al, 2006).

O primeiro método complementar utilizado para diagnóstico de úlcera péptica foi o estudo radiológico contrastado. Mais tarde com o surgimento e aprimoramento da endoscopia digestiva, foi observado que os métodos radiológicos apresentavam resultados falsos-positivos (21%) e falso-negativos (32%), configurando assim, a endoscopia como método de escolha para o diagnóstico da doença (BITTENCOURT et al, 2006).

Antes de 1982, a patogenia da UP era atribuída ao desequilíbrio entre a secreção gástrica e os mecanismos de defesa, até então desconhecidos. Foi então que Warren e Marshall na Austrália isolaram uma bactéria, que mais tarde ficou conhecida como *Helicobacter pylori*, a partir de fragmentos da mucosa gástrica de pacientes com gastrite e úlcera duodenal. A descoberta do agente e da associação com a doença péptica ulcerosa proporcionou aos australianos em 2005, o Prêmio Nobel de Medicina ou Fisiologia (BITTENCOURT et al, 2006; SIQUEIRA et al, 2007; SILVA, FREITAS; PARANÁ, 2003).

O *Helicobacter pylori* é uma bactéria Gram negativa, microaerófila e espiralada, em forma de S ou em bastonete curvo, que mede cerca de 3 a 5 μ de comprimento por 0,5 μ de largura, tem parede celular externa lisa e possui de quatro a seis flagelos unipolares embainhados e com bulbo terminal (SIQUEIRA et al, 2007).

É provavelmente o agente de infecção crônica mais comum em seres humanos, coloniza especificamente a mucosa gástrica e as microvilosidades gástricas das células epiteliais e acredita-se que contribua diretamente na destruição da célula gástrica por produção de uma citotoxina vacuolizante, bem como enzimas tóxicas, especialmente lipase, urease e proteases, desregulando os fatores defensivos do epitélio (SIQUEIRA et al, 2007, p. 9).

O *H. pylori* tem distribuição cosmopolita. A prevalência da infecção varia com o nível socioeconômico e a idade, sendo igualmente encontrada em homens e mulheres (SIQUEIRA et al, 2007; VERGUEIRO et al, 2008).

A infecção por *Helicobacter pylori* está presente em metade da população mundial. A bactéria é reconhecida como principal fator causal de gastrite crônica e como fator associado

de risco para úlcera péptica, câncer gástrico e linfoma MALT (“*mucosa-associated lymphoid tissue*”) do estômago (KAMIJI; OLIVEIRA, 2005; BROMBERG et al, 2006; SILVA, FREITAS; PARANÁ, 2003; ROSSETI, SILVA; RODRIGUES, 2006; VERGUEIRO et al, 2008). Após a instalação da gastrite, a bactéria geralmente persiste por toda a vida, sendo rara a erradicação espontânea (KAWAKAMI et al, 2004, p. 321).

Embora grande parcela da população mundial esteja infectada com este organismo, 80% permanecem sem nenhuma evidência clínica de doença e somente uma pequena percentagem (> 3%) dos indivíduos desenvolvem neoplasias, indicando que outros fatores estão envolvidos, portanto, inclusive a aquisição na infância, o tipo de cepa da bactéria, a predisposição genética do hospedeiro e o meio ambiente parecem estar relacionados a sua fisiopatogenia (SIQUEIRA et al, 2007).

Conforme Rosseti; Silva e Rodrigues (2006) a colonização do *H. pylori* na mucosa gástrica ocorre por um período de até uma semana. Para que ocorra a infecção, o agente deve entrar no estômago, sobreviver a exposição dos ácidos, penetrar através da camada mucosa e atacar os receptores celulares epiteliais. É preciso adaptar a sua fisiologia ao ambiente e estabelecer o seu nicho.

Esse processo de colonização apresenta algumas respostas específicas como a produção de urease, fatores de aderência, aquisição de ferro, produção de proteínas inibidoras de ácido e resposta ao estresse, sendo a microaerofilia e a motilidade do flagelo fatores importantes nessa etapa. Segundo Gonçalves et al (2005), a infecção causada pela *H. pylori* é um fator importante para o aparecimento de neoplasia gástrica, que evolui, gradativamente, de gastrite crônica para gastrite atrófica, metaplasia intestinal, displasia e, finalmente, cancro.

Para Santos et al (2009), a sintomatologia predominante é a dispepsia, que consiste em dor ou desconforto no abdômen superior. A identificação dos pacientes que requerem investigação para descartar doença estrutural grave, como úlcera péptica ou câncer, é uma questão chave no manejo da dispepsia, uma vez que o diagnóstico puramente clínico não é confiável.

Existem, atualmente, métodos diretos e indiretos de pesquisa da *Helicobacter pylori*. Os diretos, abrangem os testes não invasivos, representados por: teste respiratório (ureia-C13) e pesquisa de antígenos do *H. pylori* nas fezes. Os testes diretos invasivos estão associados à endoscopia digestiva alta, representados por: exame histológico (hematoxilina e eosina,

coloração argêntica) e teste rápido da urease. Os métodos indiretos são os sorológicos, através da procura de anticorpos IgG anti-*H. pylori*.

A escolha de um teste depende de questões relacionadas com o custo, disponibilidade, situação clínica, prevalência da infecção e a presença de fatores que podem influenciar os resultados. Aos testes associados à endoscopia digestiva alta, atribui-se acuidade diagnóstica similar, quer à pesquisa histológica em fragmentos biópsicos, quer ao teste rápido da urease. Sendo indicados sempre que o contexto clínico justifica a realização da endoscopia, devendo ser efetuadas biopsias do corpo e antro gástricos (SOCIEDADE PORTUGUESA DE GASTROENTEROLOGIA, 2008).

O presente estudo teve como objetivo avaliar a prevalência da bactéria *Helicobacter pylori* em pacientes aleatórios, que realizaram endoscopia gástrica, atendidos no Hospital Casa Vita de São Miguel do Oeste - SC pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Foram acompanhados 74 pacientes na realização da endoscopia e diagnóstico através do teste da urease.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi realizado com um grupo de 74 pacientes que realizaram endoscopia alta, atendidos no Hospital Casa Vita de São Miguel do Oeste – SC, no período de novembro a dezembro de 2008.

Para a realização do estudo, teve primeiramente contato direto com o paciente, com exposição do objetivo do trabalho e os procedimentos posteriores envolvendo a divulgação dos dados. Após o esclarecimento, os pacientes que aceitaram participar, responderam a um questionário elaborado pelos pesquisadores com perguntas abertas e fechadas para pesquisar variáveis que pudessem explicar a sintomatologia e o resultado da endoscopia, tais como: idade, sexo, queixas digestivas, local de moradia (zona rural ou urbana) e história pregressa de câncer em familiares próximos. Ao final, os pacientes que concordaram com o estudo assinaram o Termo Livre Esclarecimento (TLE).

A partir da endoscopia alta foram retirados fragmentos do epitélio do estômago e adicionados em solução aquosa com urease para observar a coloração. Quando essa adquiriu dentro de alguns minutos a cor rosa ou vermelha (através do indicador de pH vermelho fenol), o teste foi considerado positivo, ou seja, paciente infectado.

A amostra ao permanecer sem mudança na coloração foi considerada negativa, ou seja, paciente livre de infecção pela *Helicobacter pylori*. Segundo Sapienza (2008), o teste da urease é baseado na capacidade da bactéria produzir e secretar a enzima responsável pela hidrólise da uréia para amônia e CO₂. Segundo Rosseti; Silva; Rodrigues (2006), esse teste apresenta especificidade por volta de 86 – 98% e sensibilidade entre 85 – 97%. Para Siqueira et al (2007), o teste é altamente específico e sensível, sendo o teste mais usado para o diagnóstico endoscópico.

Para o estudo, não foram excluídos os pacientes com recidiva da bactéria, ou pacientes em tratamento para gastrite, com úlceras ou outra patologia. Os pacientes que tomam medicação contínua também não foram excluídos da pesquisa, mesmo pacientes com uso de antibióticos foram mantidos, pois o enfoque foi avaliar, diante de todas essas circunstâncias, qual a prevalência do *H. pylori* nos pacientes atendidos do período de novembro a dezembro de 2008 no Hospital Casa Vita. A idade variou de (> 20 anos a < 70 anos). A média geral dos pacientes submetidos a pesquisa foi de 52,23 anos.

Independentemente da forma utilizada para a identificação do *H. pylori*, os custos da investigação e do tratamento de erradicação em países em desenvolvimento são altos, principalmente devido à elevada prevalência do *H. pylori* na população geral. Portanto, a maioria dos pacientes das unidades básicas de saúde (UBS) e do Sistema Único de Saúde (SUS) não poderiam fazer o diagnóstico da infecção, tampouco o tratamento (SANTOS et al, 2009). Desta forma, os pacientes dispépticos e com teste da urease positivo, ou seja, aqueles infectados por *H. pylori* receberam tratamento e encaminhamento pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A média de idade do estudo, nos pacientes positivos para a bactéria foi de 44,54 anos e a média dos pacientes negativos para o *Helicobacter pylori* de 53,87 anos. Segundo Siqueira et al (2007); Bittencourt et al (2006); Moraes e Silva (2003), a soroprevalência aumenta progressivamente com a idade.

Em trabalhos citados por Vergueiro et al (2008), realizados com adultos de meia idade nos países em desenvolvimento, a prevalência da bactéria é em média de 80 a 90% e em países desenvolvidos é menor que 40%. A prevalência do *H. pylori* em adultos sadios no

Estado de São Paulo é de 65,6%, apresentando correlação com a raça, idade, exame endoscópico prévio, áreas populosas, tipo de água, falta de saneamento, baixa renda e educação.

A infecção pelo *H. pylori* induz um infiltrado inflamatório na mucosa gástrica e a expressão de citocinas pró-inflamatórias como interleucinas, fator de necrose tumoral (alfa) e interferon- γ . Embora as respostas inflamatória e imune possam agravar as lesões degenerativas do epitélio, desencadeadas pela bactéria, são incapazes de eliminá-la (SIQUEIRA et al, 2007). Esses agravantes podem explicar os sintomas de sensação de queimação gástrica, citados por 10 pacientes.

Segundo Siqueira et al (2007); Rosseti; Silva; Rodrigues (2006), a prevalência da infecção varia com a idade e o nível socioeconômico. É igualmente encontrada em homens e mulheres. Nesse estudo, o total dos homens participantes foi de 32, sendo 8 infectados e as mulheres participantes foram 42, destas 8 com a presença da bactéria confirmada.

O teste da urease foi negativo em 61 (82%) dos pacientes, desse total 24 são mulheres e 37 homens. A presença da *H. pylori* foi relatada em 13 (18%) dos pacientes, sendo 5 mulheres e 8 homens. Conforme Siqueira et al (2007, p.10), o *H. pylori* tem um tropismo pela mucosa gástrica, aderindo à célula epitelial e, às vezes, penetrando entre elas. A adesão parece atuar na patogênese através da lesão direta da célula.

Em trabalho realizado por Toporovski et al (1998) foi detectada colonização pelo *Helicobacter pylori* na mucosa em 36% dos pacientes do grupo de crianças e em 52% do grupo dos adultos. Em estudo realizado no Mato Grosso do Sul, segundo Moraes e Silva (2003), a soroprevalência foi de 77,5% em crianças e jovens, e de 84,7% entre adultos. Esses dados divergem desse estudo, onde encontrou-se em apenas 10% dos pacientes estudados a presença da mesma bactéria.

Os pacientes que apresentaram sensação de queimação gástrica e positividade para o teste da urease foram 10 (77%) e apenas 3 (23%) pacientes com resultado positivo para o *Helicobacter pylori* não apresentaram dispepsia. De acordo com Siqueira et al (2007); Rosseti, Silva e Rodrigues (2006), a maioria dos pacientes com a presença da bactéria não apresentam qualquer sintoma clínico da doença.

Para Siqueira et al (2007, p. 10), os mecanismos pelos quais a bactéria produz diferentes quadros patológicos no estômago não são totalmente conhecidos. Presumivelmente, fatores da bactéria, do hospedeiro e ambientais contribuem para estabelecer evoluções clínicas

diversas. Dentre os principais mecanismos patogênicos envolvidos estão os fatores de virulência do microrganismo, a resposta inflamatória da mucosa e a alteração da secreção ácida gástrica.

Quanto ao local de moradia 34 (46%) dos pacientes residiam na zona rural e 40 (54%) na zona urbana. 5 dos pacientes que apresentaram resultados positivos para a bactéria, e 35 com resultados negativos, residem na zona urbana. Os pacientes da zona rural que apresentaram resultado positivo foram 8 e 26 pacientes, apresentaram resultado negativo.

Conforme Toporovski et al (1998), nos países industrializados, o índice de colonização pelo *H. pylori* em pacientes varia na ordem de 10 a 30%, porém, ao observar dados relativos a condição socioeconômica, verifica-se maior ocorrência de infecção nas populações de renda inferior e piores condições de moradia.

De acordo com Rosseti; Silva; Rodrigues (2006); Vergueiro et al (2008), o *Helicobacter pylori* foi classificado com agente carcinogênico do tipo I, de acordo com o sistema de classificação de agentes carcinogênicos biológicos e ambientais do órgão internacional *World Health Organization's International Agency for Research on Cancer*.

Para Bittencourt et al (2006); Siqueira et al (2007); Moraes e Silva (2003); Vergueiro et al (2008), o homem é o principal reservatório desse agente e a transmissão ocorre de pessoa para pessoa. Os pacientes ao serem questionados, quanto ao fato de terem parentes próximos com câncer do estômago ou em outro órgão diferente, 33 (45%) relataram ter parentes próximos com câncer, desse total 4 pacientes apresentaram teste da urease positivo e 29 negativo. 41 (55%) dos pacientes relataram que não haviam parentes com câncer em suas famílias, desses 9 pacientes apresentaram a *H pylori* e 32 não indicaram a presença da bactéria.

Alguns pacientes que não apresentaram o *H pylori*, porém, apresentaram gastrite na endoscopia. Esse fato foi atribuído ao estresse, relatado pelos pacientes, como explicam Toporovski et al (1998), as gastrites, assim como as úlceras pépticas primárias tendem a ter evolução crônica e são de etiologia incerta. Na maioria dos estudos, as gastrites e úlceras secundárias têm início agudo e se encontram associadas às situações clínicas de estresse e ao uso de medicamentos.

4 CONCLUSÃO

A presença da bactéria *Helicobacter pylori* na população estuda, composta de 32 homens e 42 mulheres, totalizando 74 indivíduos, foi baixa, ao ser comparada com outros estudos. 13 (18%) dos pacientes foram diagnosticados com a infecção através do teste da urease positivo e 61 (82%) dos pacientes não estavam infectados pelo agente estudado, ao apresentar o teste da urease negativo.

A endoscopia alta gástrica, associada ao teste da urease apresenta-se com o método mais utilizado na prática clínica para o diagnóstico da *H. pylori*. Durante a endoscopia podem ser observadas pelo clínico experiente as alterações já presentes na mucosa gástrica, quando na presença de gastrite e úlcera péptica.

PREVALENCE OF HELICOBACTER PYLORI IN PATIENTS WHO UNDERWENT GASTROSCOPY NOVEMBER-DECEMBER 2008 IN HOSPITAL OF SAO MIGUEL DO OESTE – SC

ABSTRACT

The main goal of this work is to evaluate the high incidence of *Helicobacter pylori* infection in adults who have undergone gastro endoscopy at a hospital of São Miguel do Oeste, Santa Catarina. Seventy-four 74 patients, whom have signed the Free Informed Term have been evaluated and have also filled out a questionnaire with several different questions such as: age, sex, digestive complaints, dwelling place and previous history of cancer in close relatives. The study was realized from November to December 2008. For the identification of infection gastric biopsies have been performed and samples have been submitted to the urease test. The pink color has indicated the infection was positive. When the color didn't change (colorless sample) indicated the agent was negative. The urease has been negative in 61 (82%) patients (24 women and 37 men). In 13 (18%) patients (5 women and 8 men) has revealed the infection by *Helicobacter pylori*. The diagnosis of the agent becomes important compared to the cost of eradication and complications associated with ulcers and gastric cancer.

Keywords: Prevalence. *Helicobacter pylori*. Urease test. Infection. Gastric Mucosa. Endoscopy.

REFÊRENCIAS

BITTENCOURT, P. F. S. **Úlcera péptica gastroduodenal e infecção por *helicobacter pylori* em crianças e adolescentes:** fatores de risco do hospedeiro e da bactéria. 2006. 28 f. Tese (Doutorado em Pediatria)-Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2006.

Rev. Saúde Públ. Santa Cat., Florianópolis, v. 4, n. 1, jul./dez. 2011.

Disponível em:
 <http://www.medicina.ufmg.br/cpg/programas/saude_crianca/teses_dissert/2006_doutorado_paulo_bitencourt.pdf>. Acesso em: 29 jun. 2011.

BROMBERG, S. H. et al. Infecção pelo *Helicobacter pylori* e sua correlação com os sintomas dispépticos e evolução da gravidez. **Revista da Associação de Medicina do Brasil**, v. 52, n. 5, p. 318-22. São Paulo, set./out. 2006. Disponível em:
 <<http://www.scielo.br/pdf/ramb/v52n5/a18v52n5.pdf>>. Acesso em: 29 jun. 2011.

GONÇALVES, D. et al. **Eficácia da terapêutica de erradicação de *Helicobacter pylori* na prevenção de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do estômago**: introdução à medicina. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 2005. 13p.

KAMIJI, M. M.; OLIVEIRA, R. B. Efeito da administração de vitamina C sobre a colonização do estômago por *Helicobacter Pylori*. **Arquivo Gastroenterologista**, São Paulo, v. 42, n. 3, jul./set. 2005. Disponível em:
 <<http://www.scielo.br/pdf/ag/v42n3/25972.pdf>>. Acesso em: 4 jul. 2011.

KAWAKAMI, E. et al. Aspectos clínicos e histológicos da úlcera duodenal em crianças e adolescentes. **Jornal de Pediatria**, São Paulo, v. 80, n. 4, 2004. Disponível em:
 <<http://www.scielo.br/pdf/jped/v80n4/v80n4a13.pdf>>. Acesso em: 5 jul. 2011.

MORAES, M. M. C.; SILVA, G. A. P. Fatores de risco para infecção pelo *Helicobacter pylori* em crianças. **Jornal de Pediatria**, v. 79, n. 1, 2003. Disponível em:
 <<http://www.scielo.br/pdf/jped/v79n1/v79n1a06.pdf>>. Acesso em: 5 jul. 2011.

ROSSETI; M. L.; SILVA, C. M. D.; RODRIGUES, J. J. S. **Doenças Infecciosas**: diagnóstico molecular. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 219 p.

SAPIENZA, M. T. **Helicobacter pylori**: detecção pelo teste respiratório. São Paulo, 2008. Disponível em:
 <<http://www.lincx.com.br/cuidando-de-sua-saude/artigos-cientificos/medicina-nuclear/5935-helicobacter-pylori--deteccao-pelo-teste-respiratorio.html>>. Acesso em: 13 ago. 2009.

SANTOS, I. S. et al. Validade de instrumento epidemiológico para rastrear *H. pylori* entre pacientes dispépticos. **Revista Saúde Pública**, v. 43, n. 4, p. 639-46, 2009. Disponível em:
 <<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v43n4/438.pdf>>. Acesso em: 5 jul. 2011.

SILVA, M. C. B.; FREITAS, L. A. R.; PARANÁ, R. Prevalência e evidência etiopatogênica do *Helicobacter pylori* na doença parenquimatosa crônica de fígado. **Revista Científica Médica de Biologia**, v. 2, n. 1, p. 133-139. jan./jun. 2003.
 Disponível em: <<http://www.portalseer.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/4261/3132>>. Acesso em: 6 jul. 2011.

SIQUEIRA, J. S. et al. Aspectos Gerais nas Infecções por *Helicobacter pylori*. **Revista Brasileira de AC**, v. 39, n. 1, p. 9-13, 2007. Disponível em:
 <http://www.sbac.org.br/pt/pdfs/rbac/rbac_39_01/rbac_39_1_02.pdf>. Acesso em: 5 jul. 2011.

SOCIEDADE PORTUGUESA DE GASTROENTEROLOGIA. *Helicobacter pylori*. **Jornal Português de Gastroenterologia**. v. 15, n. 5, Lisboa. nov. 2008. Disponível em:
 <<http://www.scielo.oces.mctes.pt/pdf/ge/v15n5/v15n5a01.pdf>>. Acesso em: 7 jul. 2011.

TOPOROVSKI, M. S. et al. Doença péptica: estudo comparativo entre crianças e adolescentes. **Jornal de Pediatria**, v. 7, n. 3, p. 233-8, maio/jun. 1998. Disponível em: <<http://www.jped.com.br/conteudo/98-74-03-233/port.pdf>>. Acesso em: 11 jul. 2011.

VERGUEIRO, C. S. V. et al. Soroprevalência e fatores associados à infecção pelo *Helicobacter pylori* em doadores de medula óssea de São Paulo. **Revista Brasileira Epidemiológica**, v. 11, n. 2, p. 196-203, jun. 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbepid/v11n2/02.pdf>>. Acesso em: 11 jul. 2011.