

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

Tobias Cancian Milbradt

**Impacto do tratamento do *Helicobacter pylori* na ansiedade e depressão em
pacientes dispépticos funcionais**

Porto Alegre, RS

2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

Tobias Cancian Milbradt

**Impacto do tratamento do *Helicobacter pylori* na ansiedade e depressão em
pacientes dispépticos funcionais**

**Dissertação apresentada ao Programa
de Pós - Graduação em Medicina:
Ciências Médicas, UFRGS, como
requisito para obtenção do título de
Mestre.**

Orientador: Dr. Paulo Dornelles Picon

**Colaboradores: Dr. Luiz Edmundo
Mazzoleni, Dr. Carlos Fernando de
Magalhães Francesconi, Dr. Guilherme
Becker Sander**

Porto Alegre, RS

2013

CIP - Catalogação na Publicação

CANCIAN MILBRADT, TOBIAS

Impacto do tratamento do *Helicobacter pylori* na
ansiedade e depressão em pacientes dispépticos
funcionais / TOBIAS CANCIAN MILBRADT. -- 2013.
71 f.

Orientador: PAULO DORNELLES PICON.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2013.

1. *Helicobacter pylori*. 2. depressão. 3.
ansiedade. I. DORNELLES PICON, PAULO, orient. II.
Título.

Dedicatória

Dedico esta monografia à minha família, pelo amor e vida, à minha namorada pela presença e apoio constantes e aos professores pela contribuição na minha formação, caráter e conhecimento

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo Dornelles Picon, que aceitou de prontidão ser meu orientador no mestrado e o fez com louvor.

Aos professores Dr. Luiz Edmundo Mazzoleni, Dr. Carlos Fernando de Magalhães Francesconi e Dr. Guilherme Becker Sander que estiveram presentes quando precisei e contribuíram muito na elaboração da dissertação.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, pela oportunidade de ensino e qualificação profissional.

À minha família, principalmente meu pai Vilmar, mãe Beatriz e irmão Mateus, que mesmo longe, sempre me incentivaram e apoiaram.

À minha namorada, Fabiane, pela compreensão, apoio e amor.

Ao secretário de Serviço de Gastroenterologia, Fernando Augusto Soares e aos meus colegas, Huander Felipe Andreolla e Laura Renata De Bona, por tudo que fizeram e ajudaram.

A todos os profissionais o grupo HEROES que auxiliaram no estudo.

Aos funcionários do Centro de Pesquisa Clínica, Centro Cirúrgico Ambulatorial e Serviço de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Aos pacientes e voluntários, pela boa vontade e disposição e participar do estudo.

A todos os demais que, de alguma maneira, contribuíram para a elaboração deste trabalho.

A todos vocês, muito obrigado!

“Quem abre uma escola, fecha uma prisão.” – Victor Hugo (1802-1885).

Resumo

Background – A associação da infecção pela bactéria *Helicobacter pylori* com algumas doenças gástricas, como por exemplo, a úlcera gástrica e o câncer gástrico, é bem definida. No entanto, a associação da bactéria com outras doenças, especialmente extragástricas não está estabelecida. **Métodos** – Foi realizada avaliação da ansiedade e depressão e pesquisa do *Helicobacter pylori* com endoscopia em participantes de um estudo que avaliou os efeitos da erradicação do *Helicobacter pylori* sobre a dispepsia funcional. Pacientes com infecção por *Helicobacter pylori* dispepsia funcional foram randomizados para receber omeprazol, amoxicilina e claritromicina (grupo antibiótico) ou omeprazol mais placebo (grupo controle) por 10 dias. Os pacientes foram avaliados na *baseline* e 12 meses após. O principal desfecho do estudo foi avaliar a mudança no *status* de ansiedade e depressão após 12 meses nos dois grupos. **Resultados** – Foram incluídos 234 pacientes, 115 no grupo antibiótico e 119 no grupo controle. As informações do *Hospital Anxiety and Depression Scale* e pesquisa da bactéria foram obtidas de 213 pacientes (91,03%) na visita de 12 meses. Com respeito à avaliação da ansiedade após 12 meses os resultados foram: no grupo antibiótico 66,3%(69/104) não modificaram o *status* da ansiedade, 13,5% (14/104) que não apresentavam passaram a apresentar ansiedade, 20,2%(21/104) que apresentavam ansiedade passaram a não apresentar; no grupo controle 70,6% (77/109), 7,3% (8/109) e 22,0% (24/109) respectivamente. Resultando em um valor de P de 0,340. Quanto a depressão após 12 meses os resultados foram: no grupo antibiótico 71,2%(74/104) não modificaram o *status* da depressão, 18,3% (19/104) que não apresentavam passaram a apresentar depressão, 10,6%(11/104) que apresentavam depressão passaram a não apresentar; no grupo controle 69,7% (76/109), 10,1% (11/109) e 20,2% (22/109) respectivamente. Resultando em um valor de P de 0,057. **Conclusão** – Não foi observada relação estatística significativa entre o tratamento do *Helicobacter pylori* e a mudança de *status* de ansiedade e depressão nos sujeitos.

Abstract

Background – The association of infection due to *Helicobacter pylori* bacteria with some gastric diseases, such as gastric ulcer and gastric cancer, is well defined. However, the association of the bacterium with other diseases, especially extra gastric ones, is not. **Methods** – We evaluated anxiety and depression and the presence of *Helicobacter pylori* through endoscopy, in subjects who participated in a study assessing the effects of *Helicobacter pylori* eradication, in functional dyspepsia. Subjects with *Helicobacter pylori* infection, suffering functional dyspepsia, were randomized to receive omeprazol, amoxicillin and claritromicin (antibiotic group) or omeprazol plus placebos (control group) during 10 days. Subjects were evaluated at baseline and after 12 months. The main outcome of the study was to assess the anxiety and depression change of status, after 12 months, in both groups. **Results** – We included 234 subjects: 115 in the antibiotic group and 119 in the control group. We obtained HADS information and bacteria research from 213 subjects (91.03%) at the 12 months visit. Regarding the 12-month anxiety assessment the results were: 66.3% (69/104) did not modify the anxiety status, 13.5% (14/104) who did not present previous signs of anxiety began showing signs of anxiety and 20.2% (21/104) who presented anxiety, ceased to present the condition in the antibiotic group; in the control group the results was 70.6% (77/109), 7.3% (8/109) and 22.0% (24/109) respectively, resulting in a P value of 0,340. As for depression, after 12 months, the results were: 71.2% (74/104) did not modify the depression status, 18.3% (19/104) who did not present previous signs of anxiety began showing signs of depression and 10.6% (11/104) who presented depression, ceased to present the condition in the antibiotic group; in the control group the results was 69.7% (76/109), 10.1% (11/109) and 20.2% (22/109) respectively, resulting in a P value of 0,057. **Conclusion** – No significant statistical value was observed between the treatment for *Helicobacter pylori* and the changing status of anxiety and depression in the subjects.

Lista de tabela

Tabela 1: Sintomas diagnósticos e características da DF	15
Tabela 2: Prevalência de dispepsia no mundo	17
Tabela 3 – <i>H. pylori</i> : Epidemiologia	27
Tabela 4 – <i>H. pylori</i> : Diagnóstico	30
Tabela 5 – <i>H. pylori</i> : Erradicação, Consensos internacionais	31
Tabela 6 – <i>H. pylori</i> : Erradicação, Consenso nacional	32
Tabela 7 - <i>H. pylori</i> : Tratamento	32

Lista de figuras

Figura 1 – Fisiopatologia da DF	19
---------------------------------------	----

Lista de abreviaturas

AINEs – Anti-inflamatórios não esteróides

CCK – Colecistocinina

DF - dispepsia funcional

DRGE – Doença do refluxo gastroesofágico

GCCLO - Gastric *Campylobacter* like organism

H. pylori - *Helicobacter pylori*

HADS – Hospital Anxiety Depression Scale

IBPs – Inibidores da bomba de prótons

MALT – Tecido linfóide associado à mucosa

PADYQ – Porto Alegre Dyspeptic Symptoms Questionnaire

PCR – Reação em cadeia da polimerase

rRNA – Ácido ribonucléico ribossômico

Sumário

1	Introdução.....	13
2	Revisão da literatura.....	14
2.1	Dispepsia Funcional.....	14
2.1.1	Diagnóstico.....	14
2.1.1.1	Achados endoscópicos e histológicos.....	15
2.1.2	Epidemiologia.....	16
2.1.3	Fisiopatologia.....	18
2.1.4	Tratamento.....	19
2.1.5	Enfoque psicológico.....	20
2.2	Depressão e Ansiedade.....	21
2.2.1	Depressão.....	21
2.2.2	Ansiedade.....	24
2.3	Helicobacter pylori.....	25
2.3.1	Aspectos microbiológicos.....	25
2.3.2	Prevalência.....	26
2.3.3	Transmissão.....	27
2.3.4.1	Métodos invasivos.....	28
2.3.4.2	Métodos não-invasivos.....	29
2.3.5	Tratamento.....	30
2.3.6	História natural e doenças associadas.....	33
2.3.6.1	<i>H. pylori</i> e doenças extragástricas.....	34
2.4	Instrumentos de avaliação e diagnóstico.....	36
2.4.1	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)</i>	36
2.4.2	<i>The Porto Alegre Dyspeptic Symptoms Questionnaire (PADYQ)</i>	36
3	Justificativa.....	37

4	Objetivos.....	38
5	Referências.....	39
6	Artigo.....	48
7	Considerações finais	59
8	Anexos	60

1 Introdução

Em decorrência das mudanças, tanto no perfil epidemiológico quanto demográfico, as doenças crônicas e suas complicações tornaram-se predominantes.¹ Com isso, aumentaram os gastos e a demanda por medicamentos, que em muitas vezes implicam em anos de utilização dos serviços de saúde.¹ No Brasil, as doenças crônicas se tornaram a principal prioridade na área da saúde e são a principal fonte da carga de doença.²

A dispepsia e as desordens psiquiátricas estão entre as doenças crônicas que afetam tanto socialmente, quanto economicamente a população mundial.³⁻⁷ Em estudo publicado em 2011 com uma população de dispepticos em Porto Alegre – RS, observou-se que a doença tem grande impacto negativo na produtividade de trabalhadores.⁸

Pacientes com dor crônica apresentam frequentemente comorbidades psiquiátricas, 30% a 54% desses preenchem critérios de depressão.⁹ A associação entre depressão e doenças clínicas é muito frequente, levando a pior evolução tanto do quadro psiquiátrico como da doença clínica, com menor aderência às orientações terapêuticas, além de maior morbidade e mortalidade.⁹ Também, estudos mostram que uma menor qualidade de vida dos pacientes com problemas clínicos associados com problemas psiquiátricos quando comparados àqueles com apenas problemas clínicos.¹⁰

Desordens psiquiátricas, dentre elas ansiedade e depressão, têm sido associadas com a dispepsia funcional (DF),¹¹⁻¹⁵ no entanto, não foi ainda estabelecida uma relação causal.¹³ A possível associação entre *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) e doenças extragástricas têm sido referidas e relacionadas em uma longa lista de doenças desde neurológicas, cardiovasculares, dermatológicas até desordens mentais.¹⁶ Sendo que estudos mais específicos na área devem ser desenvolvidos.¹⁷

2 Revisão da literatura

2.1 Dispepsia Funcional

A DF é uma desordem gastrointestinal caracterizada por sintomas originados na região gastroduodenal na ausência de uma doença orgânica de base à qual possa ser atribuída a sua causa.¹⁸ Dor epigástrica ou desconforto são os sintomas cardinais de DF e estão presentes em quase todas as pessoas em algum momento da vida. Em muitos casos, esses sintomas são leves e não graves o suficiente para constituir uma doença, mas em algumas pessoas, a dor epigástrica / desconforto torna-se crônica.¹⁹ Embora não esteja associada com aumento de mortalidade, ela pode ser crônica e responsável por piora na qualidade de vida dos pacientes acometidos, além de gerar gastos econômicos substanciais, tal como perda da produtividade.^{8,18,20-22}

2.1.1 Diagnóstico

O diagnóstico da DF é inicialmente clínico e depende da exclusão de causas orgânicas que possam explicar a sintomatologia referida pelos pacientes.²³ O exame mais importantes é a endoscopia digestiva alta, que deve revelar resultado normal ou apresentar alterações mínimas que não são capazes de explicar a sintomatologia e visa afastar causas orgânicas, como úlceras, tumores etc.²³

Segundo Consenso de Roma²⁴, a DF é considerada um distúrbio multifatorial estando envolvidas alterações motoras e sensoriais. É caracterizada por associação de um ou mais dos seguintes sintomas: plenitude pós-prandial, saciedade precoce, dor epigástrica e queimação epigástrica com a ausência de doenças estruturais (inclusive através de endoscopia digestiva alta) que possa explicar os sintomas. Os

critérios deverão estar presentes nos últimos três meses, sendo que os sintomas tenham iniciado há pelo menos seis meses antes do diagnóstico e pode ser subdividida em dois tipos de acordo com sintomatologia: tipo desconforto pós-prandial e tipo dor epigástrica.²⁴

Tabela 1: Sintomas diagnósticos e características da DF.

Síndrome do desconforto pós-prandial	Plenitude pós-prandial desconfortável: Ocorre após refeições de volume normal, pelo menos várias vezes por semana. Saciedade precoce: Impede a ingestão de uma refeição regular, pelo menos várias vezes por semana.
Critérios diagnósticos de suporte	- Poderá haver sensação de estufamento epigástrico, náuseas ou eructações excessivas após as refeições; - Poderá coexistir com a síndrome da dor epigástrica.
Síndrome da dor epigástrica	- Dor ou queimação localizada no epigástrico com moderada intensidade, pelo menos uma vez por semana; - Deve ser intermitente; - Não deve ser uma dor generalizada nem sentida em outras regiões do abdômen ou do tórax; - Não deve ser aliviada pelas evacuações ou por eliminação de flatos; - Não preencher os critérios para doenças da vesícula biliar ou do esfíncter de Oddi.
Critérios diagnósticos de suporte	- A dor pode ter característica de queimação, mas sem irradiação retroesternal; - A dor é geralmente induzida ou aliviada por ingestão de alimento, mas pode ocorrer também em jejum; - Poderá coexistir com a síndrome do desconforto pós-prandial.

Adaptado de Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2006 Apr;130(5):1466-79.

2.1.1.1 Achados endoscópicos e histológicos

Gastrite crônica histológica é comum em indivíduos assintomáticos e não está comprovada a associação entre gastrite crônica e queixas abdominais altas²⁵. O enantema, identificado endoscopicamente (gastrite endoscópica enantematosa / exsudativa, segundo a Classificação Endoscópica de Sydney²⁶), correlaciona-se pobremente com sintomas e com anormalidades histológicas (Jonsson, Gotthard et

al. 1989).²⁷ Dessa maneira, gastrites endoscópicas e histológicas são aceitas no diagnóstico de DF.²⁸

Por sua vez, erosões antrais também podem ser observadas em indivíduos normais e podem representar alterações secundárias a fatores agressores da mucosa gástrica, como os anti-inflamatórios não esteróides (AINES), ou, ainda, representar uma entidade distinta.²⁹ Em relação a esses achados, alguns autores consideram que tais alterações deveriam excluir o diagnóstico de DF, embora alguns estudos tenham incluído erosões gástricas em pacientes dispépticos sem causalidade orgânica.³⁰

Em se tratando do potencial dano causado ao epitélio gástrico quando da ingestão de alguns medicamentos, Soylu e colaboradores demonstraram que o dano histopatológico é mais severo entre pacientes usuários de AINES quando comparados a usuários de altas doses de acetaminofen, contudo, endoscopicamente, não foi relatada nenhuma diferença entre os grupos.³¹

2.1.2 Epidemiologia

A prevalência de DF passou a ser bastante estudada nos últimos anos. Dados americanos apontam que cerca de 25% da população descreve dor epigástrica crônica ou recidivante no andar superior do abdômen, sendo a DF o diagnóstico mais prevalente encontrado.³² A incidência parece girar em torno de 1% ao ano.³³⁻³⁵

Um estudo de meta-análise publicado em 2009³⁶ mostra que 20 – 60% da população sofre de dispepsia (tabela 2). Outro estudo³⁷, que globalmente avaliou a prevalência de dispepsia não investigada, demonstrou variação entre 7% - 45%, de acordo com a definição utilizada e com a região geográfica, enquanto que a DF tem mostrado frequências oscilando entre 11% - 29,2%.

Em estudos no Brasil, encontramos um que entrevistou aleatoriamente, via telefone, 1510 pessoas, de 16 a 65 anos, e demonstrou prevalência de 48% de

dispepsia não investigada nesta população.³⁸ Já um estudo em uma cidade gaúcha, a prevalência da dispepsia foi de 44%.³⁹

Tabela 2: Prevalência de dispepsia no mundo.

	Número de estudos	Número de sujeitos	Prevalência da dispepsia (%)	Intervalo de confiança (95%)
América do Norte	11	25876	30	18%-44%
Norte da Europa	33	79808	29	25%-33%
Sul da Europa	7	6518	37	27%-48%
Sul da Ásia	2	2746	49	15%-84%
Sudeste da Ásia	6	3877	27	10%-48%
América do Sul	3	1702	29	13%-50%
Austrália e ilhas em torno	5	11499	25	14%-38%
Oriente Médio (Jordânia)	1	2254	60	58%-62%
África (Nigéria)	1	1151	45	42%-48%
Mundo	63	135431	31	28%-35%

Adaptado de Marwaha A FAC, Lim A, Moyyaedi P. The worldwide prevalence of dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2009;136(Suppl 1).

Quanto a utilização de recursos em saúde, em uma pesquisa em países da Europa e América do Norte, 20% da população que sofre de sintomas dispépticos havia consultado algum tipo de atendimento médico (primário ou especializado), mais de 50% faziam uso de medicação para o problema e 30% perderam dias de trabalho ou escola devido aos sintomas.⁴⁰ Em outro estudo mais recente,⁸ Sander e colaboradores mostraram uma importante influência dos sintomas dispépticos na produtividade de trabalho. Neste estudo foram avaliados 850 indivíduos, 45,5% destes, economicamente ativos. Um dos achados relevantes deste estudo deve-se à constatação da perda de produtividade no trabalho tanto no grupo de pacientes dispépticos funcionais quanto nos pacientes que, após avaliação endoscópica, apresentaram alguma causa orgânica que pudesse justificar o quadro de dispepsia. Outros estudos também encontraram valores similares aos citados, incluindo o fato

das pessoas com dispepsia terem significativa redução na qualidade de vida quando comparados com a população em geral.^{5,41}

2.1.3 Fisiopatologia

A fisiopatologia da DF não está definitivamente estabelecida.²³ As pesquisas se baseiam nos seguintes fatores envolvidos (Figura 1):

a. Função motora gástrica - Anormalidades na função motora gástrica podem levar a retardo no esvaziamento deste órgão, o que pode explicar sintomas de dismotilidade.²³ Esta alteração parece ser encontrada em cerca 30% a 80% dos pacientes estudados.^{42,43} Hipomotilidade antral foi achada em número similar de pacientes, embora com pouca correlação com a sintomatologia.²³ Acomodação gástrica alterada foi caracterizada em cerca de 40% dos casos.⁴⁴

b. Sensibilidade visceral - Sensibilidade visceral aumentada se refere a um limite baixo para indução da dor.²³ A hipersensibilidade visceral é um fenômeno complexo com sensibilização dos nervos periféricos aferentes que ativam mecanismos centrais e/ou periféricos os quais, por sua vez, geram respostas exacerbadas a tais estímulos.²³ Tal fenômeno tem sido, cada vez mais, associado às alterações funcionais, particularmente a DF.⁴⁵

c. *H. pylori* - O assunto é controverso, o *H. pylori* poderia participar promovendo gastrite crônica, causando disfunção da musculatura lisa do estômago e, deste modo, promover alterações da motilidade e tornar o órgão mais sensível a estímulos álgicos e distensão gástrica.²³ Cada vez mais estudos vêm demonstrando a participação da bactéria na DF.^{22,46}

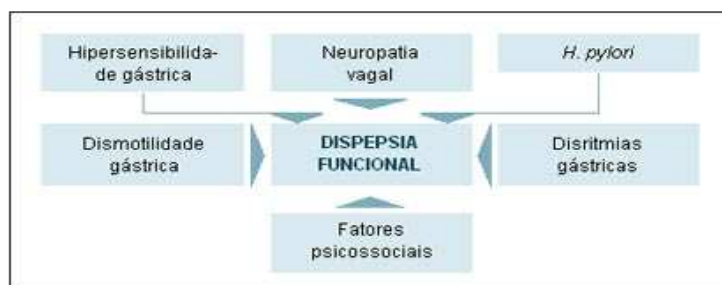
d. Atividade gástrica mioelétrica - Disritmias gástricas podem originar-se no antro ou corpo.²³ Tais alterações poderiam ser responsáveis por sintomas tipo dismotilidade, mas a exata prevalência neste grupo de pacientes e a falta de

correlação sintoma – alteração motora levanta dúvidas quanto à importância destas alterações.⁴⁷

e. Alterações hormonais - Vários hormônios têm sido estudados tentando-se estabelecer alguma relação entre suas alterações e a DF.²³ Entre os provavelmente implicados podemos citar: motilina, gastrina, CCK, prolactina, opiáceos endógenos e outros.²³ Até o momento, contudo, anormalidades hormonais não parecem ter importância na fisiopatologia da DF.⁴⁸

f. Fatores psicossociais - Nenhuma personalidade específica foi comprovadamente relacionada à DF, embora ansiedade, neuroticismo e depressão possam estar aumentados nestes pacientes, quando comparados a doentes saudáveis.^{49,50} Provavelmente a DF é resultado de interação complexa de fatores psicossociais e fisiológicos.^{48,51,52}

Figura 1 – Fisiopatologia da DF



Barbuti RC. Dispepsia Funcional. Revista Brasileira de Medicina. 2009 jan/fev 2009;66:6.

2.1.4 Tratamento

Antes de escolher uma forma de tratamento, é indispensável o aconselhamento do paciente e a identificação e suspensão, quando possível, de medicamentos de uso habitual que possam ser responsáveis pelos sintomas dispépticos (anti-inflamatórios, antagonista do cálcio, nitratos, teofilina, bifosfonatos, corticoesteróide).⁵³ O aconselhamento inclui alimentação saudável, redução de peso e suspensão de tabagismo para todos pacientes.⁵⁴ Orientar o paciente para evitar

outros hábitos (uso de álcool, café, chocolate ou outros) que ele mesmo atribui fator precipitante da dispepsia pode promover resultados positivos.⁵⁴ Além disso, é também importante informar e esclarecer o paciente quanto à grande probabilidade da origem benigna dos sintomas dispépticos na ausência de sinais de alarme e/ou de idade inferior a 55 anos.⁵³

Atualmente, a melhor abordagem inicial em termos de efetividade de pacientes com dispepsia é realizar supressão ácida com o uso de Inibidores da Bomba de Prótons (IBPs).^{21,55} Quanto às diferentes formas de se obter supressão ácida, os IBPs se mostraram superiores aos antagonistas H₂.^{55,56} Os inibidores também têm efetividade superior aos antiácidos.^{55,56} Drogas pró-cinéticas apresentaram resultados similares às antissecretoras em uma das revisões sistemáticas referidas.⁵⁶ Assim, mais estudos são necessários para avaliar se há indicação do uso de pró-cinéticos em pacientes com DF.^{55,56}

Por fim, estudos recentes^{22,46} demonstram que a erradicação do *H. pylori* pode ser uma boa alternativa para o tratamento dos sintomas da DF. Sendo que especialistas já sugerem alterações nos *guidelines* para tratamento do *H. pylori* na DF.⁵⁷

2.1.5 Enfoque psicológico

Dotevall propôs que a DF seja um distúrbio psicossomático, com início multifatorial: fatores psicológicos, sociais e culturais que interagem com variáveis biológicas.⁵⁸ Em relação ao perfil do paciente dispéptico, não há um perfil específico, mas denominadores comuns.⁵⁹ Em primeiro lugar, mencionamos a alta comorbidade existe nesses pacientes com transtornos de ansiedade em qualquer uma de suas variáveis: transtorno de ansiedade generalizada, transtorno do pânico, fobias comuns, transtorno obsessivo compulsivo e pós-traumático que encontramos como fator precipitante dos sintomas.⁵⁹ Nós também encontramos alta comorbidade com transtornos de humor, ou depressão, e em todos esses casos, juntamente com as características de grande pessimismo e negativismo.⁵⁹

A associação entre DF e depressão tem sido avaliada nos últimos anos mediante diferentes métodos e instrumentos de pesquisa, uma revisão dos principais estudos sobre DF e sintomas psicológicos mostra que a prevalência de depressão ou de sintomas depressivos é alta nos dispépticos funcionais, indicando a existência de uma associação, mas de causa ainda controversa.^{49,60-64}

2.2 Depressão e Ansiedade

No contexto dos cuidados primários, os diagnósticos mais comuns relacionados aos transtornos psiquiátricos são a depressão, a ansiedade e perturbações pelo abuso de substâncias.⁶⁵ Estes problemas estão presentes isoladamente ou em conjunto com uma ou mais afecções físicas.⁶⁵ A ansiedade e as perturbações depressivas ocorrem muitas vezes em simultâneo, observa-se essa co-morbilidade em aproximadamente metade das pessoas com estas perturbações.⁶⁵

Dentre as doenças mentais, ansiedade e depressão são os dois mais comuns problemas vistos no contexto médico geral.⁶⁶ Estudos realizados nos Estados Unidos da América, demonstram que as consequências econômicas anuais da depressão foram estimadas em 83 bilhões de dólares anuais⁶ e na ansiedade de 42 bilhões de dólares.⁶⁷ No entanto, apenas uma minoria dos pacientes, 15% a 36% buscam atendimento primário a saúde.^{68,69}

2.2.1 Depressão

A depressão é uma condição relativamente comum, de curso crônico e recorrente.⁷⁰ É um transtorno mental frequente, caracterizado por sentimentos de tristeza, sentimentos de culpa, falta de autoestima, transtorno de sono e apetite, sensação de cansaço e falta de concentração.⁷¹ Está frequentemente associada

com incapacitação funcional e comprometimento da saúde física.⁷⁰ Os pacientes deprimidos apresentam limitação da sua atividade e bem-estar, tanto no trabalho/escola quanto no dia a dia, além de uma maior utilização de serviços de saúde.⁷⁰

Além do sofrimento emocional, a depressão aumenta a vulnerabilidade a doenças físicas, sendo um fator de risco para o câncer, aumenta a predisposição à incidência de doenças cardíacas, com mortalidade acentuada neste tipo de doenças, está associada a pior aceitação e adesão dos tratamentos, enfraquece a qualidade de vida e o funcionamento dos pacientes com doenças crônicas, assim como os leva a recorrer mais os serviços de saúde.⁷²

No entanto, a depressão segue sendo subdiagnosticada e subtratada.⁷⁰ Entre 30 e 60% dos casos de depressão não são detectados pelo médico clínico em cuidados primários.⁷⁰ Muitas vezes, os pacientes deprimidos também não recebem tratamentos suficientemente adequados e específicos.⁷⁰ A morbi-mortalidade associada à depressão pode ser, em boa parte, prevenida (em torno de 70%) com o tratamento correto.

A depressão foi estimada como a quarta causa específica nos anos 90 de incapacitação através de uma escala global para comparação de várias doenças.⁷⁰ A previsão para o ano 2020 é a de que será a segunda causa de incapacidade em países desenvolvidos e a primeira em países em desenvolvimento.⁷⁰ Quando comparada com as principais condições médicas crônicas, a depressão só tem equivalência em incapacitação às doenças isquêmicas cardíacas graves, causando mais prejuízo no *status* de saúde do que angina, artrite, asma e diabetes.⁷⁰

Os fatos epidemiológicos evidenciam que a depressão é tão comum que afeta 121 milhões de pessoas no mundo inteiro, sendo por isso, uma das principais causas de incapacidade.⁷² Mais de 150 milhões de pessoas no mundo já sofreram depressão em algum ponto da sua vida e perto de um milhão comete suicídio todos os anos, a grande maioria com avisos e sinais da sintomatologia depressiva.⁷² Para além disto, muitos dos episódios depressivos não têm remissão completa, e os seus

sintomas podem persistir durante anos, com uma taxa de recorrência estimada em 60% ou superior.⁷²

Nos países desenvolvidos com sistemas de saúde bem organizados, são entre 44% a 80% o número de sujeitos com perturbações mentais que não recebem tratamento.⁷² Nos países em desenvolvimento, este número é ainda mais inquietante e preocupante, situando-se perto dos 90%.⁷² Sabendo que as perturbações mentais geram custos significativos em tratamentos de longo prazo e perda de produtividade, é possível argumentar que estas perturbações contribuem significativamente para a pobreza individual, comunitária e social.⁷²

Também, segundo a Organização Mundial da Saúde,⁷³ em um artigo publicado em setembro de 2010 em seu *site*, cita que a depressão será a segunda causa de incidência de doenças em países de renda média e o terceiro maior em países de baixa renda até 2030. No Brasil, o Suplemento de Saúde da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios de 2008,⁷⁴ revela que a depressão é a quinta doença de maior ocorrência no Brasil, atingindo 4,1% das 59,9 milhões de pessoas que se declaram portadora de alguma doença crônica. E em estudo publicado na *Health in the Americas*, mostra que em Porto Alegre - RS, a prevalência entre a mulheres é de 14,5%.⁷⁵

Quanto ao tratamento existe uma evidência contundente na literatura de que os antidepressivos são eficazes no tratamento da depressão aguda de moderada a grave, quer melhorando os sintomas (resposta), quer eliminando-os (remissão completa).⁷⁰ O índice de resposta em amostras com intenção de tratamento (*intention-to-treat*) variam entre 50 a 65%, contra 25 a 30% mostrados por placebo em estudos clínicos randomizados.⁷⁰ Uma revisão sistemática de tratamento antidepressivo em transtorno depressivo associado com doença física mostrou taxas de resposta semelhantes.⁷⁰ Outra revisão de estudos de metanálise de pacientes deprimidos tratados em cuidados primários mostrou taxas de 50 a 60% de resposta, resultados semelhantes aos obtidos em amostras de pacientes psiquiátricos.⁷⁰ Os antidepressivos não mostraram vantagens em relação ao placebo em depressões leves, pois uma boa resposta é observada em ambos.⁷⁰

2.2.2 Ansiedade

Ansiedade é um sentimento vago e desagradável de medo, apreensão, caracterizado por tensão ou desconforto derivado de antecipação de perigo, de algo desconhecido ou estranho.^{76,77} O desenvolvimento emocional influi sobre as causas e a maneira como se manifestam os medos e as preocupações tanto normais quanto patológicos.⁷⁶

A ansiedade e o medo passam a ser reconhecidos como patológicos quando são exagerados, desproporcionais em relação ao estímulo, ou qualitativamente diversos do que se observa como norma naquela faixa etária e interferem com a qualidade de vida, o conforto emocional ou o desempenho diário do indivíduo.⁷⁶ Tais reações exageradas ao estímulo ansiogênico se desenvolvem, mais comumente, em indivíduos com uma predisposição neurobiológica herdada.⁷⁶

A maneira prática de se diferenciar ansiedade normal de ansiedade patológica é basicamente avaliar se a reação ansiosa é de curta duração, autolimitada e relacionada ao estímulo do momento ou não.⁷⁶ Os transtornos ansiosos são quadros clínicos em que esses sintomas são primários, ou seja, não são derivados de outras condições psiquiátricas (depressões, psicoses, transtornos do desenvolvimento, transtorno hiperativo, etc.).⁷⁶

Sintomas ansiosos (e não os transtornos propriamente) são frequentes em outros transtornos psiquiátricos.^{76,77} É uma ansiedade que se explica pelos sintomas do transtorno primário (exemplos: a ansiedade do início do surto esquizofrênico; o medo da separação dos pais numa criança com depressão maior) e não constitui um conjunto de sintomas que determina um transtorno ansioso típico (descritos a seguir).⁷⁶ Mas podem ocorrer casos em que vários transtornos estão presentes ao mesmo tempo e não se consegue identificar o que é primário e o que não é, sendo mais correto referir que esse paciente apresenta mais de um diagnóstico coexistente (comorbidade).⁷⁶

Os transtornos ansiosos são os quadros psiquiátricos mais comuns tanto em crianças quanto em adultos, com uma prevalência estimada durante o período de vida de 9% e 28% respectivamente^{76,77} e uma prevalência estimada em 12 meses

de 18,1% na população geral.⁷⁷ A distribuição entre os sexos é de modo geral equivalente, exceto fobias específicas, transtorno de estresse pós-traumático e transtorno de pânico com predominância do sexo feminino.⁷⁶

A causa dos transtornos ansiosos é muitas vezes desconhecida e provavelmente multifatorial, incluindo fatores hereditários e ambientais diversos.⁷⁶ Entre os indivíduos com esses transtornos, o peso relativo dos fatores causais pode variar.⁷⁶ De uma maneira geral, os transtornos ansiosos apresentam um curso crônico, embora flutuante ou episódico, se não tratados.⁷⁶

Na avaliação e no planejamento terapêutico desses transtornos, é fundamental obter uma história detalhada sobre o início dos sintomas, possíveis fatores desencadeantes (ex. crise conjugal, perda por morte ou separação, doença na família).⁷⁶ De modo geral, o tratamento é constituído por uma abordagem multimodal, que inclui orientação, terapia cognitivo-comportamental, psicoterapia dinâmica, uso de psicofármacos e intervenções familiares.⁷⁶

2.3 *Helicobacter pylori*

Isolada em 1982 pelos pesquisadores australianos Robin Warren e Barry Marshall, a bactéria *H. pylori* inaugurou um novo período na microbiologia gástrica.⁷⁸ Isolado inicialmente de biópsias gástricas de pacientes com úlcera péptica e gastrites crônicas, o patógeno foi originalmente denominado GCLO (*Gastric Campylobacter like organism*), posteriormente, recebeu as nomenclaturas de *Campylobacter pyloiridis*, *Campylobacter pyloricus*, *Campylobacter pylori* e, finalmente, em 1989, com o estudo do sequenciamento de seu rRNA, o organismo passou a ser conhecido como *H. pylori*.^{78,79}

2.3.1 Aspectos microbiológicos

O *H. pylori* ocorre em duas formas morfológicas: a) a forma replicativa é um organismo Gram negativo, de crescimento lento, microaerófilo, com mobilidade conferida por 4-6 flagelos, espiralado e com a característica de abundante produção de urease; b) a segunda morfologia apresenta-se cocóide, podendo ou não ser flagelada, e parece conter os componentes necessários para se replicar.^{78,79} Embora a forma cocóide seja um “esporo” em potencial, não existem evidências que essa seja a forma transmissível da bactéria e tampouco pode ser cultivada *in vitro*.⁸⁰ A 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.^{81,82}

2.3.2 Prevalência

A bactéria está presente em todo mundo e em todas as idades, estima-se, conservadoramente, que 50% da população mundial esteja infectada.⁸³ Juntamente com o *Streptococcus mutans* (causador das cáries dentárias) sejam, provavelmente, as mais comuns infecções dos seres humanos.⁸⁴

A prevalência do *H. pylori* depende da idade e do país de origem, variando de 30% a 90%.⁸² Em países em desenvolvimento a prevalência entre adultos pode ser maior que 80%, enquanto em países desenvolvidos é de 20 a 50%.⁸⁵ Em países em desenvolvimento a maioria das crianças é infectada antes dos dez anos e mais de 80% dos adultos são portadores da bactéria antes dos 50 anos.⁸³

O risco de adquirir a infecção está relacionado ao nível socioeconômico e condições de vida nas primeiras fases da vida, que é o período de maior probabilidade de contaminação.⁸⁶ Em países desenvolvidos existe maior prevalência nas faixas etárias acima de 45 anos, isso é explicado pela alta taxa de contaminação das crianças nascidas antes de 1950, quando estes países estavam em más condições econômicas.⁸²

No Brasil, 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.⁸⁷ Contudo, estima-se que 60 a 70% dos indivíduos estejam infectados pelo *H. pylori*.^{88,89} Em outro estudo realizado com indivíduos adultos brasileiros em São Paulo, as taxas de prevalência estão situadas em torno de 60-65%, sendo observada uma relação de frequência do patógeno com fatores como idade e nível socioeconômico, como previamente mencionado.⁹⁰ Já, no Rio Grande do Sul um estudo encontrou prevalência de 72% de infecção pelo *H. pylori* em pacientes dispépticos funcionais.⁹¹

2.3.3 Transmissão

Embora esteja definido que o principal reservatório do *H. pylori* seja o estômago de seres humanos, as rotas de transmissão permanecem mal definidas.⁹² A transmissão se dá principalmente de pessoa a pessoa, através de exposição fecal/oral, gastro/oral ou oral/oral⁹³ (Tabela 3) e na maioria dos casos nos primeiros anos de vida.⁸² A incapacidade do *H. pylori* de sobreviver em temperaturas ambientais por mais do que três dias favorece a hipótese que a transmissão ocorra mais de pessoa a pessoa, do que por reservatórios ambientais.⁹⁴

Uma das possibilidades de transmissão seria a via fecal/oral, via água contaminada em países em desenvolvimento, no entanto, cultura do *H. pylori* nas fezes tem sido difícil, e a simples determinação da bactéria nas fezes, através do PCR, não garante que a bactéria seja viável.^{95,96} Uma segunda forma de contaminação seria oral/oral, o *H. pylori* tem sido encontrado na cavidade oral, saliva e placa dentária, mas essa não parece ser uma forma importante de transmissão.⁹⁷ Por fim a via gastro/oral, através do suco gástrico, regurgitação e vômito são fontes potenciais de contaminação.⁹⁸

Tabela 3 – *H. pylori*: Epidemiologia

<i>H. pylori</i> : Epidemiologia
É a mais comum infecção bacteriana dos seres humanos (50%)

Potenciais vias de transmissão:

- Fecal/oral
- Oral/oral
- Gastro/oral

Importância da transmissão pessoa/pessoa

Período de maior risco de aquisição é na infância

Mazzoleni L E. Tratamento e retratamento do *Helicobacter pylori*. Revista Brasileira de Medicina. 2010;67(5):12.

2.3.4 Diagnóstico da infecção por *H. pylori*

Os testes diagnósticos para o *H. pylori* podem ser invasivos ou não invasivos (Tabela 4) em razão da utilização ou não de procedimento endoscópico, respectivamente.⁹⁹ Os aspectos endoscópicos da mucosa gástrica não são suficientes para determinar a presença do mesmo, a pesquisa da bactéria é onerosa e somente deverá ser realizada quando houver indicação para o procedimento.¹⁰⁰

2.3.4.1 Métodos invasivos

O teste considerado padrão-ouro para o diagnóstico do *H. pylori* é o exame histológico de biópsias gástricas, por apresentar a melhor especificidade e sensibilidade.^{30,100} As colorações com melhor desempenho para avaliar o processo inflamatório e identificar a bactéria são as técnicas de Genta e Giemsa.¹⁰¹

O exame histológico revisado por patologista especializado tem demonstrado sensibilidade de 98,8% e especificidade de 100%.¹⁰² A análise do corpo gástrico é importante após o tratamento, especialmente se estiverem sendo utilizados fármacos IBPs, situações em que ocorre a migração do microrganismo do antro para o corpo gástrico e o número de bactérias pode ser pequeno.^{102,103}

Outra técnica com biópsia gástrica é o teste rápido da urease, que consiste na adição de fragmentos de mucosa gástrica em frasco com ureia e corante sensível ao pH, se a biópsia gástrica estiver infectada por *H. pylori*, a urease produzida pela bactéria irá transformar ureia em amônia, com alcalinização do meio e consequente

modificação da cor do indicador.¹⁰⁴ Embora seja um método dependente da carga bacteriana, o teste apresenta especificidade e sensibilidade de aproximadamente 90%, sendo uma excelente alternativa, especialmente em razão do baixo custo.^{104,105}

A 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 *H. pylori*.⁹² Outra vantagem deste método é o isolamento da cepa, favorecendo a aplicação de técnicas moleculares para fins de caracterização da mesma.⁹²

2.3.4.2 Métodos não-invasivos

Testes sorológicos pesquisam anticorpos contra o *H. pylori* e são relativamente sensíveis e específicos, podendo ser aplicados em consultórios (adaptados para sangue total).⁹⁹ 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.^{106,107}

Testes respiratórios com ureia marcada com Carbono 13 ou 14 são muito utilizados.^{92,106,108} Quando um indivíduo infectado pelo *H. pylori* ingere isótopo (carbono 13 ou 14) ligado à ureia, essa é catalisada pela urease bacteriana, assim, formando amônia que, ao ser metabolizada, produz dióxido de carbono, o qual é liberado na circulação e detectado no ar exalado.⁹² Este teste apresenta bons resultados, embora falsos negativos possam ocorrer quando houver uma pequena quantidade de bactérias no estômago¹⁰⁸, indicando-se então este teste para identificação inicial do *H. pylori* e controle de erradicação.¹⁰⁶

Um estudo multicêntrico utilizando o teste respiratório com ureia marcada apresentou bons resultados, ou seja, 0,1% dos resultados foram inconclusivos e o tempo médio para execução do exame foi entre 10-13 minutos.¹⁰⁹ Apesar de ser rápido e de fácil realização, este método ainda requer alto investimento financeiro e

os estudos de análise econômica não são consistentes suficientemente para justificar sua implementação na prática diária.¹¹⁰

O desenvolvimento de um teste, que detecta antígenos fecais do *H. pylori*, demonstra boa sensibilidade e especificidade, além de ser não invasivo e simples.^{106,111,112} Esta metodologia igualmente tem se mostrado útil para o diagnóstico de *H. pylori* em pacientes pediátricos¹¹³ e se apresentado custo-efetiva.¹¹⁴

Tabela 4 – *H. pylori*: Diagnóstico

<i>H. pylori</i>: Diagnóstico
Testes não invasivos
- Sorologia
- Teste respiratório
- Pesquisa do antígeno fecal
Testes invasivos (com endoscopia)
- Teste da urease
- Histologia
- Cultura

Mazzoleni L E. Tratamento e retratamento do Helicobacter pylori. Revista Brasileira de Medicina. 2010;67(5):12.

2.3.5 Tratamento

As indicações para a erradicação do *H. pylori* são polêmicas e, até o presente momento, nenhum consenso médico tem recomendado tratamento indiscriminado para todos os infectados.⁸² A maioria dos portadores da infecção é assintomática e não irá desenvolver complicações da infecção.⁸² Os consensos da Europa, Estados Unidos e Brasil (Tabela 5 e 6) são concordantes quanto a “forte” ou “definida” indicação da erradicação da bactéria em pacientes com úlceras pépticas gástricas ou duodenais (ativas, cicatrizadas ou complicadas) e nos linfomas gástricos tipo MALT de baixo grau, restritos a mucosa ou submucosa e quando localizados apenas no estômago.^{105,115,116}

Nas demais indicações existem algumas divergências entre os consensos.⁸² Para os europeus (Consenso de Maastricht III)¹¹⁶, a indicação da erradicação seria inquestionável em pacientes com dispepsia não investigada e na DF. Na dispepsia não investigada esse consenso sugere que os pacientes abaixo de 45 anos de idade

(embora a idade “de corte” possa variar em diferentes populações), sem sinais de alarme, têm indicação de utilizar a estratégia “testar e tratar” (“test-and-treat”), na qual são realizados testes não invasivos para avaliar o *H. pylori* que, quando positivo, deverá ser erradicado. O Maastricht III também considera uma indicação definida a erradicação do *H. pylori* na DF, porque ela proporcionaria um benefício modesto, mas significativo, na melhora dos sintomas. Consideram que a erradicação poderia levar a melhora sintomática de longo prazo em alguns pacientes, além de reduzir as chances de desenvolvimento de câncer gástrico ou úlceras pépticas. Esse consenso também considerou como forte indicação para a erradicação pacientes que irão iniciar tratamentos de longo prazo com AINEs. O Maastricht III considera “aceitáveis” as indicações de erradicação no caso de situações de risco para o câncer gástrico, como gastrites atróficas, após ressecções de câncer gástrico, familiares de primeiro grau de portadores dessa neoplasia e pacientes que deverão utilizar por longo tempo IBPs, o que poderia aumentar as chances de causar atrofia gástrica quando o paciente fosse portador do *H. pylori*. E, o Consenso Europeu também acha aceitável tratar quando o paciente expressa forte desejo de erradicar a bactéria.

Por outro lado, os *Guidelines do American College of Gastroenterology*¹⁰⁵, consideram controversa a indicação da erradicação na DF, embora ponderando que um subgrupo de dispépticos funcionais possa ser beneficiado com a erradicação. O Consenso Americano aceita a erradicação na dispepsia não investigada, tendo como “ponto de corte” para “testar e tratar” a idade de 55 anos. Também aceita a erradicação em indivíduos com risco de câncer gástrico e em pacientes com anemia por deficiência de ferro.

O II Consenso Brasileiro sobre *H. pylori*¹¹⁵, não obteve consenso quanto a indicação da erradicação na DF. Além das indicações bem definidas de erradicar a bactéria, como as úlceras e o linfoma MALT, o Consenso Brasileiro sugere a erradicação em casos de risco para câncer gástrico (pós-ressecção de neoplasia gástrica e em caso de gastrites severas) e também indica a eliminação da bactéria em pacientes com risco de desenvolverem úlceras, que irão iniciar o uso de AINEs.

Tabela 5 – *H. pylori*: Erradicação, Consensos internacionais

Quem Deve Erradicar o <i>H. pylori</i> “Guidelines” do American College of Gastroenterology	Quem deve Erradicar o <i>H. pylori</i> The Maastricht III Consensus
Indicações “Definidas” - Úlcera péptica (ativa, cicatrizada, complicada) - Malt de baixo grau - Dispepsia não investigada (“test and treat”) - Pós ressecção de câncer gástrico precoce	Forte indicação para tratar: - Úlcera péptica (ativa, cicatrizada, complicada) - Linfomas tipo MALT de baixo grau - DF - Dispepsia não investigada (“test and treat”) - Quem vai iniciar uso de AINEs por longo tempo
Indicações “Discutíveis” - DF - Atrofia e metaplasia gástrica - Parentes primeiro grau de câncer gástrico - Anemia ferropriva sem outra causa definida	Indicações aceitáveis: - Após ressecção de adenocarcinoma gástrico - Gastrite atrófica - Parentes primeiro grau de Câncer gástrico - Tratamento de longo prazo com IBPs - Forte desejo de ser tratado

Mazzoleni L E. Tratamento e retratamento do Helicobacter pylori. Revista Brasileira de Medicina. 2010;67(5):12.

Tabela 6 – *H. pylori*: Erradicação, Consenso nacional

Quem deve Erradicar o <i>H. pylori</i> II Consenso Brasileiro sobre <i>H. pylori</i> - 2004
Indicações - Úlcera gastroduodenal ativa/cicatrizada - Linfoma MALT de baixo grau - Pós cirurgia/ressecção endoscópica de Ca gástrico - Gastrite histológica intensa
Outras situações - Pacientes de risco para UP antes do uso de AAS/AINES - Pacientes de risco para Ca gástrico

Mazzoleni L E. Tratamento e retratamento do Helicobacter pylori. Revista Brasileira de Medicina. 2010;67(5):12.

A erradicação da infecção não é fácil e requer combinações de antibióticos (amoxicilina, claritromicina, tetraciclina, azitromicina ou metronidazol) com agentes não antibióticos (compostos de bismuto, IBPs, bloqueadores H2 ou citrato de bismuto-ranitidine),⁸² (Tabela 7) agentes usados isoladamente não são efetivos.⁸² Os IBPs parecem ter algum efeito sobre o *H. pylori* e hipocloridria é deletéria para a bactéria.⁸² Estudos têm demonstrado equivalência dos IBPs quando utilizados nas suas doses convencionais (omeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, pantoprazol 40mg, rabeprazol 20 mg ou exomeprazol 40 mg) nos tratamentos anti-*H. pylori*.¹¹⁷

Tabela 7 - *H. pylori*: Tratamento

<i>H. pylori</i> - Tratamento de primeira linha	
Esquema Tríplice	
- IBP:	doses usuais
- Amoxicilina:	1000 mg
- Claritromicina:	500 mg

Todos juntos, em jejum, duas vezes ao dia, por **7 a 10 dias**

Mazzoleni L E. Tratamento e retratamento do Helicobacter pylori. Revista Brasileira de Medicina. 2010;67(5):12.

2.3.6 História natural e doenças associadas

A evolução clínica da infecção é muito variável e depende da interação de fatores do hospedeiro e da bactéria. A infecção pelo *H. pylori* está associada a várias doenças gastroduodenais⁸², constituindo-se em um fator importante, senão preponderante, na etiopatogênese de afecções como gastrites e úlceras pépticas gastroduodenais.

Infecção aguda pelo *H. pylori* raramente é diagnosticada e costuma provocar hipocloridria.⁸² Infecção crônica (gastrite crônica) ocorre virtualmente em todos os indivíduos infectados, pois somente em raros casos existe a eliminação espontânea da bactéria, mas aproximadamente 80% a 90% nunca irão apresentar sintomas.⁸² Evolução para metaplasia intestinal pode ocorrer na infecção pelo *H. pylori*, que pode progredir até a displasia, uma alteração de alto risco para o desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico.¹¹⁸ Adenocarcinoma gástrico é a segunda mais comum causa de morte por câncer no mundo¹¹⁹ e tem sido associado ao *H. pylori*.¹¹⁸ A infecção também está associada ao linfoma gástrico tipo MALT, sendo que quase todos os portadores deste linfoma apresentam a bactéria no estômago.¹²⁰⁻¹²²

Provavelmente a mais importante associação do *H. pylori* é com a doença ulcerosa gástrica e duodenal.¹²³ 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.¹²⁴

Alguns estudos têm sugerido que a infecção pelo *H. pylori* possa proteger contra a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)¹²⁵, mas outros estudos não têm demonstrado que a erradicação da bactéria tenha efeitos deletérios sobre a DRGE.¹²⁶ Existem dúvidas se a utilização de IBPs por longos períodos de tempo, como em pacientes com DRGE, poderia agravar a gastrite do corpo gástrico, causando atrofia e predispondo ao aparecimento de câncer gástrico.⁸²

Tem sido amplamente questionado o papel do *H. pylori* na etiopatogenia da DF, definida pela presença de queixas dispépticas em indivíduos sem alterações anatômicas ou bioquímicas, que claramente possam explicar os sintomas.⁸² Alguns

estudos têm demonstrado aumento na prevalência da infecção nessa condição^{22,46,127}, embora outros não tenham demonstrado essa associação.¹²⁸

2.3.6.1 *H. pylori* e doenças extragástricas

Muitos artigos vêm dando destaque a outras condições extragástricas potencialmente associadas com o *H. pylori* têm sido cogitadas, tais como, desordens neurológicas, doenças de pele, cardiovasculares, alérgicas, hematológicas, dentre outras.^{17,129,130} As associações mais convincentes são com a anemia por carência de ferro e com a púrpura trombocitopênica idiopática.⁸²

Entre as mais estudadas está a doença isquêmica do coração.^{131,132} Um recente estudo demonstra alta prevalência de *anti-Chlamydia pneumoniae* e anti-*H.pylori* em pacientes com doença arterial coronariana comparado com grupo controle.¹³³ Outro relata que a erradicação do *H. pylori* reduz significativamente a obstrução do lúmen das artérias coronárias, além de que, corrobora a hipótese de uma forte relação entre cepas CagA positivas e doença cardiovascular.¹³⁴ Park (2011) também demonstrou relação nesse tipo de população.¹³⁵

Estudos citam também, uma possível associação entre *H. pylori* e doenças imunológicas.¹²⁹ Um relato de caso mostrou a remissão da doença alopecia areata pós erradicação do *H. pylori* em um homem com 43 anos com história de 8 meses de doença.¹³⁶ Outra área importante, asma alérgica, também tem sido associada à infecção pela bactéria.¹³⁷

Sabe-se que é conhecido que a infecção pelo *H. pylori* está associada em questões nutricionais, incluindo absorção e metabolismo do ferro.¹³⁸ Em estudo com adolescentes chinesas é relatado uma significante relação entre *H. pylori* e anemia por deficiência de ferro.¹³⁹ Outro estudo com gestantes demonstrou que a administração de ferro em pacientes com *H. pylori* é menos eficaz nos que não possuem a bactéria.¹⁴⁰ Esta é uma evidência tão forte que a Sociedade Britânica de Gastroenterologia orienta em seus guidelines a erradicação da bactéria nessa

população.¹³⁹ Outra doença hematológica que vem demonstrando fortes evidências na relação como o *H. pylori* é a púrpura trombocitopênica idiopática.^{130,141} Em um estudo com 8 anos de seguimento, mostrou-se claramente aumento do número de plaquetas em doentes portadores da púrpura trombocitopênica idiopática.¹⁴² Resultados similares também foram verificados em crianças.¹⁴³

Estuda-se também, a influência do *H. pylori* nas doenças neurológicas tais como Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson e epilepsia.¹⁴⁴⁻¹⁴⁷ Deretzi *et al.* vem demonstrando ligação entre desordens neurodegenerativas e neuroinflamações que podem ser potencialmente inicializadas periféricamente através do rompimento da barreira hematoencefálica.¹⁴⁸ De acordo com os autores, agentes patogênicos, incluindo o *H. pylori*, podem aceder ao Sistema Nervoso Central através do sangue, vias nasais e do sistema gastrointestinal. Neste cenário, o *H. pylori* seria capaz de induzir resposta humoral e imuno-celular que, reagem de forma cruzada com componentes do Sistema Nervoso Central e possivelmente, causando danos no tecido neural. Outra hipótese levantada por autores é que o *H. pylori* afetaria de forma indireta no tecido neural através da barreira hematoencefálica, mas desta vez com a liberação de numerosas citocinas (IL-1beta, IL-6, TNF-alfa).^{147,149}

Apesar do crescente interesse e aumento número de publicações na área que relaciona o *H. pylori* com manifestações extragástricas, poucas pesquisas estudaram a relação da bactéria com a ansiedade e depressão. Cader *et al.* publicou em estudo transversal que os pacientes *H. pylori* positivos são mais ansiosos (32/45) que os negativos (15/43), valor de $P=0,0024$ e quanto aos sintomas depressivos não houve diferença (6/45 *H. pylori* positivo e 5/43 *H. pylori* negativo). Participaram deste estudo pacientes com sintomas dispépticos, sendo 45 pacientes com infecção e 43 sem infecção, sem seleção endoscópica no estudo.¹⁵⁰

Outro estudo transversal,¹⁵¹ com 1641 pacientes avaliados para sintomas gastrointestinais e ansiedade e depressão, também apresentou resultados condizentes com o estudo de Cader. Este estudo mostrou que a infecção por *H. pylori* está relacionada ao estado de ansiedade e traços de ansiedade ($P=0.01$ e $P<0.001$ respectivamente). O estudo avaliou uma população muito heterogênea, com diversas doenças gastrointestinais (gastrite, doenças inflamatórias intestinais,

síndrome do intestino irritável, doença celíaca, doença do refluxo, esteatose hepática, etc), mas todas avaliadas em um mesmo grupo, sem qualquer tipo de controle entre as doenças.

2.4 Instrumentos de avaliação e diagnóstico

2.4.1 *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)*

A escala utilizada para mensurar a depressão foi o questionário *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)*, que avalia ansiedade e depressão sem recorrer a itens contendo sintomas vegetativos.¹⁵² O questionário HADS possui 14 itens, dos quais sete são voltados para a avaliação da ansiedade (HADS-A) e sete para a depressão (HADS-D). Cada um dos seus itens pode ser pontuado de zero a três, compondo uma pontuação máxima de 21 pontos para cada escala. Para a avaliação da presença e intensidade da ansiedade e da depressão serão obtidas as respostas aos itens da HADS, adotando-se como pontos de cortes os recomendados por Zigmond e Snaithe para ambas as sub-escalas: HADS-ansiedade/depressão: 0 a 7 dentro da normalidade, 8-10 traços de anormalidade, 11-21 forte evidência de transtornos.^{153,154}

2.4.2 *The Porto Alegre Dyspeptic Symptoms Questionnaire (PADYQ)*

O PADYQ é um questionário para investigação dos sintomas DF baseado nos critérios de ROMA I, resultando em um questionário com 11 itens.¹⁵⁵ Apresenta propriedades clinimétricas adequadas para uso em estudos clínicos, adequada consistência interna e reprodutibilidade e mostrou ter sensibilidade às mudanças acarretadas por uma intervenção terapêutica e capaz de medir o constructo correto.¹⁵⁵

3 Justificativa

Não existem estudos bem desenhados que possam esclarecer a definição do *H. pylori* em desordens psiquiátricas, inclusive alguns autores citam que a descoberta da bactéria e o crescente interesse na mesma poderiam ter estimulado pesquisadores a avaliar as interações psicológicas das doenças com a infecção, entretanto isso não vem acontecendo.¹⁵⁶ Literatura recente refere que a associação da bactéria com doenças extragástricas, incluindo desordens mentais, permanece intrigante e novas pesquisas devem ser desenvolvidas.^{17,129,130}

Baseando – se no enorme fardo econômico e social que a ansiedade e a depressão apresentam para a sociedade, da relação de manifestações psiquiátricas na DF, mas ainda sem relação causal e também nas hipóteses levantadas sobre o possível papel do *H. pylori* quando relacionado a manifestações no Sistema Nervoso Central, consideramos de grande importância verificar o papel da bactéria na ansiedade e na depressão.

4 Objetivos

4.1 Objetivo geral

- Correlacionar o tratamento do *H. pylori* com transtornos psiquiátricos em uma população de dispépticos funcionais.

4.2 Objetivos Específicos

- Avaliar o impacto do tratamento do *Helicobacter pylori* na ansiedade em uma população de dispépticos funcionais.

- Avaliar o impacto do tratamento do *Helicobacter pylori* na depressão em uma população de dispépticos funcionais.

5 Referências

1. Helfer AP, Camargo AL, Tavares NU, Kanavos P, Bertoldi AD. [Affordability and availability of drugs for treatment of chronic diseases in the public health care system]. *Rev Panam Salud Publica*. 2012 Mar;31(3):225-32.
2. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011 Jun 4;377(9781):1949-61.
3. Brook RA, Kleinman NL, Choung RS, Melkonian AK, Smeeding JE, Talley NJ. Functional dyspepsia impacts absenteeism and direct and indirect costs. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Jun;8(6):498-503.
4. Nyren O, Lindberg G, Lindstrom E, Marke LA, Seensalu R. Economic costs of functional dyspepsia. *Pharmacoeconomics*. 1992 May;1(5):312-24.
5. Moayyedi P, Mason J. Clinical and economic consequences of dyspepsia in the community. *Gut*. 2002 May;50 Suppl 4:iv10-2.
6. Donohue JM, Pincus HA. Reducing the societal burden of depression: a review of economic costs, quality of care and effects of treatment. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(1):7-24.
7. Sobocki P, Jonsson B, Angst J, Rehnberg C. Cost of depression in Europe. *J Ment Health Policy Econ*. 2006 Jun;9(2):87-98.
8. Sander GB, Mazzoleni LE, Francesconi CF, et al. Influence of organic and functional dyspepsia on work productivity: the HEROES-DIP study. *Value Health*. 2011 Jul-Aug;14(5 Suppl 1):S126-9.
9. Chei Tung Teng ECH, Frederico Navas Demetrio. Depression and medical comorbidity. *Revista de Psiquiatria Clínica*. 2005;32(3):149-59.
10. Martins LM, Franca AP, Kimura M. [Quality of life of persons with chronic illness]. *Rev Lat Am Enfermagem*. 1996 Dec;4(3):5-18.
11. Aro P, Talley NJ, Ronkainen J, et al. Anxiety is associated with uninvestigated and functional dyspepsia (Rome III criteria) in a Swedish population-based study. *Gastroenterology*. 2009 Jul;137(1):94-100.
12. Brun R, Kuo B. Functional dyspepsia. *Therap Adv Gastroenterol*. 2010 May;3(3):145-64.
13. Haag S, Senf W, Tagay S, et al. Is there a benefit from intensified medical and psychological interventions in patients with functional dyspepsia not responding to conventional therapy? *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Apr 15;25(8):973-86.
14. Van Oudenhove L, Vandenberghe J, Vos R, Holvoet L, Demyttenaere K, Tack J. Risk factors for impaired health-related quality of life in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Jan;33(2):261-74.
15. Welen K, Faresjo A, Faresjo T. Functional dyspepsia affects women more than men in daily life: a case-control study in primary care. *Gend Med*. 2008 Mar;5(1):62-73.
16. Pellicano R, Franceschi F, Saracco G, Fagoonee S, Roccarina D, Gasbarrini A. Helicobacters and extragastric diseases. *Helicobacter*. 2009 Sep;14 Suppl 1:58-68.

17. Malfertheiner P, Selgrad M. Helicobacter pylori infection and current clinical areas of contention. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010 Nov;26(6):618-23.
18. Geeraerts B, Tack J. Functional dyspepsia: past, present, and future. *J Gastroenterol*. 2008;43(4):251-5.
19. Moayyedi P. Dyspepsia. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012 Nov;28(6):602-7.
20. El-Serag HB, Talley NJ. Health-related quality of life in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Aug 15;18(4):387-93.
21. 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 Mar 6;134(5):361-9.
22. Mazzoleni LE, Sander GB, Francesconi CF, et al. Helicobacter pylori eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. *Arch Intern Med*. 2011 Nov 28;171(21):1929-36.
23. Barbuti RC. Dispepsia Funcional. *Revista Brasileira de Medicina*. 2009 jan/fev 2009;66:6.
24. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2006 Apr;130(5):1466-79.
25. Dooley CP, Cohen H, Fitzgibbons PL, et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. *N Engl J Med*. 1989 Dec 7;321(23):1562-6.
26. Mainguet P, Jouret A, Haot J. [The "Sidney System", a new classification of gastritis]. *Gastroenterol Clin Biol*. 1993;17(2 Pt 3):T13-7.
27. 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 May;24(4):385-95.
28. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR, Tytgat GN. Functional gastroduodenal disorders. *Gut*. 1999 Sep;45 Suppl 2:II37-42.
29. Blum AL, Talley NJ, O'Morain C, 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 (OCAY) Study Group. *N Engl J Med*. 1998 Dec 24;339(26):1875-81.
30. 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 Mar 27;318(7187):833-7.
31. Soylu A, Dolapcioglu C, Dolay K, et al. Endoscopic and histopathological evaluation of acute gastric injury in high-dose acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drug ingestion with suicidal intent. *World J Gastroenterol*. 2008 Nov 21;14(43):6704-10.
32. Talley NJ, Zinsmeister AR, Schleck CD, Melton LJ, 3rd. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study. *Gastroenterology*. 1992 Apr;102(4 Pt 1):1259-68.
33. Agreus L, Svardsudd K, Nyren O, Tibblin G. Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability over time. *Gastroenterology*. 1995 Sep;109(3):671-80.
34. Johnsen R, Bernersen B, Straume B, Forde OH, Bostad L, Burhol PG. Prevalences of endoscopic and histological findings in subjects with and without dyspepsia. *BMJ*. 1991 Mar 30;302(6779):749-52.

35. Klauser AG, Voderholzer WA, Knesewitsch PA, Schindlbeck NE, Muller-Lissner SA. What is behind dyspepsia? *Dig Dis Sci*. 1993 Jan;38(1):147-54.
36. Marwaha A FAC, Lim A, Moyyaedi P. The worldwide prevalence of dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2009;136(Suppl 1).
37. Mahadeva S, Goh KL. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective. *World J Gastroenterol*. 2006 May 7;12(17):2661-6.
38. Sander G. B. FCFM, Mazzoleni L. E., Lopes M. I., Berwanger O. An Unexpected High Prevalence of Non - Investigated Dyspepsia in Brazil: a Population - Based Study. *Gut*. 2007;56 Suppl 3: A195.
39. de Oliveira SS, da Silva dos Santos I, da Silva JF, Machado EC. [Prevalence of dyspepsia and associated sociodemographic factors]. *Rev Saude Publica*. 2006 Jun;40(3):420-7.
40. Haycox A, Einarson T, Eggleston A. The health economic impact of upper gastrointestinal symptoms in the general population: results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1999;231:38-47.
41. Chang L. Review article: epidemiology and quality of life in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Nov;20 Suppl 7:31-9.
42. Quarero AO, de Wit NJ, Lodder AC, Numans ME, Smout AJ, Hoes AW. Disturbed solid-phase gastric emptying in functional dyspepsia: a meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 1998 Sep;43(9):2028-33.
43. Severens JL, Laheij RJ, Jansen JB, Van der Lisdonk EH, Verbeek AL. Estimating the cost of lost productivity in dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998 Sep;12(9):919-23.
44. Tack J, Piessevaux H, Coulie B, Caenepeel P, Janssens J. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 1998 Dec;115(6):1346-52.
45. Mertz H, Fullerton S, Naliboff B, Mayer EA. Symptoms and visceral perception in severe functional and organic dyspepsia. *Gut*. 1998 Jun;42(6):814-22.
46. Lan L, Yu J, Chen YL, et al. Symptom-based tendencies of *Helicobacter pylori* eradication in patients with functional dyspepsia. *World J Gastroenterol*. 2011 Jul 21;17(27):3242-7.
47. Jebbink HJ, Van Berge-Henegouwen GP, Bruijs PP, Akkermans LM, Smout AJ. Gastric myoelectrical activity and gastrointestinal motility in patients with functional dyspepsia. *Eur J Clin Invest*. 1995 Jun;25(6):429-37.
48. Tack J, Bisschops R, Sarnelli G. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2004 Oct;127(4):1239-55.
49. da Silva RA, Pinheiro RT, Horta BL, Moraes I, Faria AD. [Functional dyspepsia and depression as an associated factor]. *Arq Gastroenterol*. 2006 Oct-Dec;43(4):293-8.
50. Scolapio JS, Camilleri M. Nonulcer dyspepsia. *Gastroenterologist*. 1996 Mar;4(1):13-23.
51. Berstad A. Functional dyspepsia-a conceptual framework. *Gut*. 2000 Dec;47 Suppl 4:iv3-4; discussion iv10.
52. Drossman DA, Creed FH, Olden KW, Svedlund J, Toner BB, Whitehead WE. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. *Gut*. 1999 Sep;45 Suppl 2:II25-30.

53. Mason JM, Delaney B, Moayyedi P, Thomas M, Walt R. Managing dyspepsia without alarm signs in primary care: new national guidance for England and Wales. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 May 1;21(9):1135-43.
54. Harzheim E SAT, Castro F E D. Dispepsia Não - Investigada: Diagnóstico e Tratamento na Atenção Primária à Saúde. Projeto Diretrizes: Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade, Associação Médica Brasileira, Conselho Federal Medicina, 2009.
55. Delaney B, Ford AC, Forman D, Moayyedi P, Qume M. Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(4):CD001961.
56. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(2):CD002096.
57. Ford AC. Eradicating *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia. *Gastroenterology.* 2012 Jun;142(7):1613-4.
58. Dotevall G. Involvement of cardiac, respiratory and gastrointestinal functions in neural responses to stressful events. *Integr Physiol Behav Sci.* 1994 Oct-Dec;29(4):374-82.
59. Bernstein S. [Dyspepsia. Psychological approach]. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2007 Sep;37 Suppl 1:S23-4.
60. Chou LT, Wu CY, Chen HP, et al. The correlation of depression and gastric dysrhythmia in functional dyspepsia. *J Clin Gastroenterol.* 2001 Aug;33(2):127-31.
61. Herschbach P, Henrich G, von Rad M. Psychological factors in functional gastrointestinal disorders: characteristics of the disorder or of the illness behavior? *Psychosom Med.* 1999 Mar-Apr;61(2):148-53.
62. Lee S, Park M, Choi S, Nah Y, Abbey SE, Rodin G. Stress, coping, and depression in non-ulcer dyspepsia patients. *J Psychosom Res.* 2000 Jul;49(1):93-9.
63. Poitras MR, Verrier P, So C, Paquet S, Bouin M, Poitras P. Group counseling psychotherapy for patients with functional gastrointestinal disorders: development of new measures for symptom severity and quality of life. *Dig Dis Sci.* 2002 Jun;47(6):1297-307.
64. Strid H, Norstrom M, Sjoberg J, et al. Impact of sex and psychological factors on the water loading test in functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol.* 2001 Jul;36(7):725-30.
65. Organização Mundial da Saúde. O peso das perturbações mentais e comportamentais <http://www.who.int/whr/2001/en/whr01_ch2_po.pdf>. Accessed 06/dez/2012, 2001.
66. Spitzer RL, Williams JB, Kroenke K, et al. Utility of a new procedure for diagnosing mental disorders in primary care. The PRIME-MD 1000 study. *JAMA.* 1994 Dec 14;272(22):1749-56.
67. Greenberg PE, Sisitsky T, Kessler RC, et al. The economic burden of anxiety disorders in the 1990s. *J Clin Psychiatry.* 1999 Jul;60(7):427-35.
68. Kessler D, Lloyd K, Lewis G, Gray DP. Cross sectional study of symptom attribution and recognition of depression and anxiety in primary care. *BMJ.* 1999 Feb 13;318(7181):436-9.
69. Lowe B, Grafe K, Zipfel S, et al. Detecting panic disorder in medical and psychosomatic outpatients: comparative validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale, the Patient Health Questionnaire, a screening question, and physicians' diagnosis. *J Psychosom Res.* 2003 Dec;55(6):515-9.

70. Fleck MP, Berlim MT, Lafer B, et al. [Review of the guidelines of the Brazilian Medical Association for the treatment of depression (Complete version)]. *Rev Bras Psiquiatr.* 2009 May;31 Suppl 1:S7-17.
71. Organização Mundial da Saúde. Depresión <http://www.who.int/mental_health/management/depression/es/>. Accessed 06/dez/2012, 2012.
72. Monteiro IMS. O contributo das experiências familiares, vinculação e apoio social para a depressão no adulto. Braga: Universidade de Minho, 2009. 322 p.
73. Organização Mundial da Saúde. People with mental disabilities cannot be forgotten <http://www.Who.int/mediacentre/news/releases/2010/mental_disabilities_2010_0916/en/index.html>. Accessed 18/set/2010, 2010.
74. Ministério do Planejamento. Suplemento de Saúde da PNAD (Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios) <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pnad_panorama_saude_brasil.pdf>. Accessed 18/set/2010, 2008.
75. Health in the Americas 1998. *Epidemiol Bull.* 1998 Sep;19(3):1-6.
76. A R Castillo RR, F R Asbarh, G G Manfro. Transtornos de Ansiedade. *Rev Bras Psiquiatr.* 2000;22(2).
77. Kinrys G, Wygant LE. [Anxiety disorders in women: does gender matter to treatment?]. *Rev Bras Psiquiatr.* 2005 Oct;27 Suppl 2:S43-50.
78. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet.* 1984 Jun 16;1(8390):1311-5.
79. Goodwin CS, Armstrong JA. Microbiological aspects of *Helicobacter pylori* (*Campylobacter pylori*). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1990 Jan;9(1):1-13.
80. Bode G, Mauch F, Malfertheiner P. The coccoid forms of *Helicobacter pylori*. Criteria for their viability. *Epidemiol Infect.* 1993 Dec;111(3):483-90.
81. Hunt RH. Eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Med.* 1996 May 20;100(5A):42S-50S; discussion S-1S.
82. Mazzoleni LE, Mazzoleni F. Tratamento e retratamento do *Helicobacter pylori*. *Revista Brasileira de Medicina.* 2010;67(5):12.
83. Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995;9 Suppl 2:33-9.
84. Cave DR. Transmission and epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Am J Med.* 1996 May 20;100(5A):12S-7S; discussion 7S-8S.
85. Rowland M, Kumar D, Daly L, O'Connor P, Vaughan D, Drumm B. Low rates of *Helicobacter pylori* reinfection in children. *Gastroenterology.* 1999 Aug;117(2):336-41.
86. Malaty HM, Graham DY. Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Gut.* 1994 Jun;35(6):742-5.
87. 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 Dec;89(12):2201-4.
88. Rocha GA, Queiroz DM, Mendes EN, 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):683-9.

89. 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 Oct;87(10):1525.
90. Zaterka S, Eisig JN, Chinzon D, Rothstein W. Factors related to *Helicobacter pylori* prevalence in an adult population in Brazil. *Helicobacter*. 2007 Feb;12(1):82-8.
91. Mazzoleni LE, Sander GB, Ott EA, et al. Clinical outcomes of eradication of *Helicobacter pylori* in nonulcer dyspepsia in a population with a high prevalence of infection: results of a 12-month randomized, double blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci*. 2006 Jan;51(1):89-98.
92. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev*. 1997 Oct;10(4):720-41.
93. Perry S, de la Luz Sanchez M, Yang S, et al. Gastroenteritis and transmission of *Helicobacter pylori* infection in households. *Emerg Infect Dis*. 2006 Nov;12(11):1701-8.
94. West AP, Millar MR, Tompkins DS. Survival of *Helicobacter pylori* in water and saline. *J Clin Pathol*. 1990 Jul;43(7):609.
95. Parsonnet J, Shmueli H, Haggerty T. Fecal and oral shedding of *Helicobacter pylori* from healthy infected adults. *JAMA*. 1999 Dec 15;282(23):2240-5.
96. Thomas JE, Gibson GR, Darboe MK, Dale A, Weaver LT. Isolation of *Helicobacter pylori* from human faeces. *Lancet*. 1992 Nov 14;340(8829):1194-5.
97. Hardo PG, Tugnait A, Hassan F, et al. *Helicobacter pylori* infection and dental care. *Gut*. 1995 Jul;37(1):44-6.
98. Axon AT. Review article: is *Helicobacter pylori* transmitted by the gastro-oral route? *Aliment Pharmacol Ther*. 1995 Dec;9(6):585-8.
99. Cutler AF. Testing for *Helicobacter pylori* in clinical practice. *Am J Med*. 1996 May 20;100(5A):35S-9S; discussion 9S-41S.
100. 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 Feb;91(2):228-32.
101. Vaira D, Holton J, Menegatti M, et al. Review article:invasive and non-invasive tests for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000 Oct;14 Suppl 3:13-22.
102. MacOni G, Vago L, Galletta G, et al. Is routine histological evaluation an accurate test for *Helicobacter pylori* infection? *Aliment Pharmacol Ther*. 1999 Mar;13(3):327-31.
103. Wong BC, Wong WM, Wang WH, et al. An evaluation of invasive and non-invasive tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in Chinese. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001 Apr;15(4):505-11.
104. Laine L, Chun D, Stein C, El-Beblawi I, Sharma V, Chandrasoma P. The influence of size or number of biopsies on rapid urease test results: a prospective evaluation. *Gastrointest Endosc*. 1996 Jan;43(1):49-53.
105. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2007 Aug;102(8):1808-25.
106. Braden B, Caspary WF. Detection of *Helicobacter pylori* infection: when to perform which test? *Ann Med*. 2001 Mar;33(2):91-7.

107. Shiotani A, Nurgalieva ZZ, Yamaoka Y, Graham DY. *Helicobacter pylori*. *Med Clin North Am*. 2000 Sep;84(5):1125-36, viii.
108. Adamek RJ, Szymanski C, Pfaffenbach B. Pantoprazole suppresses *Helicobacter pylori* without affecting cure. *Helicobacter*. 1999 Dec;4(4):266-71.
109. Schmilovitz-Weiss H, Sehayek-Shabat V, Eliakim R, Skapa E, Avni Y, Shirin H. Applicability of a short/rapid ¹³C-urea breath test for *Helicobacter pylori*: retrospective multicenter chart review study. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:8.
110. Nocon M, Kuhlmann A, Leodolter A, et al. Efficacy and cost-effectiveness of the ¹³C-urea breath test as the primary diagnostic investigation for the detection of *Helicobacter pylori* infection compared to invasive and non-invasive diagnostic tests. *GMS Health Technol Assess*. 2009;5:Doc14.
111. 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 Feb;15(2):203-6.
112. Shepherd AJ, Williams CL, Doherty CP, 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 Sep;83(3):268-70.
113. Leal YA, Cedillo-Rivera R, Simon JA, Velazquez JR, Flores LL, Torres J. Utility of stool sample-based tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011 Jun;52(6):718-28.
114. Gisbert JP, Pajares JM. Stool antigen test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Helicobacter*. 2004 Aug;9(4):347-68.
115. Coelho LG, Zaterka S. [Second Brazilian Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection]. *Arq Gastroenterol*. 2005 Apr-Jun;42(2):128-32.
116. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007 Jun;56(6):772-81.
117. Laine L, Fennerty MB, Osato M, et al. Esomeprazole-based *Helicobacter pylori* eradication therapy and the effect of antibiotic resistance: results of three US multicenter, double-blind trials. *Am J Gastroenterol*. 2000 Dec;95(12):3393-8.
118. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med*. 2001 Sep 13;345(11):784-9.
119. Hartgrink HH, Jansen EP, van Grieken NC, van de Velde CJ. Gastric cancer. *Lancet*. 2009 Aug 8;374(9688):477-90.
120. Eck M, Schmausser B, Haas R, Greiner A, Czub S, Muller-Hermelink HK. MALT-type lymphoma of the stomach is associated with *Helicobacter pylori* strains expressing the CagA protein. *Gastroenterology*. 1997 May;112(5):1482-6.
121. Kondo T, Oka T, Sato H, et al. Accumulation of aberrant CpG hypermethylation by *Helicobacter pylori* infection promotes development and progression of gastric MALT lymphoma. *Int J Oncol*. 2009 Sep;35(3):547-57.
122. Mbulaiteye SM, Hisada M, El-Omar EM. *Helicobacter Pylori* associated global gastric cancer burden. *Front Biosci*. 2009;14:1490-504.
123. Warren JR. Gastric pathology associated with *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am*. 2000 Sep;29(3):705-51.
124. Laine L, Hopkins RJ, Girardi LS. Has the impact of *Helicobacter pylori* therapy on ulcer recurrence in the United States been overstated? A meta-analysis of rigorously designed trials. *Am J Gastroenterol*. 1998 Sep;93(9):1409-15.

125. Corley DA, Kubo A, Levin TR, et al. Helicobacter pylori infection and the risk of Barrett's oesophagus: a community-based study. *Gut*. 2008 Jun;57(6):727-33.
126. Moayyedi P, Bardhan C, Young L, Dixon MF, Brown L, Axon AT. Helicobacter pylori eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2001 Nov;121(5):1120-6.
127. 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 Jul;46(7):1550-7.
128. Locke CR, 3rd, Talley NJ, Nelson DK, et al. Helicobacter pylori and dyspepsia: a population-based study of the organism and host. *Am J Gastroenterol*. 2000 Aug;95(8):1906-13.
129. Banic M, Franceschi F, Babic Z, Gasbarrini A. Extragastric manifestations of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2012 Sep;17 Suppl 1:49-55.
130. Malfertheiner P, Selgrad M, Bornschein J. Helicobacter pylori: clinical management. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012 Nov;28(6):608-14.
131. Niccoli G, Franceschi F, Cosentino N, et al. Coronary atherosclerotic burden in patients with infection by CagA-positive strains of Helicobacter pylori. *Coron Artery Dis*. 2010 Jun;21(4):217-21.
132. Suzuki H, Franceschi F, Nishizawa T, Gasbarrini A. Extragastric manifestations of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2011 Sep;16 Suppl 1:65-9.
133. Al-Ghamdi A, Jiman-Fatani AA, El-Banna H. Role of Chlamydia pneumoniae, helicobacter pylori and cytomegalovirus in coronary artery disease. *Pak J Pharm Sci*. 2011 Apr;24(2):95-101.
134. Kowalski M. Helicobacter pylori (H. pylori) infection in coronary artery disease: influence of H. pylori eradication on coronary artery lumen after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The detection of H. pylori specific DNA in human coronary atherosclerotic plaque. *J Physiol Pharmacol*. 2001 Aug;52(1 Suppl 1):3-31.
135. Park MJ, Choi SH, Kim D, et al. Association between Helicobacter pylori Seropositivity and the Coronary Artery Calcium Score in a Screening Population. *Gut Liver*. 2011 Sep;5(3):321-7.
136. Campuzano-Maya G. Cure of alopecia areata after eradication of Helicobacter pylori: a new association? *World J Gastroenterol*. 2011 Jul 14;17(26):3165-70.
137. Figura N, Franceschi F, Santucci A, Bernardini G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Extragastric manifestations of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2010 Sep;15 Suppl 1:60-8.
138. Vitale G, Barbaro F, Ianiro G, et al. Nutritional aspects of Helicobacter pylori infection. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2011 Dec;57(4):369-77.
139. Xia W, Zhang X, Wang J, Sun C, Wu L. Survey of anaemia and Helicobacter pylori infection in adolescent girls in Suihua, China and enhancement of iron intervention effects by H. pylori eradication. *Br J Nutr*. 2012 Jul;108(2):357-62.
140. Malik R, Guleria K, Kaur I, Sikka M, Radhakrishnan G. Effect of Helicobacter pylori eradication therapy in iron deficiency anaemia of pregnancy - a pilot study. *Indian J Med Res*. 2011 Aug;134:224-31.
141. Franchini M, Vescovi PP, Garofano M, Veneri D. Helicobacter pylori-associated idiopathic thrombocytopenic purpura: a narrative review. *Semin Thromb Hemost*. 2012 Jul;38(5):463-8.

142. Kikuchi T, Kobayashi T, Yamashita T, Ohashi K, Sakamaki H, Akiyama H. Eight-year follow-up of patients with immune thrombocytopenic purpura related to *H. pylori* infection. *Platelets*. 2011;22(1):61-4.
143. Russo G, Miraglia V, Branciforte F, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* in children with chronic immune thrombocytopenia: a prospective, controlled, multicenter study. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Feb;56(2):273-8.
144. Kountouras J, Zavos C, Polyzos SA, et al. *Helicobacter pylori* infection and Parkinson's disease: apoptosis as an underlying common contributor. *Eur J Neurol*. 2012 Jun;19(6):e56.
145. Nielsen HH, Qiu J, Friis S, Wermuth L, Ritz B. Treatment for *Helicobacter pylori* infection and risk of Parkinson's disease in Denmark. *Eur J Neurol*. 2012 Jun;19(6):864-9.
146. Shiota S, Murakami K, Yoshiiwa A, et al. The relationship between *Helicobacter pylori* infection and Alzheimer's disease in Japan. *J Neurol*. 2011 Aug;258(8):1460-3.
147. Yin P, Yang L, Zhou HY, Sun RP. Matrix metalloproteinase-9 may be a potential therapeutic target in epilepsy. *Med Hypotheses*. 2011 Feb;76(2):184-6.
148. Deretzi G, Kountouras J, Polyzos SA, et al. Gastrointestinal immune system and brain dialogue implicated in neuroinflammatory and neurodegenerative diseases. *Curr Mol Med*. 2011 Nov;11(8):696-707.
149. Kountouras J, Zavos C, Deretzi G, et al. *Helicobacter pylori* may play an important role in both axonal type Guillain-Barre syndrome and acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Clin Neurol Neurosurg*. Jul;113(6):520.
150. Cader J, Domagala Z, Paradowski L, Rymaszewska J, Blonski W, Sajewicz Z. Is there any relation of *Helicobacter pylori* infection to anxiety and depressive symptoms? *Gastroenterologia Polska*. 2007;14(6):5.
151. Addolorato G, Mirijello A, D'Angelo C, et al. State and trait anxiety and depression in patients affected by gastrointestinal diseases: psychometric evaluation of 1641 patients referred to an internal medicine outpatient setting. *Int J Clin Pract*. 2008 Jul;62(7):1063-9.
152. Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, Garcia C, Jr., Pereira WA. [Mood disorders among inpatients in ambulatory and validation of the anxiety and depression scale HAD]. *Rev Saude Publica*. 1995 Oct;29(5):355-63.
153. Snaith RP. The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:29.
154. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Jun;67(6):361-70.
155. Sander GB, Mazzoleni LE, Francesconi CF, et al. Development and validation of a cross-cultural questionnaire to evaluate nonulcer dyspepsia: the Porto Alegre Dyspeptic Symptoms Questionnaire (PADYQ). *Dig Dis Sci*. 2004 Nov-Dec;49(11-12):1822-9.
156. Levenstein S. Bellyaching in these pages: upper gastrointestinal disorders in Psychosomatic medicine. *Psychosom Med*. 2002 Sep-Oct;64(5):767-72.

6 Artigo

The effect of treating *Helicobacter pylori* on anxiety and depression in functional dyspeptic subjects

Abstract:

Background – The association of infection due to *Helicobacter pylori* bacteria with some gastric diseases, such as gastric ulcer and gastric cancer, is well defined. However, the association of the bacterium with other diseases, especially extra gastric ones, is not. **Methods** – We evaluated anxiety and depression and the presence of *Helicobacter pylori* through endoscopy, in subjects who participated in a study assessing the effects of *Helicobacter pylori* eradication, in functional dyspepsia. Subjects with *Helicobacter pylori* infection, suffering functional dyspepsia, were randomized to receive omeprazol, amoxicillin and claritromicin (antibiotic group) or omeprazol plus placebos (control group) during 10 days. Subjects were evaluated at baseline and after 12 months. The main outcome of the study was to assess the anxiety and depression change of status, after 12 months, in both groups. **Results** – We included 234 subjects: 115 in the antibiotic group and 119 in the control group. We obtained HADS information and bacteria research from 213 subjects (91.03%) at the 12 months visit. Regarding the 12-month anxiety assessment the results were: 66.3% (69/104) did not modify the anxiety status, 13.5% (14/104) who did not present previous signs of anxiety began showing signs of anxiety and 20.2% (21/104) who presented anxiety, ceased to present the condition in the antibiotic group; in the control group the results was 70.6% (77/109), 7.3% (8/109) and 22.0% (24/109) respectively, resulting in a P value of 0,340. As for depression, after 12 months, the results were: 71.2% (74/104) did not modify the depression status, 18.3% (19/104) who did not present previous signs of anxiety began showing signs of depression and 10.6% (11/104) who presented depression, ceased to present the condition in the antibiotic group; in the control group the results was 69.7% (76/109), 10.1% (11/109) and 20.2% (22/109) respectively, resulting in a P value of 0,057.

Conclusion – No significant statistical value was observed between the treatment for *Helicobacter pylori* and the changing status of anxiety and depression in the subjects

Introduction – Functional dyspepsia (FD) is a gastrointestinal disorder, characterized by symptoms originated in the gastroduodenal region, in the absence of an underlying organic disease, to which its cause can be attributed.¹ Dotevall et al.² proposed that FD is a psychosomatic disorder, with a multifactorial onset: Psychological, social and cultural factors interact with biological variables. Published studies have corroborated this hypothesis³⁻⁸ and no proven causal relationship has been proved so far.

Recent studies have been presenting the relationship between functional dyspepsia and *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) bacteria infection.^{9,10} The bacteria can be present in everyone and in all age groups, a conservative estimate is that 50% of the world's population is infected¹¹ and, together with *Streptococcus mutans* (causer of teeth decay), are probably the most common infections in humans.¹²

The high prevalence of *H. pylori* has stimulated an increasing number of basic and clinical research works on the relationship of the bacteria with different types of diseases. Associated with gastroduodenal diseases¹³, it has proved to be an important factor in the etiopathogenesis of gastritis and gastroduodenal peptic ulcers, also associated to adenocarcinoma and to the MALT gastric lymphoma.¹⁴⁻¹⁷

There are an increasing number of studies involving *H. pylori* and extra-gastric disease and the importance of developing new studies on this issue has been highlighted in many reviews on this topic.¹⁸⁻²⁰ The most convincing associations are those regarding anemia - due to iron deficiency – and idiopathic thrombocytopenic purpura.¹³ Mental, skin, cardiovascular and allergic disorders, have also been studied.^{13,18-21}

A poorly established relationship is that of the bacteria with anxiety and depression and the few studies performed to the moment have not come to any conclusion. Therefore, our study aimed to evaluate this possible association in patients with functional dyspepsia who are positive for *H. pylori*.

Methodology: The study was conducted in a single academic hospital, the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. The local Institutional Review Board approved the trial protocol. Written informed consent was obtained from all subjects.

Community and primary care patients were recruited through published newspaper, radio, and television advertising as well as through invitation in primary care clinics. Patients of either sex were enrolled in the study if they were 18 years of age or older and had a diagnosis of *H. pylori* infection and functional dyspepsia according to the Roma III criteria and they were derived from the HEROES Trial - NCT00404534 (randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial).¹⁰ In this study, subjects were also assessed for anxiety and depression symptoms.

We excluded patients with: predominant symptoms of heartburn or irritable bowel syndrome; alarm symptoms; history of peptic ulcer, upper gastrointestinal surgery or biliary colic; previous treatment for eradication of *H. pylori*; known allergies to study medication; serious comorbidities; alcohol or drug abuse. Antibiotics or bismuth during the four weeks before enrolment, proton pump inhibitors in the two weeks before enrolment, or treatment with Histamine-2 receptor blockers in the week before enrolment, were not permitted. We also excluded women of childbearing potential, patients unable to answer the study questionnaires, patients with endoscopic findings other than gastritis, duodenitis or hiatal hernia and patients unwilling or unable to provide consent.

Patients were randomized at baseline and returned for follow-up visits at 4, 8, and at least 12 months (last visit) after. Upper gastrointestinal endoscopies were performed at screening and at the end of follow up by two endoscopists who were blinded to treatment allocation. Endoscopic findings were classified according Sydney System.²² Biopsy specimens were obtained from the body of the stomach and was used for the urease test, and for histological examination by two pathologists who were unaware of patients' allocation (stains: Giemsa and hematoxylin-eosin). *H. pylori* status was defined when urease test and histopathology results were both negative or positive. In the case of a disagreement, a third pathologist was consulted.

For the assessment of the anxiety and depression symptoms, the Hospital Anxiety Depression Scale (HADS)²³ questionnaire was performed at baseline and twelve months after. The HADS consists of 14 questions, divided into two subscales, 7 for the assessment of anxiety (HADS-A) and 7 for the assessment of depression (HADS-D). Each question has four alternative answers (0-3), and a maximum of 21 points may be reached on each scale.

Eligible patients were randomly assigned to receive either treatment with omeprazole 20 mg twice daily, amoxicillin 1000 mg twice daily, and clarithromycin 500 mg twice daily (Omepramix®, Aché Laboratórios Farmacêuticos SA, São Paulo, Brazil) for 10 days (antibiotics group) or omeprazole 20 mg twice daily plus placebo antibiotics (control group). The randomization list was generated by the manufacturer of the treatment drugs using a computer-generated randomization list (1:1 ratio) in blocks of 8.

Patients received medication as needed for postprandial discomfort (metoclopramide + dimethicone + pepsin) and famotidine for epigastric pain (Digeplus® and Famox®, Aché Laboratórios Farmacêuticos SA, São Paulo, Brazil, respectively) during the 12 months of follow up.

The results for anxiety and depression were calculated taking into account the following scores for both HADS subscales: score ≤ 7 indicates a normal range of anxiety and depression; score > 7 indicates the probable presence of some anxiety and depression disorder. The subjects were divided into 3 groups (tables 2 and 3).

- group 1, subjects who did not change groups between the time of randomization until the end of the 12 months; in other words, in this group were allocated those subjects whose HADS score was ≤ 7 at the time of randomization and continued being ≤ 7 after 12 months, and those who were > 7 and remained > 7 ;
- in group 2, those whose symptoms worsened, that is to say: subjects who were ≤ 7 and became > 7 ;

- in group 3, those that improved, subjects who where >7 and became ≤ 7 .

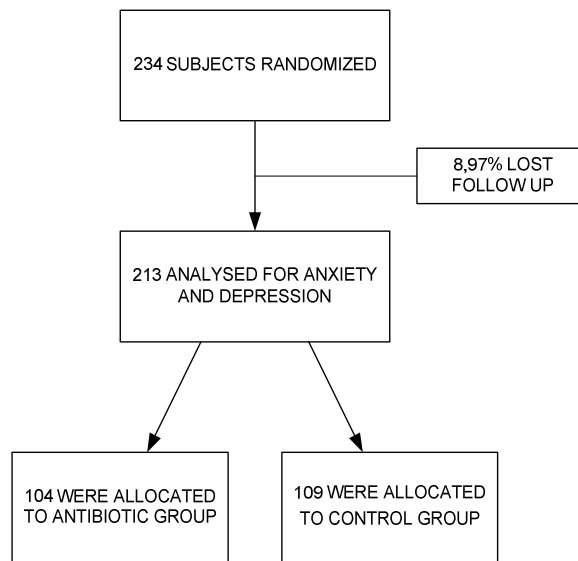
Researchers, coordinators, subjects and other advisors in the study were not aware of the group allocation of the subjects until the end of the study. Both the active drug of the study as well as the placebos, were administered orally and the shape, weight and appearance of the pills were identical.

The analysis was performed by Intention to Treat (ITT), were the results were analyzed according to the allocation of both branches (antibiotic / control) and not according to the eradication of the *H. pylori* in the last endoscopy. The analyzed population was that of the subjects, who were in accordance with the eligibility criteria, and completed the 12-month follow-up. The statistical tests – Student *t* test, Pearson’s chi-square test, Mann-Whitney and Wilcoxon tests were used to analyze the results through the PASW Statistics 18.0 version statistical program. A P value < 0.05 was considerate statistically significant.

The outcome of the study was to evaluate the changes in the anxiety and depression status, after 12 months, in both groups (control and antibiotics).

Results – Two-hundred and thirty four subjects were randomized: 119 in the antibiotics group and 115 in the control group. After a follow-up loss of 21 subjects (8.97%) throughout the 12 months, the final sample was constituted by 213 subjects, being that 109 were randomized for the control group and 104 for the antibiotic group (Figure 1). Out of the placebo group, 5.6% eradicated the *H. pylori* and in the antibiotics group, the eradication rate was 91.08%.

Figure 1. Randomization flowchart



The baseline data (Table 1) showed that the groups proved to be equivalent, having analyzed the variables of age, gender, type of dyspepsia, schooling, use coffee, alcohol, tobacco, score levels of anxiety and depression (according to the HADS score).

Table 1 – Baseline Characteristics of the Study Subjects, Stratified According to Treatment Group

Variable	Antibiotic Group (n=104)	Control Group (n=109)	P Value
Age, mean (SD)	45.9 (12.7)	44.9 (12.4)	0.544
Female sex	83 (79.8%)	93 (85.3%)	0.378
Dyspepsia subtypes			0.452
• Epigastric pain	49 (47.1%)	58 (53.2%)	
• Postprandial distress	55 (52.9%)	51 (46.8%)	
Education			0.656
• Incomplete Elementary School	33 (31.7%)	26 (23.9%)	
• Complete Elementary School	16 (15.4%)	15 (13.8%)	
• Incomplete High School	14 (13.5%)	16 (14.7%)	
• Complete High School	28 (26.9%)	30 (27.5%)	

• Incomplete College	8 (7.7%)	13 (11.9%)	
• Complete College	5 (4.8%)	9 (8.3%)	
Coffee drinker	74 (71,2%)	73 (67,0%)	0,609
Alcohol consumption			0,807
• No	91 (87,5%)	95 (87,2%)	
• Former	4 (3,8%)	6 (5,5%)	
• Yes	9 (8,7%)	8 (7,3%)	
Smoking status			0,649
• Never	61 (58,7%)	70 (64,2%)	
• Former	24 (23,1%)	20 (18,3%)	
• Yes	19 (18,3%)	19 (17,4%)	
HADS-A*	9 (5-12)	8 (5-11)	0,360
HADS-D*	6 (3-10)	6 (4-9)	0,475

* Median and Percentiles (25th – 75th) of the scores obtained in the HADS

In the anxiety values analysis (table 2), out of the 109 subjects of the control group, for 77 their situation was not modified, 8 became worse and 24 got better. Whereas in the antibiotic group, 69/104 remained in the same group, 14 became worse and 21 got better. When statistically comparing the control group with the antibiotics group, the result was $P = 0,340$.

Tabela 2 – HADS-Anxiety subscale

Group	Antibiotic (n=109)	Control (n=104)	P value
Group 1 [#]	69 (66.3%)	77 (70.6%)	
Group 2 ^{##}	14 (13.5%)	8 (7.3%)	
Group 3 ^{###}	21 (20.2%)	24 (22.0%)	
			0.340

[#] No change the anxiety status during the 12 months.

^{##} Without anxiety at randomization but with anxiety after 12 months.

^{###} With anxiety at randomization but without anxiety after 12 months.

In the depression data analysis (table 3), within the control group, for 76/109 there was no change in their situation, 11 became worse and 22 got better. While in the antibiotics group, 74/104 remained in the same group, 19 worsened and 11 became better. When statistically comparing the control group with the antibiotics group, the result was a $P = 0.057$ value.

Tabela 3 – HADS-Depression subscale

Group	Antibiotic (n=109)	Control (n=104)	P value
Group 1 [#]	74 (71.2%)	76 (69.7%)	
Group 2 ^{##}	19 (18.3%)	11 (10.1%)	
Group 3 ^{###}	11 (10.6%)	22 (20.2%)	
			0.057

[#] No change the depression status during the 12 months.

^{##} Without depression at randomization but with depression after 12 months.

^{###} With depression at randomization but without depression after 12 months.

Discussion – The results of our study did not demonstrate a relationship between *H. pylori* and anxiety or depression. Most subjects did not change their anxiety and depression status after the 12-month follow-up and when the observed change in the anxiety and depression status in some subjects was not at statistical significance.

This study used a standardized, homogeneous population, with rigorous selection criteria and validated questionnaires. For the sample selection, international criteria were also used for diagnosis. For the case of FD, the Roma III criteria were used and for the *H. pylori* diagnosis, besides using the gold standard and a pathologist's exam, where a sample was colored with haematoxylin eosin and GIEMSA, the urease test was also applied. In discordant cases, the rigorousness of the study was such that a second pathologist was called in order to break the tie. Furthermore, the rate of loss of the follow-up was considered low, 8,97%, even with a long monitoring period (12 months). Regarding the groups into which the subjects were allocated, the results, in terms of eradication, were those expected.

The extra-gastric manifestations involving the *H. pylori* are still a big question mark, despite the growing interest in this topic and the increasing number of publications, the answers are still inconclusive, for most of the illnesses studied. The literature, on this issue, is poor; few articles are to be found and those few found are short, involve a small sample, are transversal, with a heterogeneous population and no clinical trial was found. Therefore, to the best of our knowledge, this is the only randomized clinical trial and the one with the largest number of subjects selected.

Our results contradict a few studies performed in relation to *H. pylori* and anxiety. Cader et al.²⁴ published that *H. pylori* positive subjects are more anxious (32/45) than *H. pylori* negative subjects (15/43), a significant statistical value of ($P=0,0024$) and regarding depression symptoms, there was no difference (6/45 positive *H. pylori* and 5/43 negative *H. pylori*). The participants in this study who presented dyspeptic symptoms, where 45 subjects were infected and 43 were not, without any endoscopic selection for the study. Another transversal study²⁵ with 1641 subjects, evaluated for gastrointestinal symptoms, and anxiety and depression, also showed results consistent with Cader's study, where it was shown that infection, due to *H. pylori*, is related to a state of anxiety and anxiety traits ($P=0.01$ and $P<0.001$ respectively). The study evaluated a very heterogeneous population, with several gastrointestinal diseases (gastritis, inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, celiac disease, gastric reflux, hepatic steatosis, etc), but all assessed within the same group, without any type of control among diseases.

Three reviews were published in 2012,^{18,20,21} addressing the subject of *H. pylori* and extra gastric diseases, but none of them mention studies about anxiety and depression, in spite of numerous diseases being approached from this point of view – from those with most evidence, regarding a relationship with *H. pylori*, such as idiopathic thrombocytopenic purpura, iron deficiency anemia, vitamin B12 deficiency – until those diseases for which we have no definition, such as skin diseases, obesity, diabetes mellitus, Alzheimer's, Parkinson's disease, epilepsy, colon cancer, halitosis, autoimmune thyroiditis, gynaecological diseases, rheumatoid arthritis, and glaucoma, among others. Serious neurological diseases are mentioned in the three articles, such as the case of Alzheimer's disease, where it has been postulated that infection by bacteria and inflammation can disrupt the blood-brain/hemato-encephalic

barrier and cause brain disorders and injuries. We believe that no citation of anxiety and depression, in the revisions, is due to lack of clinical studies in this field.

Our study presented limitations mainly when we verified that, the subjects that changed status during the follow-up, in both subscales, had a small n, which might have brought about a confusion factor when the HADS depression scale is observed where the P value the value was close to being statistically significant. Besides this limitation, we mention that the study is monocentric and predominantly female.

This trial aims to clarify this relationship of *H. pylori* in functional dyspeptic subjects, in which even treating the bacteria does not modify the situation in terms of anxiety and depression, in a large number of subjects and also, to help clarify the issue of extra digestive *H. pylori* manifestations, mainly regarding anxiety and depression, since this is a clinical trial with a strict eligibility criteria.

References

1. Geeraerts B, Tack J. Functional dyspepsia: past, present, and future. *J Gastroenterol*. 2008;43(4):251-5.
2. Dotevall G. Involvement of cardiac, respiratory and gastrointestinal functions in neural responses to stressful events. *Integr Physiol Behav Sci*. 1994 Oct-Dec;29(4):374-82.
3. Chou LT, Wu CY, Chen HP, et al. The correlation of depression and gastric dysrhythmia in functional dyspepsia. *J Clin Gastroenterol*. 2001 Aug;33(2):127-31.
4. da Silva RA, Pinheiro RT, Horta BL, Moraes I, Faria AD. [Functional dyspepsia and depression as an associated factor]. *Arq Gastroenterol*. 2006 Oct-Dec;43(4):293-8.
5. Herschbach P, Henrich G, von Rad M. Psychological factors in functional gastrointestinal disorders: characteristics of the disorder or of the illness behavior? *Psychosom Med*. 1999 Mar-Apr;61(2):148-53.
6. Lee S, Park M, Choi S, Nah Y, Abbey SE, Rodin G. Stress, coping, and depression in non-ulcer dyspepsia patients. *J Psychosom Res*. 2000 Jul;49(1):93-9.
7. Poitras MR, Verrier P, So C, Paquet S, Bouin M, Poitras P. Group counseling psychotherapy for patients with functional gastrointestinal disorders: development of new measures for symptom severity and quality of life. *Dig Dis Sci*. 2002 Jun;47(6):1297-307.
8. Strid H, Norstrom M, Sjoberg J, et al. Impact of sex and psychological factors on the water loading test in functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol*. 2001 Jul;36(7):725-30.
9. Lan L, Yu J, Chen YL, et al. Symptom-based tendencies of *Helicobacter pylori* eradication in patients with functional dyspepsia. *World J Gastroenterol*. 2011 Jul 21;17(27):3242-7.
10. Mazzoleni LE, Sander GB, Francesconi CF, et al. *Helicobacter pylori* eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. *Arch Intern Med*. 2011 Nov 28;171(21):1929-36.
11. Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995;9 Suppl 2:33-9.

12. Cave DR. Transmission and epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Am J Med*. 1996 May 20;100(5A):12S-7S; discussion 7S-8S.
13. Mazzoleni LE, Mazzoleni F. Tratamento e retratamento do *Helicobacter pylori*. *Revista Brasileira de Medicina*. 2010;67(5):12.
14. Eck M, Schmausser B, Haas R, Greiner A, Czub S, Muller-Hermelink HK. MALT-type lymphoma of the stomach is associated with *Helicobacter pylori* strains expressing the CagA protein. *Gastroenterology*. 1997 May;112(5):1482-6.
15. Kondo T, Oka T, Sato H, et al. Accumulation of aberrant CpG hypermethylation by *Helicobacter pylori* infection promotes development and progression of gastric MALT lymphoma. *Int J Oncol*. 2009 Sep;35(3):547-57.
16. Mbulaiteye SM, Hisada M, El-Omar EM. *Helicobacter Pylori* associated global gastric cancer burden. *Front Biosci*. 2009;14:1490-504.
17. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med*. 2001 Sep 13;345(11):784-9.
18. Banic M, Franceschi F, Babic Z, Gasbarrini A. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2012 Sep;17 Suppl 1:49-55.
19. Malfertheiner P, Selgrad M. *Helicobacter pylori* infection and current clinical areas of contention. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010 Nov;26(6):618-23.
20. Malfertheiner P, Selgrad M, Bornschein J. *Helicobacter pylori*: clinical management. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012 Nov;28(6):608-14.
21. Franchini M, Vescovi PP, Garofano M, Veneri D. *Helicobacter pylori*-associated idiopathic thrombocytopenic purpura: a narrative review. *Semin Thromb Hemost*. 2012 Jul;38(5):463-8.
22. Tytgat GN. The Sydney System: endoscopic division. Endoscopic appearances in gastritis/duodenitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 1991 May-Jun;6(3):223-34.
23. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Jun;67(6):361-70.
24. Cader J, Domagala Z, Paradowski L, Rymaszewska J, Blonski W, Sajewicz Z. Is there any relation of *Helicobacter pylori* infection to anxiety and depressive symptoms? *Gastroenterologia Polska*. 2007;14(6):5.
25. Addolorato G, Mirijello A, D'Angelo C, et al. State and trait anxiety and depression in patients affected by gastrointestinal diseases: psychometric evaluation of 1641 patients referred to an internal medicine outpatient setting. *Int J Clin Pract*. 2008 Jul;62(7):1063-9.

7 Considerações finais

Esse ensaio clínico teve o objetivo de auxiliar na compreensão da relação do *H. pylori* com a ansiedade e depressão. Esta é uma área precariamente estudada e nossos resultados demonstraram que o tratamento da bactéria não teve influência sobre o status de ansiedade e depressão. Esses resultados podem ajudar os clínicos na tomada de decisão frente ao tratamento da bactéria.

8 Anexos

Anexo I

Convite para participação no estudo:

ERRADICAÇÃO DO *HELICOBACTER PYLORI* NA DISPEPSIA FUNCIONAL

A dispepsia funcional é uma das doenças mais freqüentes da medicina. Vários trabalhos de pesquisa, em diferentes países, demonstraram que os pacientes com dispepsia funcional com muita freqüência possuem uma bactéria no estômago, chamada *Helicobacter pylori*. Ainda não está definido cientificamente se essa bactéria é uma das causas dos sintomas da dispepsia funcional e se a eliminação da infecção melhora os sintomas desses pacientes.

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

Se pretende, assim, obter conclusões que poderão beneficiar os pacientes dispépticos funcionais. Para que os resultados da pesquisa possam ser considerados válidos para a população em geral, estamos selecionando um grande número de pacientes (cerca de quatrocentos).

Caso concorde, o início de sua participação no estudo se dá com a realização de uma consulta médica que irá avaliar o seu estado de saúde, a presença e intensidade dos sintomas digestivos, a avaliação da sua qualidade de vida e dos custos da sua doença, através de questionários. Após essa consulta inicial será solicitada uma endoscopia digestiva alta com biópsias do estômago (retirada de pequenos fragmentos do estômago para avaliar no microscópio). Caso o resultado do exame para a bactéria seja positivo, o Sr./Sra. poderá fazer parte do grupo de pacientes que vão participar da pesquisa, desde que preencha todos os critérios da pesquisa. Caso seja incluído entre os participantes, você irá iniciar o tratamento para combater o *Helicobacter pylori*, com os medicamentos fornecidos pela pesquisa. Os medicamentos serão fornecidos numa segunda consulta, após a endoscopia. O tratamento é feito com 3 medicações diferentes, que deverão ser tomadas durante 10 dias (2 vezes por dia). Os medicamentos são dois antibióticos (amoxicilina e claritromicina) associados com um medicamento contra a acidez do estômago (omeprazol). Este é o esquema atualmente mais utilizado para o tratamento da bactéria, em todo o mundo.

Para que se possa conhecer o verdadeiro efeito do tratamento da bactéria sobre os sintomas do estômago, metade dos pacientes irá receber os medicamentos descritos acima (com os dois antibióticos) e a outra metade irá receber o omeprazol associado a dois "falsos" antibióticos chamados de PLACEBOS. Placebos são cápsulas que não contém a medicação ativa, mas que tem a aparência absolutamente igual às cápsulas dos dois antibióticos. É importante lembrar que, para que não exista nenhuma influência nos resultados, nem os pacientes nem os médicos terão 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. Caso necessite, deverá entrar em contato com os médicos responsáveis, vindo ao ambulatório em qualquer dia, mesmo que você não tenha consulta marcada, ou por telefone. Alguns medicamentos serão permitidos pela pesquisa (Famox e Digiplus) os quais serão liberados para uso apenas SE NECESSÁRIO caso você tenha sintomas digestivos. Esses medicamentos serão fornecidos para todos os

RECIBO DE ENTREGA
N.º 127.000.000.000
12/11/03
2003/11

pacientes, juntamente com um calendário para a marcação dos dias em que a medicação precisou ser utilizada. Os medicamentos que já vinham sendo utilizados, e que não foram proibidos pelos pesquisadores, deverão ser continuados normalmente.

Durante o estudo serão realizadas mais três consultas, além das duas iniciais. Uma será 4 meses e as outras 8 e 12 meses após o final do tratamento com os antibióticos (ou com os placebos). Nas consultas serão aplicados questionários sobre os sintomas, sobre a qualidade de vida, sobre o seu estado emocional e sobre os custos da sua doença. O estudo também irá avaliar o problema das aftas da boca. Na segunda e na última consulta serão realizados testes para avaliar o funcionamento do seu estômago através da ingestão de líquidos. Nestas duas consultas também serão realizados exames de sangue e de fezes para avaliar o seu estado clínico e nutricional. O seu sangue deverá ser armazenado para análises posteriores. O Sr. (Sra.) terá acesso aos resultados desses exames caso seja do seu interesse, bastando para tanto que o Sr. (Sra.) faça essa solicitação à equipe de pesquisa. Nenhum outro tipo de análise será realizada sem a sua autorização por escrito.

Durante o estudo serão realizadas duas endoscopias digestivas altas com biópsias do estômago e do duodeno. A primeira será antes de receber os medicamentos do estudo, e a última 12 meses após o tratamento. Nesses exames será realizada a pesquisa do *Helicobacter pylori* e a avaliação do seu estômago e duodeno. As endoscopias serão realizadas sob sedação (remédio que faz dormir). Depois que você dormir, o médico introduzirá pela sua boca uma sonda que vai descer até o duodeno. No percurso da sonda, o médico verifica se há lesões, como gastrites, úlceras e outras doenças. Durante a endoscopia, o médico irá fazer biópsias (que é a retirada de pequenos fragmentos do revestimento do seu estômago e do seu duodeno para complementar o seu exame). A realização de biópsias não provoca dor e têm riscos muito pequenos de sangramento, que, se ocorrer, poderá ser controlado durante o próprio procedimento. A realização de biópsias de estômago é um procedimento de rotina durante realização de endoscopias digestivas quando o endoscopista julga necessária uma avaliação mais adequada do revestimento do estômago. Dependendo do tipo de lesão encontrada você não poderá participar do estudo, e será encaminhado para tratamento da lesão encontrada.

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, consultas e exames diagnósticos serão cobertas por verbas próprias do Projeto de Pesquisa.

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, caso você já seja paciente desse hospital.

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PESQUISA: ERRADICAÇÃO DO *HELICOBACTER PYLORI* NA DISPEPSIA FUNCIONAL

G.P.P.G. 05-422

FICHA 7 _____

PACIENTE _____

JUSTIFICATIVA:

A dispepsia funcional é uma doença muito frequente, assim como a infecção pelo *Helicobacter pylori*. Ainda não foi definido se a erradicação da bactéria beneficia os sintomas dispépticos. Essa pesquisa irá avaliar se a erradicação do *Helicobacter pylori* melhora os sintomas de pacientes com dispepsia funcional.

Os participantes deste estudo serão pacientes dispépticos funcionais portadores do *Helicobacter pylori* atendidos no HCPA. Os pacientes irão receber os seguintes esquemas terapêuticos: omeprazol, amoxicilina e claritromicina ou omeprazol e placebo dos antibióticos. Serão monitorizados com consultas para avaliação clínica, mensuração dos sintomas, avaliação da qualidade de vida além de avaliação econômica. Irão realizar testes funcionais do estômago, com teste de ingestão de líquidos. Também irão realizar avaliação endoscópica e histológica do estômago. Os pacientes serão acompanhados por 12 meses após o tratamento.

A assinatura desse consentimento informado dará autorização aos pesquisadores do estudo de utilizarem os dados obtidos somente para fins científicos, incluindo a divulgação dos mesmos, sempre preservando a identidade dos pacientes.

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). Recebi 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.

Declaro ser de livre vontade minha participação nesta pesquisa.

Porto Alegre, _____ de _____ de 200__.

Assinatura dos participantes:

PACIENTE _____

TESTEMUNHA (nos casos especiais) _____

INVESTIGADOR _____

ORIENTADOR / COORDENADOR DO PROJETO _____

Dr. Luiz Edmundo Mazzoleni; Fone 21018307

Versão 2 de 11 de outubro de 2006

HCPA / GPPG
VERSÃO APROVADA
11/10/06
V 05422

GPPG - Recebido

11 OUT. 2006

Por _____ N.º 05422

Anexo II

PADYQ – Porto Alegre Dyspeptic Symptoms Questionnaire

Com relação aos últimos 30 dias

DOR

Qual a intensidade da dor abdominal (superior) na maioria dos dias neste período? ()

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

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

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

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

0. Não se aplica
1. Raramente

2. 1 a 2 dias/semana

3. Quase diariamente

4. Diariamente

ESCORE TOTAL DOR _____ (máximo 12 pontos)

NÁUSEAS/VÔMITOS

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

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

0. Não se aplica

1. Alguns minutos (menos que 30 minutos)

2. Menor que 2 horas

3. Maior que 2 horas

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

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 NÁUSEAS/VÔMITOS: _____ (máximo 16 pontos)

DISTENSÃO/SACIEDADE

Qual a intensidade da sensação de distensão (“estufamento”/inchaço) nos últimos 30 dias? ()

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

Qual a duração destes episódios nestes períodos? ()

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

Com que frequência os Sr./Sra. apresentou esses episódios de distensão/inchaço no abdômen superior nos últimos 30 dias? ()

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

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 DISTENSÃO/SACIEDADE __ _____ (máximo 16 pontos)

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

Anexo III

Escala de ansiedade e depressão para hospital (HADS)

Nome: _____ Data: ___/___/___

Por favor, assinale uma alternativa em cada grupo abaixo, que melhor represente o seu estado de saúde hoje.

1. Eu me sinto tenso ou contraído:
 1. A maior parte do tempo
 2. Boa parte do tempo
 3. De vez em quando
 4. Nunca

2. Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes:
 1. Sim, do mesmo jeito que antes
 2. Não tanto quanto antes
 3. Só um pouco
 4. Já não sinto mais prazer em nada

3. Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:
 1. Sim, e de um jeito muito forte
 2. Sim, mas não tão forte
 3. Um pouco, mas isto não me preocupa
 4. Não sinto nada disto

4. Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:
 1. Do mesmo jeito que antes
 2. Atualmente um pouco menos
 3. Atualmente bem menos
 4. Não consigo mais

5. Estou com a cabeça cheia de preocupações:
- 1. A maior parte do tempo
 - 2. Boa parte do tempo
 - 3. De vez em quando
 - 4. Raramente
6. Eu me sinto alegre:
- 1. Nunca
 - 2. Poucas vezes
 - 3. Muitas vezes
 - 4. A maior parte do tempo
7. Consigo sentar à vontade e me sentir relaxado:
- 1. Sim, quase sempre
 - 2. Muitas vezes
 - 3. Poucas vezes
 - 4. Nunca
8. Eu estou lento para pensar e fazer as coisas:
- 1. Quase sempre
 - 2. Muitas vezes
 - 3. De vez em quando
 - 4. Nunca
9. Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um “frio na barriga” ou um “aperto no estômago”:
- 1. Nunca
 - 2. De vez em quando
 - 3. Muitas vezes
 - 4. Quase sempre
10. Eu perdi o interesse em cuidar de minha aparência:
- 1. Completamente
 - 2. Não estou mais me cuidando como deveria

- 3. Talvez não tanto quanto antes
 - 4. Me cuido do mesmo jeito que antes
11. Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum:
- 1. Sim, demais
 - 2. Bastante
 - 3. Um pouco
 - 4. Não me sinto assim
12. Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir:
- 1. Do mesmo jeito que antes
 - 2. Um pouco menos do que antes
 - 3. Bem menos do que antes
 - 4. Quase nunca
13. De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:
- 1. A quase todo o momento
 - 2. Várias vezes
 - 3. De vez em quando
 - 4. Não sinto isto
14. Consigo sentir prazer quando assisto um bom programa de televisão, de rádio ou quando leio alguma coisa:
- 1. Quase sempre
 - 2. Várias vezes
 - 3. Poucas vezes
 - 4. Quase nunca