Dispepsia funcional

Maria do Carmo Friche Passos
Ana Flávia Passos Ramos

INTRODUÇÃO

Dispepsia consiste em um grupo heterogêneo de sintomas persistentes ou recorrentes, localizados na região superior do abdome (epigástrico)^{1,2}. Os sintomas dispépticos podem estar associados a uma doença digestiva específica, como úlcera péptica, neoplasia gástrica, parasitoses intestinais, dentre outras e, nesses casos, é classificada como secundária ou orgânica. Contudo, a maioria dos pacientes com queixas dispépticas crônicas que se submetem a investigações laboratoriais, endoscópicas e ultrassonográficas não apresenta qualquer alteração que justifique os seus sintomas, sendo considerados portadores de dispepsia funcional (DF), um dos distúrbios gastrointestinais funcionais mais frequentes da prática clínica¹⁻³.

Tem sido relatado que aproximadamente 20 a 40% da população geral apresenta alguma queixa dispéptica (as cifras mais altas correspondem a estudos que incluíram também o sintoma de pirose)^{4,5}. Entretanto, somente cerca de 30% desses indivíduos procuram assistência médica; a queixa dispéptica é a causa de 3 a 5% das consultas ambulatoriais de clínica geral, em um centro de atenção primária, e de mais de 20% das consultas em gastroenterologia⁵. Os sintomas dispépticos podem surgir em qualquer idade e são mais prevalentes no sexo feminino⁵⁻⁶. A intensidade da dor e/ou do desconforto e a ansiedade (incluindo o medo de doenças mais graves) são os principais motivos de procura por clínico e gastroenterologista.

CONCEITO

Nos últimos anos, um grupo internacional de especialistas tem sugerido critérios mais objetivos para o diagnóstico e a classificação dos distúrbios funcionais gastrointestinais (critérios de Roma), trazendo grandes avanços no entendimento das síndromes funcionais como a DF, porém vários aspectos ainda precisam ser esclarecidos, especialmente aqueles que se relacionam à sua etiopatogenia.

O comitê de especialistas do último Consenso de Roma (Roma IV, 2016)⁷ define a DF como uma síndrome clínica que impacta as atividades habituais do paciente e que é caracterizada pela presença de sintomas dispépticos recorrentes e crônicos, na ausência de lesões estruturais ou metabólicas subjacentes, observadas em investigação clínica habitual (incluindo endoscopia), capazes de justificar o quadro clínico⁷. O Consenso de Roma IV sugere que se considere como dispepsia associada a *H. pylori* (e não funcional) os casos em que ocorre melhora ou desaparecimento total dos sintomas após o tratamento de erradicação.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS E CLASSIFICAÇÃO

De acordo com o Consenso de Roma IV, os seguintes critérios são necessários para o diagnóstico de DF⁷ (Quadro 1):

- Queixas dispépticas frequentes e recorrentes que devem estar presentes nos últimos 3 meses e que se iniciaram, no mínimo, 6 meses antes.
- É essencial a presença de um ou mais dos seguintes sintomas:
 - Empachamento pós-prandial.
 - Saciedade precoce.
 - Dor epigástrica.
 - Queimação epigástrica
- Ausência de lesões estruturais na endoscopia digestiva.

Quadro 1 Dispepsia funcional: critérios diagnósticos de acordo com o Consenso Roma IV

1. Queixas dispépticas durante os últimos 3 meses e que se iniciaram, no mínimo, 6 meses antes do diagnóstico.
2. É fundamental a presença de um ou mais dos sintomas: a) empachamento pós-prandial; b) saciedade precoce; c) dor epigástrica; d) queimação epigástrica.
3. Ausência de lesões estruturais (incluindo a realização de endoscopia digestiva alta) que possam justificar os sintomas.

Para a melhor orientação propedêutica e terapêutica, esse consenso sugere que os pacientes com DF sejam classificados em duas síndromes, de acordo com o sintoma principal:

- Síndrome do desconforto pós-prandial: predominam os sintomas de empachamento pós-prandial e/ou saciedade precoce, que ocorrem pelo menos 3 vezes/semana, nos últimos 3 meses.
- E/ou síndrome da dor epigástrica: predomina dor ou queimação epigástrica, moderada a intensa, intermitente, ocorrendo, no mínimo, 1 vez/semana, nos últimos 3 meses. Critérios específicos para a classificação desses pacientes foram estabelecidos pelo Consenso de Roma IV⁷, como descrito no Quadro 2.

Quadro 2 Subtipos da dispepsia funcional

Síndrome do desconforto pós-prandial

É fundamental a presença de pelo menos um dos critérios abaixo:

- Empachamento pós-prandial que acontece após refeições habituais, ocorrendo pelo menos 3 vezes/semana, nos últimos 3 meses.
- Saciedade precoce que impossibilita o término normal de uma refeição habitual, ocorrendo pelo menos 3 vezes/semana, nos últimos 3 meses.

Outros sintomas que, quando presentes, reforçam o diagnóstico:

- Distensão do abdome superior, náuseas pós-prandial, eructações excessivas.
- A síndrome da dor epigástrica pode ocorrer simultaneamente.

Síndrome da dor epigástrica

É fundamental a presença de um dos critérios abaixo:

- Dor epigástrica que impacta as atividades habituais, ocorrendo pelo menos 1 vez/semana, nos últimos 3 meses.
- Queimação epigástrica que impacta as atividades habituais, ocorrendo pelo menos 1 vez/semana, nos últimos 3 meses.

Outras características que, quando presentes, reforçam o diagnóstico:

- A dor pode ser induzida ou aliviada pela alimentação, mas também pode ocorrer em jejum.
- A dor não é aliviada pela defecação ou eliminação de flatos.
- A pirose não é um sintoma dispéptico, mas pode estar presente sugerindo o diagnóstico de doença do refluxo concomitantemente.
- As características da dor não preenchem critérios para o diagnóstico dos distúrbios funcionais da vesícula biliar ou esfíncter de Oddi.
- A dor é usualmente induzida ou aliviada pela alimentação, podendo, porém, ocorrer em jejum.
- Distensão do abdome superior, náusea pós-prandial, eructações excessivas.

A síndrome do desconforto pós-prandial pode coexistir.

Vários estudos populacionais avaliaram a prevalência da síndrome do desconforto pós-prandial (SDPP) e da síndrome da dor epigástrica (SDE) na população geral de diferentes regiões do mundo. Zagari et al. realizaram um estudo em duas comunidades italianas (n: 1.033 indivíduos) e encontraram prevalência de 11% de DF, sendo que desses, 67,5% preenchiam critérios para o diagnóstico da SDPP, 48,2% para a SDE e 15,8% apresentavam sobreposição das duas síndromes⁹. Outro estudo, realizado em comunidades do norte da Suécia, evidenciou prevalência de DF de 15,7%. A SDPP estava presente em 12,2%, a SDE em 5,2% e a sobreposição das duas síndromes em apenas 1,7% da população investigada¹⁰. Por fim, um inquérito populacional realizado na região de Minnesota, nos Estados Unidos, demonstrou prevalência de dispepsia de 15%, sendo que 51% dos sintomáticos relatavam dor epigástrica e 47% desconforto pós-prandial¹¹.

É importante salientar também a frequente sobreposição dos sintomas dispépticos com sintomas da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e da síndrome do intestino irritável (SII). Vários autores demonstraram que a pirose, sintoma característico de refluxo, é queixa muito comum dos pacientes com DF¹²⁻¹³. O comitê Roma IV recomenda que, na presença concomitante de pirose e de outros sintomas típicos do refluxo, mesmo com endoscopia digestiva normal, o diagnóstico de DRGE deve ser considerado⁷. Por outro lado, a simples presença de pirose não exclui o diagnóstico de DF, especialmente naqueles casos em que os sintomas dispépticos persistem a despeito de uma adequada supressão ácida⁷. Da mesma forma, até 30% dos pacientes dispépticos funcionais apresentam também sintomas compatíveis com o diagnóstico da SII, ou seja, são portadores dos dois distúrbios funcionais¹³.

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da DF permanece desconhecida, contudo os conhecimentos nesta área evoluíram muito nos últimos anos¹⁴. Vários fatores etiopatogênicos têm sido considerados, como hipersecreção ácida, dismotilidade gastroduodenal, hipersensibilidade visceral, alteração da acomodação gástrica, gastrite associada ao *Helicobacter pylori*, além dos fatores psicossociais. Acredita-se que a fisiopatologia seja multifatorial, ou seja, uma combinação desses fatores parece ser responsável pelo quadro clínico^{2-4,7,15}. Entretanto, o real papel de cada um deles no desencadeamento da sintomatologia dispéptica crônica permanece controversa.

Estudos recentes demonstram que a acidez gástrica afeta a motilidade e a sensibilidade gastroduodenal^{14,15}. Além disso, a acidificação duodenal induz ao relaxamento do estômago proximal e determina hipersensibilidade à distensão

gástrica. Entretanto, ainda não se demonstrou nenhuma relação causal primária entre a hipersecreção de ácido e o desenvolvimento dos sintomas na DF⁷.

Existem inúmeras evidências de que a motilidade gastrointestinal encontra-se alterada em uma grande parcela de pacientes com DF^{14,15}. A contribuição de anormalidades motoras na geração de sintomas, no entanto, não é completamente estabelecida. Distúrbio motor (tipicamente retardo) do esvaziamento gástrico de sólidos e/ou hipomotilidade antroduodenal são as alterações motoras mais estudadas nesses casos¹⁵. A importância clínica desses achados e sua relação com o quadro clínico geram controvérsias, uma vez que não existe uma correlação evidente entre o relato de sintomas (especialmente da síndrome do desconforto pós-prandial) e o achado de alterações motoras.

O aumento da sensibilidade visceral tem sido amplamente caracterizado em um subgrupo de pacientes com DF. É possível que ocorra uma percepção visceral anormal capaz de induzir respostas exageradas, diante de diversos estímulos considerados normais (fisiológicos)^{2,15}. Acredita-se que os sintomas poderiam surgir pela disfunção na integração ao longo de todo o eixo cérebro-intestino¹⁴. Embora controverso, existem relatos de maior sensibilidade aos mediadores da reação inflamatória da mucosa gástrica e às secreções digestivas (ácido, bile, lípidos).

Alterações da acomodação gástrica também têm sido evidenciadas em pacientes com DF, sugerindo que os sintomas possam ocorrer por aumento da pressão intragástrica após uma refeição^{2-4,15}. Tack et al. evidenciaram alterações do relaxamento do estômago proximal em aproximadamente 40% dos dispépticos, sendo também observada uma nítida relação com o sintoma de saciedade precoce, mas não com hipersensibilidade gástrica à distensão¹⁶.

O papel da infecção pelo *H. pylori* na DF permanece bastante controverso^{7,8}, mas os resultados de metanálises recentes sugerem um pequeno benefício com a erradicação da bactéria em pacientes infeccionados¹⁶⁻¹⁷. O consenso de Roma IV reconhece que pacientes com infecção pelo *Helicobacter pylori*, cujos sintomas melhorem ou desapareçam após o tratamento da infecção, devam ser diagnosticados com o termo dispepsia associada ao *H. pylori*⁷.

Alguns estudos revelam alta incidência de neuroses, ansiedade, depressão, alterações do humor e tensão emocional entre os dispépticos quando comparados com voluntários assintomáticos, mas as diferenças absolutas não são muito significativas, sugerindo que tais fatores são de limitada relevância clínica^{2-4,7}. Tem sido questionada também a possibilidade da ocorrência de eventos estressantes de vida, precedendo os sintomas, como a separação dos pais, a perda de familiares ou o abuso sexual na infância^{7,8}.

Pacientes com DF frequentemente associam piora dos seus sintomas à ingestão de determinados alimentos. É possível que os alimentos possam agir so-

bre mecanorreceptores no trato gastrointestinal superior, assim como possam estimular a secreção de ácido^{2,3,8}. Além disso, os lipídios podem induzir a liberação de peptídeos como colecistoquinina com efeitos na fisiologia gastrointestinal¹⁹. Existe também a possibilidade de que um subgrupo de dispépticos funcionais possa apresentar alergia ou hipersensibilidade a determinadas substâncias alimentares³. É importante também avaliar se outros componentes alimentares como os polissacarídeos fermentáveis estão implicados na gênese dos sintomas da DF. Diversos autores atualmente consideram que os constituintes da dieta podem levar a mudanças da microbiota intestinal com consequente disbiose e microinflamação da mucosa, capazes de determinar anormalidades motoras, secretoras e sensoriais¹⁹.

Novos mecanismos fisiopatológicos têm sido propostos mais recentemente, como a dispepsia pós-infecciosa (sintomas surgem após episódio de gastroenterite), presença de inflamação crônica no duodeno (infiltração eosinofílica) e os fatores genéticos¹⁵.

Os sintomas dispépticos podem se iniciar após uma infecção gastrointestinal, particularmente após surtos de *Salmonella* spp., *Eschericia coli*, *C. jejuni*, *Giardia* e *Novovirus*^{3,8,20}. Na DF pós-infecciosa, a ativação de mastócitos nas proximidades de neurônios pode levar à hipersensibilidade visceral por meio da liberação de potentes mediadores induzida por essas células, incluindo a histamina e a triptase^{20,21}. Tem sido postulado que infecção gastrointestinal pode alterar a microbiota do trato gastrointestinal superior e induzir inflamação crônica leve e inespecífica²¹. Alguns estudos demonstram que esta associação pode ser ainda mais forte do que é para a síndrome do intestino irritável (SII) e os sintomas podem persistir por pelo menos 8 anos. Uma metanálise recentemente publicada demonstra que, em média, 9,55% dos indivíduos que apresentam quadro de gastroenterite aguda desenvolvem DF²².

Tem sido sugerido que a presença de eosinofilia pode provocar dismotilidade gastroduodenal e alteração do relaxamento gástrico pela liberação de citocinas e substâncias neuroativas^{3,4,8}. Alguns estudos demonstram associação de eosinofilia duodenal e DF pós-infecciosa²¹.

Fatores genéticos vem sendo bastante estudados nos últimos anos. Alguns genótipos têm sido associados a alterações da motilidade digestiva e hipersensibilidade visceral²³. O GN beta-3, por exemplo, foi encontrado em um subgrupo de pacientes com DF e este pode ser um caminho promissor para o entendimento da síndrome²⁴.

Tabagismo, etilismo e o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINE) não são considerados fatores etiológicos de DF^{3,4,7}. Contudo, muitos pacientes apresentam maior probabilidade de desenvolver sintomas quando tratados com AINE e quando excedem o consumo de bebida alcoólica e cigarro.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é fundamentalmente clínico, baseando-se nos critérios de Roma IV descritos anteriormente⁷. Não é necessário realizar uma propedêutica extensa, especialmente em pacientes com sintomas típicos e que não apresentam sinais de alarme (emagrecimento, vômitos recorrentes, disfagia progressiva, presença de sangramento, icterícia)^{7,8}. É essencial realizar história clínica e exame físico detalhados, uma vez que a anamnese é o grande subsídio do médico para o diagnóstico, seleção dos pacientes a serem investigados e escolha da terapêutica adequada. A presença de sinais e sintomas de alarme implica a continuidade da propedêutica^{3,4}. Dessa forma, os exames complementares devem ser realizados de forma individualizada e, em alguns casos, pode ser realizado um teste terapêutico antes de se iniciar a propedêutica.

O conhecimento dos critérios de Roma IV associado a uma atitude positiva de considerar o diagnóstico precocemente (diagnóstico de inclusão) pode levar o médico a conduzir o atendimento do paciente de uma maneira mais custo-eficiente do ponto de vista de procedimentos diagnósticos⁷.

A endoscopia digestiva deve ser realizada durante um período sintomático e, preferencialmente, sem terapia antissecretora²⁻⁴. As biópsias devem ser feitas rotineiramente durante o procedimento endoscópico, visando também detectar o *H. pylori*.

Em pacientes jovens e sem sinais de alarme, os pesquisadores de Roma sugerem que sejam realizados testes não invasivos para pesquisa do *H. pylori* (teste respiratório, antígeno fecal ou sorologia) e, nos casos positivos, recomendam o tratamento de erradicação do microrganismo (estratégia testar e tratar)²⁵. Nesses casos, estaremos diante de uma dispepsia associada ao *H. pylori* e o exame endoscópico está indicado apenas para aqueles pacientes que persistirem sintomáticos após o tratamento da bactéria^{3,7,8}. Contudo, essa conduta ainda é pouco utilizada no Brasil, pois os testes não invasivos não estão disponíveis na maioria das regiões. Dessa maneira, em nosso meio, a endoscopia digestiva é o primeiro exame, independentemente da idade e da presença ou não de sinais de alarme.

Os exames parasitológicos de fezes devem ser solicitados de forma seriada (no mínimo três amostras), sendo fundamental que sejam realizadas as técnicas de concentração das larvas (Baermann modificado por Moraes e suas variações) e o exame direto das fezes, especialmente para a pesquisa de giardíase e estrongiloidíase²⁶.

A ultrassonografia deve ser feita quando houver suspeita de doença pancreática, hepática ou de via biliar⁷. Testes para avaliação do tempo de esvaziamento gástrico podem ser realizados por meio de cintilografia, teste respiratório com ácido

octanoico ou ultrassonografia e estão indicados na hipótese de existir um importante distúrbio do esvaziamento gástrico ou mesmo gastroparesia⁸. Estudos recentes demonstraram que menos de 30% dos dispépticos funcionais apresentam retardo do esvaziamento gástrico, quando se considera exclusivamente pacientes com DF subgrupo SDPP¹⁵. Da mesma forma, o eletrogastrograma e o barostato gástrico têm sido de utilidade prática limitada na avaliação desses pacientes.

Recomenda-se ainda realizar testes para excluir doença celíaca e intolerância alimentar (principalmente lactose e frutose) nos casos em que houver suspeita clínica^{2,4}. É essencial também avaliar a presença de cofatores psicológicos, ambientais e dietéticos e o uso de medicamentos que possam ocasionar ou agravar a sintomatologia dispéptica.

O Consenso de Roma IV sugere um algoritmo para o diagnóstico e tratamento dos pacientes com dor/queimação epigástrica, plenitude pós-prandial, saciedade precoce, náuseas e vômitos, como demonstrado na Figura 1.

Figura 1 Abordagem diagnóstica para os pacientes com sintomas gastroduodenais de acordo com o Consenso de Roma IV.

Adaptada de Stanghellini et al., 2016⁷.

TRATAMENTO

O tratamento da DF ainda representa um dos grandes desafios para o gastroenterologista e, até o momento, não existe uma terapêutica que seja realmente eficaz e curativa. O principal objetivo do tratamento é o alívio dos sintomas (dor epigástrica e/ou do desconforto pós-prandial) e a melhora da qualidade de vida. Novos e recentes conhecimentos fisiopatológicos nessa área trazem expectativas muito favoráveis na pesquisa de novos fármacos capazes de atuar sobre a motilidade gastroduodenal (exercendo um efeito procinético), a hipersensibilidade visceral (reduzindo o limiar de sensibilidade), a microbiota e a inflamação da mucosa. Entretanto, ainda é bastante escasso o arsenal terapêutico para esse enorme grupo de pacientes.

Um dos pontos mais importantes para o sucesso do tratamento é o estabelecimento de uma boa relação médico-paciente²⁻⁴. O médico deve adotar uma postura confiante e otimista, inspirando segurança e demonstrando interesse para compreender as queixas do paciente. É importante esclarecer ao paciente que os sintomas decorrem de uma desordem funcional do aparelho digestivo e que não caracterizam nenhuma doença grave ou risco de morte.

Medidas gerais

Parcela considerável dos pacientes portadores de DF obtém alívio dos seus sintomas com simples mudanças em seu estilo de vida e com a adoção de hábitos salutarres em seu cotidiano, como uma alimentação adequada e atividade física regular³.

Embora um número significativo de pacientes relacionem piora dos seus sintomas com a ingestão de determinados alimentos, nenhuma dieta específica está indicada. Os alimentos que agravam os sintomas obviamente devem ser evitados. Intolerâncias específicas como a glúten, lactose e frutose devem ser consideradas e, se confirmadas, orientações dietéticas específicas estão indicadas^{4,27}. A queixa de empachamento pós-prandial habitualmente melhora com a redução de alimentos gordurosos, enquanto a saciedade precoce pode ser aliviada com o fracionamento das refeições^{7,8}.

Os fatores psicológicos devem sempre ser abordados, sendo essencial esclarecer aos pacientes a possível correlação dos seus sintomas com ansiedade, depressão e estresse². O tratamento psicoterápico tem se mostrado eficaz em um subgrupo de pacientes³.

Tratamento medicamentoso

O tratamento medicamentoso tem como principal objetivo aliviar o sintoma predominante e a estratégia terapêutica vai depender basicamente da natureza e intensidade dos sintomas, do grau do comprometimento funcional e dos fatores psicossociais envolvidos.

Vários medicamentos são utilizados para o tratamento dos pacientes dispépticos crônicos, destacando-se os antissecretores, os procinéticos e os antidepressivos^{2-4,7}. É necessário também enfatizar que a resposta ao placebo é muito alta na maioria dos ensaios clínicos envolvendo pacientes com DF (25 a 60%)^{7,28}.

O consenso de Roma IV sugere um algoritmo para tratamento dos pacientes com diagnóstico de DF, como demonstrado na Figura 2.

Figura 2 Algoritmo para o tratamento da dispepsia funcional de acordo com o Consenso de Roma IV.

Adaptada de Stanghellini et al., 2016⁷.

Os antissecretores são drogas seguras e constituem a medicação clássica para a DF tipo síndrome da dor epigástrica. Tanto os bloqueadores H_2 (BH2) como os inibidores da bomba de prótons (IBP) podem ser prescritos e recomendados como terapêutica de primeira linha para esse subgrupo de pacientes^{28,29}. Devem ser utilizados na dose padrão, 1 vez/dia^{3,7}. Tem sido demonstrado que a prescrição de doses mais elevadas não aumenta a resposta terapêutica em pacientes dispepticos funcionais²⁸.

A última metanálise de Cochrane demonstrou que os BH2 e IBP foram mais eficazes que o placebo para o tratamento da DF com NNT (número necessário para tratar) de 7 e 10, respectivamente³⁰. Análises de subgrupos de dispepticos mostram que os IBP são bastante eficazes nos pacientes com queixa de dor epigástrica, especialmente naqueles que apresentam também o sintoma de pirose (DRGE), mas não no grupo de pacientes com sintomas apenas de desconforto pós-prandial^{3-4,7,8}.

Os procinéticos se mostram superiores ao placebo em vários ensaios clínicos, estando indicados sobretudo para os pacientes portadores da síndrome do desconforto pós-prandial⁷. Esses medicamentos (metoclopramida, domperidona, bromoprida, motilíneos derivados da eritromicina, prucaloprida, dentre outros) são potencialmente capazes de melhorar alguns parâmetros da motilidade gastroduodenal ao aumentar o tônus gástrico, a motilidade antral e, principalmente, a coordenação antroduodenal^{7,16,31}.

A metanálise Cochrane analisou 24 trabalhos controlados e randomizados que empregaram procinéticos, demonstrando que esses medicamentos são eficazes para DF com um NNT de 6³⁰. Estudos iniciais empregando o itopride, procinético antagonista da dopamina, demonstraram ser esta droga bastante eficaz na DF, entretanto, estudos subsequentes não conseguiram replicar esses achados³¹. Este procinético não está disponível no Brasil.

Medicamentos capazes de relaxar o fundo gástrico como os agonistas da 5-hidroxitriptamina (sumatriptano e buspirona) têm se mostrado bastante eficazes. Alguns ensaios clínicos demonstraram que esses medicamentos são superiores ao placebo e aliviam, especialmente, o sintoma de saciedade precoce^{28,29}.

Uma opção a ser considerada para os pacientes que não respondem ao tratamento clássico é o emprego de antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina e imipramina) e de inibidores da captação de serotonina (fluoxetina, sertralina, escitalopram, dentre outros)²⁹. Esses medicamentos parecem ser úteis por apresentarem uma ação analgésica central, sendo capazes de bloquear a transmissão da dor do trato gastrointestinal para o cérebro². Recomenda-se iniciar com doses baixas e, caso a resposta clínica seja satisfatória, o tratamento deverá ser mantido, no mínimo, por 3 a 6 meses². Um estudo mostrou resul-

tados satisfatórios com o emprego da mirtazapina em pacientes dispépticos e com baixo peso²⁸.

Talley et al. conduziram um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, em que empregaram placebo, amitriptilina 50 mg ou escitalopram 10 mg em pacientes com DF (critérios de Roma II)³⁴. Foram incluídos 292 indivíduos, 75% eram mulheres, 70% portadores de DF tipo SDPP e 30% DF tipo SDE. Os autores observaram alívio dos sintomas dispépticos em 53%, 40% e 38% dos pacientes que receberam amitriptilina, placebo e escitalopram, respectivamente. Os melhores resultados foram observados nos pacientes com DF e dor epigástrica (SDE). De fato, estudos de metanálise recentes demonstram que os tricíclicos são superiores aos inibidores da captação de serotonina no alívio dos sintomas da DF³⁵.

As chamadas terapias complementares ou alternativas (ervas chinesas, japonesas e indianas, acupuntura) e/ou o tratamento psicológico (hipnose, psicoterapia e terapia cognitiva comportamental) têm sido muito utilizadas por um grupo de pesquisadores e devem ser consideradas para pacientes que não respondem ao tratamento farmacológico³⁵⁻³⁸. Vários estudos têm demonstrado resultados animadores com esse tipo de abordagem no tratamento da DF. É necessário ressaltar, no entanto, que a maioria dos trabalhos que utilizaram esse tipo de intervenção terapêutica não apresenta desenho metodológico adequado, o que dificulta conclusões definitivas sobre sua real eficácia. Embora vários estudos demonstrem a superioridade da acupuntura sobre a terapia tradicional para os pacientes com DF, a última revisão de Cochrane não encontrou resultados tão consistentes³⁹.

Recentes estudos demonstram também melhora dos sintomas com a utilização de prebióticos e probióticos, mas resultados a longo prazo ainda são aguardados^{28,29,40}.

Dispepsia associada ao *H. pylori*

Uma vez confirmada a presença do *H. pylori*, seja pela endoscopia ou por testes não invasivos, está indicada a terapia clássica de erradicação. Esta é uma recente orientação do Consenso de Roma IV e nos casos em que houver melhora sustentada dos sintomas, o diagnóstico será de dispepsia associada ao *H. pylori*⁷. Esta nova conduta foi apoiada por vários estudos que evidenciaram que a erradicação do *H. pylori* é superior ao placebo no alívio dos sintomas dispépticos, e metanálises recentes demonstram que a erradicação da bactéria resulta em um ganho terapêutico que varia de 4 a 14%^{17,18}. Baseando-se nesses dados, os especialistas do consenso Maastricht V³² (Consenso Europeu) e do III Consenso Brasileiro do *H. pylori*³³ também recomendam que essa bactéria

seja pesquisada e, se presente, erradicada nos pacientes com sintomatologia dispéptica crônica. Outra justificativa para a erradicação é que o tratamento com antibióticos beneficia um subgrupo de pacientes dispépticos, tendo a vantagem de reduzir, a longo prazo, o risco de uma evolução para úlcera péptica ou neoplasia gástrica³². O esquema terapêutico de erradicação do *H. pylori* neste grupo de pacientes não difere do esquema tradicionalmente utilizado e se constitui na associação de IBP na dose padrão, claritromicina (500 mg) e amoxicilina (1 g), 2 vezes/dia, durante 7 dias^{7,33}. Caso os sintomas melhorem ou desapareçam após o tratamento da bactéria, deve-se considerar o paciente como portador de dispepsia associada ao *H. pylori*. Apenas aqueles que continuarem com queixas dispépticas deverão ser diagnosticados como dispépticos funcionais⁷.

Terapias futuras

Os novos conhecimentos da fisiopatologia da DF têm conduzido ao desenvolvimento de novas drogas, mas a maioria ainda em fase de pesquisa pré-clínica^{35,40}. As principais drogas em investigação são os novos procinéticos, agentes serotoninérgicos, receptores opioides e analgésicos viscerais^{2,35}. A asimadolina, um agonista kappa opioide, demonstrou ser eficaz em reduzir a plenitude pós-prandial e a saciedade precoce em voluntários saudáveis, mas esses achados não foram reproduzidos em pacientes com DF após 8 semanas de acompanhamento⁴¹.

Novos procinéticos capazes de atuar tanto na motilidade digestiva como no relaxamento do fundo gástrico são aguardados para a nossa prática diária⁴¹. Entre essas drogas, estão mosaprida, acotiamida, camicinal (GS962040), derivados da motilina e da grelina, que têm se mostrado eficazes em laboratórios de pesquisas e ensaios clínicos iniciais^{35,40,42}.

Alguns estudos demonstram que a grelina é capaz de interferir na motilidade gástrica em modelos animais e, em humanos, acelera o esvaziamento gástrico, atuando também no relaxamento do estômago proximal (acomodação)⁴⁰. Alguns derivados da grelina como RM-131 (relamorelina) apresentam potência procinética até 100 vezes superior à formulação original e são substâncias bastante promissoras⁴³.

Outras drogas em experimentação são capazes de atuar nos receptores do sistema nervoso aferente como os antagonistas purinoceptor e antagonistas dos receptores N-metil-D-aspartato (dextrometorfan, ketamina e memantina) potencialmente capazes de reduzir a dor visceral em resposta à distensão em animais de experimentação^{35,40}. Receptores capazes de modular a mucosa gastroduodenal e a função do músculo liso, como a capsaicina, que é um potente agonista, apresentam grande potencial terapêutico⁴⁰. Além desses, receptores do

canal de sódio, antagonistas da colecistocinina (loxiglumide, dexloxiglumide), antagonistas NK1 e NK3 e receptores da somatostatina estão sendo avaliados em diversos centros de pesquisa^{35,40}. Também estão em desenvolvimento drogas capazes de prevenir a sensibilização central, como os antagonistas do receptor 1 PGA-2 (EP-1)⁴⁰. Estudo duplo-cego, randomizado e controlado demonstrou significativa superioridade do citrato de tandospirona (agonista 5 HT1A) em relação ao placebo no alívio dos sintomas em pacientes dispépticos funcionais⁴⁴.

CONCLUSÃO

O tratamento medicamentoso clássico para os pacientes com DF tem o objetivo de aliviar o sintoma predominante e, infelizmente, ainda não há um tratamento ideal e curativo. Para os dispépticos não infectados tem sido recomendado iniciar com antissecretores (IBP ou bloqueadores H2) ou procinéticos. Se o *Helicobacter pylori* estiver presente, está indicada a terapia de erradicação. Caso a resposta clínica seja insatisfatória e os sintomas persistam, os antidepressivos podem ser prescritos. Nos casos refratários, terapias psicológicas, hipnose, acupuntura, ervas chinesas e probióticos podem ser tentados, embora os resultados de estudos controlados nessa área sejam bastante controversos. A Figura 2 sintetiza a abordagem atual no tratamento da DF.

As pesquisas em busca de novas opções medicamentosas para a DF está em constante crescimento e é possível que, em breve, inúmeras novidades terapêuticas estejam disponíveis para o controle mais adequado dos sintomas dispépticos, especialmente para o grupo dos pacientes com quadro crônico e refratário ao tratamento convencional.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moayyedi PM, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG clinical guideline: management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:988-1013.
2. Overland MK. Dyspepsia. *Med Clin North Am*. 2014;98:549-64.
3. Ford AC, Moayyedi P. Dyspepsia. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29:662-8.
4. Carmona-Sánchez R, Gómez-Escudero O, Zavala-Solares M, Bielsa-Fernández MV, Coss-Adame E, et al. Mexican consensus on dyspepsia. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017. pii: S0375-0906(17)30024-1.
5. El-Serag HB, Talley NJ. Systemic review: the prevalence and clinical course of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:643-54.
6. Flier SN, Rose S. Is functional dyspepsia of particular concern in women? A review of gender differences in epidemiology, pathophysiologic mechanisms, clinical presentation, and management. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:S644-53.
7. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, et al. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1380-92.
8. Tack J, Talley NJ. Functional dyspepsia: symptoms, definitions and validity of the Rome III criteria. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:134-41.

9. Zagari RM, Law GR, Fuccio L, Cennamo V, Gilthorpe MS, Forman D, et al. Epidemiology of functional dyspepsia and subgroups in the Italian general population: an endoscopic study. *Gastroenterology*. 2010;138:1302-11.
10. 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*. 2009;137:94-100.
11. Choung RS, Locke GR 3rd, Zinsmeister AR, Schleck CD, Talley NJ. Epidemiology of slow and fast colonic transit using a scale of stool form in a community. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:1043-50.
12. Yarandi SS, Christie J. Functional dyspepsia in review: pathophysiology and challenges in the diagnosis and management due to coexisting gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:35-43.
13. Xiao YL, Peng S, Tao J, Wang AJ, Lin JK, Hu PJ, et al. Prevalence and symptom pattern of pathologic esophageal acid reflux in patients with functional dyspepsia based on the Rome III criteria. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2626-31.
14. Camilleri M. Functional dyspepsia: mechanisms of symptom generation and appropriate management of patients. *Gastroenterol Clin North Am*. 2007;36:649-64.
15. Carbone F, Tack J. Gastroduodenal mechanisms underlying functional gastric disorders. *Dig Dis*. 2014;32:222-9.
16. Tack J, Masaoka T, Janssen P. Functional dyspepsia. *Curr Opin Gastroenterol*. 2011;27:549-57.
17. Moayyedi P, Soo S, Deeks JJ, Delaney B, Harris A, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;CD002096.
18. Zhao B, Zhao J, Cheng WF, Shi WJ, Liu W, Pan XL, et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48:241-7.
19. Farré R, Tack J. Food and symptom generation in functional gastrointestinal disorders: physiological aspects. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:698-706.
20. Ford AC, Thabane M, Collins SM, Moayyedi P, Garg AX, Clark WF, et al. Prevalence of uninvestigated dyspepsia 8 years after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery: a cohort study. *Gastroenterology*. 2010;138:1727-36.
21. Pike BL, Porter CK, Sorrell TJ, Riddle MS. Acute gastroenteritis and the risk of functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1558-63.
22. Futagami S, Itoh T, Sakamoto C. Systematic review with meta-analysis: post-infectious functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:177-88.
23. Kourikou A, Karamanolis GP, Dimitriadis GD, Triantafyllou K. Gene polymorphisms associated with functional dyspepsia. *World J Gastroenterol*. 2015;21:7672-82.
24. van Lelyveld N, Linde JT, Schipper M, Samsom M. Candidate genotypes associated with functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil*. 2008;20:767-73.
25. Gisbert JP, Calvet X. *Helicobacter pylori* "test-and-treat" strategy for management of dyspepsia: a comprehensive review. *Clin Transl Gastroenterol*. 2013;4:e32-47.
26. Organização Mundial da Saúde. Schistosomíase et géohelminthíases: prévention et lutte. Genève: OMS: Série de Informes Técnicos; v. 912; 2004. p.1-68.
27. Petrarca L, Nenna R, Mastrogiorgio G, Florio M, Brighi M, Pontone S. Dyspepsia and celiac disease: prevalence, diagnostic tools and therapy. *World J Methodol*. 2014;4:189-96.
28. Vanheel H, Tack J. Therapeutic options for functional dyspepsia. *Dig Dis*. 2014;32:230-4.
29. Chen SL. A review of drug therapy for functional dyspepsia. *J Dig Dis*. 2013;14:623-5.
30. Moayyedi P, Shelly S, Deeks J, et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;CD001960.
31. Quigley EM. Prokinetics in the management of functional gastrointestinal disorders. *J Neurogastroenterol Motil*. 2015;21:330-6.

32. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66:6-30.
33. Coelho LG, Maguinilk I, Zaterka S, Parente JM, Passos, MCF, Moraes-Filho JP. 3rd Brazilian consensus on *Helicobacter pylori*. *Arq Gastroenterol*. 2013;50:81-96.
34. Talley NJ, Locke GR, Saito YA, Almazar AE, Bouras EP, Howden CW, et al. Effect of amitriptyline and escitalopram on functional dyspepsia: a multicenter, randomized controlled study. *Gastroenterology*. 2015;149:340-9.
35. Camilleri M, Stanghellini V. Current management strategies and emerging treatments for functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:187-94.
36. Han G, Ko SJ, Park JW, Kim J, Yeo I, et al. Acupuncture for functional dyspepsia: study protocol for a two-center, randomized controlled trial. *Trials*. 2014;15:89-96.
37. Tillisch K. Complementary and alternative medicine for functional gastrointestinal disorders. *Gut*. 2006;55:593-6.
38. Suzuki H, Inadomi JM, Hibi T. Japanese herbal medicine in functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21:688-96.
39. Lan L, Zeng F, Liu GJ, Ying L, Wu X, et al. Acupuncture for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10:CD008487.
40. Zala AV, Walker MM, Talley NJ. Emerging drugs for functional dyspepsia. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2015;20:221-33.
41. Talley NJ, Choung RS, Camilleri M, Dierkhising RA, Zinsmeister AR. Asimadoline, a kappa-opioid agonist, and satiation in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27:1122-31.
42. Altan E, Masaoka T, Farré R, Tack J. Acotiamide, a novel gastroprokinetic for the treatment of patients with functional dyspepsia. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;6:533-44.
43. Cheung CK, Wu JC. Role of ghrelin in the pathophysiology of gastrointestinal disease. *Gut Liver*. 2013;7:505-12.
44. Miwa H, Nagahara A, Tominaga K, Yokoyama T, Sawada Y, et al. Efficacy of the 5-HT1A agonist tandospirone citrate in improving symptoms of patients with functional dyspepsia: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:2779-87.