

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO: CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA
TESE DE DOUTORADO

MELHORA SINTOMÁTICA EM PACIENTES COM
DISPEPSIA FUNCIONAL APÓS A ERRADICAÇÃO DO *HELICOBACTER PYLORI*:
RESULTADOS DE ESTUDO DE 12 MESES, RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO,
CONTROLADO COM PLACEBO

LUIZ EDMUNDO MAZZOLENI

Porto Alegre

2003

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO: CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA
TESE DE DOUTORADO

MELHORA SINTOMÁTICA EM PACIENTES COM
DISPEPSIA FUNCIONAL APÓS A ERRADICAÇÃO DO *HELICOBACTER PYLORI*:
RESULTADOS DE ESTUDO DE 12 MESES, RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO,
CONTROLADO COM PLACEBO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina no Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia, como requisito à obtenção do título de Doutor em Medicina: Gastroenterologia.

LUIZ EDMUNDO MAZZOLENI

Orientador: Prof. Dr. Sergio Gabriel Silva de Barros

Porto Alegre

2003

À Fátima, sempre companheira, pelo seu amor e apoio para atingir mais este objetivo.

Aos meus filhos, por completarem a minha existência.

Ao Severino Rafael (“in memoriam”), pai filósofo, e à Terezinha, dedicada mãe, pela minha vida, caráter e formação.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Sérgio Gabriel Silva de Barros, meu orientador, pelo valioso estímulo e orientação na realização deste trabalho. Foi escolhido para ser o meu guia nesta jornada, porque, além de sua conhecida vocação para a árdua tarefa de orientar, foi quem mais acreditou e, inquestionavelmente, impulsionou-me para a pesquisa.

Aos amigos e “filhos”, Dr. Guilherme Becker Sander e Dr. Eduardo André Ott, pelo incansável, dedicado, competente e parceiro auxílio em todas as etapas deste trabalho. O sincero agradecimento é extensivo às suas digníssimas companheiras Simone Moretto e Dra. Cristina Arruda, cuja generosidade e tolerância por tantos domingos e feriados roubados do convívio com os seus, permitiu a conclusão deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Carlos Fernando de Magalhães Francesconi, meu caro chefe, que além da generosa e inestimável contribuição para esta pesquisa, tem me prestigiado em todas as minhas atividades, com sua amizade. O agradecimento é extensivo à sua esposa, Profa. Dra. Maria Helena Itaquí Lopes, pela sua parceria e incentivo.

Ao Dr. André Castagna Wortmann, persistente e incansável amigo, que não desistiu da tarefa de iniciar e levar adiante este ambicioso projeto, do qual participou com tanta intensidade.

Aos acadêmicos, doutorandos e médicos, Alexandro de Lucena Theil, Gustavo Somm, Gabriela Eckert, Carlo Cunha, Felipe Santos, Leandro Fritscher, Leandro Oliveira, Simone Beheregaray, Simone Mattioli e Ângela Cristiane da Silva, pela abnegada tarefa de coletar os dados para esta pesquisa, sacrificando muitas horas de seu tempo na seleção, atendimento e seguimento de tantos pacientes. A tarefa de todos foi indispensável para a conclusão desta pesquisa.

Aos meus colegas professores, contratados e residentes do Serviço de Gastroenterologia do Hospital de Clínicas, que participaram direta ou indiretamente deste estudo, os sinceros agradecimentos, em especial, ao Dr. Ilton Stella, Dra. Helenice Breyer, Dra. Cristina Flores, Dra. Cristina A. Arruda e Dr. Everton Hadlich, que auxiliaram decisivamente na coleta dos dados endoscópicos.

Aos dedicados e competentes colegas do Serviço de Patologia do Hospital de Clínicas, Dr. Luis Fernando Rivero, Dr. André Cartel, Prof. Dra. Maria Isabel Albano Edelweiss e Dr. Diego de Mendonça Uchoa, que dispensaram inúmeras horas de suas vidas na avaliação de centenas de lâminas para a conclusão deste estudo, o sincero agradecimento.

Ao Prof. Dr. João C. Prolla, Prof. Dra. Carisi A. Polanczyk e Prof. Mário Wagner e que emprestaram os seus conhecimentos e experiências para a análise dos resultados e enriquecimento do conteúdo deste estudo.

Ao Prof. Dr. Leonel Lerner, meu fraterno amigo e primeiro grande mestre, que é uma fonte inesgotável de estímulo para minha vida acadêmica e pessoal.

Ao Prof. Dr. Carlos Kupski, que me acompanha na vida profissional, e que com a sua inteligência e alegria participou na elaboração deste estudo.

Ao amigo e secretário Fernando Augusto Soares, cuja fanática dedicação, conseguiu transformar este estudo num dos mais bem-sucedidos exemplos de mínimas perdas de seguimento de pacientes já registrados na literatura médica. Em conjunto com a dedicada, meticulosa e competente Fátima S. Mazzoleni, formaram a dupla responsável por todo o fundamental processo de cegamento deste estudo, manipulando e distribuindo impecavelmente a medicação para ser aplicada aos pacientes. Aos dois abnegados e indispensáveis colaboradores, sou eternamente grato.

Às professoras da Faculdade de Farmácia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Marlise A. Santos Prates de Lima e Ivone Sartor, pelo suporte técnico no preparo da medicação.

Às Professoras Isabela Záchia Ayub e Rita Salaberry, pela revisão ortográfica e formatação, executadas com tanta competência, tolerância e cordialidade.

Ao Sr. Maurel Lobato da Silva, Sr. Gerson Luiz Castro Ortega, Sr. Vanderlei Petrola e Dr. Clóvis Sanjar que, por acreditarem neste estudo, viabilizaram junto ao Laboratório Abbott do Brasil o indispensável suporte financeiro para a execução desta pesquisa.

A todos os professores e colegas do Curso de Pós-Graduação em Gastroenterologia, pelas valiosas sugestões recebidas nos Seminários de Pesquisa.

Aos pacientes que com tanta paciência, altruísmo e generosidade participaram deste estudo e permitiram a ampliação de importantes conhecimentos na área médica.

APOIO FINANCEIRO

O projeto recebeu apoio financeiro do:

- a) Laboratório Farmacêutico Abbott do Brasil, através da doação de um aparelho de endoscopia digestiva alta para os autores do presente estudo, que o repassaram ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, possibilitando a realização dos procedimentos endoscópicos não assistenciais. O Laboratório Abbott também forneceu os medicamentos utilizados no protocolo, e financiou a elaboração dos placebos para o estudo.
- b) Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE) por meio do qual foram obtidos os recursos necessários para a aquisição de material de suporte à pesquisa.

RESUMO

Histórico: Os benefícios da erradicação do *Helicobacter pylori* na dispepsia funcional não estão definidos e o significado clínico de diferentes achados endoscópicos associados com essa doença não têm sido estabelecidos.

Métodos: Foram randomizados 91 pacientes *Helicobacter pylori* positivos com dispepsia funcional para receber lansoprazol, amoxicilina e claritromicina ou lansoprazol e placebos. Os pacientes foram acompanhados por um ano. Foi utilizado um questionário validado para avaliar os sintomas dispépticos. Endoscopias e biópsias foram realizadas na inclusão, aos 3 e aos 12 meses. Os resultados endoscópicos foram classificados como: 1- endoscopias normais ou gastrites enantematosas; 2- gastrites erosivas ou hemorrágicas. Os desfechos incluíram melhora sintomática igual ou maior do que 50%, melhora total e média de redução do escore de sintomas.

Resultados: *Helicobacter pylori* foi erradicado em 91% no grupo antibiótico, e em 0% no grupo controle ($P < 0,001$). Aos 12 meses, a proporção de pacientes com melhora sintomática $\geq 50\%$ em comparação com os dados basais foi similar nos dois grupos (35% no grupo antibiótico e 21% nos controles; $P = 0,164$). Entretanto, em pacientes com endoscopias normais ou com gastrites enantematosas, 44% dos pacientes que receberam antibióticos apresentaram melhora sintomática $\geq 50\%$, versus 15% dos controles ($P = 0,015$; diferença absoluta = 29%; 95% IC: 5,3-52,6). Nesse grupo de pacientes, resolução completa dos sintomas foi observada em 21% e 3%, respectivamente ($P = 0,054$). A diminuição média do escore de sintomas foi de $-8,9 \pm 10,4$ (-44%) no grupo dos antibióticos e $-3,0 \pm 8,6$ (-14%) nos controles ($P = 0,017$). Pacientes com gastrites erosivas ou hemorrágicas não foram beneficiados com a erradicação.

Conclusões: A erradicação do *Helicobacter pylori* beneficiou significativamente pacientes com dispepsia funcional sem gastrites erosivas ou hemorrágicas.

SUMÁRIO

RESUMO.....	7
LISTA DE ABREVIATURAS.....	10
LISTA DE FIGURAS.....	11
LISTA DE TABELAS.....	12
1 INTRODUÇÃO.....	13
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
2.1 DISPEPSIA.....	15
2.1.1 Epidemiologia da dispepsia.....	16
2.1.2 Tipos de dispepsia	16
2.2 DISPEPSIA FUNCIONAL.....	17
2.2.1 Critérios para o diagnóstico da dispepsia funcional.....	18
2.2.2 Fisiopatologia da dispepsia funcional.....	20
2.2.3 Avaliação diagnóstica da dispepsia não investigada e da dispepsia funcional..	25
2.2.4 Tratamento da dispepsia funcional	27
2.2.5 Estratégias para o diagnóstico e tratamento da dispepsia não investigada.....	32
2.3 <i>HELICOBACTER PYLORI</i>	33
2.3.1 Aspectos históricos e microbiológicos	33
2.3.2 Epidemiologia	34
2.3.3 Fatores de virulência.....	37
2.3.4 <i>Helicobacter pylori</i> e função gástrica	38

2.3.5	História natural e doenças associadas com a infecção pelo <i>Helicobacter pylori</i>	38
2.3.6	Diagnóstico da infecção pelo <i>Helicobacter pylori</i>	40
2.3.7	Tratamento do <i>Helicobacter pylori</i>	42
2.4	DISPEPSIA FUNCIONAL E <i>HELICOBACTER PYLORI</i>	46
2.4.1	Dispepsia funcional x <i>Helicobacter pylori</i>: Estudos de prevalência	47
2.4.2	Dispepsia funcional x <i>Helicobacter pylori</i>: estudos dos efeitos da erradicação do <i>Helicobacter pylori</i> nos sintomas da dispepsia funcional	47
2.5	AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS NA DISPEPSIA FUNCIONAL	53
3	OBJETIVOS	56
4	AMOSTRA E MÉTODOS	57
4.1	AMOSTRA E AMOSTRAGEM	57
4.2	MÉTODOS	60
4.2.1	Delineamento do estudo e randomização	60
4.2.2	Avaliação das variáveis endoscópicas	60
4.2.3	Avaliação do <i>Helicobacter pylori</i> e das variáveis histológicas	62
4.2.4	Avaliação dos sintomas	63
4.2.5	Análises estatísticas	64
4.2.6	Logística do estudo	65
5	RESULTADOS	67
5.1	ERRADICAÇÃO DO <i>HELICOBACTER PYLORI</i> E AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA	67
5.2	ACHADOS ENDOSCÓPICOS	68
5.3	ALÍVIO DOS SINTOMAS	71
5.4	USO DE ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO E DE ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES	73
5.5	SEGURANÇA E TRATAMENTO SINTOMÁTICO DE RESGATE	74
5.6	DESENVOLVIMENTO DE ÚLCERA PÉPTICA	75
6	DISCUSSÃO	76
7	CONCLUSÕES	81
	REFERÊNCIAS	82
	APÊNDICES	95

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS	ácido acetil salicílico
AINES	antiinflamatórios não esteróides
Bloq H2	bloqueadores dos receptores histamínicos tipo 2
cag A	gene codificador da citotoxina
Cag A	citotoxina associada ao gene A
CCA	centro cirúrgico ambulatorial do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
DF	dispepsia funcional
DRGE	doença do refluxo gastresofágico
EDA	Endoscopia digestiva alta
FDA	Food and Drug Administration
FIPE	Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
H&E	hematoxilina & eosina
<i>Hp</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
IBP	inibidor da bomba de prótons
IgG	imunoglobulina da classe G
ITT	análise de dados por intenção de tratar
MALT	tecido linfóide associado à mucosa
PP	análise de dados por protocolo
QSD	questionário de sintomas dispépticos
UP	úlceras pépticas

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Esquema sumário da logística da pesquisa	66
Figura 2 – Fluxograma dos pacientes ao longo das fases do estudo	68
Figura 3 – Evolução das médias dos escores dos sintomas no grupo geral dos pacientes	70
Figura 4 – Evolução das médias dos escores dos sintomas nos pacientes com endoscopias normais ou com gastrites enantematosas (sem destruição tecidual endoscopicamente visível).....	70
Figura 5 – Proporção de pacientes com melhora $\geq 50\%$ dos sintomas, aos 12 meses, de acordo com os achados endoscópicos e grupo dos pacientes (análise em intenção de tratar).	73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características basais dos 89 pacientes incluídos na análise por intenção de tratar	69
Tabela 2 - Evolução dos achados histológicos, após 12 meses, conforme grupo de estudo	69
Tabela 3 - Desfechos primários e secundários, aos 12 meses, de acordo com os achados endoscópicos e grupo dos pacientes (análise em intenção de tratar).	72
Tabela 4 - Uso de medicações sintomáticas, avaliadas aos 6 meses, em pacientes com endoscopias normais ou enantematosas, e média do escore dos sintomas no 6º mês de acompanhamento	75

1 INTRODUÇÃO

Dispepsia acomete 15% a 40% dos indivíduos adultos de populações ocidentais(1), é responsável por mais de 5% de todas as consultas a clínicos e provoca um custo econômico maior que 1,3 bilhões de dólares por ano, em prescrição de drogas, nos Estados Unidos (2). A maioria dos pacientes com dispepsia não apresenta alterações anatômicas ou bioquímicas que justifiquem os sintomas (3), sendo considerados como portadores de dispepsia funcional (DF).

Desde 1991, dispepsia funcional tem sido definida, segundo os critérios “Consenso de Roma I”(4), como a presença de dor e/ou desconforto, crônicos ou recorrentes, centrados no abdômen superior, por período de tempo maior do que três meses, com sintomas em pelo menos 25% do tempo, em indivíduos sem evidências clínicas, bioquímicas, ou fisiológicas que expliquem essas queixas. O novo Consenso Roma II(5) manteve essa definição.

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na dispepsia funcional são mal compreendidos e envolvem alterações da motilidade, secreções e sensibilidade do trato gastrointestinal, sendo indefinido o papel do *Helicobacter pylori*(Hp) nessa doença.

O Hp é uma bactéria gram-negativa, flagelada, com a propriedade de sobreviver no meio ácido do estômago. É uma das mais prevalentes infecções dos seres humanos (6-8), e estima-

se que aproximadamente metade da população mundial seja portadora dessa bactéria. Virtualmente todos os infectados apresentam gastrite histológica e, além disso, o *Hp* está envolvido na patogênese das úlceras pépticas gástricas e duodenais, do carcinoma gástrico e do linfoma gástrico tipo MALT (7).

Estudos epidemiológicos de associação entre o *Hp* e a dispepsia funcional apresentaram resultados contraditórios, e o efeito da erradicação da bactéria nos sintomas dispépticos apresentou resultados antagônicos em grandes estudos.

O objetivo desta pesquisa foi avaliar os efeitos da erradicação do *Hp* nos sintomas da DF a partir de estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo e com seguimento dos pacientes por período de 12 meses. Foi utilizado um novo e validado instrumento de mensuração de sintomas dispépticos (Questionário de Sintomas Dispépticos). Foram também avaliados os efeitos da erradicação em diferentes tipos de achados endoscópicos (em pacientes com e sem sinais de destruição tecidual endoscopicamente visível).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 DISPEPSIA

Dispepsia é um termo derivado da língua grega e significa “digestão difícil” (*dys* = “difícil”; *peptein* = “digestão”). Atualmente, esse termo é usado para definir sintomas digestivos do abdômen superior, não obrigatoriamente restritos ao período pós-prandial.

O termo dispepsia, atualmente, é utilizado para definir sintomas recorrentes ou persistentes de desconforto e/ou dor no abdômen superior. O desconforto pode ser referido como plenitude epigástrica, distensão, saciedade pós-prandial precoce, náuseas, vômitos, dentre outros. Os sintomas podem ser contínuos ou intermitentes, e estarem ou não associados com as refeições.

Pacientes com pirose e regurgitação ácida como únicas, ou principais queixas, têm sido considerados portadores de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), e não de DF.

2.1.1 Epidemiologia da dispepsia

Sintomas dispépticos são muito frequentes em adultos. Questionários validados, utilizando a definição correta de dispepsia, têm reportado prevalências de 14 a 26% em estudos de populações adultas, predominantemente da raça branca, dos Estados Unidos e da Europa (9;10). Alguns autores citam que dispepsia afeta de 15% a 40% da população ocidental (11-13). A predominância é maior em mulheres sendo estável ou declinante com a idade. Os sintomas dispépticos costumam apresentar grandes flutuações e podem ser a causa de mais de 5% das consultas (14).

A incidência de sintomas dispépticos é de 1 a 8 % por ano e, nesse período de tempo, aproximadamente um terço dos dispépticos ficam assintomáticos. Portanto, grande parte da população adulta experimenta sintomas dispépticos durante a vida. Menos de 25% desses indivíduos procuram auxílio médico em razão dos seus sintomas(11). As motivações que determinam a procura por consultas não estão bem definidas, mas parecem ser determinadas pela severidade e frequência dos sintomas, associadas com ansiedade e falta de suporte psicológico.

2.1.2 Tipos de dispepsia

Do ponto de vista etiológico, as dispepsias podem ser subdivididas em três categorias:

1. Aquelas com causas definidas para explicar os sintomas, quando os mesmos melhoram ou desaparecem com a eliminação da doença. Os exemplos mais comuns são as úlceras pépticas, as neoplasias e as doenças bileopancreáticas. São as dispepsias “orgânicas”.

2. As que apresentam alterações de relevância incerta na gênese dos sintomas. Exemplos usuais são as duodenites histológicas, litíase biliar (sem quadros clínicos de cólicas biliares) e as gastrites pelo *Hp*.
3. As dispepsias sem explicações definidas para a presença dos sintomas.

As dispepsias da primeira categoria (orgânicas) não serão analisadas. O objetivo do presente estudo é focalizar as categorias dois e três, definidas como dispepsias funcionais, nas quais não são encontradas explicações estruturais ou bioquímicas que justifiquem os sintomas.

Os Consensos de Roma I (4) e II (5) são confusos quanto à inclusão de gastrites erosivas (conforme os critérios da Classificação Endoscópica de Sydney(15)) no diagnóstico de DF. Esses Consensos permitem a inclusão de gastrites causadas pelo *Hp* no diagnóstico de DF, mas questionam a presença de “alterações erosivas pré-pilóricas” e “doenças orgânicas (incluindo alterações endoscópicas) que possam justificar os sintomas”. Tytgat sugere que a linha divisória entre dispepsias orgânicas e funcionais deveria ser a presença ou ausência de destruição tecidual endoscopicamente visível(16).

2.2 DISPEPSIA FUNCIONAL

A utilização da endoscopia digestiva alta tem evidenciado que alterações anatômicas em pacientes com dispepsia são encontradas na minoria dos casos. Grande parte dos sintomas dispépticos é de origem funcional(10). Três grandes estudos de pacientes dispépticos demonstraram que apenas cerca de 30% apresentavam anormalidades definidas para explicar os sintomas (14).

A denominação dessa doença não é uniforme, sendo as mais utilizadas - dispepsia funcional, dispepsia não ulcerosa e dispepsia idiopática. Dispepsia funcional será o termo utilizado nesta pesquisa, embora tenha como restrição a idéia de sugerir apenas distúrbio nas funções motoras do trato digestivo superior, ou sugerir, indevidamente, desordem puramente psicossomática. Por outro lado, “dispepsia não ulcerosa” é ainda mais confusa, por limitar dispepsia apenas aos sintomas tipo úlcera péptica.

Os fatores de risco para o desenvolvimento de sintomas dispépticos são mal conhecidos. Na Dinamarca, Kay e Jorgensen estudaram a influência de vários fatores e encontraram, com análise multivariada, que somente vulnerabilidade psicológica aumentava significativamente o risco de dispepsia, enquanto tabagismo e alto índice de massa corporal diminuía o risco(13). Embora um estudo tenha encontrado o café como fator de risco (17), Talley não observou essa associação, sinalizando associação de analgésicos (acetaminofen) com dispepsia(18). Holtmann também destacou associação entre analgésicos e dispepsia, enquanto ingestão de álcool teve relação inversa com sintomas dispépticos (19).

Embora DF não esteja associada com aumento de mortalidade, ela é crônica e responsável por piora na qualidade de vida dos pacientes acometidos, além de gerar gastos econômicos substanciais(10;20).

2.2.1 Critérios para o diagnóstico da dispepsia funcional

As características básicas da DF são: 1- sintomas dispépticos crônicos; 2- a alteração fundamental no trato gastrointestinal superior (não associada com alterações da defecação); 3- ausência de doenças orgânicas que justifiquem os sintomas.

Para pesquisas, DF deve ser definida como:

1. Dor ou desconforto crônicos ou recorrentes centrados no abdômen superior, com duração maior do que 12 semanas, que não necessitam ser consecutivas, nos últimos 12 meses.
2. Sem evidências de doenças orgânicas (inclusive na endoscopia digestiva alta) que expliquem os sintomas.
3. Sem evidências que dispepsia seja exclusivamente aliviada com as defecações ou associadas com o início de modificação na frequência ou na forma das fezes (isto é, não Síndrome do Intestino Irritável).

Existe considerável superposição de quadros clínicos de outras doenças funcionais do tubo digestivo com os sintomas dispépticos. Pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) podem apresentar sintomas simultâneos de DF, devendo ser considerados como portadores de SII, e não de DF. Pacientes com pirose como único ou predominante sintoma devem ser considerados portadores de DRGE (10). Quadros clínicos típicos de cólica biliar não deverão ser envolvidos em estudos de DF. Sem dor biliar típica (cólica biliar, dor de colecistite aguda, etc.), não parece haver associação entre sintomas dispépticos crônicos com litíase biliar, o que leva pacientes dispépticos sem cólicas biliares típicas a não demonstrarem melhora sintomática após colecistectomia.

Subgrupos clínicos de dispepsia funcional

Segundo critérios estabelecidos no Consenso Roma II (5), os pacientes com DF são subdivididos em 3 subgrupos clínicos:

1. Dispepsia tipo úlcera: são pacientes nos quais dor no abdômen superior é o principal (mais problemático) sintoma.

2. Dispepsia tipo dismotilidade: neste subgrupo de pacientes, sensação desconfortável, não dolorosa, centrada no abdômen superior é o sintoma predominante. Essa sensação pode ser caracterizada ou associada com plenitude abdominal alta, saciedade precoce, distensão ou náusea.
3. Dispepsia tipo não específica: pacientes cujos sintomas não preenchem completamente os critérios para dispepsia tipo úlcera ou tipo dismotilidade.

No Consenso Roma II, ficou estabelecido que “o principal ou o mais problemático dos sintomas” define o subgrupo clínico da dispepsia funcional. No Consenso Roma I, a maioria dos pacientes era classificada como dispepsia não específica, porque pacientes que apresentassem dor de qualquer intensidade associada com qualquer outro sintoma eram classificados como tendo dispepsia não específica ou mista.

Existe fraca relação entre os diferentes subgrupos e a fisiopatologia. Não está definido se subgrupos de dispepsia funcional podem guiar a conduta do clínico, como foi a intenção inicial dessa classificação(21).

2.2.2 Fisiopatologia da dispepsia funcional

A fisiopatologia da DF permanece desconhecida, embora vários distúrbios estejam envolvidos. A doença parece fazer parte de alterações que envolvem outros segmentos do tubo digestivo, além do trato gastrointestinal superior. Alterações na sensibilidade visceral, motilidade gastrointestinal, funções neurológicas e psicológicas podem participar na DF (2).

2.2.2.1 Alterações na sensibilidade visceral

Pacientes com doenças funcionais do tubo digestivo têm aumento da sensibilidade visceral aferente para a dor. Na DF, os pacientes referem dor com menores distensões de

balões no esôfago, estômago e reto do que controles, sugerindo distúrbio generalizado da sensibilidade do trato gastrintestinal. Holtmann e colaboradores demonstraram que pacientes com DF, mesmo em períodos em que estão assintomáticos, persistem com hiperalgesia visceral e que, diferentemente dos indivíduos controles assintomáticos, não aumentam o limiar sensitivo visceral depois de repetidas estimulações mecânicas (22).

O defeito da sensibilidade pode estar em nível medular ou no sistema nervoso central. A hipersensibilidade não parece ser devida a alterações na complacência ou na mobilidade gástrica, nem causada pela gastrite do *Hp*. Mínimos irritantes, como alimentos condimentados, gases e distensão gástrica pós-prandial, provocam dores nesses pacientes.

2.2.2.2 Alterações na motilidade gastroduodenal

Mais de 50% dos pacientes com DF demonstram retardo no esvaziamento gástrico e uma distribuição alterada dos alimentos intragástricos (23). Teoricamente, essas alterações poderiam induzir sintomas dispépticos, embora alterações motoras ocorram em indivíduos assintomáticos, enquanto sintomas dispépticos podem advir sem disfunções detectáveis.

Estudo de Talley e cols. demonstrou que a prevalência e severidade dos sintomas foram semelhantes em pacientes dispépticos com e sem retardo no esvaziamento gástrico. Não foi observada correlação entre a natureza dos sintomas e tipo de alteração funcional, isto é, os sintomas não definiram subgrupos clínicos específicos de dispepsia (24). Resultados discordantes foram obtidos por Perri e colaboradores, que definiram subgrupos clínicos de dispépticos funcionais com base em alterações motoras: um subgrupo caracterizado por “dor prevalente” e esvaziamento gástrico normal, e outro com “desconforto prevalente” com esvaziamento gástrico retardado(25).

Mearin e colaboradores avaliaram a relação da motilidade e da sensibilidade gástrica com o efeito placebo. Observaram substancial resposta sintomática e significativa melhora na motricidade gástrica, em resposta aos placebos, entretanto a melhora clínica pareceu ocorrer independente das alterações da atividade motora (26).

Algumas observações sugeriram que alterações inflamatórias associadas com a infecção pelo *Hp*, influenciaram a atividade motora gástrica proximal. Todavia, outros estudos não suportam essa hipótese. A maioria desses estudos apresentou problemas metodológicos (27;28).

2.2.2.3 Acidez gástrica

O potencial papel da secreção ácida na patogênese da DF poderia ser secundário ao aumento da secreção ácida, à hipersensibilidade ao ácido, ou a anormalidades motoras gastrintestinais mediadas pelo ácido (23). Não existem evidências que pacientes com DF sejam hipersecretores de ácido clorídrico, e hipercloridria não parece ser uma das causas de DF, no entanto é provável que dispépticos funcionais tenham maior sensibilidade ao ácido(29).

A secreção ácida estimulada é significativamente maior em alguns pacientes dispépticos funcionais *Hp* positivos (30).

2.2.2.4 Gastrite crônica, duodenite crônica, erosões antrais e erosões duodenais.

Gastrite crônica histológica é comum em indivíduos assintomáticos(31) e não está comprovada a associação entre gastrite crônica e queixas abdominais altas. Enantema identificado endoscopicamente (gastrite endoscópica enantematosa/exsudativa, segundo a Classificação Endoscópica de Sydney) correlaciona-se pobremente com sintomas e com anormalidades histológicas(32). Dessa maneira, gastrites endoscópicas e histológicas são

aceitas no diagnóstico de DF(5). A relação entre a gastrite do *Hp* e sintomas dispépticos será discutida posteriormente.

Erosões antrais são observadas em indivíduos normais (controles de pesquisas), podem representar alterações secundárias a agressores da mucosa gástrica, como os antiinflamatórios não esteróides (AINES), ou representarem uma entidade distinta. Alguns autores consideram que essas alterações deveriam excluir o diagnóstico de DF, embora um estudo tenha concluído que erosões gástricas podem ser incluídas no diagnóstico de DF (33). Alguns dos grandes estudos de DF incluíram pacientes com gastrites erosivas (34;35). Como já citado, os Consensos de Roma são confusos quanto à inclusão desses achados endoscópicos em estudos de DF.

2.2.2.5 Alterações hormonais

Não foram encontradas alterações hormonais que claramente possam justificar os sintomas da DF. Significantes reduções nos níveis séricos da motilina têm sido observadas em dispépticos que apresentam anormalidades na motilidade antroduodenal. (36). Todavia, Talley e colaboradores não demonstraram benefícios sintomáticos com a utilização de agonista dos receptores da motilina, substâncias potencialmente procinéticas(37). Colecistocinina, gastrina, opióides endógenos, progesterona, estradiol e prolactina podem alterar a contratilidade da musculatura lisa e retardar o trânsito alimentar (38), mas os estudos dessas substâncias permanecem controversos e fragmentados, impedindo maiores conclusões.

2.2.2.6 Dieta, medicamentos e fatores ambientais

Intolerâncias alimentares ocorrem mais freqüentemente em pacientes com DF do que em controles normais, mas a relação entre dieta e sintomas dispépticos ainda não foi demonstrada

em estudos bem conduzidos. Tabagismo e álcool não são fatores de risco bem definidos para DF, embora alguns autores associem tabagismo com DF (11).

Acido acetil salicílico (AAS) e antiinflamatórios não esteróides (AINES) causam lesões erosivas na mucosa gástrica e duodenal (39), mas é controverso se estão associados com sintomas dispépticos crônicos (40). Também, não está comprovado se a erradicação do *Hp* previne dispepsia potencialmente associada ao AAS e AINES (41). Embora os critérios de Roma II excluam dispepsia medicamentosa do diagnóstico de DF, esses medicamentos foram permitidos em estudos que avaliaram os efeitos da erradicação do *Hp* nos sintomas dispépticos (42;43).

2.2.2.7 Fatores psicológicos e psicossociais

A base fisiológica da associação de DF com fatores biopsicossociais pode ser parcialmente explicada pelas alterações da função gastrointestinal e indução de sintomas em indivíduos normais submetidos a estresse. Em 1943, Wolf foi o primeiro a observar uma marcada diminuição da contratilidade gástrica, que precedia náuseas após estímulos estressantes(44). Entretanto, permanece controverso o papel de eventos estressantes da vida na patogênese da DF.

Os sintomas da DF parecem ser desencadeados por complexa interação entre fatores biológicos, sociais e psicológicos. Pacientes que procuram consultas médicas por DF são mais ansiosos e deprimidos que controles normais, e indicam maiores índices de neurose e somatização. Estudo realizado em Hong Kong mostrou que, embora não existam diferenças na severidade dos sintomas dispépticos entre pacientes com DF que procuram consultas médicas dos dispépticos funcionais que não consultam, há diferenças na intensidade da ansiedade, depressão e frustração, que são maiores nos que consultam(45).

2.2.2.8 *Helicobacter pylori* na fisiopatologia da dispepsia funcional

Pela importância do assunto no presente estudo, este tema será abordado posteriormente (item 2.4).

2.2.3 Avaliação diagnóstica da dispepsia não investigada e da dispepsia funcional

Dispepsia não investigada refere-se aos pacientes com sintomas dispépticos novos ou recorrentes, nos quais não tenha sido executado nenhum procedimento diagnóstico prévio. Pacientes com sintomas dispépticos devem ser avaliados para o diagnóstico diferencial entre dispepsia orgânica e funcional. Dependendo do quadro clínico, deverão ser utilizados, além da avaliação clínica, os recursos laboratoriais, radiológicos, endoscópicos e ecográficos. O grau de investimento no diagnóstico diferencial depende de vários fatores, tais como a idade do paciente, cronicidade dos sintomas, indícios de doenças orgânicas, resposta a tratamentos empíricos e intensidade da ansiedade dos pacientes.

2.2.3.1 Avaliação clínica e laboratorial

Os sintomas de doenças orgânicas, como úlcera péptica (UP) ou neoplasias (gástrica, pancreática, etc.), podem ser semelhantes aos sintomas da DF. Conseqüentemente, anamnese tem limitado valor na distinção dessas condições (46).

Sintomas de doenças graves, como disfagia, emagrecimento, dor constante ou muito intensa, sangramentos digestivos, icterícia, dentre outros (“sinais de alarme”), sugerem doenças orgânicas. Doenças e cirurgias digestivas prévias ou uso de medicações (principalmente AINES) devem ser pesquisadas porque, quando presentes, podem excluir o diagnóstico de DF. Achados anormais no exame físico também podem evidenciar sinais de doenças orgânicas, como a presença de massas palpáveis, visceromegalias, ascite, icterícia, dentre outros.

Exames laboratoriais hematológicos e bioquímicos podem ter importância (47) em pacientes maiores de 45 anos, mas a relação custo-benefício em pacientes jovens não está estabelecida. Testes mais específicos, como avaliação tireoidiana, amilaseemia, testes de gestação, ou pesquisa parasitológica de fezes, só deverão ser solicitados quando especificamente indicados.

2.2.3.2 Endoscopia digestiva alta e biópsias gástricas

Endoscopia do esôfago, estômago e duodeno é o melhor exame para o diagnóstico diferencial entre dispepsias orgânicas e funcionais (48). As desvantagens desse exame são o custo e o risco (pequeno) de complicações sérias. É a investigação inicial para avaliação de sintomas clinicamente relevantes, deve ser realizada durante períodos sintomáticos e, preferentemente, quando o paciente não estiver sendo medicado.

Existe ampla concordância na indicação da investigação endoscópica nas seguintes situações: pacientes com mais de 40 anos de idade, sintomas de “alarme”, sintomas que não melhoraram, ou recidivaram, após tratamento empírico, sintomas antigos não avaliados (especialmente se pioraram), em pesquisas e em pacientes com medo de doenças graves. As controvérsias na indicação estão nos pacientes que não preenchem esses requisitos.

A necessidade de biópsias de rotina na ausência de anormalidades endoscópicas significativas ainda não está adequadamente definida. Tytgat acredita que biópsia gástrica é justificada sempre que a indicação para o exame endoscópico for correta. Sugere que as biópsias devam ser coletadas do antro, incisura e corpo, e avaliadas de acordo com o sistema Sydney-Houston de análise histológica das gastrites(16).

2.2.3.3 Outros exames

Ecografia abdominal não é recomendada como teste de rotina na investigação da DF(49), embora possa ser recomendada em pesquisas. Tomografia computadorizada representa pequeno papel na investigação de queixas dispépticas sem sinais de alarme. Estudos radiológicos contrastados podem ter importância nas suspeitas de quadros obstrutivos, mas pouca importância na rotina de investigação de dispépticos.

2.2.3.4 Avaliação diagnóstica na dispepsia funcional

Em pacientes dispépticos, os exames complementares acolhem o objetivo básico de avaliar a possibilidade de doenças orgânicas. Quando o diagnóstico de DF está definido, testes adicionais para avaliação da função ou da sensibilidade gástrica são praticamente desnecessários na prática assistencial(50) e até mesmo em pesquisas. Testes de esvaziamento gástrico, estudos de secreção ácida gástrica e da sensibilidade visceral não são rotineiros, porque não têm especificidade e sensibilidade adequadas e, raramente, alteram as condutas terapêuticas.

2.2.4 Tratamento da dispepsia funcional

A grande quantidade de tratamentos para a DF reflete as dificuldades na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos, bem como a carência de tratamentos eficazes.

2.2.4.1 Considerações gerais

Muitos dispépticos funcionais apresentam sintomas leves e intermitentes, que podem responder com modificações do estilo de vida, embora a presença de sintomas crônicos e refratários, em alguns pacientes, possa dificultar o manejo terapêutico. A repetição de exames,

troca de profissionais, realização de testes diagnósticos invasivos e utilização de múltiplos medicamentos são freqüentes nessa doença.

O primeiro e mais importante aspecto da terapêutica é a adequada relação médico-paciente. Diagnóstico positivo bem definido é fundamental no tratamento, e cuidadosa explicação da provável origem dos sintomas, pode ter acentuado efeito benéfico.

É importante determinar que motivação levou o paciente a procurar auxílio médico, identificar fatores desencadeantes dos sintomas, avaliar o uso de medicações, realizar meticulosa anamnese e exame físico, estabelecer adequada investigação diagnóstica sem solicitações de exames desnecessários, estabelecer diagnóstico positivo com claras definições do que é a doença e, finalmente, definir metas terapêuticas realísticas com plano de acompanhamento adequado. Em casos muito refratários, ou com problemas psiquiátricos mais graves, como em casos com passado de abusos físicos ou sexuais, deverá ser avaliada a necessidade de encaminhamento psicológico ou psiquiátrico. Finalmente, deverá ser estabelecido o uso cauteloso de drogas como auxiliar da terapêutica. Tratamentos psicológicos, *bio-feedback*, tratamentos cognitivos e hipnose foram efetivos em pacientes dispépticos funcionais (51).

2.2.4.2 Dieta e fatores ambientais

Alguns pacientes referem diminuição dos sintomas quando evitam certos alimentos, mas não existem confirmações científicas para esse fato. Os principais agressores seriam os alimentos gordurosos ou condimentados. Entretanto, foi demonstrado que utilização de pimenta vermelha foi mais efetiva que placebo na diminuição de sintomas dispépticos, supostamente pela dessensibilização de fibras sensitivas gástricas, induzida pela capsaicina (componente da pimenta vermelha) (52). Mas, como foi demonstrado que receptores da colecistocinina estão envolvidos na geração de sintomas dispépticos causados por lipídios

duodenais(53), é possível que alguns pacientes possam se beneficiar com o fracionamento da alimentação em 6 pequenas refeições pouco gordurosas, especialmente quando a saciedade precoce, plenitude pós-prandial ou náuseas são os sintomas dominantes.

O café pode agravar os sintomas em alguns casos e, se isso ocorrer, deve ser evitado(17). Eisig e colaboradores demonstraram que a ingestão de café piorava os sintomas dispépticos de pacientes com úlcera duodenal (54). A suspensão do cigarro e do álcool pode ser útil, embora não existam evidências definitivas que esses fatores sejam importantes na fisiopatogenia da DF. A suspensão de AAS e outros AINES deve ser sugerida, porque esses medicamentos poderiam ser a causa de sintomas que se confundem com o quadro clínico da DF(11;55).

2.2.4.3 Tratamento farmacológico

Os resultados de tratamentos farmacológicos na DF têm sido frustrantes. Altas taxas de resposta “tipo placebo” dificultam a avaliação das respostas terapêuticas. Revisão de 35 estudos que avaliaram mais de 1300 pacientes mostrou resposta sintomática em 13 a 80% dos casos tratados com placebos (média de 45%).

Os principais medicamentos para a DF são os anti-secretores de ácido clorídrico e os procinéticos (“reguladores” da motilidade gastrointestinal). Outras medicações ainda são consideradas experimentais e a erradicação do *Hp*, nos pacientes dispépticos portadores da bactéria, tem eficácia discutível.

Antiácidos: são amplamente utilizados, embora estudos randomizados e controlados tenham falhado em demonstrar benefícios (56-58).

Bloqueadores H2 (bloq H2): quando testados em ensaios clínicos, mostraram resultados conflitantes. É possível que apenas subgrupos de dispépticos respondam aos bloqueadores H2 (DF “tipo úlcera”)(2). Metanálise demonstrou benefício dessas medicações em 15 de 22

estudos avaliados. A razão de chance em favor da droga ativa sobre os placebo foi de 1,48 (95%IC: 0,9-2,3) para o global dos sintomas dispépticos, 2,3 (95% IC: 1,6-3,3) para melhora parcial da dor epigástrica e 1,8 (95%IC: 1,2-2,8) para melhora total da dor epigástrica (59). Contrário a esses resultados, outros autores não demonstraram benefícios nos sintomas da DF com bloqueadores H2 (60).

Inibidores da bomba de prótons: Blum e colaboradores avaliaram 792 pacientes com DF e encontraram benefício sintomático em 59% dos pacientes que usaram omeprazol 20 mg versus 42% dos controles que usaram placebos, e essa resposta foi apenas em pacientes *Hp* positivos(61).

Dois grandes estudos publicados em 1998 (62)) avaliaram o omeprazol em 1.260 pacientes com DF. Foram observadas melhora dos sintomas em 38% dos pacientes que usaram omeprazol 20mg, em 36% com omeprazol 10mg e em 28% com placebo (P= 0,002 e 0,02, respectivamente). Em pacientes com dispepsia “tipo úlcera” o benefício sintomático ocorreu em 40% dos pacientes com omeprazol 20mg, em 35% com omeprazol 10mg, e em 27% com placebos. Na dispepsia “tipo refluxo” 50% dos pacientes foram beneficiados com omeprazol 20mg, 45% com omeprazol 10mg, e 23% com placebos. Não houve benefício na dispepsia “tipo dismotilidade”. O alívio sintomático foi similar em pacientes *Hp* positivos e negativos. A conclusão dos autores é que o omeprazol é modestamente superior ao placebo na DF nas doses de 10mg e 20mg, mas não é efetivo na dispepsia “tipo dismotilidade”(62).

Há suspeitas que o benefício desses medicamentos ocorra apenas em pacientes com doença do refluxo gastroesofágico(63).

Procinéticos: são medicamentos amplamente utilizados na DF, apesar do seu mecanismo de ação não estar bem definido. Seriam a melhor opção em dispepsia funcional “tipo dismotilidade”. Os estudos clínicos que avaliaram os procinéticos na dispepsia funcional são

difíceis de interpretar, e os resultados de metanálises podem ser devidos a “vícios” de publicação. O efeito dessas drogas parece ser pequeno e muitos pacientes podem necessitar uso prolongado (58). A domperidona, um antagonista dos receptores dopaminérgicos, demonstrou significativo benefício nos sintomas (64;65). A metoclopramida pode ter efeitos similares, mas foi menos estudada e apresenta mais efeitos colaterais(66;67). A cisaprida, um agonista do receptor tipo 4 da serotonina, acelera o esvaziamento do estômago, melhora a acomodação gástrica e reduz os sintomas dispépticos. Toxicidade cardíaca, recentemente descoberta, tem levado ao abandono dessa medicação (2).

Outras medicações para a DF incluem os medicamentos anti-espasmódicos, antieméticos e eritromicina, os quais não têm sido estudados especificamente na DF, e não podem ser recomendados rotineiramente. Sucralfate, sais de bismuto, misoprostol e suplementos enzimáticos pancreáticos não demonstraram eficácia na DF(58). Dimeticone foi benéfica no alívio dos sintomas dispépticos, em estudo clínico controlado (68).

Pacientes com sintomas mais graves poderiam, segundo um pequeno estudo com 7 pacientes, ser beneficiados com a utilização de antidepressivos tricíclicos (69). A eficácia dessas drogas na DF, contudo, tem sido menos estudada do que na SII e na dor torácica não cardíaca.

Drogas que diminuem a sensibilidade do trato gastrointestinal, como a fedotozina ainda são experimentais no tratamento da DF (70). Agonistas dos receptores da serotonina, em uso na SII, têm sido avaliados para utilização na DF.

A Cochrane Review de 2003, analisando intervenções farmacológicas para dispepsia funcional, concluiu que: 1- existem evidências que terapias anti-secretoras possam ser efetivas na DF; 2- Os estudos avaliando drogas procinéticas são difíceis de interpretar e os resultados das metanálises podem ser secundários a vícios de publicação; 3- como o efeito dessas drogas

é modesto e elas são de uso prolongado, análises econômicas deverão ajudar a escolher as melhores opções (58).

Apesar dessas considerações, as medicações procinéticas e as bloqueadoras da secreção ácida continuam sendo a primeira linha no tratamento da DF. O grande problema é que milhões de pessoas permanecem em tratamento com esses medicamentos, não curativos e de alto custo (71).

2.2.5 Estratégias para o diagnóstico e tratamento da dispepsia não investigada

Existem quatro opções de conduta para pacientes com dispepsias não investigadas: 1- endoscopia imediata; 2- tratamento empírico com drogas anti-secretoras de ácido ou medicamentos procinéticos; 3- testar o *Hp* com exames não endoscópicos, e realizar endoscopia quando o *Hp* for positivo (“testar e investigar”); 4- testar o *Hp* com exames não invasivos e erradicar a bactéria se o teste for positivo e não existirem sinais de alarme (“testar e tratar”). As opções mais utilizadas, nos países desenvolvidos, são a 1 e a 4.

A conduta “testar e tratar” tem sido sugerida para pacientes dispépticos funcionais com menos de 40 anos de idade, não usuários de AINES e sem sinais de alarme (72). Os argumentos a favor dessa conduta centram-se no fato que neoplasias gastrintestinais são raras abaixo de 40 anos, úlcera péptica não associada aos AINES pode ser tratada com a erradicação do *Hp*, e alguns dispépticos funcionais poderiam ser beneficiados com a eliminação da bactéria. Essa conduta tem recebido apoio da American Gastroenterological Association(48) e do Consenso Asiático(73). A sugestão desses especialistas é que a endoscopia deva ser realizada em caso de falha na melhora sintomática após a erradicação, ou na falha da terapia empírica em pacientes *Hp* negativos.

Os argumentos a favor endoscopia imediata são: 1- bloqueadores da secreção de ácido e procinéticos funcionam precariamente nos dispépticos funcionais, e os pacientes terão que utilizar medicação onerosa sem diagnóstico definitivo; 2- embora parcela dos pacientes com DF apresente melhora no início do tratamento empírico, cerca de dois terços desses apresentarão recidivas no primeiro ano e irão necessitar a endoscopia; 3- o diagnóstico definitivo de úlcera péptica ou de neoplasias pode retardar com o tratamento empírico; 4- achados endoscópicos normais reduzem as preocupações da maioria dos pacientes e médicos, podendo levar à diminuição da necessidade de tratamentos sintomáticos e da utilização do sistema de saúde.

Concluindo, pacientes com mais de 40 anos, ou dispepsia de aparecimento recente, ou com sinais de “alarme”, deverão fazer endoscopia antes de qualquer teste terapêutico. Em jovens, sem sinais de alarme, a realização de endoscopia imediata poderá depender do grau de dúvidas que os pacientes e os seus médicos estão dispostos a enfrentar.

2.3 *HELICOBACTER PYLORI*

O *Hp* causa gastrite em virtualmente todos os infectados (74) e é um dos potenciais agentes etiológicos da DF.

2.3.1 Aspectos históricos e microbiológicos

O *Hp* provavelmente seja a mais comum infecção dos seres humanos (6). Em 1983, dois pesquisadores Australianos, Warren e Marshall, chamaram a atenção do mundo científico ao “redescobrirem” essa bactéria em biópsias gástricas de pacientes com gastrite crônica ou úlcera péptica(75;76). Ela foi inicialmente denominada de *Campylobacter pyloridis*(77) e,

posteriormente, o nome foi modificado para *Helicobacter pylori* (78), quando a caracterização bioquímica e genética do organismo mostrou que ele não era um membro do gênero *Campylobacter*.

Há relatos na literatura mostrando que, no passado, houve suspeitas da presença de bactérias no estômago. Giulio Bizzozzero descreveu, no século XIX, a presença de bactérias sob a forma de espirais no interior do estômago; e W. Kreintz, na Alemanha, em 1906, associou espiroquetas encontradas na cavidade gástrica com o câncer de estômago. Susumo Ho, em 1960, assinalou a presença de organismos espiralados no estômago; e Steer, em 1975 publicou fotos que provavelmente eram confirmatórias de lesões provocadas por esses agentes, mas foram prejudicadas por técnicas de corte dos tecidos pesquisados. (Dados do XI Workshop Internacional sobre Patologia Gastroduodenal e *Hp* – Conferência do Dr. Marshall).

O *Hp* ocorre em duas formas morfológicas. A forma replicativa é um organismo gram negativo, de crescimento lento, microaerófilo, móvel, espiralado, com 4 a 6 flagelos, com a característica de abundante produção de urease. A segunda forma morfológica é a cocóide, que pode ou não ser flagelada, e parece conter os componentes necessários para se replicar. Embora a forma cocóide seja um “esporo” em potencial, não existem evidências que essa seja a forma transmissível da bactéria. Apresenta especial tropismo pelo epitélio gástrico, tanto do estômago quanto de áreas de metaplasia gástrica fora do estômago, e provoca reações inflamatórias e imunológicas que perduram por toda a vida, a menos que a infecção seja erradicada (7).

2.3.2 Epidemiologia

Apesar da alta prevalência do *Hp*, muitos aspectos epidemiológicos dessa infecção permanecem obscuros.

2.3.2.1 Prevalência

A prevalência do *Hp* depende da idade e do país de origem, variando de 30% a 90%. Em países da América do Sul a prevalência têm sido de 70 a 90% da população (79). Em países desenvolvidos, existe uma clara elevação da prevalência nas faixas etárias acima de 45 anos, o que parece ser secundário a um “efeito de coorte”, e não uma aquisição contínua. Isso é explicado pela alta taxa de contaminação das crianças nascidas antes de 1950, quando esses países não apresentavam o atual desenvolvimento.

Em Minas Gerais, foi constatada prevalência de 34% da infecção em crianças de baixo nível socioeconômico, e de 40 a 80% em adultos, também com influência direta do nível socioeconômico(80). No Brasil, estima-se que 60 a 70% dos indivíduos estejam infectados pelo *Hp* (81;82). Zaterka e colaboradores demonstraram prevalências extremamente elevadas de infecção pelo *Hp* em crianças de classe social baixa, no Brasil. A infecção foi observada em mais de 20% das crianças com menos de 1 ano de idade, e em mais de 50% nas maiores de 3 anos(83).

Tem sido observada uma maior prevalência entre negros do que em brancos e quanto maior a escolaridade menor é a prevalência da infecção pelo *Hp*. Sexo, tabagismo e alcoolismo não influenciam as taxas de prevalência (6).

2.3.2.2 Vias de transmissão

Embora esteja definido que o principal reservatório do *Hp* seja o estômago de seres humanos, as rotas de transmissão continuam mal definidas.

Evidências sugerem que a transmissão se dá basicamente de **pessoa a pessoa**. Essa hipótese é apoiada por estudos de crianças em creches, onde a prevalência é maior do que a esperada, e de estudos de famílias nas quais a presença de uma pessoa infectada deixa os

outros membros da família substancialmente mais propensos a serem infectados. A incapacidade do *Hp* de sobreviver em temperaturas ambientais por mais do que 1 a 3 dias, favorece a hipótese que a transmissão ocorra mais de pessoa a pessoa, do que por reservatórios ambientais (84).

A maneira pela qual o *Hp* é transmitido entre as pessoas ainda é incerta. Uma das possibilidades seria transmissão **fecal-oral**. No entanto, cultura do *Hp* nas fezes têm sido extremamente difícil, e a simples determinação da bactéria nas fezes, através do PCR, não garante a viabilidade da bactéria (85). Parece que o *Hp* é vulnerável aos sais biliares e à competição com a flora intestinal, o que poderia dificultar a sobrevivência da bactéria no intestino.

Uma segunda forma de transmissão seria através da contaminação **oral-oral**. O *Hp* tem sido encontrado na cavidade oral, saliva e placa dentária, mas essa não parece ser uma forma importante de transmissão, visto que dentistas não apresentam risco aumentado de portarem a bactéria. A cavidade oral poderia servir como fonte de reinfecção, porque o *Hp* na placa dentária não é afetado pela antibioticoterapia (86).

Outro meio de transmissão seria através da contaminação **gastro-oral**. Como o *Hp* tem sido recuperado do suco gástrico, regurgitação e vômito são fontes óbvias de contaminação(87). Fortes evidências a favor dessa rota de transmissão são as epidemias de gastrites pelo *Hp* em voluntários que sofreram sondagem gástrica em experimentos, as transmissões da infecção por endoscópios mal desinfetados, e maior prevalência da infecção entre gastroenterologistas, especialmente entre aqueles que, no passado (antes de 1983), faziam endoscopias sem a utilização de luvas e com antigos endoscópios, nos quais o canal de biópsia era próximo da boca do examinador(6). Portanto, as evidências sugerem que qualquer

meio que permita ao *Hp* alcançar o estômago, pode potencialmente ser um meio de transmissão da infecção.

2.3.3 Fatores de virulência

O *Hp* possui fatores próprios que permitem a colonização gástrica e, posteriormente, a agressão da mucosa gástrica.

Os fatores de colonização são atributos da bactéria permitindo a presença e persistência do *Hp* no estômago. Os fatores que criam um “habitat” adequado no ambiente ácido gástrico, inóspito a praticamente todos os organismos entéricos, são a motilidade do *Hp*, a produção de urease, a indução de hipocloridria na fase aguda da infecção, a aderência ao epitélio tipo gástrico e a ATPase tipo P (88).

Os fatores que induzem lesão tecidual são os lipopolissacarídeos que estimulam a liberação de citocinas, os fatores ativadores da mobilização de leucócitos e as proteínas CagA e VacA, presentes em 50% das cepas do *Hp* e que induzem a formação de vacúolos nas células gástricas. O antígeno Cag A pode ser usado como um marcador de virulência do *Hp* (89).

Tanto os fatores de virulência quanto o padrão de gastrite causada pela bactéria podem contribuir para o desenvolvimento de diferentes evoluções. Por exemplo, tem sido demonstrado que o câncer gástrico é mais associado com cepas *Hp* com genótipos vacA s1, m1, e que pacientes com dispepsia funcional *Hp* positivos, com cepas cag-A positivas, têm mais sintomas dispépticos e escores de sintomas mais elevados do que pacientes com cag-A negativos(88;89).

2.3.4 *Helicobacter pylori* e função gástrica

A maioria dos estudos não apóia a hipótese que o *Hp* cause alterações na motilidade gástrica, mas podem existir problemas metodológicos nessas avaliações (27). A presença do *Hp* pode determinar aumentos nos níveis de gastrina sérica (38;90), sem alterações motoras gástricas (23). Os efeitos na secreção ácida dependem do padrão de gastrite causado pela bactéria. Em pacientes com gastrite não atrófica, predominantemente antral, existe hipersecreção ácida predispondo o desenvolvimento de úlcera duodenal, e em pacientes com pangastrite atrófica ocorre marcada redução na produção ácida e aumento do risco de câncer gástrico. A infecção pelo *Hp* não parece causar hipersensibilidade gástrica com a distensão, nem retardo do esvaziamento gástrico.

2.3.5 História natural e doenças associadas com a infecção pelo *Helicobacter pylori*

Infecção aguda pelo *Hp* tem sido observada em algumas ocasiões. Em 2 casos, os próprios investigadores ingeriram cultura de *Hp*, após constatação endoscópica e histológica de ausência de infecção prévia (91;92). Os indivíduos apresentaram gastrite neutrofílica e um desenvolveu acloridria do oitavo até o trigésimo nono dia após a ingestão do *Hp*. Poucos dias após a auto-inoculação houve o aparecimento de sintomas digestivos dispépticos, que desapareceram com a cura da infecção.

Infecção crônica (gastrite crônica) ocorre na maioria dos indivíduos contaminados, pois somente em raros casos existe a eliminação espontânea da bactéria (7). Gastrite crônica superficial usualmente evidencia dano epitelial focal, bem como infiltrado inflamatório na lâmina própria, cuja intensidade geralmente é proporcional à intensidade da colonização pelo *Hp*, e consiste de neutrófilos polimorfonucleares, eosinófilos e células mononucleares (linfócitos B e T, freqüentemente na forma de folículos linfóides, além de monócitos e

plasmócitos). O componente linfocítico da resposta inflamatória é referido como MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) e folículos linfóides são encontrados exclusivamente com a infecção pelo *Hp*. Inicialmente, a gastrite é do tipo superficial "gastrite crônica superficial". Com o passar do tempo, a infiltração celular da gastrite penetra profundamente entre as glândulas gástricas levando a uma "gastrite crônica profunda". Cepas do *Hp* que possuem a "ilha" de patogenicidade *CagA* induzem gastrites mais graves e risco aumentado de úlcera péptica ou câncer gástrico(89;93;94).

Gastrite crônica atrófica pode ser uma seqüência evolutiva da gastrite crônica superficial e profunda causadas pelo *Hp*. Uemura e colaboradores observaram que, no Japão, grande parte dos indivíduos infectados pelo *Hp* apresentava atrofia gástrica moderada a severa (95).

Evolução para **metaplasia intestinal** pode ocorrer na infecção pelo *Hp*, sendo classificadas em tipo I, II e III. O risco de desenvolvimento de câncer gástrico é maior com os tipos II e III e metaplasia intestinal tipo III tem sido denominada, por alguns autores, de **displasia** que é uma alteração de alto risco para o desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico.

Adenocarcinoma gástrico tem sido associado com o *Hp*. Postula-se que a seqüência de eventos histológicos que evoluem para adenocarcinoma gástrico tipo intestinal seja: gastrite crônica, gastrite atrófica, metaplasia intestinal, displasia e adenocarcinoma. O *Hp* é reconhecido como o maior indutor dessas etapas evolutivas (96), sendo que 30% dos cânceres gástricos em países desenvolvidos; e 50% em países em desenvolvimento, são atribuídos ao *Hp*. Alguns estudos têm demonstrado maior associação do *Hp* com o câncer gástrico tipo intestinal de Lauren, embora o tipo difuso também esteja associado com a presença da bactéria (97). Embora a associação do *Hp* com o câncer gástrico esteja bem definida, e a

Organização Mundial da Saúde tenha classificado o *Hp* como carcinógeno do grupo 1 (definido) (7), não existem indicações de erradicar a bactéria em todos os indivíduos positivos (98). Os riscos de neoplasia gástrica associada com a bactéria foram demonstrados por Uemura e colaboradores, que observaram desenvolvimento de câncer gástrico em 2,9% dos indivíduos portadores do *Hp*, em período de observação de 7,8 anos, *versus* nenhuma ocorrência de neoplasia gástrica em indivíduos *Hp* negativos, neste mesmo período de observação(95).

O *Hp* está associado ao linfoma gástrico tipo **MALT** (mucosal associated lymphoid tissue) (7;99), sendo que quase todos os portadores desse linfoma apresentam a bactéria no estômago. A erradicação tem levado à regressão completa de linfomas MALT em muitos casos, sem a necessidade de tratamentos oncológicos(74;100).

Outra associação é com a **doença ulcerosa gástrica e duodenal**.(101-106) A maioria dos pacientes ulcerosos é portador da bactéria e a cura da infecção reduz dramaticamente as taxas de recidiva ulcerosa e de complicações das úlceras (7;107).

Outras condições potencialmente associadas com o *Hp* têm sido cogitadas, tais como doença arterial coronariana e cerebral, halitose, rosácea, retardo de crescimento em crianças, púrpura de Henoch-Schölein, fenômeno de Reynaud, artrite reumatóide, enxaqueca (108), urticária crônica idiopática(109), dentre outras. São necessários mais estudos para melhor definir essas associações (11;74).

2.3.6 Diagnóstico da infecção pelo *Helicobacter pylori*

Os testes diagnósticos para o *Hp* podem ser invasivos ou não invasivos, respectivamente, quando utilizam ou não endoscopia (110). Os aspectos endoscópicos da mucosa gástrica não

são suficientes para determinar a presença do *Hp*. A pesquisa da bactéria é onerosa e somente deverá ser realizada quando houver indicação para o procedimento(111).

2.3.6.1 Testes diagnósticos que utilizam biópsia gástrica (invasivos)

O teste “padrão” para o diagnóstico do *Hp* é o **exame histológico** de biópsias gástricas, por apresentar a melhor especificidade e sensibilidade(34;110). As colorações com melhor desempenho para avaliar o processo inflamatório e identificar a bactéria são as técnicas de Genta e Giemsa (112).

Exame histológico revisado por patologista especializado tem demonstrado sensibilidade de 98,8% e especificidade de 100%(113;114). Análise do corpo gástrico é importante após tratamento, especialmente se estiverem sendo utilizados IBP, situações em que ocorre migração do microorganismo do antro para o corpo gástrico e o número de bactérias pode ser pequeno.

Outra técnica com biópsia gástrica é o **teste rápido da urease**, que consiste na colocação de fragmentos de mucosa gástrica em frasco com uréia e corante sensível ao pH. Se a biópsia gástrica contiver *Hp*, a urease produzida pela bactéria irá transformar uréia em amônia, com alcalinização do meio e conseqüente modificação da cor do indicador. É teste com especificidade e sensibilidade de aproximadamente 90%, sendo excelente método de seleção, pelo baixo custo.

Cultura de biópsia gástrica é menos sensível e de alto custo, sendo utilizada para determinar a sensibilidade bacteriana aos antibióticos, mas não é utilizada na rotina diagnóstica do *Hp*.

2.3.6.2 Testes diagnósticos que não utilizam biópsia gástrica (não invasivos)

Teste **sorológicos** pesquisam anticorpos contra o *Hp* e são relativamente sensíveis e específicos, podendo ser aplicados em consultórios (adaptados para sangue total)(110). Seu papel na confirmação da cura da infecção é limitado, porque os títulos dos anticorpos permanecem positivos por longos períodos de tempo (geralmente mais de 2 anos), após a erradicação da bactéria (115;116).

Testes respiratórios com uréia marcada com Carbono 13 ou 14 são muito utilizados. Quando um indivíduo infectado pelo *Hp* ingere isótopo (carbono 13 ou 14) ligado à uréia, essa é catalizada pela urease bacteriana, assim, formando amônia ao nível do estômago, que, ao ser metabolizada, produz dióxido de carbono, o qual é liberado na circulação e detectado no ar exalado. É teste muito acurado, embora resultado falso negativo possa ocorrer em casos de haver pequena quantidade de bactérias no estômago(117), sendo indicado para identificação inicial do *Hp* e controle de erradicação (115).

Um novo teste, que detecta **antígenos fecais** do *Hp*, demonstra boa sensibilidade e especificidade, além de ser não invasivo e simples(115;118-120).

2.3.7 Tratamento do *Helicobacter pylori*

As indicações para a erradicação do *Hp* são polêmicas e, até o presente, nenhum Consenso Médico tem recomendado tratamento indiscriminado para todos os infectados.

2.3.7.1 Potenciais desvantagens na erradicação do *Hp*.

Alguns autores acreditam que o *Hp*, parte da microflora do trato digestivo dos humanos há milênios, possa ter papel nas funções fisiológicas, tendo formado relação simbiótica com os hospedeiros e trazendo certa proteção, especialmente contra diarréia e DRGE.

1- Hp e DRGE

Em países onde ocorreu diminuição da prevalência do *Hp*, paralelamente à menor incidência de úlcera péptica (UP), câncer gástrico e linfoma MALT, foi evidenciado aumento na incidência da DRGE e suas complicações(121-123). Estudo pioneiro de Labenz e colaboradores demonstrou que pacientes ulcerosos tratados com esquemas anti-*Hp* desenvolveram significativamente mais DRGE do que os ulcerosos que foram tratados apenas com anti-secretores, sem a eliminação da bactéria(124). Outros estudos também têm sugerido esse efeito(125). Metanálise publicada em 2003 demonstrou associação de DRGE com ausência do *Hp*, e ocorrência de doença do refluxo gastroesofágico após a erradicação da bactéria (126). A “proteção” dos indivíduos *Hp* positivos contra a DRGE poderia ser secundária à hipocloridria decorrente da atrofia da mucosa gástrica causada pela bactéria. No entanto, esses resultados têm sido criticados por falhas metodológicas, e não foi encontrado em outro estudo (127). A relação entre *Hp* e DRGE permanece indefinida.

2 - Hp e eficácia dos anti-secretores:

Tem sido demonstrado que bloq H2 e IBP são mais eficientes em indivíduos infectados pelo *Hp* (128). O *Hp* também foi fator benéfico em usuários crônicos de AINES, que utilizavam omeprazol ou ranitidina(129).

3 – Riscos e custos dos antibióticos:

Na erradicação, devem ser considerados os riscos e custos associados, como o desenvolvimento de colite pseudomembranosa(130), reações alérgicas e desenvolvimento de resistência bacteriana.

2.3.7.2 Potenciais vantagens na erradicação do *Hp*.

Alguns autores sugerem erradicação sempre que a infecção pelo *Hp* for identificada. Os argumentos utilizados são: 1- Em países desenvolvidos a chance de óbito em decorrência da infecção pelo *Hp* seria de 1:35 para homens e 1:60 para mulheres. A infecção pelo *Hp* causaria mais óbitos, nessas populações, que todas as outras doenças infecciosas combinadas; 2- *Hp* causa gastrite, tem papel na gênese do linfoma tipo MALT, está associado com um risco de 10% a 15% de desenvolvimento de úlcera péptica ao longo da vida, e do aumento de 2 a 6 vezes no risco de câncer gástrico; 3- Em pacientes que necessitam inibição ácida prolongada, a erradicação poderia levar a menor desenvolvimento de gastrite atrófica; 4- As cepas do *Hp* potencialmente associadas com a proteção contra a DRGE, parecem ser as mais virulentas, com maior potencial de desenvolver úlceras, atrofia e câncer gástrico.

1 – Hp e úlcera péptica.

A erradicação do *Hp* está indicada em todos os pacientes ulcerosos. A recidiva ulcerosa é muito alta (aproximadamente 60% em 1 ano), em pacientes *Hp* positivos, quando a bactéria não é erradicada. Com a erradicação, a recidiva ulcerosa é extremamente rara (menor que 2%). Recidiva de hemorragia digestiva, como complicação da úlcera, é praticamente nula quando ocorre a eliminação do *Hp*(131;132).

2 – Hp e câncer gástrico.

Desde 1994, a OMS considera o *Hp* como um carcinógeno do grupo I (definido) no risco de causar câncer gástrico. Erradicação do *Hp* poderia ter relação custo/benefício válida na prevenção do câncer gástrico em populações de alto risco. Os Consensos têm recomendado a erradicação em grupos de risco, e no linfoma tipo MALT.

3 – *Hp* e dispepsia funcional.

A mais polêmica indicação da erradicação do *Hp* é na DF. Esse tema será discutido com mais detalhes posteriormente.

2.3.7.3 Esquemas terapêuticos para o *Hp*

A erradicação da infecção pelo *Hp* não é fácil e requer combinações de antibióticos (amoxicilina, claritromicina, tetraciclina, azitromicina ou metronidazol) com agentes não antibióticos (compostos de bismuto, IBP, bloqueadores H2 ou citrato de bismuto-ranitidina) (6;133). Os IBP parecem ter algum efeito sobre o *Hp*, e hipocloridria é deletéria para a bactéria. O tratamento “ideal” deve alcançar taxas de cura maiores de 80%.

Esquema de dois antibióticos (claritromicina e amoxicilina ou claritromicina e metronidazol) associados a IBP (terapia tripla), por 7 dias, foi testado em grande estudo multicêntrico europeu (134). Pelos bons resultados, esse tem sido o tratamento mais utilizado para erradicação do *Hp*. Esquemas terapêuticos com metronidazol não são indicados em países “em desenvolvimento”, pelos elevados índices de resistência do *Hp* para esse antibiótico nestes países (135). Em casos de falha terapêutica, a associação de dois antibióticos (metronidazol e tetraciclina) com dois medicamentos adjuvantes (IBP e bismuto), por 14 dias, tem sido utilizado. Esquema terapêutico mais econômico, utilizando amoxicilina, subcitrato de bismuto e furazolidona por 5 dias (“esquema Belo Horizonte modificado”) foi testado no Brasil, mas obteve sucesso terapêutico em apenas 65,4% dos pacientes tratados(136).

As taxas de erradicação do *Hp* parecem ser maiores nos pacientes com úlcera péptica do que em dispepticos funcionais(137), sendo sugerido tratamentos mais prolongados (10 a 14 dias) em pacientes sem úlcera péptica(138).

As recomendações do “Núcleo Brasileiro para o Estudo do *Helicobacter pylori*” são da utilização, como primeira linha, de IBP associado à amoxicilina 1000mg e claritromicina 500mg, todos ingeridos duas vezes por dia, por sete dias. O Consenso Latino-Americano sugere o mesmo esquema, porém por 7 a 14 dias (preferentemente 10). Zaterka e colaboradores não encontraram diferenças nas taxas de erradicação do *Hp* com tratamentos de 5 dias quando comparados com os mesmos esquemas terapêuticos utilizados por 10 dias(139).

2.3.7.4 Confirmação da erradicação do Hp e reinfecção

A erradicação da infecção é habitualmente definida pela ausência da bactéria, em testes sensíveis, realizados não menos de quatro semanas após o final do tratamento antibiótico, em pacientes não utilizando IBP pelo menos há uma semana(140). Para maior segurança, parece aconselhável realizar o controle da erradicação 2 a 3 meses após o tratamento.

As taxas de reinfecção em países desenvolvidos são baixas, variando de 0,3% a 1,2% ao ano, ao contrário do que ocorre em países em desenvolvimento (maiores de 3% ao ano). Estudo realizado em Belo Horizonte demonstrou taxa de reinfecção de 2,1% ao ano.

2.4 DISPEPSIA FUNCIONAL E *HELICOBACTER PYLORI*

Uma das mais polêmicas questões que envolvem o *Helicobacter pylori* é a associação da bactéria com a dispepsia funcional(141). Pela alta prevalência da gastrite pelo *Hp* e da DF, as duas situações são freqüentemente encontradas num mesmo indivíduo, não estando definido se existe relação causal entre as condições. Certamente, o *Hp* não é a única causa dos sintomas da DF, visto que existem casos de dispepsia funcional na ausência da infecção, e infecção na ausência de sintomas. A participação do *Hp* na DF pode ser indiretamente

avaliada através de estudos de prevalência ou através de ensaios clínicos randomizados da erradicação da bactéria em dispépticos funcionais.

2.4.1 Dispepsia Funcional x *Helicobacter pylori*: Estudos de prevalência

Holtmann e colaboradores demonstraram maior prevalência do *Hp* entre pacientes com DF que entre controles (9), mas esses resultados têm sido refutados por estudos melhor desenhados metodologicamente(142). Estudos adequados para responder essa questão devem usar definição específica e aceita de dispepsia, amostra de pacientes de tamanho adequado e resultados ajustados para as variáveis demográficas.

Bazzoli e colaboradores demonstraram, em 1533 indivíduos, prevalência do *Hp* em 72% dos dispépticos e em 64% de controles assintomáticos ($p < 0,005$) após excluir pacientes com história de úlcera péptica, embora tenham faltado informações endoscópicas dessa população (143). Resultados semelhantes foram observados em metanálise (144). Entretanto, pesquisa no Japão evidenciou DF em 14,1% dos indivíduos estudados, não tendo sido constatada nenhuma relação entre *Hp* e sintomas dispépticos funcionais(145). Outro estudo, em doadores de sangue, encontrou associação de sintomas dispépticos com tabagismo e AINES, mas não com o *Hp*(55). Portanto, estudos de prevalência não definiram se a infecção pelo *Hp* está associada com maior probabilidade de desenvolvimento de DF.

2.4.2 Dispepsia Funcional x *Helicobacter pylori*: estudos dos efeitos da erradicação do *Helicobacter pylori* nos sintomas da Dispepsia Funcional

Persistem dúvidas sobre os efeitos da erradicação da infecção pelo *Hp* nos sintomas da DF. Falhas metodológicas nos estudos que avaliaram essa questão têm sido apontadas como a principal causa das dúvidas. As mais importantes parecem ser: falta de adequado “cegamento”, inclusão de pacientes com outras patologias que não a DF (DRGE, SII), baixa

eficácia dos regimes terapêuticos, curta duração do seguimento dos pacientes, má definição dos desfechos clínicos, falta de instrumentos validados de avaliação, perdas substanciais de seguimento dos pacientes e estudos multicêntricos realizados em diversos países, com pequeno número de pacientes incluídos em cada centro.

Entre dezembro de 1998 e novembro de 1999, foram publicadas quatro grandes estudos randomizados, duplo-cegos, controlados com placebos e com seguimento por 12 meses(34;35;42;43). Coletivamente, eles incluíram quase 10 vezes mais pacientes que todos os estudos prévios, e seus dados sugeriram ausência de benefício com a erradicação do *Hp* na DF, com apenas uma exceção (42). Os estudos foram realizados em populações predominantemente caucasianas, de várias localizações na Europa, Estados Unidos, Austrália e África do Sul.

2.4.2.1 Estudos que demonstraram benefícios pós-erradicação

Um dos estudos mais importantes que demonstrou benefícios nos sintomas da DF com a erradicação do *Hp*, foi o de McColl e colaboradores (42), publicado em 1998. Foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado com placebo e realizada em um único centro médico. Foram avaliados, com questionário validado (“Glasgow”), 160 pacientes que receberam tratamento anti-*Hp*, e 158 que receberam somente omeprazol. A perda de seguimento dos pacientes foi baixa, e os sintomas dispépticos melhoraram em 21% dos pacientes no grupo dos antibióticos, e em 7% dos pacientes no grupo controle (diferença estatisticamente significativa). O estudo recebeu críticas por inadequada definição de DF e, embora tenha realizado endoscopias no início do estudo, não foram executadas endoscopias no final do estudo (impossível definir pacientes com úlceras).

Ensaio clínico duplo-cego, controlado por placebo randomizou 800 pacientes portadores de DF em 85 centros da Alemanha e demonstrou que a resolução dos sintomas foi maior nos pacientes que erradicaram o *Helicobacter pylori* (44% versus 35%; P=0,036) (146).

Estudo multicêntrico, envolvendo 41 centros na França, randomizou 129 pacientes *Hp* positivos com DF para receberem ranitidina, claritromicina e amoxicilina por 7 dias, e 124 dispépticos funcionais para receberem placebo. Os índices de erradicação no grupo dos antibióticos foram de apenas 69% e, surpreendentemente, de 18% no grupo placebo. Alívio completo dos sintomas foi mais freqüente nos pacientes do tratamento ativo (43%) que nos controles (31%; P=0,048)(147).

Gilvarry e colaboradores demonstraram que pacientes que erradicaram a bactéria foram beneficiados significativamente nos sintomas(148), o mesmo tendo sido observado por Koskenpato e colaboradores, em pacientes dispépticos com gastrite predominantemente antral (149).

Metanálise realizada por Jaakkimainen e colaboradores(150) concluiu que existe associação entre o *Hp* e DF, e que a erradicação da bactéria melhora os sintomas dispépticos. A Cochrane Review de 2003 avaliou 15 estudos e constatou 9% de redução do risco relativo nos pacientes dos grupos que erradicaram o *Hp* (95%IC=5% a 14%), comparados com pacientes de grupos controle. O NNT (número necessário para tratar para curar um caso de dispepsia) foi de 15 (95%IC = 10 a 28). As conclusões dessa revisão são que a erradicação do *Hp* tem um pequeno, mas estatisticamente significativo efeito na DF(151).

2.4.2.2 Estudos sem benefícios pós-erradicação

Talley, uma das maiores autoridades em DF, coordenou estudo multicêntrico(34) publicado em 1999. A pesquisa envolveu 40 centros da Austrália, Nova Zelândia e diversos

países europeus, sendo que 20 desses recrutaram menos de 6 pacientes. O estudo envolveu 278 pacientes, mas perdas de seguimento de aproximadamente 30% dos pacientes foram muito elevadas (analisados 195 dos 278 pacientes, aos 12 meses). Foram incluídos pacientes com erosões gástricas endoscópicas, e os sintomas foram avaliados através da escala Likert, preenchida pelos pacientes nos sete dias anteriores às avaliações. O *Hp* foi erradicado em 85% dos pacientes do grupo antibiótico e em 4% no grupo placebo. Não houve melhora sintomática nos pacientes do grupo antibióticos *versus* grupo placebo (24% e 22%, respectivamente). Em análise secundária, foi observado que pacientes com redução do quadro inflamatório histológico apresentaram benefício significativo com a erradicação (32% e 17% de melhora sintomática, respectivamente, no grupo antibiótico e placebo).

Quase simultaneamente à publicação do estudo citado, Talley e colaboradores publicaram outra pesquisa, realizada nos Estados Unidos, que seguiu basicamente os mesmos passos da anterior(43). Foram incluídos 170 pacientes no grupo dos antibióticos e 167 pacientes no grupo placebo, e as perdas de seguimento foram altas (30%). O estudo foi multicêntrico e a média de pacientes incluídos por centro foi de 6 pacientes (variando de 1 a 42). Os sintomas foram avaliados com a “Gastrointestinal Symptoms Rating Scale” (originalmente desenvolvida para avaliar UP e SII). Os autores não observaram benefício sintomático nos pacientes que erradicaram o *Hp*, mesmo naqueles com melhora da gastrite histológica.

Blum e colaboradores concluíram que a erradicação do *Hp* não beneficia pacientes com DF através de estudo multicêntrico(35) com 328 pacientes (164 em cada grupo) originados de numerosos centros na Áustria, Canadá, Alemanha, Finlândia, Irlanda, África do Sul e Suécia. A perda de seguimento dos pacientes foi muita elevada (mais de 25%), e sucesso terapêutico (ausência ou mínimos sintomas na última semana de observação) foi observado em 27,4% dos pacientes no grupo dos antibióticos, e em 20,7% no grupo omeprazol (não significativo).

Passos e colaboradores(152), em estudo realizado em Belo Horizonte, e publicado como “Abstract”, avaliou prospectivamente 81 pacientes com DF que receberam amoxicilina, metronidazol e furazolidona por 5 dias, ou placebos. A taxa de erradicação no grupo dos antibióticos foi de 57,8%, e de 0% no grupo placebo. Não são citados os índices de perda do seguimento dos pacientes. Os sintomas permaneceram praticamente idênticos nos 2 grupos, ao longo do seguimento. Os autores não definem qual o instrumento utilizado para avaliação sintomática.

Pesquisa da Finlândia, realizada por Koskenpato e colaboradores, não observou melhora significativa dos sintomas ou da qualidade de vida entre os grupos de tratamento (benefício sintomático em 28,8% dos pacientes tratados com antibióticos *versus* 21,7% dos controles)(153). Ausência de benefícios sintomáticos com a erradicação foram observados também nos estudos de Greenberg e colaboradores (154), de Miwa e colaboradores (155), e nas metanálise de Laine e colaboradores(10) e de Danesh e colaboradores(156).

2.4.2.3 *Helicobacter pylori* x dispepsia funcional: conclusões e recomendações

Pelo exposto, fica claro que não existem definições sobre a melhor conduta para pacientes Hp positivos com DF. Se for verdadeiro que algum benefício nos sintomas dispépticos pode ser obtido com a erradicação do Hp, aparentemente isso se aplica apenas para pequena proporção de pacientes, ou para algum subgrupo, ainda não identificado, de dispépticos funcionais. Considerando-se as diferenças de resultados observadas entre estudos que usaram metodologias semelhantes, fica claro que ocorreram importantes falhas metodológicas. Além disso, não foram encontrados subgrupos com melhores evoluções sintomáticas após a erradicação. E, embora endoscopias tenham sido utilizadas rotineiramente, os achados endoscópicos não têm sido valorizados em análises prévias.

Pequeno benefício na evolução dos sintomas dispépticos, segundo alguns autores, seria suficiente para justificar a erradicação do Hp na DF, porque tratamentos anti-Hp são de curta duração, de custo relativamente baixo e, adicionalmente, podem reduzir o risco de úlceras pépticas e câncer gástrico. Além disso, os esquemas terapêuticos atuais, de longa duração e onerosos, obtêm benefícios muito discretos no alívio dos sintomas da DF quando comparados com placebos.

O Consenso do Grupo Europeu para o Estudo do Hp definiu normas que foram publicadas no Consenso de Maastricht, em 1996 (157). Naquela ocasião, o grau de indicação para a erradicação do Hp na DF foi “recomendável”, e o grau de evidências para apoiar essa recomendação foi “equivoca”. No Consenso Maastricht 2 – 2000(158), a indicação de erradicação continuou “recomendável”, mas com indicação “forte”, considerando a melhora sintomática a longo prazo em subgrupo de pacientes.

A literatura tem sugerido algumas regras para serem seguidas em pesquisas que buscam respostas para a questão da associação do Hp com DF:

1. Definições adequadas de DF, segundo os critérios padronizados nos “Consensos de Roma”.
2. Não inclusão de pacientes com DRGE, mesmo sem esofagite (erradicação do Hp poderia melhorar os sintomas da DF e, potencialmente, piorar os sintomas da DRGE). Não inclusão de pacientes com queixa única, ou principal, de pirose.
3. Endoscopias normais, exceto com gastrite, são indispensáveis para a inclusão dos pacientes (não devem ser aceitas dispepsias não investigadas, que podem ser secundárias a úlceras ou câncer gástrico). Nota: a literatura não define quais os tipos de gastrites endoscópicas que podem ser aceitas em estudos de DF. Não está

determinado, por exemplo, se gastrites erosivas (presentes em muitos estudos prévios), podem ser aceitas como parte da DF, apesar da apresentarem destruição tecidual endoscopicamente visível.

4. Os pacientes não deverão estar usando IBP algumas semanas antes do exame endoscópico inicial pela possibilidade de “mascaramento” de alterações como UP ou esofagites.

Continuam sendo aguardados, com grande interesse, dados de bem-delineados estudos randomizados avaliando os efeitos da erradicação do *Hp* nos sintomas da DF.

2.5 AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS NA DISPEPSIA FUNCIONAL

Os diferentes resultados das pesquisas que avaliaram o papel da erradicação do *Hp* nos sintomas da DF têm múltiplas explicações. Uma das principais é a falha na avaliação e mensuração dos sintomas dispépticos. Um problema crucial na determinação da eficácia de qualquer medida terapêutica é a adequada padronização, aplicação de maneira uniforme, capacidade discriminante e confiabilidade do instrumento de avaliação utilizado. A maioria dos estudos não utilizou instrumentos de avaliação sintomática validados e, mesmo os validados, utilizados nos grandes estudos multicêntricos (e multinacionais), aparentemente, não foram validados em todas as línguas em que foram aplicados.

Revisão sistemática constatou que somente 5, de 52 estudos de DF, utilizaram instrumentos validados de medidas dos desfechos clínicos. Foi também observado que o efeito placebo foi alto (13% a 73%), dificultando a comprovação que uma nova medida terapêutica seja superior ao placebo(159).

Em se tratando, por definição, de uma doença sem anormalidade estrutural ou fisiopatológica definida, os desfechos de estudos que avaliam eficácia terapêutica na DF necessitam ser obrigatoriamente subjetivos. Torna-se então necessário o desenvolvimento de métodos que possibilitem que sintomas e percepções do paciente sejam mensurados, de maneira confiável e reproduzível, o que somente é obtido com questionários padronizados e validados. No Brasil, não existem questionários padronizados e validados de sintomas dispépticos disponíveis para pesquisas. Mesmo em outras línguas, os que têm sido utilizados em estudos de dispepsia funcional, não foram desenvolvidos para avaliar especificamente essa doença.

Outro problema nos estudos de DF é a definição do sucesso terapêutico. A exigência, definida por vários estudos, de considerar sucesso terapêutico somente a melhora total dos sintomas, provavelmente é uma medida pouco realista para avaliar doença com tantos mecanismos fisiopatológicos envolvidos e com tão alta prevalência como é a DF(160).

A resposta terapêutica pode ser avaliada pela modificação da média dos sintomas nos pacientes que receberam tratamento ativo, comparada com a modificação das médias dos sintomas nos controles, embora essa não seja a melhor maneira de avaliar desfechos. A forma mais eficaz de definir melhora sintomática é a determinação da proporção de pacientes que melhoraram dos sintomas no grupo de tratamento ativo *versus* a proporção de pacientes com essa resposta, no grupo controle.

Portanto, considerando que dispepsia funcional e infecção pelo *Helicobacter pylori* são muito prevalentes, que existe enfoque atual de erradicar o *Hp* em pacientes dispépticos sem apoio definido da literatura, que ainda não foram definidos subgrupos de pacientes dispépticos com maior benefício sintomático com a erradicação do *Helicobacter pylori*, e que não foram

estudadas as respostas clínicas em diferentes achados endoscópicos, justifica-se a execução desse trabalho.

Ao elaborar esse trabalho, os autores acreditavam que a erradicação do *Helicobacter pylori* não traria benefícios sintomáticos aos dispépticos funcionais, mas que poderia haver diferentes respostas clínicas em diferentes achados endoscópicos.

3 OBJETIVOS

1. Determinar a resposta nos sintomas dispépticos após a erradicação do *Helicobacter pylori* comparada com um grupo controle, no grupo geral dos pacientes e em diferentes achados endoscópicos;
2. Determinar a prevalência do *Helicobacter pylori* em dispépticos funcionais;
3. Determinar a tolerância e a eficácia terapêutica do esquema lansoprazol, amoxicilina e claritromicina na erradicação do *Helicobacter pylori*;
4. Determinar a evolução da resposta inflamatória na mucosa gástrica após a erradicação do *Helicobacter pylori*.

4 AMOSTRA E MÉTODOS

4.1 AMOSTRA E AMOSTRAGEM

Foram avaliados para seleção pacientes consecutivos, atendidos no Ambulatório de Gastroenterologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, entre outubro de 1998 e maio de 2001. O projeto de pesquisa e o consentimento informado foram aprovados pela Comissão Científica e Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Projeto 95075 – Emenda 1). Os investigadores foram responsáveis pelo delineamento do projeto, desenvolvimento da pesquisa e análise dos resultados. Consentimento informado foi obtido de todos os pacientes (Apêndices A, B e C).

Baseando-se na estimativa de resposta placebo em 20% dos pacientes com dispepsia funcional, para detectar melhora sintomática em 50% dos pacientes do grupo tratado com antibióticos, foi necessária a inclusão de 40 pacientes em cada grupo de estudo para atingir poder de 80% e significância de 5% (testes bi-caudados). Considerando-se perdas de seguimento de 5% a 10%, foram necessários 45 pacientes para cada grupo de estudo.

Critérios de inclusão: foram incluídos pacientes entre 18 e 75 anos de idade, com critérios clínicos de dispepsia funcional segundo o Consenso Roma I(4), com dor ou desconforto centrados no abdômen superior por período igual ou maior de 3 meses, com endoscopias normais ou apenas com gastrites conforme a classificação endoscópica de Sydney(15) e confirmação histológica do *Hp* pelos métodos da hematoxilina e eosina (H&E) e Giemsa, e teste rápido da urease. *Hp* foi definido pela positividade na histologia, ou em ambos os testes. O presente estudo considerou gastrites endoscópicas como parte da DF, seguindo as recomendações dos Consensos Roma I e Roma II. Os resultados da erradicação do *Hp* nos sintomas dispépticos, em diferentes achados endoscópicos, foram avaliados independentemente.

Critérios de exclusão: foram excluídos pacientes com as seguintes características:

- Pesquisa histológica negativa para o *Hp*.
- Ausência de sintomas dispépticos nos 30 dias antecedentes à avaliação para inclusão no estudo.
- Pirose ou regurgitação como sintomas principais, ou únicos, mesmo que associados com outras queixas dispépticas.
- Passado de úlcera péptica.
- Tratamento prévio para erradicação do *Hp*.
- Utilização de ácido acetil salicílico (AAS) ou de antiinflamatórios não esteróides (AINES), antibióticos, ou inibidores da bomba de prótons (IBP) nas 2 semanas antecedentes à endoscopia digestiva alta inicial.

- Achados endoscópicos que possam justificar a presença de sintomas gastrintestinais, tais como esofagite, esôfago de Barrett, doença péptica ulcerosa, neoplasia gastroesofágica, duodenite endoscópica erosiva ou alteração anatômica cirúrgica do trato gastrointestinal superior.
- Diagnóstico prévio de doenças sistêmicas, ou uso de medicamentos que reconhecidamente interferem na motilidade ou sensibilidade do trato gastrointestinal alto e que possam desenvolver sintomas dispépticos, direta ou indiretamente (através do seu tratamento), tais como diabete *mellitus*, esclerose sistêmica progressiva, tireoideopatias, dentre outras.
- Manifestações clínicas de doenças orgânicas (“sinais de alerta”): anorexia, sangramentos, perda ponderal superior a 10% do peso corporal e anormalidade no exame físico sugestivas de doenças orgânicas.
- Presença de comorbidades significativas (hepatopatias, cardiopatias, nefropatias e neuropatias).
- História de alergia às drogas a serem utilizadas no estudo.
- Gestação (diagnóstico prévio) ou mulheres em idade fértil, com probabilidade de gestação durante o período do estudo.
- Nível intelectual reduzido que inviabilize adequada compreensão dos objetivos do estudo.
- Não aceitação em participar do estudo e/ou em assinar o Termo de Consentimento informado.

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Delineamento do estudo e randomização

Este foi um ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, desenvolvido em um único centro médico, com seguimento dos pacientes por 12 meses e avaliaram-se os efeitos da erradicação da infecção pelo *Helicobacter pylori* nos sintomas da dispepsia funcional.

Os pacientes que preencheram os critérios de seleção foram randomizados de acordo com lista de computador (1;1) para receberem um dos seguintes esquemas: Grupo 1- GRUPO ANTIBIÓTICO: lansoprazol 30mg, amoxicilina 1000mg, claritromicina 500mg ou; Grupo 2- GRUPO CONTROLE: lansoprazol 30 mg, e placebos dos antibióticos. O tratamento foi aplicado duplo-cego, via oral, com os medicamentos sendo ingeridos 2 vezes por dia, por 10 dias. (Apêndice D) Os comprimidos dos princípios ativos e dos placebos foram idênticos em aparência. A elaboração dos medicamentos foi executada pela Faculdade de Farmácia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Durante o período do estudo, o uso de ranitidina (150 a 300 mg por dia) e/ou domperidona (20mg até 3 vezes por dia) foi permitido para tratar sintomas dispépticos, bem como acetaminofen para tratar dor ou febre (Apêndice E). A utilização dessas medicações foi controlada através de ficha/calendário (Apêndice F), preenchida pelos pacientes até o 6º mês de acompanhamento. Os pacientes foram orientados a não utilizarem outras medicações durante o estudo, especialmente antibióticos e AINES.

4.2.2 Avaliação das variáveis endoscópicas

Foram realizadas 3 endoscopias digestivas altas (EDA), com biópsias gástricas (antes da randomização, 3 e 12 meses após a intervenção terapêutica), com aparelhos da marca Pentax,

modelo EG-2901. Todas as endoscopias foram realizadas no Centro Endoscópico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por equipe de médicos qualificados e que desconheciam as informações dos tratamentos que os pacientes receberam. Os achados endoscópicos foram classificados, de acordo com os critérios de Sydney para as gastrites(15) nas seguintes categorias (Apêndice C):

1. mucosa endoscopicamente normal.
2. gastrite endoscópica enantematosas/exsudativa.
3. gastrite erosiva plana
4. gastrite erosiva elevada
5. gastrite atrófica
6. gastrite hiperplásica
7. gastrite hemorrágica
8. gastrite alcalina

Se constatada presença de gastrite endoscópica, a topografia da mesma foi definida como sendo de antro, de corpo, de fundo ou pangastrite. A intensidade das alterações endoscópicas foi definida como leve, moderada ou intensa.

Os resultados endoscópicos foram divididos em dois grupos principais: 1- “ausência de destruição tecidual endoscopicamente visível” (endoscopias normais ou gastrites endoscópicas enantematosas/exsudativas); 2- “destruição tecidual endoscopicamente visível” (gastrites erosivas planas ou elevadas e gastrites hemorrágicas).

4.2.3 Avaliação do *Helicobacter pylori* e das variáveis histológicas

De todos os pacientes coletaram-se 2 biópsias do antro e 2 da incisura angularis. Duas amostras adicionais do corpo gástrico foram coletadas nas endoscopias do 3º e 12º mês. Uma amostra de cada região foi utilizada para teste rápido da urease e a outra para estudo histológico. As amostras histológicas foram coradas pelas técnicas de GIEMSA e H&E, e a severidade da gastrite foi graduada de acordo com as modificações de Houston do Sistema de Sydney(161). Determinou-se a presença de:

1. Inflamação crônica: baseada na presença de células mononucleares
2. Atividade inflamatória: baseada na presença de neutrófilos
3. Atrofia
4. Metaplasia intestinal
5. Infecção pelo *Hp*.

As intensidades da inflamação crônica, da atividade inflamatória e da atrofia foram graduadas em: 0 = ausente; 1 = leve; 2 = moderada; 3 = severa.

Os espécimes de biópsias foram analisados por 2 patologistas independentes, especializados e desconhecedores de qualquer informação clínica ou endoscópica. Divergências nos resultados foram resolvidas por um terceiro patologista que não havia previamente examinado a biópsia em questão. Erradicação do *Hp* foi considerada quando tanto o teste rápido da urease quanto a pesquisa histológica, foram negativas na pesquisa realizada no 3º mês. Os pacientes que erradicaram o *Hp* no exame do 3º mês, e apresentaram resultado positivo no exame final do 12º mês (teste da urease ou exame histológico), foram considerados reinfectedos.

4.2.4 Avaliação dos sintomas

Para o presente estudo foi necessário desenvolver e validar um questionário doença-específico de 11 itens, denominado Questionário de Sintomas Dispépticos (QSD), desenvolvido com base nos sintomas definidos pelo Consenso Roma I como relevantes para o diagnóstico de DF. Os escores variam de zero (sem sintomas) até 44 (Apêndice G).

Após sua construção, o questionário foi validado, ou seja, avaliado nos quesitos básicos que comprovaram sua utilidade para pesquisa clínica. A validação do Questionário de Sintomas Dispépticos foi realizada avaliando consistência interna, reprodutibilidade, responsividade e validade discriminante, tendo apresentado adequadas propriedades clinimétricas (propriedades de mensuração clínica). O coeficiente alfa de Cronbach foi de 0,82 e o coeficiente de correlação intraclasse foi 0,86. O instrumento foi capaz de discriminar indivíduos normais (sem problemas digestivos) daqueles com dispepsia. A responsividade foi determinada pelo decréscimo da média do escore de sintomas após intervenção terapêutica. A distribuição dos escores no grupo com dispepsia foi normal. Portanto, o questionário utilizado nesta pesquisa comprovou ser ferramenta adequada para investigação da dispepsia funcional. Todos os detalhes sobre o Questionário de Sintomas Dispépticos e sua validação constam na Tese de Mestrado do Dr. Guilherme Becker Sander, aprovada pelo Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 2003.

Seguimento de variáveis clínicas

Investigadores clínicos treinados e desconhecedores do tipo de tratamento dos pacientes, aplicaram o Questionário de Sintomas Dispépticos na consulta basal, 3, 6 e 12 meses após o tratamento. Aos 12 meses, além de responderem o questionário, os pacientes foram

questionados se consideravam que os sintomas dispépticos estavam melhores, piores ou inalterados em relação ao início do estudo.

Medidas de desfechos

O desfecho principal foi a proporção de pacientes que apresentaram diminuição substancial (melhora igual ou maior que 50%) no escore dos sintomas dispépticos aos 12 meses, comparados com os escores basais, nos grupos de estudo. Desfechos secundários foram a proporção de pacientes com melhora total (100%) dos sintomas, a diminuição da média dos escores dos sintomas dispépticos nos grupos de estudo e a sensação de melhora geral dos sintomas aos 12 meses. O desfecho principal foi avaliado no grupo geral dos pacientes e estratificado de acordo com os achados endoscópicos (com e sem destruição tecidual endoscopicamente visível).

4.2.5 Análises estatísticas

Variáveis contínuas foram expressas como médias e desvios padrão e a comparação entre grupos foi analisada usando-se o teste T para amostras independentes. Variáveis qualitativas foram expressas como percentagens e comparações foram analisadas usando o teste exato de Fisher. A comparação entre os grupos de estudo, em termos do número de drogas sintomáticas utilizadas, foi feito por meio do teste de Mann-Whitney. Todos os testes foram bicaudais, e $P < 0.05$ foi considerado estatisticamente significativo. A análise de medidas repetidas foi realizada para comparar a média de redução dos escores dos sintomas ao longo de quatro avaliações. Análises multivariadas foram obtidas com regressão logística. Análise por intenção de tratar incluiu todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose das drogas empregadas no estudo. Os quatro pacientes excluídos foram considerados como não respondedores como sugerido pelo Consort Statement.

4.2.6 Logística do estudo

1. Avaliação clínica pré-endoscópica de pacientes com indicação de endoscopia digestiva alta por sintomas dispépticos, para definir potenciais candidatos ao estudo.
2. Em pacientes com endoscopias normais, ou apenas com gastrites endoscópicas, foram realizadas duas biópsias da grande curvatura do antro gástrico, e duas da *incisura angularis*. Um fragmento de cada região anatômica foi encaminhado para estudo histológico, e o outro para o teste rápido da urease.
3. A análise histológica das biópsias gástricas foi realizada por dois patologistas independentes. Discordâncias foram resolvidas com um terceiro patologista, que desconhecia os laudos dos colegas que o precederam na análise do material. A análise dos testes rápidos da urease foi executada pelos próprios pesquisadores.
4. Os pacientes que foram positivos para o *Hp* na pesquisa histológica (teste “padrão” para diagnóstico do *Hp*) receberam informações sobre o estudo e, a seguir, foi obtida assinatura do consentimento informado dos pacientes que concordaram em participar da pesquisa.
5. Foi realizada avaliação clínica e aplicado o Questionário de Sintomas Dispépticos (QSD) nos pacientes que preencheram totalmente os critérios de elegibilidade. Os pacientes foram randomizados para receberem os tratamentos (lansoprazol e antibióticos ou lansoprazol e placebos).
6. Retorno dos pacientes 3 meses após a intervenção terapêutica para avaliação clínica, registro dos efeitos colaterais dos esquemas terapêuticos e resposta ao QSD.

7. Foi realizada a segunda EDA, uma semana após o item anterior, seguindo os mesmos procedimentos da endoscopia inicial e acrescentando mais uma biópsia do corpo gástrico.
8. Retorno dos pacientes para avaliação clínica e aplicação do QSD 6 meses após a intervenção terapêutica.
9. Avaliação clínica, aplicação do QSD e endoscopia final 12 meses após o tratamento, momento em que pacientes e pesquisadores ficaram sabendo os grupos de tratamento e o resultado da erradicação do *Hp* (perda do “cegamento”).
10. Encaminhamento dos pacientes aos seus médicos assistentes.

O sumário da logística do estudo está apresentado na figura 1.

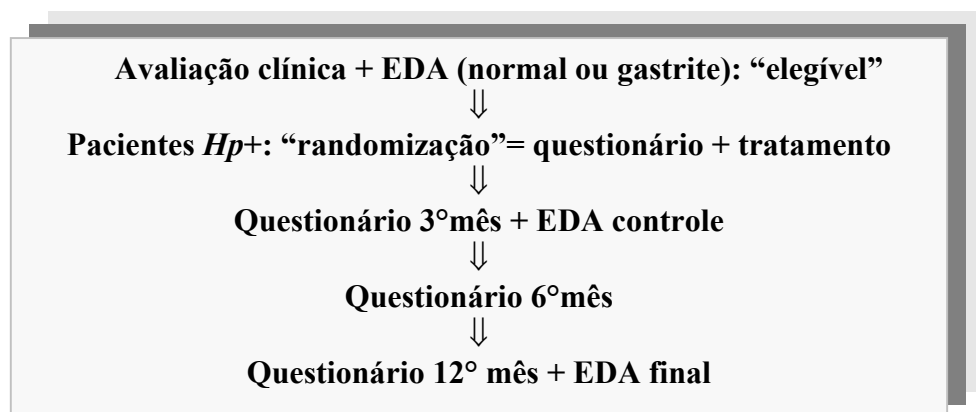


Figura 1 – Esquema sumário da logística da pesquisa

5 RESULTADOS

Um total de 158 pacientes foram selecionados, 91 foram randomizados e 89 foram avaliados na análise por intenção de tratar. Quarenta e seis pacientes receberam lansoprazol e antibióticos e 43 usaram lansoprazol e placebos (figura 2). Oitenta e cinco pacientes foram acompanhados durante 12 meses, representando 93,4% da amostra basal. As razões das exclusões estão descritas na figura 2. Dos 158 pacientes com dispepsia funcional que foram selecionados, 114 (72,1%) foram *Hp* positivos. As características basais dos 2 grupos de tratamento foram semelhantes (tabela 1), exceto pela maior prevalência de pacientes não brancos no grupo controle. Não foram observadas diferenças significativas entre brancos e não brancos quanto à evolução dos sintomas.

5.1 ERRADICAÇÃO DO *HELICOBACTER PYLORI* E AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA

De acordo com análise por intenção de tratar, 91,3% dos pacientes no grupo antibiótico (42 de 46) estavam negativos para o *Hp* 3 meses após o tratamento, enquanto nenhum dos paciente no grupo controle (0 de 43; 0%) eliminou a bactéria ($P < 0,001$).

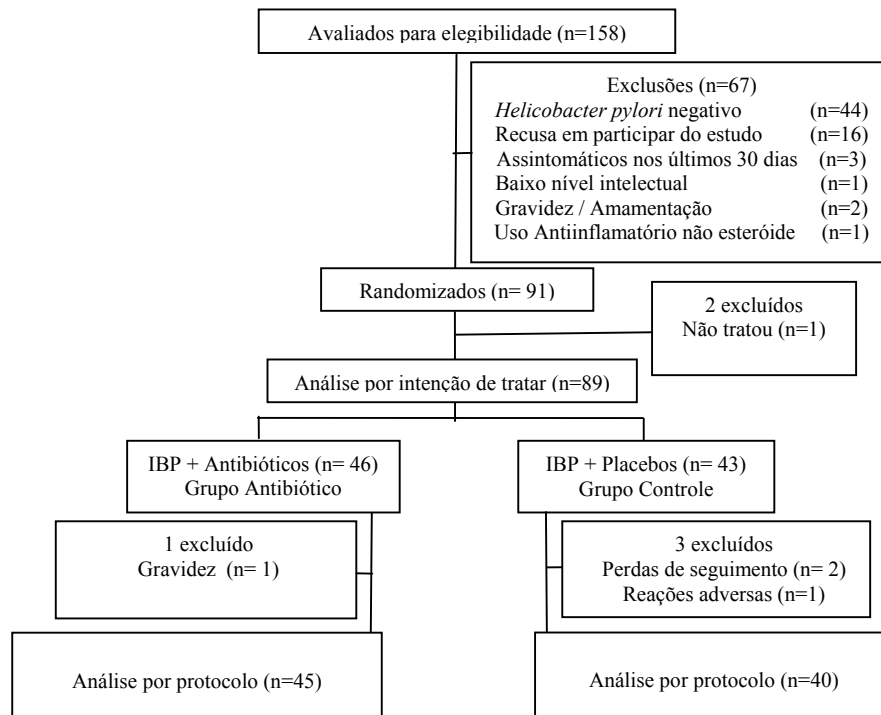


Figura 2 – Fluxograma dos pacientes ao longo das fases do estudo

Inflamação crônica da mucosa gástrica (infiltrado linfocitário) e atividade inflamatória (infiltrado polimorfonuclear) melhoraram significativamente aos 12 meses, no grupo antibiótico, mas não no grupo controle (tabela 2).

5.2 ACHADOS ENDOSCÓPICOS

Na avaliação basal, pacientes “sem destruição tecidual endoscopicamente visível” corresponderam a 75,3% (67 de 89 pacientes) da amostra, sendo que 59,6% apresentaram endoscopias normais e 15,7% gastrites endoscópicas enantematosas/exsudativas. “Destruição tecidual endoscopicamente visível” (gastrites erosivas ou gastrites hemorrágicas) foram

observadas em 24,7% (22 de 89 pacientes). Outras formas de gastrites endoscópicas (gastrite atrófica, gastrite alcalina, gastrite hiperplásica) não foram observadas nesta população de pacientes.

Tabela 1 - Características basais dos 89 pacientes incluídos na análise por intenção de tratar

Características	Tratamento	
	Lansoprazol e antibióticos (n=46)	Lansoprazol e placebos (n=43)
Idade (média ± DP*) anos (variação)	43.2 ± 11.9 19-74	39.2 ± 13.8 18-73
Feminino (%)	80.4	74.4
Branco (%)	95.7	74.4
Escolaridade† (%)	41.3	47.6
Tabagistas (%)	17.4	11.6
Uso de álcool (%)	13.0	16.3
Uso de café (%)	68.9	65.0
Índice de massa corporal (média ± DP)	25.3 ± 3.6	25.2 ± 4.1
Escore dos sintomas (média ± DP) (variação)	22.5 ± 8.2 4 - 37	22.0 ± 6.9 8 - 37
Endoscopia digestiva alta (%)		
Normal ou gastrite enantematosa/exsudativa	73.9	76.7
Gastrite erosiva ou hemorrágica	26.1	23.3
Histologia		
Inflamação crônica (M/S)‡ (%)	84.8	90.7
Atividade inflamatória (M/S) (%)	47.8	51.2

*DP: desvio padrão; † escolaridade ≥ 8 anos; ‡ M/S: moderada ou severa.

Tabela 2 - Evolução dos achados histológicos, após 12 meses, conforme grupo de estudo

Achados histológicos	Lansoprazol e antibióticos				P	Lansoprazol e placebos				
	Basal		12 meses			Basal		12 meses		
	n=46	%	n=44	%		n=43	%	N=40	%	P
Inflamação crônica M/S*	39	85	5	11	<0.001	39	91	36	90	>0.2
Atividade inflamatória M/S†	22	48	3	7	<0.001	22	51	21	52	>0.2

*: Infiltrado linfocitário moderado/severo; †: infiltrado polimorfonuclear moderado/severo

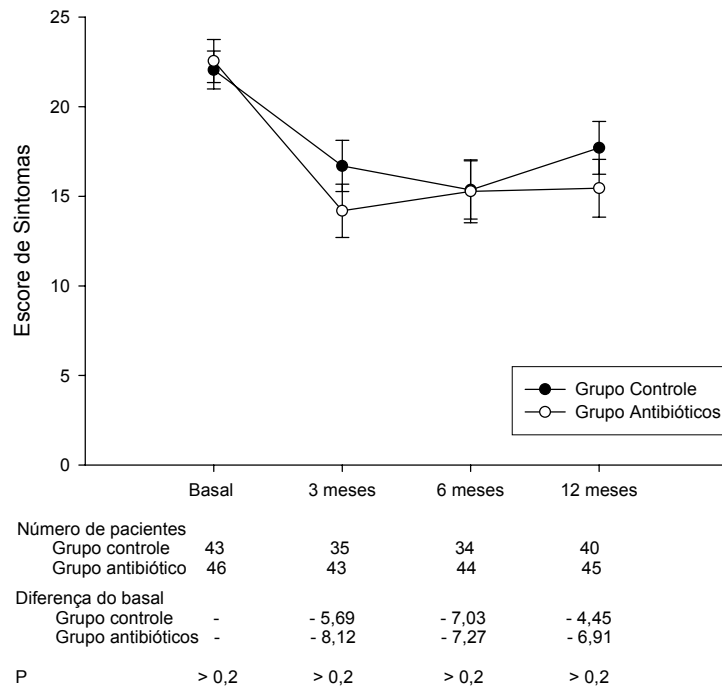


Figura 3 – Evolução das médias dos escores dos sintomas no grupo geral dos pacientes

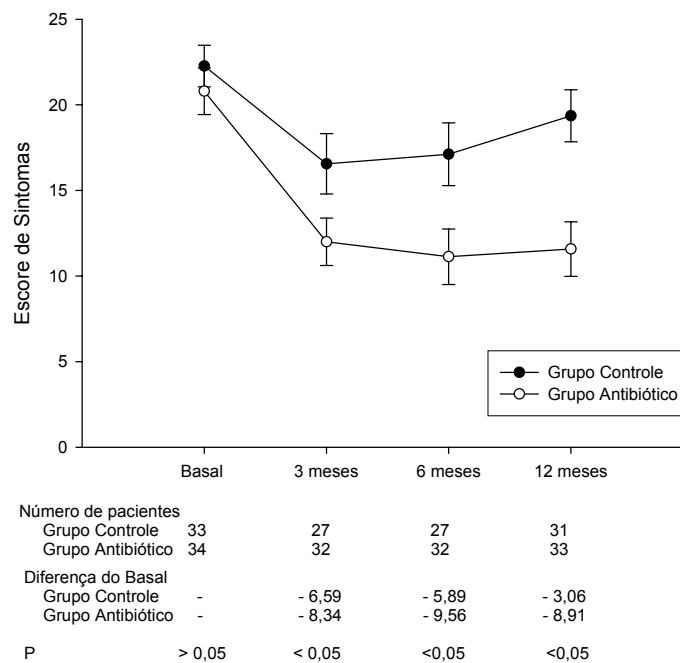


Figura 4 – Evolução das médias dos escores dos sintomas nos pacientes com endoscopias normais ou com gastrites enantematosas (sem destruição tecidual endoscopicamente visível).

5.3 ALÍVIO DOS SINTOMAS

As taxas de sucesso do tratamento estão demonstradas na tabela 3, nas figuras 3 e 5. A proporção de pacientes, aos 12 meses, com melhora sintomática $\geq 50\%$ em relação aos sintomas basais, na análise por intenção de tratar (ITT), foi de 34,8% (16 de 46 pacientes) no grupo lansoprazol e antibióticos e de 20,9% (9 de 43 pacientes) no grupo lansoprazol e placebos ($P=0,164$). A melhora sintomática total (melhora de 100% nos sintomas) e a redução da média dos escores dos sintomas, também, não alcançaram significância estatística.

Em pacientes com endoscopias normais ou com gastrites endoscópicas enantematosas/exsudativas (sem destruição tecidual endoscopicamente visível) a melhora sintomática $\geq 50\%$ em relação aos sintomas basais ocorreu em 15 de 34 pacientes (44,1%) do grupo antibiótico e em 5 de 33 pacientes (15,2%) do grupo controle ($P=0,015$); Melhora sintomática total ocorreu, respectivamente, em 7 de 34 pacientes (20,6%) e em 1 de 33 pacientes (3%; $P=0,054$), como demonstrado na tabela 3 e figura 5. Nesses pacientes, a média de redução dos escores dos sintomas foi de -8.91 ± 10.4 (-44.3%) no grupo antibiótico, e de -3.06 ± 8.6 (-13.6%) no grupo controle ($P=0.017$) (figura 4). Pacientes com gastrites erosivas ou hemorrágicas, na avaliação basal, não foram beneficiados com a erradicação do *Hp* (tabela 3 e figura 5).

Tabela 3 - Desfechos primários e secundários, aos 12 meses, de acordo com os achados endoscópicos e grupo dos pacientes (análise por intenção de tratar).

Variável	Lansoprazol e antibióticos	Lansoprazol e placebos	Diferença absoluta entre os grupos	P
	% (n pacientes/n total)	% (n pacientes/n total)	% (95% IC)*	
Todos os pacientes (n=89)				
Melhora $\geq 50\%$ †	34.8 (16/46)	20.9 (9/43)	13.9 (-6.8 to 34.5)	0.164
Melhora total‡	15.2 (7/46)	7.0 (3/43)	8.2 (-6.9 to 23.4)	0.318
Pacientes com endoscopias normais ou gastrites enantematosas/exsudativas (n=67)				
Melhora $\geq 50\%$ †	44.1 (15/34)	15.2 (5/33)	28.9 (5.3 to 52.6)	0.015
Melhora total‡	20.6 (7/34)	3.0 (1/33)	17.6 (-0.2 to 35.3)	0.054
Pacientes com gastrites endoscópicas erosivas ou hemorrágicas (n=22)				
Melhora $\geq 50\%$ †	8.3 (1/12)	40.0 (4/10)	-31.7 (-75.0 to 11.7)	0.135
Melhora total‡	0.0 (0/12)	20.0 (2/10)	-20.0 (-54.0 to 14.0)	0.195

*IC: intervalo de confiança; †melhora sintomática $\geq 50\%$; ‡ resolução total dos sintomas.

Na avaliação de todos os pacientes não foi observada melhora significativa dos sintomas dispépticos analisados isoladamente (isto é, apenas dor, ou apenas náusea, etc.) nos grupos de estudo. Entretanto, no grupo de pacientes com endoscopias normais ou com gastrites endoscópicas enantematosas/exsudativas, dor epigástrica (que, quando predominante, sugere dispepsia “tipo úlcera”), bem como náuseas e distensão abdominal alta (que, quando predominantes, sugerem dispepsia “tipo dismotilidade”), foram significativamente reduzidas nos pacientes que utilizaram antibióticos, quando comparados com o grupo controle. Vômitos e saciedade precoce não apresentaram melhora significativa.

Aos 12 meses, 82% dos pacientes responderam a pergunta a respeito da sensação de modificação da intensidade dos sintomas dispépticos, comparativamente ao início do estudo. No grupo sem destruição tecidual endoscopicamente visível, melhora sintomática (em qualquer grau de intensidade) ocorreu em 24 de 26 pacientes (92.3%) do grupo antibiótico e em 18 de 29 pacientes (62.1%) do grupo controle (P=0.011). Não foram observadas diferenças significativas no grupo geral dos pacientes (respectivamente, 80.6% vs. 64.9%;

P=0.19), nem no grupo com gastrites erosivas/hemorragicas (respectivamente, 50% vs. 75%; P=0.367).

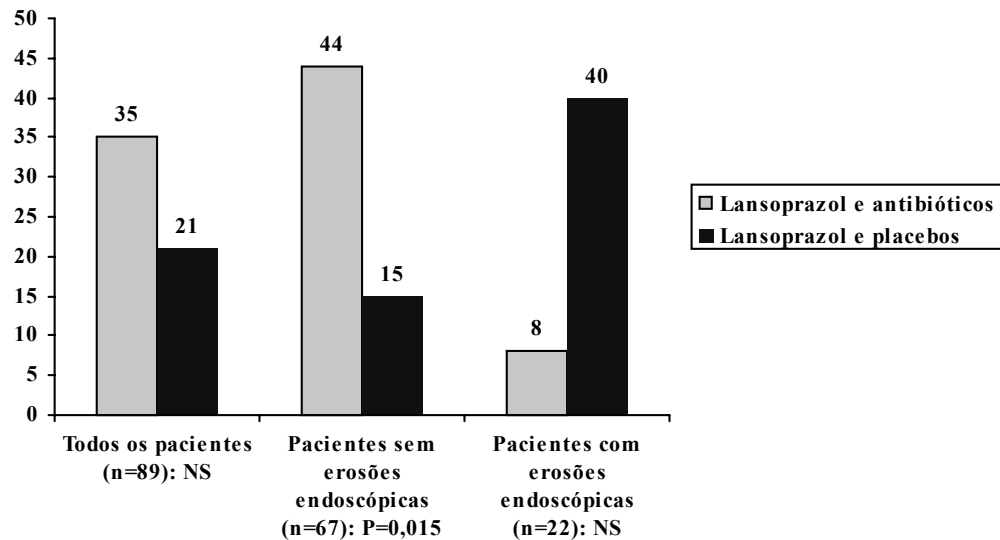


Figura 5 – Proporção de pacientes com melhora $\geq 50\%$ dos sintomas, aos 12 meses, de acordo com os achados endoscópicos e grupo dos pacientes (análise por intenção de tratar).

5.4 USO DE ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO E DE ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES.

Apesar da recomendação feita no início do estudo, 11/45 pacientes (24.4%) no grupo antibiótico, e 10/40 pacientes (25%) no grupo controle, mencionaram ter utilizado AAS ou AINES nos 30 dias imediatamente precedentes à consulta do 12º mês. Entre os pacientes que utilizaram essas medicações, 52.4% (11 de 21) apresentaram erosões gástricas na endoscopia do 12ºmês, vs. 28.6% (18 de 63) dos pacientes que não utilizaram AAS ou AINES (P=0.064).

Nos pacientes que não referiram estarem usando essas drogas, melhora sintomática $\geq 50\%$, aos 12 meses, foi constatada em 12 de 34 pacientes (35.3%) no grupo antibiótico e em 4 de 30 (13.3%) no grupo controle ($P=0.050$). Pacientes que usavam esses medicamentos não foram beneficiados com a erradicação (respectivamente, 36.4% vs. 50%; $P=0.67$).

5.5 SEGURANÇA E TRATAMENTO SINTOMÁTICO DE RESGATE

Efeitos colaterais graves não foram observados, e efeitos adversos menores ocorreram em 29/46 pacientes (63%) no grupo antibiótico, e em 10/43 pacientes (23.3%) no grupo controle ($P<0.001$). Náuseas, gosto amargo na boca e diarreia foram efeitos adversos frequentes. O efeito colateral mais comum foi náuseas (com ou sem vômitos), que ocorreu em 27,6% dos pacientes do grupo antibiótico e em 9,1% no grupo controle. Adesão completa ao tratamento foi similar em ambos os grupos (93.5% no grupo antibiótico e em 90.7% no grupo controle). Um paciente usando lansoprazol com placebos (grupo controle) interrompeu o tratamento por efeitos colaterais (vômitos) e foi excluído da análise (figura 2). A ausência de efeitos colaterais significativos, a semelhança dos possíveis efeitos colaterais com os sintomas típicos da DF, a taxa semelhante de adesão aos tratamentos (antibióticos e placebos), e a única exclusão por efeitos colaterais tendo ocorrido no grupo que usou placebos, sugere que os efeitos colaterais das medicações não tenham provocado falhas no cegamento dos investigadores e pacientes.

Os questionários de registro dos medicamentos para sintomas dispépticos, utilizados nos primeiros 6 meses de seguimento, foram respondidos por aproximadamente 60% dos pacientes. Pacientes com endoscopias normais ou gastrites enantematosa/exsudativa, do grupo

antibiótico, utilizaram significativamente menos medicação de resgate para sintomas dispépticos nos primeiros 6 meses de seguimento no estudo (média de 3.8 comprimidos de ranitidine por paciente, e 5.9 comprimidos de domperidona por paciente), que os pacientes do grupo controle (média de 15 comprimidos de ranitidine e 36.4 comprimidos de domperidona por paciente), com $P=0.032$ para ranitidine e $P=0.041$ para a domperidona (teste de Mann-Whitney). A média do escore dos sintomas, aos 6 meses, foi significativamente menor nos pacientes do grupo antibiótico (11.12 pontos) que nos controles (17.11 pontos; $P=0.017$) (tabela 4).

Tabela 4 - Uso de medicações sintomáticas, avaliadas aos 6 meses, em pacientes com endoscopias normais ou enantematosas, e média do escore dos sintomas no 6º mês de acompanhamento

	Grupo Antibiótico n=26	Grupo Controle n=16	P
Ranitidina			
Total de comprimidos	100	240	
nº comprimidos/paciente	3,8	15	
Mediana (intervalo interquartil)	0 (0-1)	3,5 (0-18)	0,032
Domperidona			
Total de comprimidos	153	583	
nº comprimidos/paciente	5,9	36,4	
Mediana (intervalo interquartil)	0 (0-5,5)	8,5 (0-34,7)	0,041
Média do escore de sintomas	11,12	17,11	0,017

5.6 DESENVOLVIMENTO DE ÚLCERA PÉPTICA

Não foi observada nenhuma úlcera péptica na endoscopia realizada no 3º mês. Na endoscopia do 12º mês foi constatado que 1 paciente do grupo antibiótico, que não havia erradicado o *Hp*, desenvolveu úlcera gástrica.

6 DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo demonstraram que a erradicação do *Hp* não causou melhora significativa dos sintomas em dispépticos funcionais, quando essa resposta foi avaliada no grupo geral de pacientes, envolvendo todos os achados endoscópicos aceitos, usualmente, como parte do diagnóstico da dispepsia funcional. Entretanto, benefícios sintomáticos significativos foram observados nos pacientes do grupo tratado com lansoprazol e antibióticos quando comparado com aqueles do grupo que recebeu lansoprazol e placebos, na população de dispépticos funcionais sem evidências de destruição tecidual endoscopicamente visível (endoscopias normais ou gastrites endoscópicas enantematosas). Essa população de pacientes representou aproximadamente 75% do total da amostra e a melhora sintomática foi demonstrada em todos os desfechos clínicos.

Resultados de estudos clínicos sobre o papel do *Hp* na dispepsia funcional têm sido confusos. Blum e cols. (35), e Talley e cols.(34;43), em três grandes estudos, não observaram significativa melhora sintomática após a erradicação do *Hp* na dispepsia funcional. Entretanto, McColl e cols. (42), em estudo monocêntrico, observaram benefícios significativos com a erradicação. Outros estudos, incluindo diversas metanálises, apresentaram resultados contraditórios(10;137;153;155;156;162).

Esta pesquisa procurou evitar limitações metodológicas criticadas em estudos prévios (11;71;163-165). Foi utilizado um único centro médico, com substancial número de pacientes analisados por período mínimo de 12 meses. Houve rigoroso cuidado para que pacientes e investigadores desconhecem as alocações para os grupos de tratamento e foi empregada rígida seleção de pacientes com definição de dispepsia aceita pelos Consensos atuais. Detalhado e validado instrumento de aferição de sintomas dispépticos foi desenvolvido e utilizado para medir os desfechos. Desfecho principal foi definido como melhora sintomática $\geq 50\%$, por ter sido considerada a melhora total dos sintomas, um objetivo não realista para doença tão prevalente(160) e com tantos mecanismos fisiopatológicos envolvidos. A avaliação dos sintomas abrangeu os 30 dias que precederam à visita final dos 12 meses, porque 7 dias (utilizado em várias pesquisas) foi considerado período muito curto de tempo para avaliar doença com oscilações tão marcantes dos sintomas, e porque 6 meses (utilizado no estudo do McColl) foi considerado muito longo, podendo afetar a lembrança dos sintomas. Os achados endoscópicos e histológicos foram validados por dois observadores independentes. Os procedimentos endoscópicos foram realizados em 3 diferentes momentos, permitindo descartar a presença de pacientes com úlceras pépticas. Os resultados da erradicação nos dois grupos de estudo (91% *versus* 0%, respectivamente, no grupo antibiótico e no grupo controle) indicam que o *Hp* foi adequadamente avaliado neste estudo. Finalmente, perdas de seguimento menores de 5% da amostra analisada por intenção de tratar e a eficácia dos esquemas de tratamento apóiam a validade das informações desta pesquisa.

A associação de erosões gástricas com sintomas dispépticos é incerta(14). Se erosões indicam doença diferente e independente da DF, sua inclusão pode ter comprometido resultados de intervenções terapêuticas, como já ocorreu com a inclusão de pacientes com refluxo gastresofágico em estudos de dispepsia funcional. Até agora, não foi definido se achados endoscópicos podem ser utilizados como fatores preditivos de resposta clínica na DF.

Pelo conhecimento atual, esse é o primeiro estudo que demonstra relação positiva entre informações endoscópicas (tipos de gastrites) e desfecho clínico. As informações desta pesquisa sugerem que endoscopia pode auxiliar na seleção de pacientes com melhores chances de obterem alívio sintomático com a erradicação do *Hp*, e que gastrites erosivas provavelmente não devam ser consideradas como parte da DF.

Embora contra-indicada pelo estudo, a utilização de AAS ou AINES no mês final de acompanhamento, foi reportada por 25% dos pacientes, sendo que esses apresentaram tendência de desenvolvimento de erosões gástricas, e não apresentaram benefício nos sintomas dispépticos com a erradicação do *Hp*. Pacientes que aparentemente seguiram o protocolo da pesquisa e não referiram o uso dessas drogas, foram significativamente beneficiados dos sintomas dispépticos com a erradicação da bactéria. A utilização de AAS ou AINES foi permitido em algumas investigações(42;43), embora o Consenso Roma II exclui dispepsia associada ao uso de medicamentos (dispepsia “droga induzida”) do diagnóstico de DF.

Gastrite erosiva tem sido associada com AAS e AINES (39). É possível que esses medicamentos causem sintomas dispépticos(40) e não está definido o efeito da erradicação do *Hp* nesses sintomas. Hawkey acredita que a erradicação não seja benéfica em pacientes que usam AINES e que, inclusive, ela possa ser perigosa(41). Se os resultados deste estudo forem reproduzidos por outras pesquisas, a conduta inicial no atendimento de dispépticos deveria ser a detalhada investigação, pela história clínica, do uso de drogas agressivas ao estômago, pois os pacientes freqüentemente não admitem o uso desses medicamentos(16), ou desconhecem a natureza dos fármacos que utilizam. Parece razoável recomendar a suspensão desses medicamentos (11), antes mesmo de preceder a investigação do *Hp* ou de realizar endoscopia, para evitar investigações e tratamentos desnecessários em pacientes que poderiam ser

beneficiados com a interrupção dessas drogas, e que, de acordo com os resultados do presente estudo, não se beneficiam com a erradicação do *Hp*.

Nos tratamentos atuais da DF os pacientes utilizam cronicamente medicações de alto custo e de eficácia discretamente superior aos placebos (aproximadamente 10%). Tratamentos menos onerosos, de curta duração, que beneficiem esses pacientes, ou parte deles, podem ter importantes repercussões econômicas. A Cochrane Review de 2003(151) concluiu que a erradicação do *Hp* causa um pequeno, mas, significativo, benefício na DF e que esse modesto benefício pode ser custo-efetivo embora com NNT (número de pacientes que devem ser tratados para curar um caso) de 15.

Como o uso de medicamentos (AAS e AINES) pode ser investigado pela anamnese detalhada e como endoscopia, quando disponível, facilmente identifica gastrites erosivas e hemorrágicas, os resultados deste estudo podem auxiliar na identificação de pacientes dispépticos com melhores chances de serem beneficiados com a erradicação do *Hp*. Segundo os resultados deste estudo, o NNT de erradicação do *Hp* para melhorar os sintomas da DF seria de 3, em pacientes sem destruição tecidual endoscopicamente visível. E, pacientes que usam esses medicamentos ou que apresentam gastrites erosivas ou hemorrágicas aparentemente não têm indicação para a erradicação da bactéria.

Implicações práticas: Pelos resultados desta pesquisa, parece justificada a erradicação do *Hp* em pacientes com dispepsia funcional *Hp* positivos, sem destruição tecidual endoscopicamente visível (com endoscopias normais ou gastrites enantematosas). Entretanto, em pacientes com gastrites erosivas ou hemorrágicas, a erradicação não parece indicada e, nesse grupo, outras causas para os sintomas, tais como o uso de AAS ou AINES, devem ser mais bem investigadas. Para pacientes sem informações endoscópicas (dispepsias não investigadas) a estratégia de “testar e tratar”, que é a pesquisa não invasiva do *Hp* e o

tratamento dos casos positivos, parece ser indicada apenas em indivíduos nos quais a história clínica tenha descartado o uso de AAS ou AINES. Outros estudos são necessários para apoiar estes achados e são necessários estudos de custo/benefício da erradicação do *Helicobacter pylori* em dispépticos funcionais.

7 CONCLUSÕES

1. A erradicação do *Helicobacter pylori* não alterou a taxa de resposta dos sintomas em pacientes com dispepsia funcional na amostra estudada como um todo;
2. Quando separados por estratos de acordo com os achados endoscópicos demonstrou-se maior taxa de alívio dos sintomas naqueles pacientes com achados normais ou com gastrites enantematosas;
3. O uso de AAS ou AINE reduziu a resposta sintomática à erradicação do *Helicobacter pylori*;
4. A prevalência de positividade para o *Helicobacter pylori* foi de 72%;
5. O esquema de erradicação do *Helicobacter pylori* foi bem tolerado e eficaz;
6. A erradicação do *Helicobacter pylori* associou-se significativamente à redução do processo inflamatório na mucosa gástrica.

REFERÊNCIAS

- (1) Agreus L. Natural history of dyspepsia. *Gut* 2002; 50 Suppl 4:iv2-iv9.
- (2) Talley NJ. Therapeutic options in nonulcer dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32(4):286-293.
- (3) Talley NJ. How should *Helicobacter pylori* positive dyspeptic patients be managed? *Gut* 1999; 45 Suppl 1:I28-I31.
- (4) Talley NJ, Colin-Jones DG, Koch Ki, Koch M, Nyren O, Stanghellini V. Functional dyspepsia: a classification with guidelines for diagnosis and management. *Gastroenterol Int* 1991; 4:145-160.
- (5) Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR, Tytgat GN. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999; 45 Suppl 2:II37-II42.
- (6) Cave DR. Transmission and epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Am J Med* 1996; 100(5A):12S-17S.
- (7) Hunt RH. Eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Med* 1996; 100(5A):42S-50S.
- (8) Graham DY. Therapy of *Helicobacter pylori*: current status and issues. *Gastroenterology* 2000; 118(2 Suppl 1):S2-S8.
- (9) Holtmann G, Gschossmann J, Holtmann M, Talley NJ. H. pylori and functional dyspepsia: increased serum antibodies as an independent risk factor? *Dig Dis Sci* 2001; 46(7):1550-1557.
- (10) Laine L, Schoenfeld P, Fennerty MB. Therapy for *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001; 134(5):361-369.

- (11) Schubert ML. H. pylori and nonulcer dyspepsia: not guilty as charged. *Gastroenterology* 1999; 117(1):270-272.
- (12) Hsu PI, Lai KH, Tseng HH, Lo GH, Lo CC, Lin CK et al. Eradication of *Helicobacter pylori* prevents ulcer development in patients with ulcer-like functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(2):195-201.
- (13) Kay L, Jorgensen T. Epidemiology of upper dyspepsia in a random population. Prevalence, incidence, natural history, and risk factors. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29(1):2-6.
- (14) Rabeneck L, Graham DY. *Helicobacter pylori*: when to test, when to treat. *Ann Intern Med* 1997; 126(4):315-316.
- (15) Tytgat GN. The Sydney System: endoscopic division. Endoscopic appearances in gastritis/duodenitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6(3):223-234.
- (16) Tytgat GN. Role of endoscopy and biopsy in the work up of dyspepsia. *Gut* 2002; 50 Suppl 4:iv13-iv16.
- (17) Elta GH, Behler EM, Colturi TJ. Comparison of coffee intake and coffee-induced symptoms in patients with duodenal ulcer, nonulcer dyspepsia, and normal controls. *Am J Gastroenterol* 1990; 85(10):1339-1342.
- (18) Talley NJ, McNeil D, Piper DW. Environmental factors and chronic unexplained dyspepsia. Association with acetaminophen but not other analgesics, alcohol, coffee, tea, or smoking. *Dig Dis Sci* 1988; 33(6):641-648.
- (19) Holtmann G, Goebell H, Holtmann M, Talley NJ. Dyspepsia in healthy blood donors. Pattern of symptoms and association with *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci* 1994; 39(5):1090-1098.
- (20) El-Serag HB, Talley NJ. Health-related quality of life in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 15(18(4)):387-393.
- (21) Heikkinen M, Farkkila M. What is the long-term outcome of the different subgroup of functional dyspepsia? *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 15(18(2)):223-229.
- (22) Holtmann G, Gschossmann J, Neufang-Huber J, Gerken G, Talley NJ. Differences in gastric mechanosensory function after repeated ramp distensions in non-consulters with dyspepsia and healthy controls. *Gut* 2000; 47(3):332-336.
- (23) Dominguez-Munoz JE. Targeting the abnormalities of gastroduodenal functions in functional dyspepsia. *Dig Dis* 2001; 19(3):195-200.
- (24) Talley NJ, Verlinden M, Jones M. Can symptoms discriminate among those with delayed or normal gastric emptying in dysmotility-like dyspepsia? *Am J Gastroenterol* 2001; 96(5):1422-1428.

- (25) Perri F, Clemente R, Festa V, Annese V, Quitadamo M, Rutgeerts P et al. Patterns of symptoms in functional dyspepsia: role of *Helicobacter pylori* infection and delayed gastric emptying. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(11):2082-2088.
- (26) Mearin F, Balboa A, Zarate N, Cucala M, Malagelada JR. Placebo in functional dyspepsia: symptomatic, gastrointestinal motor, and gastric sensorial responses. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(1):116-125.
- (27) Manes G, Malfertheiner P. Relationship of *Helicobacter pylori* infection with gastrointestinal motility. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31(8):705-712.
- (28) Rhee PL, Kim YH, Son HJ, Kim JJ, Koh KC, Paik SW et al. Lack of association of *Helicobacter pylori* infection with gastric hypersensitivity or delayed gastric emptying in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(11):3165-3169.
- (29) Coffin B, Azpiroz F, Guarner F, Malagelada JR. Selective gastric hypersensitivity and reflex hyporeactivity in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1994; 107(5):1345-1351.
- (30) Kyzekove J, Arlt J, Arltova M. Is there any relationship between functional dyspepsia and chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection? *Hepatogastroenterology* 2001; 48(38):594-602.
- (31) Dooley CP, Cohen H, Fitzgibbons PL, Bauer M, Appleman MD, Perez-Perez GI et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. *N Engl J Med* 1989; 321(23):1562-1566.
- (32) Jonsson KA, Gotthard R, Bodemar G, Brodin U. The clinical relevance of endoscopic and histologic inflammation of gastroduodenal mucosa in dyspepsia of unknown origin. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24(4):385-395.
- (33) Nesland A, Berstad A. Erosive prepyloric changes in persons with and without dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20(2):222-228.
- (34) Talley NJ, Janssens J, Lauritsen K, Racz I, Bolling-Sternevald E. Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomised double blind placebo controlled trial with 12 months' follow up. The Optimal Regimen Cures *Helicobacter* Induced Dyspepsia (ORCHID) Study Group. *BMJ* 1999; 318(7187):833-837.
- (35) Blum AL, Talley NJ, O'Morain C, Van Zanten SV, Labenz J, Stolte M et al. Lack of effect of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. Omeprazole plus Clarithromycin and Amoxicillin Effect One Year after Treatment (OCAAY) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339(26):1875-1881.
- (36) Jonsson BH, Hellstrom PM. Motilin- and neuropeptide Y-like immunoreactivity in a psychophysiological stress experiment on patients with functional dyspepsia. *Integr Physiol Behav Sci* 2000; 35(4):256-265.
- (37) Talley NJ, Verlinden M, Snape W, Beker JA, Ducrotte P, Dettmer A et al. Failure of a motilin receptor agonist (ABT-229) to relieve the symptoms of functional

- dyspepsia in patients with and without delayed gastric emptying: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(12):1653-1661.
- (38) Chiloiro M, Russo F, Riezzo G, Leoci C, Clemente C, Messa C et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection on gastric emptying and gastrointestinal hormones in dyspeptic and healthy subjects. *Dig Dis Sci* 2001; 46(1):46-53.
- (39) Shankar RR, Vikram K, Ananthakrishnan N, Harish BN, Jayanthi S. Erosive gastroduodenitis and *Helicobacter pylori* infection. *Med Sci Monit* 2003; 9(6):CR222-CR224.
- (40) Hawkey CJ. Non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy: causes and treatment. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996; 220:124-127.
- (41) Hawkey CJ. Is *Helicobacter pylori* eradication useful in patients taking NSAIDs? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11 Suppl 2:S47-S50.
- (42) McColl K, Murray L, El Omar E, Dickson A, El Nujumi A, Wirz A et al. Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339(26):1869-1874.
- (43) Talley NJ, Vakil N, Ballard ED, Fennerty MB. Absence of benefit of eradicating *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1999; 341(15):1106-1111.
- (44) Wolf S. The relation of gastric function to nausea in man. *J Clin Invest* 1943; 22:877-882.
- (45) Cheng C. Seeking medical consultation: perceptual and behavioral characteristics distinguishing consulters and nonconsulters with functional dyspepsia. *Psychosom Med* 2000; 62(6):844-852.
- (46) Talley NJ, McNeil D, Piper DW. Discriminant value of dyspeptic symptoms: a study of the clinical presentation of 221 patients with dyspepsia of unknown cause, peptic ulceration, and cholelithiasis. *Gut* 1987; 28(1):40-46.
- (47) Talley NJ, Phillips SF. Non-ulcer dyspepsia: potential causes and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1988; 108(6):865-879.
- (48) Talley NJ, Silverstein MD, Agreus L, Nyren O, Sonnenberg A, Holtmann G. AGA technical review: evaluation of dyspepsia. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 1998; 114(3):582-595.
- (49) Heikkinen M, Pikkarainen P, Takala J, Rasanen H, Julkunen R. Etiology of dyspepsia: four hundred unselected consecutive patients in general practice. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30(6):519-523.
- (50) Kellow JE, Cowan H, Shuter B, Riley JW, Lunzer MR, Eckstein RP et al. Efficacy of cisapride therapy in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9(2):153-160.

- (51) Haug TT, Wilhelmsen I, Svebak S, Berstad A, Ursin H. Psychotherapy in functional dyspepsia. *J Psychosom Res* 1994; 38(7):735-744.
- (52) Bortolotti M, Coccia G, Grossi G. Red pepper and functional dyspepsia. *N Engl J Med* 2002; 346(12):947-948.
- (53) Feinle C, Meier O, Otto B, D'Amato M, Fried M. Role of duodenal lipid and cholecystokinin A receptors in the pathophysiology of functional dyspepsia. *Gut* 2001; 48(3):347-355.
- (54) Eisig JN, Zaterka S, Massuda HK, Bettarello A. Coffee drinking in patients with duodenal ulcer and a control population. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24(7):796-798.
- (55) Nandurkar S, Talley NJ, Xia H, Mitchell H, Hazel S, Jones M. Dyspepsia in the community is linked to smoking and aspirin use but not to *Helicobacter pylori* infection. *Arch Intern Med* 1998; 158(13):1427-1433.
- (56) Nyren O, Adami HO, Bates S, Bergstrom R, Gustavsson S, Loof L et al. Absence of therapeutic benefit from antacids or cimetidine in non-ulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1986; 314(6):339-343.
- (57) Gotthard R, Bodemar G, Brodin U, Jonsson KA. Treatment with cimetidine, antacid, or placebo in patients with dyspepsia of unknown origin. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23(1):7-18.
- (58) Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Innes M, Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD001960.
- (59) Redstone HA, Barrowman N, Veldhuyzen Van Zanten SJ. H2-receptor antagonists in the treatment of functional (nonulcer) dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(9):1291-1299.
- (60) Boeckxstaens GE. Nonulcer Dyspepsia. 2001; 4(4):317-322.
- (61) Blum AL, Arnold R, Stolte M, Fischer M, Koelz HR. Short course acid suppressive treatment for patients with functional dyspepsia: results depend on *Helicobacter pylori* status. The Frosch Study Group. *Gut* 2000; 47(4):473-480.
- (62) Talley NJ, Meineche-Schmidt V, Pare P, Duckworth M, Raisanen P, Pap A et al. Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia: double-blind, randomized, placebo-controlled trials (the Bond and Opera studies). *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12(11):1055-1065.
- (63) Farup PG, Hovde O, Torp R, Wetterhus S. Patients with functional dyspepsia responding to omeprazole have a characteristic gastro-oesophageal reflux pattern. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34(6):575-579.
- (64) Brogden RN, Carmine AA, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Domperidone. A review of its pharmacological activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy in

- the symptomatic treatment of chronic dyspepsia and as an antiemetic. *Drugs* 1982; 24(5):360-400.
- (65) Davis RH, Clench MH, Mathias JR. Effects of domperidone in patients with chronic unexplained upper gastrointestinal symptoms: a double-blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci* 1988; 33(12):1505-1511.
- (66) Johnson AG. Controlled trial of metoclopramide in the treatment of flatulent dyspepsia. *Br Med J* 1971; 2(752):25-26.
- (67) Talley NJ. Update on the role of drug therapy in non-ulcer dyspepsia. *Rev Gastroenterol Disord* 2003; 3(1):25-30.
- (68) Holtmann G, Gschossmann J, Karaus M, Fischer T, Becker B, Mayr P et al. Randomised double-blind comparison of simethicone with cisapride in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(11):1459-1465.
- (69) Mertz H, Fass R, Kodner A, Yan-Go F, Fullerton S, Mayer EA. Effect of amitriptyline on symptoms, sleep, and visceral perception in patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(2):160-165.
- (70) Read NW, Abitbol JL, Bardhan KD, Whorwell PJ, Fraitag B. Efficacy and safety of the peripheral kappa agonist fedotozine versus placebo in the treatment of functional dyspepsia. *Gut* 1997; 41(5):664-668.
- (71) Danesh J, Pounder RE. Eradication of *Helicobacter pylori* and non-ulcer dyspepsia. *Lancet* 2000; 355(9206):766-767.
- (72) Ofman JJ, Etchason J, Fullerton S, Kahn KL, Soll AH. Management strategies for *Helicobacter pylori*-seropositive patients with dyspepsia: clinical and economic consequences. *Ann Intern Med* 1997; 126(4):280-291.
- (73) Lam SK, Talley NJ. Report of the 1997 Asia Pacific Consensus Conference on the management of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13(1):1-12.
- (74) Howden CW. Clinical expressions of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Med* 1996; 100(5A):27S-32S.
- (75) Warren JR. Unidentified curved bacilli in gastric epithelium in active gastritis. *Lancet* 1983; 1:1273.
- (76) Marshall B. Unidentified curved bacilli in gastric epithelium in active gastritis. *Lancet* 1983; 1:1273-1274.
- (77) Skirrow M. Int. Workshop on *Campylobacter* Infection. *Lancet* 1983; 2:662.
- (78) Suerbaum S, Kraft C, Dewhirst FE, Fox JG. *Helicobacter nemestrinae* ATCC 49396T is a strain of *Helicobacter pylori* (Marshall et al. 1985) Goodwin et al. 1989, and *Helicobacter nemestrinae* Bronsdon et al. 1991 is therefore a junior heterotypic synonym of *Helicobacter pylori*. *Int J Syst Evol Microbiol* 2002; 52(Pt 2):437-439.

- (79) Castro LP, Coelho LG. *Helicobacter pylori* in South America. *Can J Gastroenterol* 1998; 12(7):509-512.
- (80) Oliveira AM, Queiroz DM, Rocha GA, Mendes EN. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in children of low socioeconomic level in Belo Horizonte, Brazil. *Am J Gastroenterol* 1994; 89(12):2201-2204.
- (81) Rocha GA, Queiroz DM, Mendes EN, Oliveira AM, Moura SB, Silva RJ. Source of *Helicobacter pylori* infection: studies in abattoir workers and pigs. *Am J Gastroenterol* 1992; 87(10):1525.
- (82) Rocha GA, Queiroz DM, Mendes EN, Oliveira AM, Moura SB, Barbosa MT et al. Indirect immunofluorescence determination of the frequency of anti-*H. pylori* antibodies in Brazilian blood donors. *Braz J Med Biol Res* 1992; 25(7):683-689.
- (83) Zaterka S, Nishimura JM, Parente JM, Libanes L. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children population in Brazil. *Gut* 2002; 51(Suppl III):A93.
- (84) West AP, Millar MR, Tompkins DS. Survival of *Helicobacter pylori* in water and saline. *J Clin Pathol* 1990; 43(7):609.
- (85) Thomas JE, Gibson GR, Darboe MK, Dale A, Weaver LT. Isolation of *Helicobacter pylori* from human faeces. *Lancet* 1992; 340(8829):1194-1195.
- (86) Desai HG, Gill HH, Shankaran K, Mehta PR, Prabhu SR. Dental plaque: a permanent reservoir of *Helicobacter pylori*? *Scand J Gastroenterol* 1991; 26(11):1205-1208.
- (87) Axon AT. Review article: is *Helicobacter pylori* transmitted by the gastro-oral route? *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9(6):585-588.
- (88) Mobley HL. Defining *Helicobacter pylori* as a pathogen: strain heterogeneity and virulence. *Am J Med* 1996; 100(5A):2S-9S.
- (89) Loffeld RJ, Werdmuller BF, Kusters JG, Kuipers EJ. Functional dyspepsia is associated with *cagA*-positive *Helicobacter pylori* strains. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36(4):351-355.
- (90) Koskenpato J, Korppi-Tommola T, Kairemo K, Farkkila M. Long-term follow-up study of gastric emptying and *Helicobacter pylori* eradication among patients with functional dyspepsia. *Dig Dis Sci* 2000; 45(9):1763-1768.
- (91) Marshall BJ, Armstrong JA, McGrechie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. *Med J Aust* 1985; 142:436-439.
- (92) Morris A, Nicholson G. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting pH. *Am J Gastroenterol* 1987; 82:192-199.
- (93) Demirturk L, Ozel AM, Yazgan Y, Solmazgul E, Yildirim S, Gultepe M et al. *CagA* status in dyspeptic patients with and without peptic ulcer disease in Turkey: association with histopathologic findings. *Helicobacter* 2001; 6(2):163-168.

- (94) Israel DA, Peek RM. pathogenesis of *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(9):1271-1290.
- (95) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345(11):784-789.
- (96) Tytgat GN. Review article: Practical management issues for the *Helicobacter pylori*-infected patient at risk of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12 Suppl 1:123-128.
- (97) Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N, Vogelman H. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997; 40(3):297-301.
- (98) Sonnenberg A, Inadomi JM. Review article: Medical decision models of *Helicobacter pylori* therapy to prevent gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12 Suppl 1:111-121.
- (99) Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991; 338(8776):1175-1176.
- (100) Morgner A, Miehle S, Fischbach W, Schmitt W, Muller-Hermelink H, Greiner A et al. Complete remission of primary high-grade B-cell gastric lymphoma after cure of *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Oncol* 2001; 19(7):2041-2048.
- (101) Marshall BJ. Managing acid peptic disease in the *Helicobacter pylori* era. *J Clin Gastroenterol* 1995; 21 Suppl 1:S155-S159.
- (102) Peura DA. *Helicobacter pylori* and ulcerogenesis. *Am J Med* 1996; 100(5A):19S-25S.
- (103) Marshall BJ. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer: have Koch's postulates been fulfilled? *Ann Med* 1995; 27(5):565-568.
- (104) Marshall JB. Duodenal ulcer disease: to treat *H. pylori* infection or not? *Pharmacoeconomics* 1992; 1(4):298-299.
- (105) Marshall BJ. The 1995 Albert Lasker Medical Research Award. *Helicobacter pylori*. The etiologic agent for peptic ulcer. *JAMA* 1995; 274(13):1064-1066.
- (106) Warren JR. Gastric pathology associated with *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29(3):705-751.
- (107) Hurenkamp GJ, Grundmeijer HG, van Der EA, Tytgat GN, Assendelft WJ, van der Hulst RW. Arrest of chronic acid suppressant drug use after successful *Helicobacter pylori* eradication in patients with peptic ulcer disease: a six-month follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(7):1047-1054.

- (108) Gasbarrini A, De Luca A, Fiore G, Gambrielli M, Franceschi F, Ojetti V et al. Beneficial effects of *Helicobacter pylori* eradication on migraine. *Hepatology* 1998; 45(21):765-770.
- (109) Di Campli C, Gasbarrini A, Nucera E, Franceschi F, Ojetti V, Sanz TE et al. Beneficial effects of *Helicobacter pylori* eradication on idiopathic chronic urticaria. *Dig Dis Sci* 1998; 43(6):1226-1229.
- (110) Cutler AF. Testing for *Helicobacter pylori* in clinical practice. *Am J Med* 1996; 100(5A):35S-39S.
- (111) Greenberg PD, Koch J, Cello JP. Clinical utility and cost effectiveness of *Helicobacter pylori* testing for patients with duodenal and gastric ulcers. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(2):228-232.
- (112) Vaira D, Holton J, Menegatti M, Ricci C, Gatta L, Geminiani A et al. Review article:invasive and non-invasive tests for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14 Suppl 3:13-22.
- (113) Wong BC, Wong WM, Wang WH, Tang VS, Young J, Lai KC et al. An evaluation of invasive and non-invasive tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in Chinese. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(4):505-511.
- (114) Maconi G, Vago L, Galletta G, Imbesi V, Sangaletti O, Parente F et al. Is routine histological evaluation an accurate test for *Helicobacter pylori* infection? *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(3):327-331.
- (115) Braden B, Caspary WF. Detection of *Helicobacter pylori* infection: when to perform which test? *Ann Med* 2001; 33(2):91-97.
- (116) Shiotani A, Nurgalieva ZZ, Yamaoka Y, Graham DY. *Helicobacter pylori*. *Med Clin North Am* 2000; 84(5):1125-36, viii.
- (117) Adamek RJ, Szymanski C, Pfaffenbach B. Pantoprazole suppresses *Helicobacter pylori* without affecting cure. *Helicobacter* 1999; 4(4):266-271.
- (118) Shepherd AJ, Williams CL, Doherty CP, Hossack M, Preston T, McColl KE et al. Comparison of an enzyme immunoassay for the detection of *Helicobacter pylori* antigens in the faeces with the urea breath test. *Arch Dis Child* 2000; 83(3):268-270.
- (119) Oderda G, Rapa A, Marinello D, Ronchi B, Zavallone A. Usefulness of *Helicobacter pylori* stool antigen test to monitor response to eradication treatment in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(2):203-206.
- (120) Vaira D, Malfertheiner P, Megraud F, Axon AT, Deltenre M, Gasbarrini G et al. Noninvasive antigen-based assay for assessing *Helicobacter pylori* eradication: a European multicenter study. The European *Helicobacter pylori* HpSA Study Group. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(4):925-929.

- (121) Vicari JJ, Peek RM, Falk GW, Goldblum JR, Easley KA, Schnell J et al. The seroprevalence of *cagA*-positive *Helicobacter pylori* strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1998; 115(1):50-57.
- (122) Malfertheiner P, Gerards C. *Helicobacter pylori* infection and gastro-oesophageal reflux disease: coincidence or association? *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14(5):731-741.
- (123) Richter JE, Falk GW, Vaezi MF. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease: the bug may not be all bad. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(10):1800-1802.
- (124) Labenz J, Blum AL, BayerdOrffer E, Meining A, Stolte M, Borsch G. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997; 112(5):1442-1447.
- (125) Vicari J, Falk GW, Richter JE. *Helicobacter pylori* and acid peptic disorders of the esophagus: is it conceivable? *Am J Gastroenterol* 1997; 92(7):1097-1102.
- (126) Cremonini F, Di Caro S, Delgado-Aros S, Sepulveda A, Gasbarrini G, Gasbarrini A et al. Meta-analysis: The Relationship Between *Helicobacter pylori* Infection and Gastro-Oesophageal Reflux Disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18(3):279-289.
- (127) Vieth M, Masoud B, Meining A, Stolte M. *Helicobacter pylori* infection: protection against Barrett's mucosa and neoplasia? *Digestion* 2000; 62(4):225-231.
- (128) Talley NJ, Lauritsen K. The potential role of acid suppression in functional dyspepsia: the BOND, OPERA, PILOT, and ENCORE studies. *Gut* 2002; 50 Suppl 4:iv36-iv41.
- (129) Yeomans ND. New data on healing of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated ulcers and erosions. Omeprazole NSAID Steering Committee. *Am J Med* 1998; 104(3A):56S-61S.
- (130) Archimandritis A, Souyioultzis S, Katsorida M, Tzivras M. *Clostridium difficile* colitis associated with a 'triple' regimen, containing clarithromycin and metronidazole, to eradicate *Helicobacter pylori*. *J Intern Med* 1998; 243(3):251-253.
- (131) Graham DY, Hepps KS, Ramirez FC, Lew GM, Saeed ZA. Treatment of *Helicobacter pylori* reduces the rate of rebleeding in peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28(11):939-942.
- (132) Labenz J, Borsch G. Role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer bleeding relapse. *Digestion* 1994; 55(1):19-23.
- (133) Kusters JG, Kuipers EJ. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori*. *Symp Ser Soc Appl Microbiol* 2001;(30):134S-144S.
- (134) Lind T, Veldhuyzen VZ, Unge P, Spiller R, BayerdOrffer E, O'Morain C et al. Eradication of *Helicobacter pylori* using one-week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials: the MACH I Study. *Helicobacter* 1996; 1(3):138-144.

- (135) Banatvala N, Davies GR, Abdi Y, Clements L, Rampton DS, Hardie JM et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* metronidazole resistance in migrants to east London: relation with previous nitroimidazole exposure and gastroduodenal disease. *Gut* 1994; 35(11):1562-1566.
- (136) Franco JMM, Castro FJ, Passos MCF, Vieira WLS, Chausson Y, Coelho LGV et al. "*Helicobacter pylori*": erradicação em curto prazo com o esquema Belo Horizonte modificado. *GED* 1994; 13(3):81-84.
- (137) Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Forman D, Mason J, Innes M et al. Systematic review and economic evaluation of *Helicobacter pylori* eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. Dyspepsia Review Group. *BMJ* 2000; 321(7262):659-664.
- (138) de Boer WA. Eradication therapy should be different for dyspeptic patients than for ulcer patients. *Can J Gastroenterol* 2003; 17(Suppl B):41B-45B.
- (139) Zaterka S, Eisig JN, Chinzon D, Boyd HK, Bastos A, Dias T et al. Five day and ten day triple therapy (amoxicillin, furazolidone and metronidazole) in the treatment of duodenal ulcer. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1996; 51(5):162-165.
- (140) van Der EA, van der Hulst RW, Dankert J, Tytgat GN. Reinfection versus recrudescence in *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11 Suppl 1:55-61.
- (141) Stanghellini V, Barbara G, De Giorgio R, Tosetti C, Cogliandro R, Cogliandro L et al. Review article: *Helicobacter pylori*, mucosal inflammation and symptom perception--new insights into an old hypothesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15 Suppl 1:28-32.
- (142) Locke CR, III, Talley NJ, Nelson DK, Haruma K, Weaver AL, Zinsmeister AR et al. *Helicobacter pylori* and dyspepsia: a population-based study of the organism and host. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(8):1906-1913.
- (143) Bazzoli F, Palli D, Zagari RM, Festi D, Pozzato P, Nicolini G et al. The Loiano-Monghidoro population-based study of *Helicobacter pylori* infection: prevalence by ¹³C-urea breath test and associated factors. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(7):1001-1007.
- (144) Armstrong D. *Helicobacter pylori* infection and dyspepsia. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996; 215:38-47.
- (145) Kawamura A, Adachi K, Takashima T, Murao M, Katsube T, Yuki M et al. Prevalence of functional dyspepsia and its relationship with *Helicobacter pylori* infection in a Japanese population. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16(4):384-388.
- (146) Malfertheiner P, MOssner J, Fischbach W, Layer P, Leodolter A, Stolte M et al. *Helicobacter pylori* eradication is beneficial in the treatment of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18(6):615-625.

- (147) Bruley D, V, Flejou JF, Colin R, Zaim M, Meunier A, Bidaut-Mazel C. There are some benefits for eradicating *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(8):1177-1185.
- (148) Gilvarry J, Buckley MJ, Beattie S, Hamilton H, O'Morain CA. Eradication of *Helicobacter pylori* affects symptoms in non-ulcer dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32(6):535-540.
- (149) Koskenpato J, Farkkila M, Sipponen P. *Helicobacter pylori* and different topographic types of gastritis: treatment response after successful eradication therapy in functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37(7):778-784.
- (150) Jaakkimainen RL, Boyle E, Tudiver F. Is *Helicobacter pylori* associated with non-ulcer dyspepsia and will eradication improve symptoms? A meta-analysis. *BMJ* 1999; 319(7216):1040-1044.
- (151) Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD002096.
- (152) Passos MCF, Coelho LGV, Gloria ALF, Aguiar ROA, Correa MM, Bueno ML. *H. pylori* eradication for functional dyspepsia: a long-term, randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2000;A81.
- (153) Koskenpato J, Farkkila M, Sipponen P. *Helicobacter pylori* eradication and standardized 3-month omeprazole therapy in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(10):2866-2872.
- (154) Greenberg PD, Cello JP. Lack of effect of treatment for *Helicobacter pylori* on symptoms of nonulcer dyspepsia. *Arch Intern Med* 1999; 159(19):2283-2288.
- (155) Miwa H, Hirai S, Nagahara A, Murai T, Nishira T, Kikuchi S et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection does not improve symptoms in non-ulcer dyspepsia patients-a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(3):317-324.
- (156) Danesh J, Lawrence M, Murphy M, Roberts S, Collins R. Systematic review of the epidemiological evidence on *Helicobacter pylori* infection and nonulcer or uninvestigated dyspepsia. *Arch Intern Med* 2000; 160(8):1192-1198.
- (157) Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bell D, Bianchi PG, Deltenre M et al. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht Consensus Report. The European *Helicobacter Pylori* Study Group (EHPSG). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9(1):1-2.
- (158) Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(2):167-180.
- (159) Veldhuyzen Van Zanten SJ. Assessment of outcome in dyspepsia: has progress been made? *Gut* 2002; 50 Suppl 4:iv23-iv25.

- (160) Axon A. Management of uninvestigated dyspepsia: review and commentary. *Gut* 2002; 50 Suppl 4:iv51-iv55.
- (161) Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996; 20(10):1161-1181.
- (162) Laheij RJ, Van Rossum LG, Verbeek AL, Jansen JB. Helicobacter pylori infection treatment of nonulcer dyspepsia: an analysis of meta-analyses. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36(4):291-294.
- (163) Perri F, Andriulli A. Absence of benefit of eradicating Helicobacter pylori in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 2000; 342(8):589-590.
- (164) Bazzoli F, De Luca L, Pozzato P, Zagari RM, Fossi S, Ricciardiello L et al. Helicobacter pylori and functional dyspepsia: review of previous studies and commentary on new data. *Gut* 2002; 50 Suppl 4:iv33-iv35.
- (165) Puspok A, Oberhuber G. Helicobacter pylori and nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1999; 340(19):1508-1509.

APÊNDICES

APÊNDICE A - CONVITE PARA PARTICIPAÇÃO NO PROTOCOLO DE PESQUISA	96
APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO	98
APÊNDICE C - FICHA DO CCA (SELEÇÃO DOS PACIENTES).....	99
APÊNDICE D - RECEITUÁRIO DOS MEDICAMENTOS DA PESQUISA	102
APÊNDICE E - RECEITUÁRIO DOS MEDICAMENTOS SINTOMÁTICOS PERMITIDOS	103
APÊNDICE F - CALENDÁRIO PARA REGISTRO DA UTILIZAÇÃO DA MEDICAÇÃO SINTOMÁTICA.	104
APÊNDICE G - QUESTIONÁRIO DE SINTOMAS DISPÉPTICOS (QSD).....	105

CONVITE PARA PARTICIPAÇÃO NO PROTOCOLO DE PESQUISA

A gastrite é uma alteração encontrada frequentemente pelos gastroenterologistas que fazem endoscopia. Entretanto, não está comprovado cientificamente que a presença de gastrite cause sintomas digestivos.

Vários trabalhos de pesquisa, em diferentes países, demonstraram que os pacientes com gastrite quase sempre possuem uma bactéria presente no estômago, chamada *Helicobacter pylori*. Foi comprovado, que estes pacientes melhoram da gastrite quando tratados com antibióticos que combatem esta bactéria.

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre está realizando um trabalho de pesquisa sobre o tratamento da bactéria *Helicobacter pylori* nos pacientes com gastrite. O objetivo principal deste trabalho é observar se o tratamento, além de melhorar a inflamação, melhora os sintomas digestivos desses pacientes.

Pretendemos, assim, chegar a conclusões que possivelmente virão a beneficiar os pacientes com gastrite. Para que os resultados da pesquisa possam ser considerados válidos para a população em geral, selecionamos e convidamos um grande número de pacientes (cerca de duzentos).

O resultado do seu exame para esta bactéria foi positivo, podendo assim fazer parte do grupo de pacientes que vão participar desta pesquisa. Se você concordar, o início de sua participação no estudo se dá com a realização de uma entrevista médica para avaliar a presença e a intensidade dos sintomas digestivos, e excluir outras doenças que possam alterar o tratamento. Caso seja incluído entre os participantes, você deverá iniciar o tratamento para combater o *Helicobacter pylori*, com os medicamentos fornecidos hoje. O tratamento é feito com 3 medicações diferentes, que deverão ser tomadas durante 10 dias (2 vezes por dia) – a iniciar-se a partir de amanhã.

Neste tipo de pesquisa, para que se possa conhecer se o tratamento realmente funciona, metade dos pacientes deve receber parte dos medicamentos do grupo PLACEBO (ou seja, cápsulas que não contém a medicação ativa, mas que tem a aparência absolutamente igual aos medicamentos com a medicação ativa), e a outra metade receberá antibióticos. É importante lembrar que, para que isto não tenha influência nos resultados, nem o paciente nem o médico que o atenderá terá conhecimento do conteúdo das cápsulas. No final da pesquisa, todos os médicos e pacientes saberão se a bactéria foi eliminada ou não. Dependendo das conclusões do estudo, saberemos se o tratamento realmente está indicado ou não para melhorar os sintomas dos pacientes.

Você deverá evitar o uso de outras medicações durante o período em que estiver participando do estudo (que terá a duração de 12 meses), e caso precisar, deverá avisar os médicos responsáveis (vindo ao ambulatório em qualquer dia, mesmo que você não tenha consulta marcada). O medicamento Ranitidina será liberado para uso, apenas SE NECESSÁRIO, caso você tenha sintomas digestivos no intervalo entre as consultas. Para isso, será distribuído um receituário para todos os pacientes, juntamente com um calendário para a

marcação dos dias em que a medicação precisou ser utilizada (observação: orientamos, de preferência, que não seja usada).

Três meses depois de completar o tratamento, você deverá repetir a endoscopia digestiva alta, que avaliará se o tratamento realizado foi eficaz em combater o *Helicobacter pylori*. Depois de mais três meses, você retornará ao ambulatório para uma nova entrevista, que tem como objetivo reavaliar o efeito do tratamento sobre os sintomas digestivos. Em torno de 1 ano após o tratamento você retornará para nova consulta ambulatorial e será agendada nova endoscopia digestiva alta com o objetivo de ser avaliada a presença e o grau de inflamação do estômago (gastrite), do esôfago (esofagite) e a presença da bactéria.

As informações individuais levantadas pela pesquisa são de caráter estritamente confidencial. Os dados coletados serão agrupados e expressos através de resultados numéricos, sem qualquer referência a elementos que possam identificar os participantes do estudo.

Todas as despesas relacionadas ao custo das medicações, exames diagnósticos e honorários profissionais serão cobertas por verbas próprias do Projeto de Pesquisa, completamente gratuitas para o paciente, que deverá providenciar apenas o seu transporte para as visitas ao Hospital nas ocasiões necessárias.

Caso você quiser retirar-se do estudo durante o seu andamento, terá total liberdade para fazê-lo, sem que isso prejudique a continuidade do seu acompanhamento médico no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Os médicos responsáveis estão à sua disposição para o esclarecimento de quaisquer dúvidas.

Apêndice B

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

PROTOCOLO DE PESQUISA: ERRADICAÇÃO DO HELICOBACTER PYLORI NA DISPEPSIA FUNCIONAL

G.P.P.G: 95075

FICHA # _____

PACIENTE _____

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

Eu, _____, fui informado (a) dos objetivos e da justificativa desta pesquisa, de forma clara e detalhada, conforme especificados em Convite para participar do estudo (em anexo). Recebí informações específicas sobre os procedimentos diagnósticos e tratamento aos quais serei submetido(a).

Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento. Além disso, terei liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa durante o andamento da mesma.

O profissional _____ certificou-me de que as informações por mim fornecidas terão caráter confidencial.

Fui informado(a) que todos os custos relacionados a exames diagnósticos e tratamento médico serão cobertos por verbas próprias do Projeto de Pesquisa. Também sei que caso existam gastos adicionais, estão também cobertos pelo orçamento da Pesquisa.

Porto Alegre, ____ de _____ de 2000.

Assinatura dos participantes:

PACIENTE

TESTEMUNHA (nos casos especiais)

INVESTIGADOR

ORIENTADOR / COORDENADOR DO PROJETO

Apêndice C

FICHA DO CCA (SELEÇÃO DOS PACIENTES)

NOME: _____

REGISTRO: _____

DATA: ____/____/____ ENTREVISTADOR: _____

SEXO () 1. MASCULINO 2. FEMININO

COR () 1. BRANCO 2. PRETO 3. MISTO 4. OUTROS

PESO REFERIDO: _____ PESO AFERIDO: _____ ALTURA: _____

SITUAÇÃO CONJUGAL () 1. CASADO/AJUNTADO 2. SOLTEIRO 3. VIÚVO/SEPARADO

NATURAL DE: _____

RESIDÊNCIA ATÉ OS 05 ANOS DE IDADE: _____

PROCEDÊNCIA (ONDE MORA ATUALMENTE): _____

ESCOLARIDADE () 1. ANALFABETO 2. PRIMÁRIO INCOMPLETO
3. PRIMÁRIO COMPLETO 4. SECUNDÁRIO 5. SUPERIOR

PROFISSÃO: _____

RENDA FAMILIAR: _____ SALÁRIOS MÍNIMOS

TABAGISMO () 1. SIM 2. NÃO _____ CIGARROS / DIA

USA ÁLCOOL () 1. SIM 2. NÃO _____ GRAMAS / SEMANA

O SR. (A) TOMA CAFÉ PRETO? () 1. SIM () 2. NÃO QUANTO? _____

O SR. (A) TOMA CHIMARRÃO? () 1. SIM () 2. NÃO QUANTO? _____

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

A) IDADE: _____ (EXCLUÍDOS SE < 18 OU > 80) SIM () NÃO () ----- EXCLUÍDO

B) PRESENÇA DE SINTOMAS DISPÉPTICOS:

PORQUÊ O MÉDICO LHE PEDIU ESTE EXAME?

O QUE O SR / SRA VÊM SENTINDO?

DOR ABDOMINAL SIM () NÃO ()

NÁUSEAS SIM () NÃO ()

VÔMITOS SIM () NÃO ()

INCHAÇO ABDOMINAL SIM () NÃO ()

SACIEDADE PRECOCE SIM () NÃO ()

PIROSE (AZIA) SIM () NÃO ()

SE QUEIXA PRINCIPAL ----- () EXCLUÍDO

SE ÍTENS (a - e) FOREM NÃO () EXCLUÍDO

C) ENDOSCOPIA ATUAL:

NORMAL (OU, NO MÁXIMO, GASTRITE) SIM () NÃO () EXCLUÍDO

D) TESTE RÁPIDO DA UREASE: FEITO () NÃO () EXCLUÍDO
 POS. () NEG. ()

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

A) ENDOSCOPIA PRÉVIA ALTERADA: NÃO () SIM () ----- EXCLUÍDO
 (EXCETO GASTRITE)

B) USO RECENTE DE AAS, AINE, ATB OU I.B.P.:

- O SR / SRA USOU ALGUM REMÉDIO NESTES ÚLTIMOS 15 DIAS?
 NÃO () SIM () ----- QUE TIPO? AAS, AINE, ATB, I.B.P.? SIM () ----- EXCLUÍDO

C) PATOLOGIA ORGÂNICA SEVERA ASSOCIADA:

O SR / SRA TEM ALGUM OUTRO PROBLEMA DE SAÚDE QUE NECESSITE TRATAMENTO OU
 ACOMPANHAMENTO MÉDICO?

NÃO () SIM () ----- QUE TIPO?

a) CIRURGIA DO TRATO GASTROINTESTINAL (EXCETO SE CIRURGIAS ORIFICIAIS),
 (COLECISTECTOMIA, APENDICECTOMIA OU POLIPECTOMIA) SIM () ----- EXCLUÍDO

b) NEOPLASIAS MALÍGNAS SIM () ----- EXCLUÍDO

c) DOENÇA HEPÁTICA SEVERA (P. EX.: CIRROSE) SIM () ----- EXCLUÍDO

d) DOENÇA CARDÍACA SEVERA (P. EX.: I.C.C. SEVERA, IAM) SIM () ----- EXCLUÍDO

e) DOENÇA PULMONAR SEVER (P. EX.: ASMA E DPOC GRAVE) SIM () ----- EXCLUÍDO

f) DOENÇA NEUROLÓGICA SEVERA SIM () ----- EXCLUÍDO

g) DOENÇA REUMATOLÓGICA SEVERA SIM () ----- EXCLUÍDO

h) DOENÇA HEMATOLÓGICA SEVERA (P. EX.: LEUCEMIAS) SIM () ----- EXCLUÍDO

i) DOENÇA PSIQUIÁTRICA SEVERA (P. EX.: ESQUIZOFRENIA) SIM () ----- EXCLUÍDO

j) PACIENTE IMUNOSSUPRIMIDO (P. EX.: SIDA) SIM () ----- EXCLUÍDO

D) PROVÁVEL NÃO ADESÃO AO TRATAMENTO:
 (ETILISTA, DROGADITO, BAIXÍSSIMO NÍVEL INTELECTUAL) SIM () ----- EXCLUÍDO

E) GRAVIDEZ ATUAL: NÃO CABE () SE MULHER NÃO () SIM () ----- EXCLUÍDO

POTENCIAL CANDIDATO: INCLUÍDO () EXCLUÍDO ()

*** EXPLICAÇÃO SOBRE O TRABALHO (CONSULTE O GUIA DO ENTREVISTADOR S/N)

ACEITOU REALIZAR O TESTE NA PUC E RETORNAR AO AMBU SIM () --- INCLUÍDO

NÃO () --- EXCLUÍDO

RESULTADO DA ENDOSCOPIA

- 0 – NORMAL
- 1 – GASTRITE ENANTEMATOSA
- 2 – GASTRITE EROSIVA PLANA
- 3 – GASTRITE EROSIVA ELEVADA
- 4 – GASTRITE HEMORRÁGICA
- 5 – GASTRITE ATRÓFICA
- 6 – PREGAS HIPERPLÁSSICAS
- 7 – GASTRITE ALCALINA

TOPOGRAFIA (SE GASTRITE):

- 1 – ANTRO 2 – CORPO 3 – FUNDO 4 - PANGASTRITE

INTENSIDADE (SE GASTRITE):

- LEVE 2 – MODERADA – SEVERA

RESULTADOS DOS TESTES DE PESQUISA DO H. PYLORI

- TESTE RÁPIDO DA UREASE POSITIVO NEGATIVO
- ANATOMOPATOLÓGICO POSITIVO NEGATIVO

Apêndice D

RECEITUÁRIO DOS MEDICAMENTOS DA PESQUISA

HCPA

Hospital de Clínicas
de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350 – Largo Eduardo Zaccaro Faraco
Fone: (051) 316.8000 – CEP 90035 003 – POA / RS

Uso Oral:

Medicamento A ----- 20 comprimidos

Tomar 01 (um) comprimido pela manhã e 01 (um) comprimido à noite antes do jantar, por 10 (dez) dias.

Medicamento B ----- 40 comprimidos

Tomar 02 (dois) comprimidos pela manhã e 02 (dois) comprimidos à noite antes do jantar, por 10 (dez) dias.

Medicamento C ----- 40 comprimidos

Tomar 02 (dois) comprimidos pela manhã e 02 (dois) comprimidos à noite antes do jantar, por 10 (dez) dias.

OBSERVAÇÃO: os medicamentos deverão ser tomados simultaneamente

DATA: ___/___/___

Apêndice E

RECEITUÁRIO DOS MEDICAMENTOS SINTOMÁTICOS PERMITIDOS

HCPA

Hospital de Clínicas
de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350 – Largo Eduardo Zaccaro Faraco
Fone: (051) 316.8000 – CEP 90035 003 – POA / RS

Uso Oral:

Ranitidina 150 mg

Tomar 1 (um) comprimido até duas vezes ao dia se dor abdominal (“dor no estômago”).

Domperidona

Tomar 2 (dois) comprimidos até três vezes ao dia se tiver má-digestão.

Acetaminofeno 500 mg ou 750 mg

Tomar 1 (um) comprimido até de 4 em 4 horas de tiver dor ou febre

OBSERVAÇÃO: medicamentos para o uso somente se necessário
(**não esquecer de marcar no calendário**).

DATA: ___ / ___ / ___

Apêndice F

CALENDÁRIO PARA REGISTRO DA UTILIZAÇÃO DA MEDICAÇÃO SINTOMÁTICA.

PACIENTE: _____
CALENDÁRIO DO MÊS NOVEMBRO 2000
Marque com "R" se utilizar Ranitidina
Marque com "M" se utilizar Motilium

		MANHÃ	TARDE	NOITE
01	QUARTA-FEIRA			
02	QUINTA-FEIRA			
03	SEXTA-FEIRA			
04	SÁBADO			
05	DOMINGO			
06	SEGUNDA-FEIRA			
07	TERÇA-FEIRA			
08	QUARTA-FEIRA			
09	QUINTA-FEIRA			
10	SEXTA-FEIRA			
11	SÁBADO			
12	DOMINGO			
13	SEGUNDA-FEIRA			
14	TERÇA-FEIRA			
15	QUARTA-FEIRA			
16	QUINTA-FEIRA			
17	SEXTA-FEIRA			
18	SÁBADO			
19	DOMINGO			
20	SEGUNDA-FEIRA			
21	TERÇA-FEIRA			
22	QUARTA-FEIRA			
23	QUINTA-FEIRA			
24	SEXTA-FEIRA			
25	SÁBADO			
26	DOMINGO			
27	SEGUNDA-FEIRA			
28	TERÇA-FEIRA			
29	QUARTA-FEIRA			
30	QUINTA-FEIRA			

Apêndice G

QUESTIONÁRIO DE SINTOMAS DISPÉPTICOS (QSD)

Com relação aos últimos 30 dias

DOR

1. Qual a intensidade da dor abdominal alta na maioria dos dias neste período? ()

0. Ausente 1. Muito leve 2. Leve 3. Moderada 4. Forte 5. Muito forte

2. Qual a duração da dor na maioria dos dias neste período? ()

0. Não se aplica 1. Alguns minutos 2. Menor que 2 horas 3. Maior que 2 horas
(menos que 30 m)

3. Com que frequência os Sr./Sra. apresentou dor abdominal alta nos últimos 30 dias? ()

0. Não se aplica 1. Raramente 2. 1 a 2 dias/semana 3. Quase diariamente 4. Diariamente

ESCORE TOTAL DOR ABDOMINAL ALTA: _____ (máximo 12 pontos)

NÁUSEA

1. Qual a intensidade das náuseas na maioria dos dias deste período? ()

0. Ausente 1. Muito leve 2. Leve 3. Moderada 4. Forte 5. Muito forte

2. Qual a duração aproximada da maioria dos episódios de náuseas? ()

0. Não se aplica 1. Alguns minutos 2. Menor que 2 horas 3. Maior que 2 horas
(menos que 30 m)

3. Com que frequência o Sr./Sra. apresentou náuseas nos últimos 30 dias? ()

0. Não se aplica 1. Raramente 2. 1 a 2 dias/semana 3. Quase diariamente 4. Diariamente

ESCORE TOTAL NÁUSEAS: _____ (máximo 12 pontos)

VÔMITOS

1. Com que frequência o Sr./Sra. apresentou vômitos nos últimos 30 dias? ()

0. Não se aplica 1. Raramente 2. 1 a 2 dias/semana 3. Quase diariamente 4. Diariamente

ESCORE TOTAL VÔMITOS: _____ (máximo 4 pontos)

DISTENSÃO ABDOMINAL ALTA

1. Qual a intensidade da sensação de distensão (estufamento/inchaço) abdominal alto nos últimos 30 dias? ()

0. Ausente 1. Muito leve 2. Leve 3. Moderada 4. Forte 5. Muito forte

2. Qual a duração destes episódios nestes períodos? ()

0. Não se aplica 1. Alguns minutos 2. Menor que 2 horas 3. Maior que 2 horas
(menos que 30 m)

3. Com que frequência os Sr./Sra. apresentou esses episódios de distensão/inchaço abdominal alto nos últimos 30 dias? ()

0. Não se aplica 1. Raramente 2. 1 a 2 dias/semana 3. Quase diariamente 4. Diariamente

ESCORE TOTAL SENSACÃO DE DISTENSÃO ABDOMINAL: _____ (máximo 12 pontos)

SACIEDADE PRECOCE

1. Com que frequência o Sr./Sra. apresentou sensação de estar com o estômago cheio logo após começar a comer, nos últimos 30 dias? ()

0. Sem saciedade precoce 1. Raramente 2. 1 a 2 dias/semana 3. Quase diariamente 4. Diariamente

ESCORE TOTAL SACIEDADE PRECOCE _____ (máximo 4 pontos)

PONTUAÇÃO TOTAL DOS SINTOMAS DISPÉPTICOS: _____ (Máximo: 44 pontos)