



Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia

Tobias Cancian Milbradt

**Ansiedade e Depressão: Potencial Papel na Evolução dos Sintomas da  
Dispepsia Funcional após o Tratamento do *Helicobacter pylori***

Porto Alegre-RS-Brasil

2024

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia

Tobias Cancian Milbradt

**Ansiedade e Depressão: Potencial Papel na Evolução dos Sintomas da  
Dispepsia Funcional após o Tratamento do *Helicobacter pylori***

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação:  
Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia, da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como  
requisito para obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Edmundo Mazzoleni

Co-orientador: Daniel Simon

Porto Alegre-RS-Brasil

2024

### CIP - Catalogação na Publicação

MILBRADT, TOBIAS CANCIAN

Ansiedade e Depressão: Potencial Papel na Evolução dos Sintomas da Dispepsia Funcional após o Tratamento do *Helicobacter pylori* / TOBIAS CANCIAN MILBRADT. -- 2024.

94 f.

Orientador: LUIZ EDMUNDO MAZZOLENI.

Coorientador: DANIEL SIMON.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. Dispepsia funcional. 2. Ansiedade. 3. Depressão. 4. *Helicobacter pylori*. I. MAZZOLENI, LUIZ EDMUNDO, orient. II. SIMON, DANIEL, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## **DEDICATÓRIA**

À toda minha família, aos presentes nesse plano e aos que já passaram, fundamentais na formação da minha personalidade e caráter.

Aos meus mestres professores, desde o ensino fundamental até o presente momento, que compartilharam seu tempo e conhecimento para minha formação.

A vocês, meu eterno reconhecimento e respeito.

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar, gostaria de expressar minha profunda gratidão aos meus orientadores, Dr. Luiz Edmundo Mazzoleni e Dr. Daniel Simon, pela orientação sábia, apoio incansável e incentivo constante ao longo deste percurso desafiador.

Minha gratidão se estende aos meus colegas que trabalharam no HEROES, alguns se tornaram grandes amigos, aos funcionários do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e do Pós-Graduação, cuja colaboração e apoio foram fundamentais para o desenvolvimento desta pesquisa.

À minha família, amigos e entes queridos, que estiveram ao meu lado durante toda esta jornada, agradeço por seu amor incondicional, paciência e apoio moral.

Por fim, expresso minha gratidão à Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela infraestrutura fornecida, que foram essenciais para a realização deste estudo.

## SUMÁRIO

<b>RESUMO</b> .....	<b>7</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>8</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	<b>9</b>
<b>LISTA DE FIGURAS E TABELAS</b> .....	<b>10</b>
<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>11</b>
Dispepsia Funcional (DF).....	11
<i>Helicobacter pylori</i> ( <i>H. pylori</i> ).....	13
Ansiedade.....	14
Depressão.....	15
Depressão, Ansiedade e <i>H. pylori</i> vs Dispepsia funcional.....	16
<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>25</b>
<b>QUESTÃO DE PESQUISA</b> .....	<b>26</b>
<b>HIPÓTESE</b> .....	<b>27</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>28</b>
Objetivo geral.....	28
Objetivos específicos.....	28
<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>29</b>
<b>MÉTODOS</b> .....	<b>31</b>
Delineamento e local da pesquisa.....	31
População do estudo.....	31
Procedimentos do estudo.....	32
Randomização e cegamento.....	34
Análise estatística.....	35
Tamanho amostral.....	35
Considerações éticas.....	36
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>38</b>
<b>PERSPECTIVAS E CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>38</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>39</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>47</b>
Anexo 1 - Termo de consentimento livre e esclarecido (projeto HEROES).....	47
Anexo 2 - PADYQ – Porto Alegre Dyspeptic Symptoms Questionnaire.....	50
Anexo 3 - Escala de ansiedade e depressão para hospital (HADS).....	53
Anexo 4 - Artigo em inglês.....	56

## RESUMO

*Base teórica e Objetivos:* Dispepsia funcional, ansiedade e depressão são doenças de curso crônico, multifatoriais e que afetam a qualidade de vida. Estudos do “eixo cérebro-intestino” têm demonstrado relação direta e bidirecional, entre o sistema digestivo e o sistema nervoso central. Nosso estudo tem como objetivo avaliar o papel da ansiedade e da depressão na evolução dos sintomas da dispepsia funcional, após o tratamento de erradicação do *Helicobacter pylori*.

*Métodos:* Pacientes dispépticos funcionais, de acordo com os critérios Roma III, *Helicobacter pylori* positivos, foram aleatoriamente distribuídos em 2 grupos para receber antibióticos (n=119) ou placebos (n=114). Foram realizadas duas endoscopias digestivas altas, uma basal e a segunda após 12 meses. A escala HADS foi aplicada para avaliação da ansiedade e da depressão, e o questionário PADYQ para avaliação dos sintomas dispépticos. A intensidade e evolução dos sintomas dispépticos foi comparada com a presença e intensidade da ansiedade e da depressão, na avaliação basal e após 12 meses de seguimento, nos dois grupos de tratamento. Também foi analisada a prevalência de depressão e ansiedade basais e avaliadas as evoluções dessas, no período de seguimento dos pacientes.

**PALAVRAS-CHAVE:** Dispepsia funcional, *Helicobacter pylori*, Ansiedade, Depressão

## ABSTRACT

*Background and aims:* Functional dyspepsia, anxiety and depression are chronic, multifactorial conditions and affect quality of life. Studies of the “brain-gut axis” have demonstrated a direct and bidirectional relationship between the digestive system and the central nervous system. Our study aims to evaluate the role of anxiety and depression in the progression of functional dyspepsia symptoms following the eradication treatment of *Helicobacter pylori*.

*Methods:* Functional dyspeptic patients, diagnosed according to the Rome III criteria and positive for *Helicobacter pylori*, were randomly assigned to two groups to receive either antibiotics (n=119) or placebo (n=114). Two upper gastrointestinal endoscopies were performed, one at baseline and another after 12 months. The HADS scale was used to assess anxiety and depression, and the PADIQ questionnaire was employed to assess dyspeptic symptoms. The intensity and progression of dyspeptic symptoms were compared with the presence and intensity of anxiety and depression at baseline and after 12 months of follow-up in both treatment groups. The prevalence of baseline anxiety and depression, as well as their progression during the follow-up period, were also analyzed.

**KEYWORDS:** Functional dyspepsia, *Helicobacter pylori*, Anxiety, Depression

## LISTA DE ABREVIATURAS

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

DF - Dispepsia funcional

DGF - Distúrbio gastrointestinal funcional

*H. pylori* - *Helicobacter pylori*

HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale

HADS-A - Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety scores

HADS-D - Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression scores

HEROES - Helicobacter Eradication Relief Of Dyspeptic Symptoms Trial

PADYQ - Porto Alegre Dyspeptic Symptoms Questionnaire

PE - Problemas emocionais

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

## LISTA DE FIGURAS E TABELAS

**Figura 1** - Fluxograma dos participantes do estudo - **Pág. 39**

**Tabela 1** - Características da população do estudo - **Pág. 40**

**Tabela 2** - Características da população do estudo estratificados de acordos com os escores de ansiedade - **Pág. 42**

**Tabela 3** - Características da população do estudo estratificados de acordos com os escores de depressão - **Pág. 43**

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### Dispepsia Funcional (DF)

DF é definida, de acordo com o Consenso Roma IV(1) , pela presença de pelo menos um dos três seguintes sintomas: dor ou queimação epigástrica, plenitude pós-prandial e saciedade precoce, na ausência de lesões orgânicas que justifiquem os sintomas. Os sintomas devem estar ativos nos últimos 3 meses, com início dos sintomas pelo menos 6 meses antes do diagnóstico. O Consenso Roma IV reavaliou os critérios para definição da DF e manteve praticamente inalterados os critérios de DF estabelecidos pelo Consenso Roma III(2). Apenas acrescentou ao ROMA III que os sintomas só deverão ser considerados, quando o incômodo interferir com as atividades diárias. Os Consensos Roma III e Roma IV também sugerem a presença de dois subgrupos de dispepsia funcional:

1- Dispepsia tipo síndrome do desconforto pós-prandial que consiste na presença de sintomas dispépticos induzidos pelas refeições que podem ser: (A) Plenitude pós-prandial desconfortável, ocorrendo após refeições de volume normal, pelo menos várias vezes por semana; (B) Saciedade precoce que impede a ingestão de uma refeição regular, pelo menos várias vezes por semana.

2- Dispepsia tipo síndrome da dor epigástrica que deve incluir todos os seguintes sintomas: (A) dor ou queimação localizada no epigástrio de pelo menos moderada intensidade pelo menos uma vez por semana; (B) a dor deve ser intermitente; (C) não deve ser uma dor generalizada nem sentida em outras regiões do abdômen ou do tórax; (D) não ser aliviada pelas evacuações ou por eliminação de flatos; (E) não preencha critérios para doenças da vesícula biliar ou do esfíncter de Oddi.

A DF é o distúrbio gastrointestinal funcional mais comum, com impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes e que causa grande sobrecarga nos custos de saúde, como demonstrado em vários estudos, incluindo um do nosso grupo(3–5). Em metanálise publicada em 2024(6), 44 estudos foram avaliados, de acordo com os critérios de ROMA I ao IV, para estimar a prevalência da DF globalmente, incluindo 256915 participantes de 40 países de seis continentes. A prevalência global agrupada de DF foi de 8,4%. Os países em desenvolvimento

apresentaram uma prevalência mais elevada do que os países desenvolvidos (9,1% versus 8,0%), e a prevalência foi maior nas mulheres (9,0% versus 7,0%).

Embora muito prevalente e bastante estudada, recentes revisões(7,8) destacam que os mecanismos que causam essa doença são pouco compreendidos, porque a fisiopatologia da DF é complexa, destacando-se que vários mecanismos diferentes contribuem para cada subtipo. Tradicionalmente, DF tem sido atribuída a distúrbios nos mecanismos fisiológicos gástricos e duodenais, tanto por alterações macroscópicas quanto microscópicas(7).

Os mecanismos fisiopatológicos macroscópicos incluem: esvaziamento gástrico retardado, esvaziamento gástrico rápido, arritmias gástricas, hipomotilidade antral e alterações de hipersensibilidade visceral, incluindo limiar mais baixo para dor, na presença de complacência gástrica normal(9–11).

Os mecanismos fisiopatológicos microscópicos incluem: função de barreira prejudicada devido à sensibilidade alterada ao ácido duodenal ou lipídios que prejudicam a integridade da mucosa, inflamação gastroduodenal caracterizada por linfócitos alterados, aumento de eosinófilos e mastócitos, microbiota intestinal alterada e infecção pelo *H. pylori*(12–16).

Como os mecanismos fisiopatogênicos são pouco compreendidos, o tratamento da dispepsia funcional pode ser desafiador, e o objetivo principal é o controle dos sintomas (7). Os sintomas podem ser tratados com inibidores da bomba de prótons, antagonistas do receptor H<sub>2</sub>, antidepressivos, agentes procinéticos, buspirona, psicoterapia, modificações dietéticas e modificações no estilo de vida(7,8).

Embora a DF não esteja associada ao aumento da mortalidade, ela causa sofrimento físico e mental(7). Um estudo demonstrou que dispépticos funcionais tinham qualidade de vida semelhante à de pacientes com úlcera péptica, e que a qualidade de vida era significativamente pior que a dos indivíduos saudáveis(17).

Cerca de 10% a 25% dos pacientes com DF relatam que o impacto social dos sintomas é significativo o suficiente para procurar um médico, gerando mais consultas médicas, prejuízos de saúde mais significativos, piora da qualidade de vida, perda de produtividade e absenteísmo(4,5,7). Um estudo estimou que em 2009, o custo da DF para os cofres dos Estados Unidos foi de 18,4 bilhões de dólares(18). E, quando comparada com outros distúrbios gastrointestinais

funcionais, a DF foi a condição mais comum nos cuidados secundários e associada a alta carga de gastos em saúde(3).

### *Helicobacter pylori (H. pylori)*

Isolada em 1982 pelos pesquisadores australianos Robin Warren e Barry Marshall, a bactéria *H. pylori* inaugurou um novo período na microbiologia gástrica. O patógeno foi originalmente denominado *Gastric Campylobacter like organism*, e posteriormente recebeu as nomenclaturas de *Campylobacter pyloiridis*, *Campylobacter pyloricus*, *Campylobacter pylori* e, finalmente, em 1989, com o estudo do sequenciamento de seu ácido ribonucleico mensageiro, o organismo passou a ser conhecido como *H. pylori*(19,20).

A prevalência global da *H. pylori* foi reduzida de 52,6% antes de 1990 para 43,9% em adultos durante 2015 a 2022, segundo levantamento global publicado em 2024(21). Com base em estimativas de prevalências regionais, se estimava que existiam aproximadamente 4,4 bilhões de indivíduos com infecção por *H. pylori* em todo o mundo em 2015 (22,23).

Em países da América do Sul a prevalência tem sido de 70 a 90% da população(24). Estudo realizado pelo nosso grupo de pesquisa em dispépticos funcionais, atendidos em hospital de assistência terciária de saúde no Rio Grande do Sul (Hospital de Clínicas de Porto Alegre) detectou positividade do *H. pylori* em 73% dos pacientes dispépticos funcionais(13).

A evolução clínica da infecção é muito variável e depende da interação de fatores do hospedeiro e da bactéria(25). A infecção pelo *H. pylori* está associada a várias doenças gastroduodenais, constituindo-se em um fator preponderante, na etiopatogênese de afecções como gastrites e úlceras pépticas gastroduodenais(25–27).

Infecção crônica (gastrite crônica) ocorre virtualmente em todos os indivíduos infectados, pois somente em raros casos existe a eliminação espontânea da bactéria, embora aproximadamente 80 a 90% dos infectados nunca irão apresentar sintomas(22,28). Evolução para atrofia e metaplasia intestinal pode ocorrer pela infecção do *H. pylori*, e elas podem progredir até displasia, uma alteração de alto risco para o desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico(29).

O papel da infecção do trato gastrointestinal pelo *H. pylori* na fisiopatologia dos sintomas na DF ainda não está bem esclarecido(30). Apesar disso, a erradicação do *H. pylori* tem sido recomendada como tratamento de primeira linha para todos os pacientes com DF que sejam portadores da bactéria(7,13).

## Ansiedade

Os transtornos de ansiedade referem-se a um grupo de transtornos mentais caracterizados por sentimentos de ansiedade e medo, incluindo transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de pânico, fobias, transtorno de ansiedade social, transtorno obsessivo-compulsivo e transtorno de estresse pós-traumático(31,32). Como outras condições de saúde mental, o transtorno de ansiedade resulta de uma interação complexa de fatores sociais, psicológicos e biológicos(31). Qualquer pessoa pode ter transtorno de ansiedade, mas as pessoas que passaram por abusos, perdas graves ou outras experiências adversas têm maior probabilidade de desenvolvê-lo(31).

Os transtornos de ansiedade estão intimamente relacionados e são afetados pela saúde física(31). Muitos dos impactos da ansiedade, como tensão física, hiperatividade do sistema nervoso ou uso nocivo de álcool, também são fatores de risco conhecidos para outras doenças(31). Por sua vez, as pessoas com estas doenças também podem sofrer de perturbações de ansiedade devido às dificuldades associadas à gestão das suas condições(31).

Em 2019, 301 milhões de pessoas viviam com transtorno de ansiedade, incluindo 58 milhões de crianças e adolescentes(31). Na região das Américas, em 2015, estimou-se que mais de 58 milhões de pessoas sofriam de transtornos de ansiedade, sendo 7,7% na população feminina, e 3,6% da população masculina(33). O Brasil lidera a prevalência no mundo quanto aos transtornos de ansiedade(34).

Os transtornos de ansiedade devem ser tratados com terapia psicológica, farmacoterapia, ou uma combinação de ambas(35). A terapia cognitivo-comportamental é considerada a psicoterapia com o mais alto nível de evidência(35). Os medicamentos de primeira linha são os inibidores seletivos da recaptação da serotonina e os inibidores da recaptação da serotonina-norepinefrina(35). Os benzodiazepínicos não são recomendados para uso rotineiro(35). Outras opções de tratamento incluem pregabalina, antidepressivos

tricíclicos, buspirona, moclobemida e outros(35). Após a remissão, os medicamentos devem ser continuados por 6 a 12 meses(35).

## Depressão

O transtorno depressivo (também conhecido como depressão) é um transtorno mental comum(36). A depressão é diferente das mudanças regulares de humor e dos sentimentos da vida cotidiana, porque ela pode afetar todos os aspectos da vida, incluindo relacionamentos com a família, amigos e comunidade, podendo resultar em problemas na escola e no trabalho(36). A depressão resulta de uma interação complexa de fatores sociais, psicológicos e biológicos e muitos desses fatores que influenciam a depressão (como inatividade física ou uso prejudicial de álcool) também são fatores de risco conhecidos para doenças como doenças cardiovasculares, câncer, diabetes e doenças respiratórias(36). Por sua vez, pessoas com essas doenças também podem se ver sofrendo de depressão devido às dificuldades associadas ao gerenciamento de sua condição(36).

Durante um episódio depressivo, a pessoa apresenta humor deprimido (sentir-se triste, irritado, vazio) ou perda de prazer ou interesse nas atividades, durante a maior parte do dia, quase todos os dias, durante pelo menos duas semanas(32). Vários outros sintomas também estão presentes, que podem incluir falta de concentração, sentimentos de culpa excessiva ou baixa autoestima, desesperança em relação ao futuro, pensamentos sobre morte ou suicídio, sono perturbado, alterações no apetite ou no peso e sensação especialmente cansada ou desanimada(32).

Estima-se que 3,8% da população sofre de depressão, incluindo 5% dos adultos e 5,7% dos adultos com mais de 60 anos e ela é 50% mais comum entre as mulheres do que entre os homens(36). O Brasil ocupa o quinto lugar em prevalência global e, segundo o Global Burden of Disease 2017, a prevalência no Brasil foi de 3,3% e esta condição está entre as quatro principais causas de invalidez, afetando a produtividade e qualidade de vida dos pacientes(34,37).

Entre 2010 e 2018, o ônus econômico incremental de adultos com depressão, nos Estados Unidos, aumentou em 37,9%, de US\$ 236,6 bilhões para 326,2 bilhões (valores do ano de 2020)(38). Todos os componentes aumentaram (ou seja, custos

diretos, custos relacionados ao suicídio e custos no local de trabalho), com o maior crescimento observado nos custos no local de trabalho, de 73,2%(38).

O tratamento da depressão depende da gravidade da doença, nos indivíduos com depressão grave, em que há risco de suicídio, o encaminhamento para o especialista deve ser imediato e a hospitalização pode ser um recurso necessário(39). Nos casos moderados, em geral, é indicada a combinação de psicoterapia e medicamentos antidepressivos, sendo que diversas classes são consideradas opções terapêuticas, como: inibidores seletivos da recaptção da serotonina, inibidores seletivos da recaptção da noradrenalina, antidepressivos atípicos, moduladores da serotonina; antidepressivos tricíclicos; inibidores da monoaminoxidase(39–41).

A depressão segue sendo subdiagnosticada e insuficientemente tratada(42,43). Aproximadamente, entre 30 a 60% dos casos de depressão não são detectados pelo médico clínico em cuidados primários(44). Embora existam tratamentos conhecidos e eficazes para perturbações mentais, a cobertura do tratamento é baixa, variando de 33% em locais de alta renda a 8% em países de baixa e média renda, segundo revisão sistemática(45).

#### Depressão, Ansiedade e *H. pylori* vs Dispepsia funcional

Há muitas décadas, a medicina tem lutado tentando compreender os distúrbios gastrointestinais funcionais que escapam ao diagnóstico objetivo de patologia orgânica, e que são caracterizados por sintomas não estruturais que prejudicam a qualidade de vida dos pacientes(46). A falta de compreensão das alterações funcionais que ocorrem na DF, a complexidade da sua fisiopatologia e a alta prevalência de desordens psiquiátricas nessa população, faz com que estudos, revisões sistemáticas e metanálises sugiram forte associação entre desordens funcionais gástricas com alterações psiquiátricas, porém ainda sem relação causal definida(46–55). Estudos relacionando a DF com a ansiedade/depressão têm demonstrado trajetória ascendente desde 2003(56). Revisão sistemática e metanálise de 2024(57), identificou 20 estudos em três bases de dados (PubMed, CINAHL e PsycINFO), para estimar as taxas de prevalência agrupadas de ansiedade e depressão entre gastroparesia e DF, e para determinar se as associações de ansiedade/depressão e sintomas gastrointestinais diferem entre as

duas doenças. A taxa de prevalência global agrupada para ansiedade foi semelhante ( $P=0,12$ ) em gastroparesia (49%) e dispepsia funcional (29%). A taxa geral de prevalência combinada de depressão na gastroparesia (39%) e dispepsia funcional (32%) também foi semelhante ( $P=0,37$ ). Nenhuma relação significativa entre ansiedade e sintomas gastrointestinais ou depressão e sintomas gastrointestinais foi encontrada na gastroparesia, enquanto relações positivas significativas, embora fracas, entre ansiedade e sintomas gastrointestinais e depressão e sintomas gastrointestinais foram encontrados na dispepsia funcional. A associação entre sintomas gastrointestinais e ansiedade, mas não depressão, entre gastroparesia e DF foi considerada significativa ( $P=0,02$ ).

Distúrbios psicológicos geralmente precedem ou exacerbam os distúrbios gastrointestinais funcionais e se correlacionam com a gravidade dos sintomas(58). Evidências crescentes mostram que o sofrimento psicológico altera a imunidade intestinal, em particular a ativação de mastócitos, levando a uma potencialização dos nervos sensoriais e à percepção aberrante da dor visceral(58). Por outro lado, estressores psicológicos modulam o processamento dos sinais sensoriais recebidos pelo cérebro, contribuindo para o desenvolvimento dos sintomas dos distúrbios gastrointestinais funcionais(58). Estudo sueco de acompanhamento de base populacional, demonstrou que indivíduos com ansiedade no início do estudo tiveram risco aumentado de desenvolvimento de DF em 7,6 vezes nos 10 anos seguintes, porém não tiveram influência naqueles com doença do refluxo gastroesofágico(59). Estudo com 1341 participantes(60) mostrou que a prevalência de sintomas de depressão e ansiedade em pacientes com DF refratária (63,3% e 61,5%) foi maior em comparação com DF não refratária (20,9% e 23,3%) e em indivíduos sem DF (10% e 10%). Publicação recente(61), com 172 participantes com DF, relatou que a associação de DF, depressão, ansiedade e outros distúrbios neuropsicológicos é alta, e tem um impacto negativo no tratamento da doença e na qualidade de vida dos pacientes. A idade, sono, peso e eventos negativos da vida dos pacientes foram fatores de risco independentes para concomitância de DF e doença neuropsicológica. O estudo destacou que a equipe médica deve fortalecer a intervenção psicológica, especialmente para pacientes com histórico familiar de tumores do trato digestivo, e orientar os pacientes a manter um estado mental positivo e saudável. Essas ações levam a melhora do sono, reduzem o grau de depressão e melhoram a qualidade de vida dos pacientes. Um estudo

canadense(62), transversal, observacional, avaliou 2400 participantes, para doenças gastrointestinais, a partir dos critérios de ROMA III, e para ansiedade e depressão utilizando o HADS. Dessa amostra, 768 foram classificados como dispépticos funcionais e a prevalência de ansiedade e depressão foi de 34% e 14% respectivamente. A prevalência de ansiedade e depressão aumentou gradativamente de acordo com a frequência e/ou gravidade dos sintomas das doenças gastrointestinais avaliadas.

Há estudos que mostram que medicamentos psiquiátricos auxiliam no controle dos sintomas dispépticos. Ensaio clínico randomizado realizado em hospital no Teerã, no Irã(63), avaliou 42 pacientes com DF, que foram divididos em dois grupos e tratados por 12 semanas. Do total dos pacientes, 22 receberam 7,5 mg de mirtazapina e 20 foram tratados com 25 mg de nortriptilina por dia. Com base nas manifestações gastrointestinais, a mirtazapina, em comparação com a nortriptilina, pode suprimir significativamente os sinais e sintomas da DF, incluindo dores epigástricas ( $P=0,02$ ), eructações ( $P=0,004$ ) e distensão abdominal ( $P=0,01$ ). Em outro estudo clínico randomizado em pacientes com DF(64), 20 foram tratados diariamente com Duloxetina 20-30 mg e 25 receberam Nortriptilina 25 mg. Observou-se que a gravidade dos sintomas dispépticos foi significativamente menor no grupo Nortriptilina do que no grupo Duloxetina, após três meses de acompanhamento ( $P=0,031$ ). O nível de ansiedade ( $P=0,049$ ), depressão ( $P=0,045$ ) e qualidade de vida ( $P=0,046$ ) melhoraram significativamente após três meses, no grupo da Duloxetina em comparação com o da Nortriptilina. A conclusão do estudo foi que embora ambos os medicamentos tenham demonstrado eficácia, a Nortriptilina pareceu ser superior na redução dos sintomas de DF e a Duloxetina exibiu mais vantagens no tratamento da ansiedade e depressão e na melhoria da qualidade de vida geral, embora, também tenha contribuído para a redução de 20% nos sintomas de DF, ao diminuir os níveis de ansiedade. Uma revisão sistemática de 2024 que avaliou 9 ensaios clínicos randomizados, concluiu que antidepressivos tricíclicos podem ser uma alternativa para o tratamento dos sintomas dispépticos funcionais(65).

Por outro lado, há estudos com medicamentos para DF que auxiliaram o controle dos sintomas psiquiátricos. Um estudo randomizado controlado mostrou que a acotiamida, um medicamento usado no tratamento da síndrome do desconforto pós-prandial, melhorou sintomas de ansiedade em pacientes com

DF(66). Outro estudo avaliou a terapia de doze meses com cisaprida, um medicamento procinético, e também observou melhora significativa nas escalas de depressão e ansiedade em pacientes com dispepsia(67). Revisões sistemáticas(50,68) reforçam esses achados.

Geralmente, tem sido aceito que a disfunção das vias bidirecionais entre o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central (o "eixo cérebro-intestino"), em qualquer nível, pode causar sintomas de doenças funcionais(49,69). Os mecanismos que podem explicar essa associação parecem envolver alterações da motricidade, sensibilidade e secreção do estômago e duodeno, secundárias às alterações emocionais(49,69). Em 2023, um estudo de análise de "global trends" em pesquisas que relacionam os termos DF, ansiedade e depressão, sugeriu que a inflamação duodenal de baixo grau (eosinofilia duodenal e mastócitos) pode ser uma nova preocupação associada à DF com ansiedade/depressão(56). O nosso grupo de pesquisa está estudando a potencial relação entre eosinófilos e mastócitos duodenais, com a DF.

Um estudo prospectivo de base populacional com 12 anos de seguimento(70), foi um dos pioneiros em demonstrar a comunicação bidirecional cérebro-intestino. Entre pessoas sem distúrbio gastrointestinal funcional (DGF) no início do estudo e com níveis mais elevados de ansiedade ( $P=0,006$ ), porém sem depressão, a ansiedade foi um preditor independente significativo do desenvolvimento de novos diagnósticos de DGF 12 anos depois. Mesmo pessoas que não apresentavam níveis elevados de ansiedade e depressão no início do estudo, aquelas que já tinham DGF basal, passaram a apresentar níveis significativamente mais elevados de ansiedade e depressão no acompanhamento ( $P<0,001$  e  $P=0,01$  para ansiedade e depressão, respectivamente).

Esse mesmo grupo, publicou novo estudo(71), onde os autores colocam que, tradicionalmente, os distúrbios gastrointestinais funcionais são conceituados como originários do cérebro através de vias de estresse. Entretanto, os autores questionam se pacientes com síndrome do intestino irritável, ou com dispepsia funcional, não poderiam ter o trato digestivo como a origem dos sintomas. O objetivo desse estudo foi tentar determinar se existem dois grupos distintos de doenças digestivas funcionais: uma que iniciaria no cérebro e posteriormente iria comprometer o trato gastrointestinal, nesse caso, os sintomas psicológicos começariam primeiro. Ou haveria um segundo grupo de doenças funcionais

digestivas, onde os sintomas começariam no trato digestivo. Foi analisada uma amostra prospectiva de população da Austrália, que respondeu pesquisa validada em 2012, e que foi acompanhada por 1 ano. Os questionários aplicados a essa população continham perguntas sobre síndrome do intestino irritável e DF (critérios ROMA III) e HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). O estudo constatou que, embora as vias “cérebro-intestino” sejam bidirecionais, um grupo maior de pacientes começa com sintomas gastrointestinais e só então o sofrimento psicológico se desenvolve, implicando mecanismos primários do intestino como desencadeadores da doença.

Acrescentando a isso, nos últimos 20 anos foi observado o surgimento de novos conhecimentos que evidenciaram que a microbiota gastrointestinal poderia atuar como um dos principais reguladores da função intestinal-cérebro, levantando a possibilidade de uma microbiota distinta no eixo cérebro-intestino(72,73). Este eixo está ganhando cada vez mais força nos campos que investigam as bases biológicas e fisiológicas dos distúrbios psiquiátricos e do neurodesenvolvimento, relacionados com a idade e com desordens neurodegenerativas(72). A microbiota e o cérebro se comunicam entre si através de várias rotas, incluindo o sistema imunológico, o metabolismo do triptofano, o nervo vago e o sistema nervoso entérico, envolvendo metabólitos microbianos, tais como ácidos graxos de cadeia curta, aminoácidos de cadeia ramificada e peptidoglicanos(49,69,72,73).

Grande parte dos estudos sobre a comunicação bidirecional intestino-cérebro concentraram-se na função digestiva(74,75), mas pesquisas recentes têm se concentrado cada vez mais nos efeitos cognitivos e psicológicos(76–78). Através desta investigação, compreendemos agora algumas das consequências fisiopatológicas de uma rede recíproca intestino-cérebro, incluindo distúrbios de inflamação intestinal exacerbados, respostas alteradas ao stress agudo e crônico, bem como estados comportamentais alterados(72). Como resultado, o eixo bidirecional intestino-cérebro apresenta um alvo atraente para o desenvolvimento de novas terapêuticas para uma lista cada vez maior de distúrbios relacionados à saúde mental e à função cognitiva, obesidade e distúrbios gastrointestinais(72).

Na mesma linha, acrescentando o *H. pylori* na avaliação, um estudo avaliou o papel da bactéria, do estresse, da ansiedade e da depressão em pacientes com DF(79). Foi um estudo prospectivo não randomizado em 120 pacientes com DF. Os pacientes foram classificados em quatro grupos: Grupo A (positivo para *H. pylori* e

positivo para indícios de problemas emocionais (PE), n = 35), Grupo B (positivo para *H. pylori* e negativo para PE, n = 31), Grupo C (negativo para *H. pylori* e positivo para PE, n = 33) e grupo D (negativo para *H. pylori* e PE, n = 21). Os grupos foram tratados da seguinte forma: Grupo A: erradicação do *H. pylori* mais intervenção psiquiátrica, Grupo B: erradicação do *H. pylori*, Grupo C: apenas intervenção psiquiátrica e Grupo D: inibidores da bomba de prótons. Foi constatado que os sintomas não foram significativamente diferentes na linha de base entre os pacientes *H. pylori* positivos e *H. pylori* negativos, exceto se a positividade do *H. pylori* também estivesse associada a presença de problemas emocionais, quando foi observado aumento significativo dos sintomas dispépticos basais. Quanto a resposta às intervenções terapêuticas, foi constatado que 74,2% no total responderam a intervenções, com menor resposta no Grupo C. Os autores concluem que existe uma prevalência significativa de infecção pelo *H. pylori* e de problemas emocionais na DF e que intervenções apropriadas são benéficas, exceto naqueles com *H. pylori* negativo e com problemas emocionais(79). Em outro estudo(80), também, envolvendo o *H. pylori*, os autores avaliaram, em 54 participantes, o papel de comorbidades psiquiátricas na evolução dos sintomas da DF após a erradicação do *H. pylori*. Pelo menos um distúrbio psiquiátrico foi diagnosticado em 22 dos 54 pacientes e o distúrbio mais comum foi a depressão, encontrada em 13 pacientes. A resposta sintomática ao tratamento de erradicação do *H. pylori* foi significativamente maior em pacientes com DF sem transtornos psiquiátricos em comparação com aqueles com pelo menos um distúrbio de comorbidade psiquiátrica (84% vs 50%;  $P=0,007$ ). Os autores concluíram que comorbidades psiquiátricas são comuns em pacientes com DF, e que elas afetam a resposta sintomática ao tratamento de erradicação do *H. pylori*, sugerindo que distúrbios psiquiátricos devam ser considerados em pacientes que não apresentam alívio sintomático após o tratamento de erradicação do *H. pylori*.

No mesmo contexto, estudo prospectivo(81) publicado em 2023, incluiu 233 pacientes adultos com sintomas gastrointestinais altos que foram atendidos em um ambulatório médico no Iêmen. Foi avaliada a ansiedade, usando a Escala de Ansiedade de Hamilton, e foi pesquisado o *H.pylori*. Ansiedade foi observada em (96,1%) dos pacientes positivos para *H. pylori* e a maioria foi moderadamente ansiosa (55,2%), com correlações significativas entre eles ( $P=0,013$ ). O estudo chegou à conclusão de que há associação entre transtorno psiquiátrico e infecção

por *H. pylori*, e concluiu que medicamentos antidepressivos adicionados aos regimes antibióticos padrão podem ter um papel na melhora dos sintomas de DF e na erradicação de *H. pylori*. Outro estudo, conduzido em hospital no Bahrein, coletou dados retrospectivamente do banco de dados do centro de gastroenterologia e hepatologia(82). Foram incluídos todos os pacientes (n=96), no período de 2016 a 2019, que visitaram o centro por sintomas dispépticos funcionais, de acordo com Roma III. Também foi aplicada a escala de Hamilton para ansiedade e depressão, e os pacientes foram testados para *H. pylori*, através de antígeno fecal. Todos os pacientes com *H. pylori* receberam terapia quádrupla para erradicação por 2 semanas. Pacientes positivos para *H. pylori* e com transtornos psiquiátricos, além da terapia quádrupla, receberam triptizol 20 mg à noite, associado ao escitalopram 10 mg ou sertralina 25 mg ou paroxetina, 1 vez pela manhã. Os registros dos pacientes foram revistos para avaliar a erradicação de *H. pylori* e a melhora dos sintomas da DF, por seis meses. O estudo concluiu que há associação entre transtorno psiquiátrico e infecção pelo *H. pylori*, e que medicamentos antidepressivos adicionados aos regimes antibióticos padrão podem ter um papel na melhora dos sintomas de DF e na erradicação de *H. pylori*, comparados com os pacientes que fizeram apenas terapia quádrupla (92,5% vs 56%).

Revisão sistemática(83), com 18 artigos selecionados, chegou a conclusão que o *H. pylori* desempenha um papel na imunidade além do eixo cérebro-intestino, o que o vincula a transtornos psiquiátricos como depressão. Além disso, os receptores de serotonina foram regulados positivamente quando os pacientes tinham gastrite por *H. pylori*. Alguns pacientes com dispepsia funcional refratária responderam melhor quando antidepressivos foram adicionados aos regimes de erradicação contra *H. pylori*. Os autores concluíram que mais estudos são recomendados para avaliação do benefício dos antidepressivos adicionados a antibioticoterapia.

Outro ponto importante quando analisamos a dor crônica associada com a ansiedade e depressão, é a baixa adesão da população que sofre com manifestações psiquiátricas, aos tratamentos e orientações propostas(84–86). Se os pacientes não tiverem adesão aos tratamentos, as abordagens terapêuticas serão ineficazes(84), podendo levar a pior evolução tanto do quadro psiquiátrico como da doença clínica(86).

Apesar do número crescente de publicações associando a DF com distúrbios psiquiátricos, alguns estudos bem elaborados, com metodologias validadas, não

encontram essa associação. Estudo sueco(48), não encontrou vínculo da dispepsia com depressão. Outro estudo(87), demonstrou que embora os escores médios de ansiedade e depressão fossem maiores entre os pacientes com DF do que nos controles, a diferença não foi estatisticamente significativa. Em estudo duplo cego, multicêntrico, na Holanda, com 160 dispépticos funcionais randomizados para receber venlafaxina, uma droga antidepressiva inibidora seletiva da recaptação da serotonina, ou placebo e foram acompanhados por 20 semanas. Os resultados não mostraram diferenças entre grupo ativo e placebo na resolução dos sintomas dispépticos. Dos indivíduos que cumpriram o tratamento de acordo com o protocolo, 37% do grupo venlafaxina e 43% do grupo placebo não apresentaram sintomas após 8 semanas de tratamento. Com 12 semanas após a inclusão, 30% e 43% dos pacientes, respectivamente, estavam livres de sintomas ( $P=0,2$ ). Após 20 semanas, 43% estavam livres de sintomas dispépticos em ambos os braços de tratamento(88). Em coorte prospectivo com acompanhamento de 12 meses, com 441 pacientes dispépticos, Pajala et al, não observaram diferenças no grau de sofrimento mental ou no medo de doenças graves, na comparação entre pacientes com doenças gastrointestinais funcionais versus orgânicas. E, a redução dos sintomas gastrointestinais relacionados ao alívio do sofrimento mental só alcançou significância estatística em pacientes com doenças orgânicas(89).

A DF, a ansiedade e a depressão são doenças de curso crônico, recorrente e de difícil controle que afetam a qualidade de vida dos pacientes(56,90,91). Pelo fato das três doenças serem impactadas por fatores genéticos, do ambiente, hormonais, microbiológicos, sem um agente etiológico definido, elas são de difícil diagnóstico e controle(53,56,72,91). Achados recentes começam a elucidar a relação entre os transtornos mentais e a DF, destacando que distúrbios na via bidirecional cérebro-intestino causam piora dos sintomas tanto mentais quanto digestivos(53). Os pacientes podem ficar presos em um ciclo vicioso, sem tratamento adequado, tanto da DF quanto da ansiedade e da depressão, com progressiva dificuldade para obter melhora dos sintomas(53). Estes pacientes geralmente apresentam sintomas somáticos mais sérios, maior tempo de recuperação da doença, tendem a consumir mais recursos médicos e de assistência médica, apresentarem maiores índices de abandono dos tratamentos por conta própria, e apresentam elevados índices de absenteísmo e presenteísmo(5,53,56).

Em conclusão, embora a DF não esteja associada com aumento da mortalidade, ela causa indiscutível sofrimento físico e mental, afetando a qualidade de vida do paciente e apresentando pontuações mais altas em testes psicométricos para sintomas de ansiedade e depressão(7). Considerando a importância da depressão(44,53,92), uma das principais causas de incapacidade e que afeta 4,4% da população mundial(93), da ansiedade, que é o transtorno psiquiátrico mais prevalente(35,94) e da DF, a doença mais prevalente das doenças funcionais digestivas(7), são necessário mais estudos para tentar elucidar uma potencial associação entre essas doenças(49).

## JUSTIFICATIVA

Dispepsia funcional (DF) é uma doença altamente prevalente, com impacto significativo para os serviços de saúde e para a qualidade de vida dos pacientes. A sua etiologia e a fisiopatologia ainda permanecem mal compreendidas. Um estudo do nosso grupo de pesquisa demonstrou que a erradicação do *H. pylori* beneficiou pacientes tratados com antibióticos, quando comparados com os que receberam placebo. Entretanto, a maioria dos pacientes avaliados não apresentou benefício nos sintomas dispépticos, mesmo após a erradicação da bactéria. Vários estudos têm relacionado a DF com desordens psicológicas, embora com resultados controversos. Portanto, consideramos importante avaliarmos o potencial papel da ansiedade e da depressão na evolução dos sintomas dispépticos desses pacientes. O objetivo principal deste estudo foi comparar a evolução dos sintomas da DF, 12 meses após a randomização no estudo, de pacientes com ansiedade e/ou depressão daqueles sem essas comorbidades. As informações desse estudo poderão auxiliar no melhor entendimento do papel de alterações emocionais na DF, e também colaborar na formulação de melhores orientações e tratamentos para pacientes portadores desta complexa doença.

## QUESTÃO DE PESQUISA

A ansiedade e a depressão influenciam a evolução dos sintomas da DF em pacientes que realizam tratamento para erradicação do *H. pylori*?

## HIPÓTESE

A ansiedade e a depressão comprometem a melhor evolução dos sintomas da DF, em pacientes que fazem tratamentos para erradicação do *H. pylori*. Portanto, pacientes com ansiedade e/ou depressão poderão não apresentar melhora significativa dos sintomas dispépticos, mesmo após a erradicação da bactéria.

## OBJETIVOS

### Objetivo geral

Avaliar a evolução dos sintomas da DF após o tratamento de erradicação do *H. pylori* em pacientes com e sem ansiedade e/ou depressão, através da análise secundária de ensaio clínico randomizado, duplo cego e controlado com placebo.

### Objetivos específicos

Avaliar o papel da ansiedade e da depressão nos subgrupos da dispepsia funcional (tipo dor epigástrica vs tipo desconforto pós-prandial).

Avaliar a prevalência basal da ansiedade e da depressão, em pacientes dispépticos funcionais.

Avaliar a evolução da ansiedade e da depressão, após 12 meses de seguimento, em todos os pacientes e nos grupos de tratamento do *H. pylori*

## INTRODUÇÃO

Sintomas dispépticos funcionais afetam 8,4% da população mundial, e têm altos custos econômicos e sociais(6). Pacientes com DF relataram em entrevista de uma pesquisa, uma média de 3 consultas e de 0,4 atendimentos de urgência, nos 12 meses anteriores, além de uma hospitalização durante a vida, em 18% dos entrevistados(18). Um estudo avaliou o impacto na produtividade dos pacientes com DF, e constatou que 30,9% apresentaram absenteísmo, com média de horas perdidas de 2,34 por semana, e 77% relataram presenteísmo(5). Os mecanismos fisiopatológicos da DF são mal conhecidos, mas distúrbios genéticos e psicológicos, dismotilidade gastrointestinal e hipersensibilidade, secreção anormal de ácido gástrico e infecção pelo *Helicobacter pylori* têm sido sugeridos como contribuintes para o desenvolvimento da DF(90).

Segundo levantamento publicado em 2024, a prevalência global da *H. pylori* foi reduzida de 52,6% antes de 1990 para 43,9% em adultos durante 2015 a 2022 (21). O papel da infecção pelo *H. pylori* na fisiopatologia dos sintomas na DF ainda não está bem esclarecido(30). Apesar disso, a erradicação do *H. pylori* tem sido recomendada como tratamento de primeira linha para todos os pacientes com DF que sejam portadores da bactéria(7,13).

Transtorno da ansiedade é o quadro psiquiátrico mais comum, tanto em crianças quanto em adultos, com prevalência estimada durante o período de vida de 9 a 28%(95). A causa de transtornos ansiosos é provavelmente multifatorial, incluindo fatores hereditários e ambientais(95).

Depressão é uma condição relativamente comum, de curso crônico, recorrente e frequentemente associada com incapacidade funcional e comprometimento da saúde física(44). Mais da metade das pessoas com depressão desenvolve um transtorno recorrente ou crônico após um primeiro episódio depressivo e provavelmente passará mais de 20% de sua vida em uma condição depressiva(96). A depressão ocupa o terceiro lugar entre os transtornos responsáveis pela carga global de doenças, com altos custos econômicos para a sociedade, e deverá ocupar o primeiro lugar em países de alta renda até 2030(97).

Desordens psiquiátricas, dentre elas ansiedade e depressão, têm sido associadas com DF, mas essa relação ainda não está bem definida, nem a relação causal entre essas doenças. O objetivo deste estudo será avaliar a evolução dos

sintomas da DF após o tratamento de erradicação do *H. pylori*, em pacientes com e sem ansiedade e/ou depressão, através da análise secundária de ensaio clínico randomizado, duplo cego e controlado com placebo.

## MÉTODOS

### Delineamento e local da pesquisa

Análise secundária de ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado com placebo, realizado nos Serviços de Gastroenterologia e Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

### População do estudo

A população deste estudo incluiu 233 pacientes oriundos do estudo HEROES Trial (Helicobacter Eradication Relief Of Dyspeptic Symptoms)(13). O estudo HEROES foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, independente da indústria (ClinicalTrials.gov: NCT00404534), que testou a eficácia do tratamento do *H. pylori* nos sintomas da DF, em 404 pacientes. Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos, com diagnóstico de DF segundo os critérios de Roma III. No atual estudo foi avaliada, em análise secundária, a evolução dos sintomas dispépticos nos pacientes com ansiedade e/ou depressão vs a evolução dos sintomas nos pacientes sem essas comorbidades, 12 meses após a randomização (antibióticos ou placebos). No estudo HEROES a taxa de erradicação *H. pylori* foi de 88,6% no grupo antibiótico vs 7,6% no grupo placebo.

Foram excluídos pacientes com quadro clínico sugestivo de doença do refluxo gastroesofágico, que apresentavam pirose ou regurgitação como únicos ou principais sintomas; sintomas exclusivos da síndrome do intestino irritável; história prévia de doença ulcerosa péptica; manifestações clínicas de doenças orgânicas (“sinais de alarme”): anorexia, anemia, disfagia, sangramentos digestivos, perda ponderal superior a 10% do peso corporal e anormalidade no exame físico sugestivo de doença orgânica; quadro clínico sugestivo de litíase biliar sintomática; investigação endoscópica alta prévia com alterações orgânicas; passado de cirurgia gastrointestinal alta; tratamento prévio para o *H. pylori*; presença de comorbidades significativas (hepatologia, cardiopatia, nefropatias e neuropatias); diagnóstico prévio de doenças sistêmicas ou uso de medicamentos que reconhecidamente interferem na motilidade ou sensibilidade do trato gastrointestinal alto; gestação ou mulheres em idade fértil que não utilizem métodos contraceptivos seguros; nível intelectual

reduzido que inviabilize adequada compreensão dos objetivos do estudo, não aceitação em participar do estudo e/ou não aceitarão em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

#### Procedimentos do estudo

A metodologia utilizada no presente estudo foi aquela aplicada no projeto HEROES, ao qual o estudo atual está aninhado. O HEROES tratou dois grupos de pacientes dispépticos funcionais *H. pylori* positivos, com os seguintes esquemas terapêuticos: 1. Grupo antibióticos: os pacientes receberam amoxicilina, claritromicina e omeprazol, por 10 dias; 2. Grupo controle: recebeu placebos dos antibióticos e omeprazol, por 10 dias. O objetivo do HEROES foi avaliar a evolução dos sintomas dispépticos nesses dois grupos, após 12 meses de acompanhamento.

Essa atual pesquisa realizou uma análise dos dados de ansiedade e depressão, obtidos durante a realização do HEROES. A avaliação desses dados iniciou somente 6 meses após o início do estudo, após a aprovação de uma emenda. Portanto, a amostra de pacientes do presente estudo é menor do que a do projeto original. Os procedimentos usados nessa atual pesquisa (coleta de dados clínicos, de ansiedade/depressão, demográficos, endoscópicos, pesquisa do *H. pylori*, etc) foram os mesmos do estudo HEROES.

No HEROES foi realizada consulta de seleção com anamnese, coleta de dados demográficos e exame físico. Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão e não apresentaram critérios de exclusão foram encaminhados para coleta de exames laboratoriais e exame endoscópico.

A intensidade dos sintomas dispépticos foi avaliada pelo questionário PADYQ (Porto Alegre Dyspeptic Symptoms Questionnaire) (Anexo 1). O PADYQ é um questionário com 11 itens, para investigação dos sintomas da DF(98). Apresenta propriedades clinimétricas adequadas para uso em estudos clínicos, adequada consistência interna, reprodutibilidade e mostrou ter sensibilidade às mudanças acarretadas por uma intervenção terapêutica capaz de medir o construto correto. Este instrumento validado de 11 itens avalia os três sintomas mais importantes da DF (dor abdominal superior, distensão abdominal e saciedade precoce) além de náuseas e vômitos, nos últimos 30 dias. Esse questionário permite avaliar a gravidade de cada sintoma por meio de sua frequência, intensidade e duração. A

gravidade dos sintomas varia de 0 (ausência de sintomas) a 44 (sintomas graves) pontos, e indivíduos com mais de 7 pontos são considerados dispépticos. O questionário PADYQ foi respondido pelos pacientes antes e 12 meses após a randomização. Pacientes que apresentarem redução igual ou maior do que 50% nos escores do PADYQ, após 12 meses de acompanhamento, foram considerados como tendo melhora significativa dos sintomas da DF (resposta clínica do desfecho primário). Foram comparadas as evoluções nas médias dos escores do PADYQ na avaliação basal e após 12 meses, entre os pacientes com e sem ansiedade/depressão, e nos dois grupos de tratamento.

Foram realizadas endoscopias com biópsias gástricas na seleção dos pacientes, e novamente após completarem os 12 meses de seguimento do estudo. Dois endoscopistas treinados realizaram os exames e em caso de desacordo, um terceiro estava disponível para desempate. Foram coletadas 3 biópsias do antro, 2 da incisura angularis e 3 do corpo gástrico. Uma amostra do antro, uma do corpo e uma da incisura foram utilizadas para o teste rápido da urease e as demais amostras utilizadas para estudo histológico. Os espécimes de biópsias foram analisados por 2 patologistas independentes, especializados e desconhecedores de qualquer informação clínica ou endoscópica. Divergências nos resultados foram resolvidas por um terceiro patologista sem o conhecimento prévio da amostra em questão. As amostras histológicas foram coradas pelas técnicas de GIEMSA e Hematoxilina-Eosina, e a severidade da gastrite graduada de acordo com as modificações de Houston do Sistema de Sydney(99). O status do *H. pylori* foi definido quando os resultados do teste da urease e histopatologia estavam ambos de acordo em relação aos testes serem positivos ou negativos. Em caso de discordância, um terceiro patologista foi consultado.

A ansiedade e a depressão foram avaliadas com o questionário HADS, (Anexo 2) que foi respondido pelos pacientes antes, e 12 meses após a randomização. O questionário HADS avalia ansiedade e depressão e 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 14 itens pode ser pontuado de zero a três, compondo uma pontuação máxima de 21 pontos para cada escala. O questionário HADS é um método de avaliação que originalmente definiu três intervalos: 0–7 (não casos), 8–10 (traços) e 11–21 (casos)(100). Porém, há pontos de corte diferentes entre os estudos

na literatura e inclusive dividido em 2, 3 ou 4 grupos(54,59,87,101–104) ao invés dos 3 preconizados originalmente.

No atual estudo, consideramos pacientes com <8 pontos como sem ansiedade (no HADS-A) e sem depressão (no HADS-D). Pacientes com pontuação de  $\geq 8$  e <11, que seriam os indivíduos com “traços” de ansiedade ou depressão, foram classificados, no presente estudo, como portadores de ansiedade ou depressão leves. Para melhor diferenciação entre os pacientes com sintomatologia mais severa (“casos”), com ansiedade e depressão bem definidas, de pacientes sem essas doenças, ou com formas mais leves (“traços” das doenças), separamos os pacientes em 3 grupos, tanto para a ansiedade, quanto para a depressão:

1. <8 pontos: sem doença e  $\geq 8$  pontos: com doença;
2. <11: sem doença severa (inclui os sem doença + com doença leve  $\geq 8$  e <11);
3.  $\geq 11$ : com doença severa.

O HADS é um excelente instrumento que pode definir a intensidade dos sintomas relacionados a esses transtornos mentais. Está entre os principais meios de avaliação de ansiedade/depressão e, segundo uma revisão sistemática, foi utilizado na maioria dos estudos (oito), seguido por outros instrumentos de avaliação como a Escala de Hamilton (dois), Zung Self-Rating Anxiety/Depression Scale (dois) e Inventário de Beck (um)(53).

### Randomização e cegamento

No estudo HEROES, a alocação de pacientes foi conduzida através de uma lista de randomização gerada por computador em blocos de oito usando uma proporção de 1:1. Os pacientes elegíveis foram aleatoriamente designados para receber tratamento, duas vezes ao dia, com omeprazol 20 mg, amoxicilina 1000 mg e claritromicina 500 mg (Aché Laboratórios Farmacêuticos) por 10 dias (grupo antibióticos) ou omeprazol 20 mg mais placebo antibióticos (grupo controle) . O uso de inibidores de bomba de prótons não foi permitido durante o período de 12 meses de acompanhamento. Os pacientes receberam medicação de resgate conforme necessário, para desconforto pós-prandial (cloridrato de metoclopramida) e famotidina para dor epigástrica (Digeplus® e Famox®, respectivamente - Aché Laboratórios Farmacêuticos SA), durante os 12 meses de acompanhamento.

Pacientes, investigadores, cuidadores e avaliadores de resultados foram cegados para o grupo de alocação até que o estudo fosse concluído. Ambos os esquemas do estudo, ativo e placebo, foram administrados por via oral e eram idênticos em aparência, forma e peso. Os pacientes registraram eventos adversos em diários, para manter os pesquisadores cegos sobre os efeitos adversos dos antibióticos, o que poderia ter desmascarado os grupos de estudo. Esses diários foram devolvidos em envelopes lacrados e foram abertos somente após o término do estudo, ou na ocorrência de eventos adversos significativos.

### Análise estatística

Primeiramente, a análise descritiva das variáveis foi realizada. As variáveis quantitativas demonstradas pela média e desvio padrão e, as categóricas, por frequências absolutas (n) e relativas (%).

A associação entre os grupos de pacientes e variáveis categóricas ocorreu através do teste de qui-quadrado ou do teste exato de Fisher. As variáveis contínuas foram analisadas através do teste t de Student ou U de Mann-Whitney, quando distribuição não paramétrica. Todas as características basais foram consideradas potenciais confundidoras e incluídas em uma análise explicativa dos fatores associados à evolução dos sintomas dispépticos nos grupos de pacientes estratificados de acordo com presença/ausência de ansiedade/depressão. O nível de significância adotado foi de 5% ( $P < 0,05$ ), e para as análises foi empregado o software IBM Statistical Package for the Social Sciences for Windows (IBM Corp., Armonk, NY, Estados Unidos), versão 28.0.

### Tamanho amostral

O cálculo do poder estatístico foi feito tendo como base os resultados de Unal et al.(80) que avaliaram a evolução dos sintomas dispépticos em 54 pacientes dispépticos funcionais, *H. pylori* positivos que receberam o tratamento de erradicação da bactéria. Dos 54 pacientes, 32 eram livres de qualquer comorbidade psiquiátrica, e a resposta sintomática foi significativamente maior em pacientes com DF sem transtornos psiquiátricos, do que naqueles que apresentavam pelo menos uma comorbidade psiquiátrica (84% vs 50%;  $P=0,007$ ). Foi utilizada a ferramenta

estatística G-POWER versão 3.1.9.7 (Universidade de Quiel - Alemanha) e assumindo, de acordo com as médias e desvio padrão apresentados por Unal et al, a medida de tamanho de efeito *Cohen's d* para ansiedade foi de 0,66 e para depressão de 0,77, atingindo o cálculo amostral de 122 participantes para o grupo de ansiedade e de 90 para o grupo de depressão, para que o estudo tenha 95% de poder estatístico para detectar diferença estatística entre os grupos.

### Considerações éticas

O presente estudo está registrado no Comitê de Ética de Pesquisa (CEP) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre com o número 2019-0595 (CAAE:20319319.6.0000.5327) e foi aprovado em 23 de outubro de 2019 (número do parecer: 3.657.834). O projeto é vinculado ao estudo HEROES, registrado e aprovado no mesmo CEP com o número 05-422, para o qual todos os pacientes assinaram o TCLE, no qual os pacientes autorizaram a utilização dos dados em futuras pesquisas. A emenda com a inclusão do HADS foi aprovada em abril de 2007, sendo que a randomização para o HEROES iniciou em outubro de 2006.

O projeto 2019-0595 foi desenvolvido conforme a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde que norteia atualmente os aspectos éticos sobre pesquisas em seres humanos no Brasil. E o projeto 05-422 foi desenvolvido conforme a Resolução 196/96, vigente na época.

No estudo foram utilizados dados de prontuário dos pacientes do estudo HEROES. Não houve abordagem, recrutamento ou intervenção de pacientes, justificando a ausência do TCLE contemporâneo do estudo. Este estudo apresenta um risco comum a todas as pesquisas com seres humanos: o risco de quebra de sigilo. Desse modo, a quebra de sigilo, ainda que involuntária e não intencional, é um risco que deve ser reconhecido, por mais que os pesquisadores se comprometam a fazer o possível para preservar a privacidade dos participantes. Como possível benefício, o estudo deve contribuir para o melhor entendimento do papel da ansiedade e da depressão na evolução dos sintomas da DF, podendo ser útil na orientação de melhores formas de orientação e tratamento para pacientes com essa doença.

Os pesquisadores também se comprometeram a preservar as informações institucionais que foram coletadas em bases de dados do Hospital de Clínicas de

Porto Alegre, e concordam igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente serão divulgadas de forma anônima.

**RESULTADOS**

**PERSPECTIVAS E CONSIDERAÇÕES FINAIS**

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, et al. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. maio de 2016;150(6):1380–92.
2. Halder SLS, Talley NJ. Functional Dyspepsia: A New Rome III Paradigm. *Curr Treat Options Gastroenterol*. agosto de 2007;10(4):259–72.
3. Chuah KH, Cheong SY, Lim SZ, Mahadeva S. Functional dyspepsia leads to more healthcare utilization in secondary care compared with other functional gastrointestinal disorders. *J Dig Dis*. fevereiro de 2022;23(2):111–7.
4. Lacy BE, Cangemi DJ. Updates in functional dyspepsia and bloating. *Curr Opin Gastroenterol*. 1º de novembro de 2022;38(6):613–9.
5. Sander GB, Mazzoleni LE, Francesconi CF de M, Balbinotto G, Mazzoleni F, Wortmann AC, et al. Influence of organic and functional dyspepsia on work productivity: the HEROES-DIP study. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. agosto de 2011;14(5 Suppl 1):S126-129.
6. Lee K, Kwon CI, Yeniova AÖ, Koyanagi A, Jacob L, Smith L, et al. Global prevalence of functional dyspepsia according to Rome criteria, 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 20 de fevereiro de 2024;14(1):4172.
7. Francis P, Zavala SR. Functional Dyspepsia. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 17 de junho de 2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554563/>
8. Voirol-Perrin J, Stamm GM, Salvador Nunes L, Schoepfer A. [Functional dyspepsia : update 2023]. *Rev Med Suisse*. 30 de agosto de 2023;19(839):1554–7.
9. Park SY, Acosta A, Camilleri M, Burton D, Harmsen WS, Fox J, et al. Gastric Motor Dysfunction in Patients With Functional Gastrointestinal Symptoms. *Am J Gastroenterol*. novembro de 2017;112(11):1689–99.
10. Rosen JM, Cocjin JT, Schurman JV, Colombo JM, Friesen CA. Visceral hypersensitivity and electromechanical dysfunction as therapeutic targets in pediatric functional dyspepsia. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 6 de agosto de 2014;5(3):122–38.
11. Farré R, Vanheel H, Vanuytsel T, Masaoka T, Törnblom H, Simrén M, et al. In functional dyspepsia, hypersensitivity to postprandial distention correlates with meal-related symptom severity. *Gastroenterology*. setembro de 2013;145(3):566–73.
12. Ye Y, Wang XR, Zheng Y, Yang JW, Yang NN, Shi GX, et al. Choosing an Animal Model for the Study of Functional Dyspepsia. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018:1531958.
13. Mazzoleni LE, Sander GB, Francesconi CF de M, Mazzoleni F, Uchoa DM, De Bona LR, et al. Helicobacter pylori eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. *Arch Intern Med*. 28 de novembro de 2011;171(21):1929–36.
14. Iwata E, Sugimoto M, Murata M, Morino Y, Akimoto Y, Hamada M, et al. Improvement of dyspeptic symptoms after Helicobacter pylori eradication therapy in Japanese patients. *JGH Open Open Access J Gastroenterol Hepatol*. dezembro de 2023;7(12):855–62.
15. Du L, Shen J, Kim JJ, Yu Y, Ma L, Dai N. Corrigendum: Increased Duodenal Eosinophil Degranulation in Patients with Functional Dyspepsia: A Prospective Study. *Sci Rep*. 7 de abril de 2017;7:46121.

16. Rahman MM, Ghoshal UC, Sultana S, Kibria MG, Sultana N, Khan ZA, et al. Long-Term Gastrointestinal Consequences are Frequent Following Sporadic Acute Infectious Diarrhea in a Tropical Country: A Prospective Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. setembro de 2018;113(9):1363–75.
17. El-Serag HB, Talley NJ. Health-related quality of life in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 15 de agosto de 2003;18(4):387–93.
18. Lacy BE, Weiser KT, Kennedy AT, Crowell MD, Talley NJ. Functional dyspepsia: the economic impact to patients. *Aliment Pharmacol Ther*. julho de 2013;38(2):170–7.
19. Ford AC. Eradicating *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. junho de 2012;142(7):1613–4.
20. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet Lond Engl*. 16 de junho de 1984;1(8390):1311–5.
21. Chen YC, Malfertheiner P, Yu HT, Kuo CL, Chang YY, Meng FT, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection and Incidence of Gastric Cancer Between 1980 and 2022. *Gastroenterology*. abril de 2024;166(4):605–19.
22. Robinson K, Atherton JC. The Spectrum of *Helicobacter* -Mediated Diseases. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 24 de janeiro de 2021;16(1):123–44.
23. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. agosto de 2017;153(2):420–9.
24. Castro L de P, Coelho LG. *Helicobacter pylori* in South America. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol*. outubro de 1998;12(7):509–12.
25. Cave DR. Transmission and epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Am J Med*. 20 de maio de 1996;100(5A):12S-17S; discussion 17S-18S.
26. Warren JR. Gastric pathology associated with *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am*. setembro de 2000;29(3):705–51.
27. Malfertheiner P, Camargo MC, El-Omar E, Liou JM, Peek R, Schulz C, et al. *Helicobacter pylori* infection. *Nat Rev Dis Primer*. 20 de abril de 2023;9(1):19.
28. Mazzoleni LE, Mazzoleni F. Tratamento e retratamento do *Helicobacter pylori*. *Trat E Retratamento Helicobacter Pylori* [Internet]. Maio2010;67(5). Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-550790>
29. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med*. 13 de setembro de 2001;345(11):784–9.
30. Miwa H, Oshima T, Tomita T, Fukui H, Kondo T, Yamasaki T, et al. Recent understanding of the pathophysiology of functional dyspepsia: role of the duodenum as the pathogenic center. *J Gastroenterol*. abril de 2019;54(4):305–11.
31. WHO WHO. Anxiety disorders [Internet]. 2023 [citado 3 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/anxiety-disorders>
32. WHO WHO. Mental disorders [Internet]. 2022 [citado 3 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
33. PAHO PAHO. Noncommunicable Diseases and Mental Health - Anxiety disorders [Internet]. 2015 [citado 3 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://www.paho.org/en/noncommunicable-diseases-and-mental-health/noncommunicable-diseases-and-mental-health-data-portal-2>
34. De Souza IM, Machado-de-Sousa JP. Brazil: world leader in anxiety and

- depression rates. *Rev Bras Psiquiatr.* dezembro de 2017;39(4):384–384.
35. Bandelow B, Michaelis S, Wedekind D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci.* junho de 2017;19(2):93–107.
  36. WHO WHO. Depressive disorder (depression) [Internet]. 2023 [citado 3 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
  37. Bonadiman CSC, Malta DC, De Azeredo Passos VM, Naghavi M, Melo APS. Depressive disorders in Brazil: results from the Global Burden of Disease Study 2017. *Popul Health Metr.* setembro de 2020;18(S1):6.
  38. Greenberg PE, Fournier AA, Sisitsky T, Simes M, Berman R, Koenigsberg SH, et al. The Economic Burden of Adults with Major Depressive Disorder in the United States (2010 and 2018). *Pharmacoeconomics.* junho de 2021;39(6):653–65.
  39. Guideline Development Panel for the Treatment of Depressive Disorders. Summary of the clinical practice guideline for the treatment of depression across three age cohorts. *Am Psychol.* setembro de 2022;77(6):770–80.
  40. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet.* abril de 2018;391(10128):1357–66.
  41. Gabriel FC, De Melo DO, Fráguas R, Leite-Santos NC, Mantovani Da Silva RA, Ribeiro E. Pharmacological treatment of depression: A systematic review comparing clinical practice guideline recommendations. Fischer G, organizador. *PLOS ONE.* 21 de abril de 2020;15(4):e0231700.
  42. Sorkin DH, Ngo-Metzger Q, Billimek J, August KJ, Greenfield S, Kaplan SH. Underdiagnosed and Undertreated Depression Among Racially/Ethnically Diverse Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 1º de março de 2011;34(3):598–600.
  43. Handy A, Mangal R, Stead TS, Coffee RL, Ganti L. Prevalence and Impact of Diagnosed and Undiagnosed Depression in the United States. *Cureus [Internet].* 14 de agosto de 2022 [citado 15 de setembro de 2024]; Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/106995-prevalence-and-impact-of-diagnosed-and-undiagnosed-depression-in-the-united-states>
  44. Fleck MP, Berlim MT, Lafer B, Sougey EB, Del Porto JA, Brasil MA, et al. [Review of the guidelines of the Brazilian Medical Association for the treatment of depression (Complete version)]. *Rev Bras Psiquiatr Sao Paulo Braz* 1999. maio de 2009;31 Suppl 1:S7-17.
  45. Moitra M, Santomauro D, Collins PY, Vos T, Whiteford H, Saxena S, et al. The global gap in treatment coverage for major depressive disorder in 84 countries from 2000–2019: A systematic review and Bayesian meta-regression analysis. Hanlon C, organizador. *PLOS Med.* 15 de fevereiro de 2022;19(2):e1003901.
  46. De Palma G, Collins SM, Bercik P. The microbiota-gut-brain axis in functional gastrointestinal disorders. *Gut Microbes.* junho de 2014;5(3):419–29.
  47. Haag S, Senf W, Tagay S, Langkafel M, Braun-Lang U, Pietsch A, 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.* 15 de abril de 2007;25(8):973–86.
  48. Aro P, Talley NJ, Ronkainen J, Storskrubb T, Vieth M, Johansson SE, et al. Anxiety is associated with uninvestigated and functional dyspepsia (Rome III criteria) in a Swedish population-based study. *Gastroenterology.* julho de 2009;137(1):94–100.

49. Koloski N, Holtmann G, Talley NJ. Is there a causal link between psychological disorders and functional gastrointestinal disorders? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. novembro de 2020;14(11):1047–59.
50. Yan L, Zhang X, Li Y, Liu C, Yang H, Yang C. The role of psychological factors in functional gastrointestinal disorders: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 9 de março de 2023;38(1):65.
51. Mikocka-Walus A, Evans S, Linardon J, Wilding H, Knowles SR. Psychotherapy appears to improve symptoms of functional dyspepsia and anxiety: systematic review with meta-analysis. *Psychol Health Med*. junho de 2023;28(5):1309–35.
52. Rodrigues DM, Motomura DI, Tripp DA, Beyak MJ. Are psychological interventions effective in treating functional dyspepsia? A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. agosto de 2021;36(8):2047–57.
53. Esterita T, Dewi S, Suryatenggara FG, Glenardi G. Association of Functional Dyspepsia with Depression and Anxiety: A Systematic Review. *J Gastrointest Liver Dis JGLD*. 18 de junho de 2021;30(2):259–66.
54. Adibi P, Keshteli AH, Daghaghzadeh H, Roohafza H, Pournaghshband N, Afshar H. Association of anxiety, depression, and psychological distress in people with and without functional dyspepsia. *Adv Biomed Res*. 2016;5:195.
55. Siregar GA, Halim S, Sitepu RR. Dyspepsia and Depression, Anxiety, Stress Scales (DASS) Score. *Indones J Gastroenterol Hepatol Dig Endosc*. 18 de outubro de 2016;17(1):28–31.
56. Huang Q, Yuan H, Li Q, Li Y, Geng S, Zhu Y, et al. Global trends in research related to functional dyspepsia and anxiety or depression over the past two decades: a bibliometric analysis. *Front Neurosci*. 2023;17:1218001.
57. Overs J, Morgan S, Apputhurai P, Tuck C, Knowles SR. Comparing the prevalence and association between anxiety, depression and gastrointestinal symptoms in gastroparesis versus functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res*. agosto de 2024;183:111834.
58. Wouters MM, Boeckxstaens GE. Is there a causal link between psychological disorders and functional gastrointestinal disorders? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10(1):5–8.
59. Aro P, Talley NJ, Johansson SE, Agréus L, Ronkainen J. Anxiety Is Linked to New-Onset Dyspepsia in the Swedish Population: A 10-Year Follow-up Study. *Gastroenterology*. maio de 2015;148(5):928–37.
60. Jiang SM. Incidence and psychological-behavioral characteristics of refractory functional dyspepsia: A large, multi-center, prospective investigation from China. *World J Gastroenterol*. 2015;21(6):1932.
61. An D. A study on the clinical characteristics of functional dyspepsia patients with or without depression. *Asian J Surg*. janeiro de 2022;45(1):605–6.
62. Pinto-Sanchez MI, Ford AC, Avila CA, Verdu EF, Collins SM, Morgan D, et al. Anxiety and Depression Increase in a Stepwise Manner in Parallel With Multiple FGIDs and Symptom Severity and Frequency. *Am J Gastroenterol*. julho de 2015;110(7):1038–48.
63. Jamshidfar N, Hamdieh M, Eslami P, Batebi S, Sadeghi A, Rastegar R, et al. Comparison of the potency of nortriptyline and mirtazapine on gastrointestinal symptoms, the level of anxiety and depression in patients with functional dyspepsia. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2023;16(1):468–77.
64. Banihashem SS, Mofatioshieh SM, Rastegar R, Sadeghi A. Comparing the efficacy of duloxetine and nortriptyline in alleviating the symptoms of functional dyspepsia - a randomized clinical trial. *Front Psychiatry*. 2023;14:1297231.

65. Shanmugham S, Zuber M, Chan JE, Kumar S, Ching SM, Lee YY, et al. Efficacy of antidepressants in functional dyspepsia: Systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Indian J Gastroenterol Off J Indian Soc Gastroenterol*. 24 de agosto de 2024;
66. Nakamura K, Tomita T, Oshima T, Asano H, Yamasaki T, Okugawa T, et al. A double-blind placebo controlled study of acotiamide hydrochloride for efficacy on gastrointestinal motility of patients with functional dyspepsia. *J Gastroenterol*. maio de 2017;52(5):602–10.
67. Abell TL, Cutts TF, Cooper T. Effect of cisapride therapy for severe dyspepsia on gastrointestinal symptoms and quality of life. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1993;195:60–3; discussion 63-64.
68. Hojo M, Miwa H, Yokoyama T, Ohkusa T, Nagahara A, Kawabe M, et al. Treatment of functional dyspepsia with antianxiety or antidepressive agents: systematic review. *J Gastroenterol*. novembro de 2005;40(11):1036–42.
69. Brushett S, Gacesa R, Vich Vila A, Brandao Gois MF, Andreu-Sánchez S, Swarte JC, et al. Gut feelings: the relations between depression, anxiety, psychotropic drugs and the gut microbiome. *Gut Microbes*. dezembro de 2023;15(2):2281360.
70. Koloski NA, Jones M, Kalantar J, Weltman M, Zaguirre J, Talley NJ. The brain–gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. *Gut*. setembro de 2012;61(9):1284–90.
71. Koloski NA, Jones M, Talley NJ. Evidence that independent gut-to-brain and brain-to-gut pathways operate in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: a 1-year population-based prospective study. *Aliment Pharmacol Ther*. setembro de 2016;44(6):592–600.
72. Cryan JF, O’Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev*. 1º de outubro de 2019;99(4):1877–2013.
73. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. outubro de 2012;13(10):701–12.
74. Konturek SJ, Konturek JW, Pawlik T, Brzozowski T. Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc*. março de 2004;55(1 Pt 2):137–54.
75. Berthoud HR. Vagal and hormonal gut-brain communication: from satiation to satisfaction. *Neurogastroenterol Motil*. maio de 2008;20 Suppl 1(0 1):64–72.
76. Scott KA, Hoban AE, Clarke G, Moloney GM, Dinan TG, Cryan JF. Thinking small: towards microRNA-based therapeutics for anxiety disorders. *Expert Opin Investig Drugs*. abril de 2015;24(4):529–42.
77. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*. junho de 2015;28(2):203–9.
78. Agustí A, García-Pardo MP, López-Almela I, Campillo I, Maes M, Romani-Pérez M, et al. Interplay Between the Gut-Brain Axis, Obesity and Cognitive Function. *Front Neurosci*. 2018;12:155.
79. Kabeer KK, Ananthkrishnan N, Anand C, Balasundaram S. Prevalence of *Helicobacter Pylori* Infection and Stress, Anxiety or Depression in Functional Dyspepsia and Outcome after Appropriate Intervention. *J Clin Diagn Res JCDR*. agosto de 2017;11(8):VC11–5.
80. Ünal HÜ, Akin E, Aydin İ, Korkmaz M, Özel S, Selçuk H, et al. Ongoing symptoms

- after eradication of *Helicobacter pylori*: psychiatric disorders may accompany. *Turk J Gastroenterol Off J Turk Soc Gastroenterol*. 2013;24(1):15–21.
81. Am D, Ns M, Aa AZ. *Helicobacter Pylori Infection Association with Anxiety in Patients with Upper Gastrointestinal Symptoms in Hadhramout*. *SunText Rev Med Clin Res [Internet]*. 2023 [citado 16 de agosto de 2024];04(04). Disponível em: <https://suntextrreviews.org/doi/pdf/10.51737/2766-4813.2023.091>
  82. Ali Mohame N, Abd El Moe NF. *Helicobacter pylori Associated Psychiatric Disorders among Bahraini Adult Presenting with Function Dyspepsia*. *J Med Sci*. 15 de março de 2020;20(2):55–9.
  83. Al Quraan AM, Beriwal N, Sangay P, Namgyal T. *The Psychotic Impact of Helicobacter pylori Gastritis and Functional Dyspepsia on Depression: A Systematic Review*. *Cureus [Internet]*. 21 de outubro de 2019 [citado 17 de agosto de 2024]; Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/22199-the-psychotic-impact-of-helicobacter-pylori-gastritis-and-functional-dyspepsia-on-depression-a-systematic-review>
  84. Both C, Mechler K, Niemeyer L, Jennen-Steinmetz C, Hohmann S, Schumm L, et al. *Medication Adherence in Adolescents with Psychiatric Disorders*. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother*. julho de 2021;49(4):295–306.
  85. Timlin U, Hakko H, Heino R, Kyngäs H. *A systematic narrative review of the literature: adherence to pharmacological and nonpharmacological treatments among adolescents with mental disorders*. *J Clin Nurs*. dezembro de 2014;23(23–24):3321–34.
  86. Teng CT, Humes EDC, Demetrio FN. *Depressão e comorbidades clínicas*. *Arch Clin Psychiatry São Paulo*. junho de 2005;32(3):149–59.
  87. Dibaise JK, Islam RS, Dueck AC, Roarke MC, Crowell MD. *Psychological distress in Rome III functional dyspepsia patients presenting for testing of gastric emptying*. *Neurogastroenterol Motil*. fevereiro de 2016;28(2):196–205.
  88. Vankerhoven L, Laheij R, Aparicio N, Deboer W, Vandenhazel S, Tan A, et al. *Effect of the Antidepressant Venlafaxine in Functional Dyspepsia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial*. *Clin Gastroenterol Hepatol*. julho de 2008;6(7):746–52.
  89. Pajala M, Heikkinen M, Hintikka J. *A prospective 1-year follow-up study in patients with functional or organic dyspepsia: changes in gastrointestinal symptoms, mental distress and fear of serious illness*. *Aliment Pharmacol Ther*. outubro de 2006;24(8):1241–6.
  90. Talley NJ. *Functional Dyspepsia: Advances in Diagnosis and Therapy*. *Gut Liver*. 15 de maio de 2017;11(3):349–57.
  91. Drossman DA. *Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV*. *Gastroenterology*. 19 de fevereiro de 2016;S0016-5085(16)00223-7.
  92. Kinrys G, Wygant LE. *[Anxiety disorders in women: does gender matter to treatment?]*. *Rev Bras Psiquiatr Sao Paulo Braz* 1999. outubro de 2005;27 Suppl 2:S43-50.
  93. World Health Organization. *World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates*. [Internet]. World Health Organization; 2017 [citado 20 de junho de 2024]. Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/254610/W?sequence=1>
  94. Garakani A, Murrough JW, Freire RC, Thom RP, Larkin K, Buono FD, et al. *Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options*. *Front Psychiatry*. 2020;11:595584.

95. Castillo ARG, Recondo R, Asbahr FR, Manfro GG. Transtornos de ansiedade. *Rev Bras Psiquiatr.* dezembro de 2000;22(supl 2):20–3.
96. Cuijpers P, Beekman ATF, Reynolds CF 3rd. Preventing depression: a global priority. *JAMA.* 14 de março de 2012;307(10):1033–4.
97. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* novembro de 2006;3(11):e442.
98. Sander GB, Mazzoleni LE, Francesconi CFM, Wortmann AC, Ott EA, Theil A, et al. Development and validation of a cross-cultural questionnaire to evaluate nonulcer dyspepsia: the Porto Alegre Dyspeptic Symptoms Questionnaire (PADYQ). *Dig Dis Sci.* dezembro de 2004;49(11–12):1822–9.
99. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol.* outubro de 1996;20(10):1161–81.
100. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* junho de 1983;67(6):361–70.
101. Hartono JL, Mahadeva S, Goh K. Anxiety and depression in various functional gastrointestinal disorders: Do differences exist? *J Dig Dis.* maio de 2012;13(5):252–7.
102. Choi KW, Kim YK, Jeon HJ. Comorbid Anxiety and Depression: Clinical and Conceptual Consideration and Transdiagnostic Treatment. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1191:219–35.
103. Yue T, Li Q, Wang R, Liu Z, Guo M, Bai F, et al. Comparison of Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and Zung Self-Rating Anxiety/Depression Scale (SAS/SDS) in Evaluating Anxiety and Depression in Patients with Psoriatic Arthritis. *Dermatol Basel Switz.* 2020;236(2):170–8.
104. Annunziata MA, Muzzatti B, Bidoli E, Flaiban C, Bomben F, Piccinin M, et al. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) accuracy in cancer patients. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* agosto de 2020;28(8):3921–6.
105. Silva RAD, Pinheiro RT, Silva RAD, Horta BL, Moraes I, Faria AD. Dispepsia funcional e depressão como fator associado. *Arq Gastroenterol.* dezembro de 2006;43(4):293–8.
106. Kao KL, Sung FC, Huang HC, Lin CJ, Chen SC, Lin CL, et al. Functional dyspepsia in depression: A population-based cohort study. *Eur J Clin Invest.* junho de 2021;51(6):e13506.
107. Silva DF, Santana PR de S. Transtornos mentais e pobreza no Brasil: uma revisão sistemática. *Tempus – Actas Saúde Coletiva.* 31 de dezembro de 2012;6(4):Pág. 175-185.
108. Alves A, Rodrigues N. Determinantes sociais e económicos da Saúde Mental. *Rev Port Saúde Pública.* julho de 2010;28:127–31.
109. Costa COD, Branco JC, Vieira IS, Souza LDDM, Silva RAD. Prevalência de ansiedade e fatores associados em adultos. *J Bras Psiquiatr.* junho de 2019;68(2):92–100.
110. Mamun MA, Roy N, Gozal D, Almerab MM, Hossain MS, Al Mamun F. Prevalence and associated factors of cigarette smoking and substance use among university entrance test-taking students: A GIS-based study. *PloS One.* 2024;19(8):e0308697.
111. Weinberger AH, Kashan RS, Shpigel DM, Esan H, Taha F, Lee CJ, et al. Depression and cigarette smoking behavior: A critical review of population-based

- studies. *Am J Drug Alcohol Abuse*. julho de 2017;43(4):416–31.
112. Fluharty M, Taylor AE, Grabski M, Munafò MR. The Association of Cigarette Smoking With Depression and Anxiety: A Systematic Review. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob*. janeiro de 2017;19(1):3–13.
113. Meamar M, Raise-Abdollahi P, Rashidy-Pour A, Raeis-Abdollahi E. Coffee and mental disorders: How caffeine affects anxiety and depression. *Prog Brain Res*. 2024;288:115–32.
114. Lucas M. Coffee, Caffeine, and Risk of Depression Among Women. *Arch Intern Med*. 26 de setembro de 2011;171(17):1571.
115. Molz S, Ludka FK. Erva-mate e neuroproteção: inovação e desenvolvimento territorial no Planalto Norte Catarinense com base em estudos pré-clínicos. *DRd - Desenvolv Reg Em Debate*. 22 de julho de 2016;6(2):189–206.
116. Gatta L, Vakil N, Vaira D, Scarpignato C. Global eradication rates for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. *BMJ*. 7 de agosto de 2013;347(aug07 1):f4587–f4587.

## ANEXOS

### Anexo 1 - Termo de consentimento livre e esclarecido (projeto HEROES)

#### Convite para participação no estudo:

##### ERRADICAÇÃO DO *HELICOBACTER PYLORI* NA DISPEPSIA FUNCIONAL

A dispepsia funcional é uma das doenças mais frequentes da medicina. Vários trabalhos de pesquisa, em diferentes países, demonstraram que os pacientes com dispepsia funcional com muita frequência 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 Digeplus) os quais serão liberados para uso apenas SE NECESSÁRIO caso você tenha sintomas digestivos. Esses medicamentos serão fornecidos para todos os

HC/PA/GPPG  
 VEB 30/03/2004  
 12/04/04  
 2004

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 será 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 Nº \_\_\_\_\_

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 placebos 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, tenho 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  
Y 05422

GPPG - Recebido

11 OUT. 2006

Por \_\_\_\_\_ nº 05422

## Anexo 2 - 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 3 - Escala de ansiedade e depressão para hospital (HADS)

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

Eu me sinto tenso ou contraído:

- 1. A maior parte do tempo
- 2. Boa parte do tempo
- 3. De vez em quando
- 4. Nunca

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

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

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

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

Eu me sinto alegre:

1. Nunca

2. Poucas vezes

3. Muitas vezes

4. A maior parte do tempo

Consigo sentar à vontade e me sentir relaxado:

1. Sim, quase sempre

2. Muitas vezes

3. Poucas vezes

4. Nunca

Eu estou lento para pensar e fazer as coisas:

1. Quase sempre

2. Muitas vezes

3. De vez em quando

4. Nunca

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

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

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

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

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

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

Anexo 4 - Artigo em inglês