



Dispepsia

DO DIAGNÓSTICO À TERAPÊUTICA



2

Dispepsia

DO DIAGNÓSTICO À TERAPÊUTICA



Sociedade Portuguesa de
GASTROENTEROLOGIA



NMD

NÚCLEO DE NEUROGASTROENTEROLOGIA
E MOTILIDADE DIGESTIVA

Índice

	Prefácio	6
	Capítulo 1 Definição/ Epidemiologia	12
	Capítulo 2 Fisiopatologia	22
	Capítulo 3 Diagnóstico	40
	Capítulo 4 Terapêutica Medicamentosa	52
	Capítulo 5 Terapêutica não medicamentosa	74
	Capítulo 5.1 Dieta	77
	Capítulo 5.2 Psicoterapia	99
	Capítulo 5.3 Terapêuticas alternativas	111

Prefácio

Dezassete meses, uma pandemia e um mundo diferente separaram as duas primeiras edições das “24H de NeuroGastrenterologia” – cursos organizados pelo NMD (Núcleo de Neurogastrenterologia e Motilidade Digestiva) para promover a formação nesta área. A 2ª edição das “24H de Neurogastrenterologia” - Curso da Primavera, realizou-se em abril de 2021, em formato virtual. Desafiámos “de novo” os internos de Gastrenterologia a escrever! Na 1ª edição das 24H de NeuroGastrenterologia – Curso de Outono de 2019, um desafio semelhante deu origem a um livro tecnicamente útil e visualmente apelativo que versou sobre a “Síndrome do Intestino Irritável”. Livro este que nos enche de orgulho! O tema agora é simultaneamente atractivo e complexo - “Dispepsia”. Sendo a dispepsia um dos sintomas mais frequentes do sistema digestivo, continua a ser um desafio na prática clínica o seu correcto diagnóstico e orientação terapêutica.

A dispepsia funcional é uma doença crónica, sem cura, com impacto na qualidade de vida dos doentes e que acarreta elevados custos em cuidados de saúde. Estima-se que tenha uma prevalência de aproximadamente 20%, sendo um dos principais distúrbios da interação cérebro-intestino. Define-se como a presença de sintomas epigástricos crónicos e recorrentes, nomeadamente, saciedade precoce, plenitude pós-prandial, dor epigástrica e sensação de queimadura epigástrica. É subdividida em dois grupos: síndrome de dor epigástrica e síndrome de desconforto pós-prandial. (Capítulo 1)

A fisiopatologia da dispepsia funcional é complexa e heterogénea atendendo a que esta condição assenta em diversas vias bidireccionais desreguladas. Estudos recentes indicam ser o duodeno o elemento integrador chave na génese dos sintomas dispépticos, implicando a inflamação da mucosa duodenal e a ativação imune como responsáveis pela disfunção motora

O uso de terapias psicológicas não é ainda consensual. Mas alguma evidência confirma as terapias psicológicas, incluindo terapia cognitivo-comportamental, hipnoterapia direcionada ao intestino, psicoterapia dinâmica e terapia de relaxamento e *mindfulness*, como tratamentos eficazes nas doenças gastrointestinais funcionais. Assim estas opções terapêuticas surgem já em algumas recomendações, quando as terapêuticas farmacológicas são ineficazes na melhoria dos sintomas de dispepsia funcional. A falta de recursos humanos qualificados e motivados, o processo (por vezes) moroso para o doente e os altos custos associados acabam, no entanto, por tornar estas terapias difíceis de difundir. (Capítulo 5.2)

As técnicas de Medicina Alternativa e Complementar apresentam escassa evidência na literatura, não sendo ainda utilizadas nem recomendadas por rotina nas orientações internacionais. Incluem a utilização de produtos naturais/suplementos dietéticos (sobretudo produtos de ervanária) e as técnicas de medicina corpo-mente como a hipnose e a acupuntura. (Capítulo 5.3)

Do que foi descrito, compreendemos a relevância da dispepsia na atividade médica assistencial relacionada com o sistema digestivo e da importância de um conhecimento prático e actualizado sobre a sua fisiopatologia, abordagem diagnóstica e orientação. É um desafio trabalhar com o doente dispéptico em prol da melhoria da sua qualidade de vida. Criando estes materiais úteis e de fácil consulta pretendemos contribuir para minorar as nossas dificuldades diárias e promover a actualização e formação sobre dispepsia junto da Medicina Geral e Familiar e demais especialidades.

Um bom proveito!

Ana Célia Caetano
Presidente do NMD

A stylized illustration on a dark blue background. On the left, a hand in a white sleeve with a teal circular logo holds a dark blue medical sleeve with a green cross and a red figure. On the right, a hand holds a green pill. Scattered around are various medical symbols: a green pill, a white pill, a green circle, a green circle with intersecting lines, a red circle, a dark blue pill, and a white pill. The text 'Capítulo 1. Definição Epidemiologia' is centered in the middle.

Capítulo

1.

Definição Epidemiologia



1 - Definição

Os sintomas gastrointestinais contribuem para uma percentagem significativa de consultas médicas em cuidados de saúde primários. Em cerca de 1/3 destes sintomas não é identificada nenhuma causa estrutural, orgânica, sistémica ou metabólica, após os procedimentos diagnóstico habituais. Estes distúrbios são designados atualmente como distúrbios da interação do eixo cérebro-intestino, previamente denominados distúrbios gastrointestinais funcionais, sendo que a dispepsia funcional é um dos mais comuns. A dispepsia funcional é uma doença crónica, sem cura, e que acarreta um forte impacto na qualidade de vida dos doentes e respetivas relações sociais, além de estar associada a elevados custos em cuidados de saúde.

Segundo os critérios de Roma IV, atualizados em 2016, a dispepsia funcional define-se como a presença de sintomas epigástricos crónicos e recorrentes, nomeadamente, saciedade precoce, plenitude pós-prandial, dor epigástrica e sensação de queimadura epigástrica (Fig. 1). Os sintomas devem ser suficientemente graves para interferir com as atividades de vida diária e ocorrer pelo menos três dias por semana ao longo dos últimos três meses, para saciedade precoce e plenitude pós-prandial, e um dia por semana nos últimos três meses no caso de dor ou ardor epigástrico. Os sintomas devem ter tido início, pelo menos, seis meses antes do diagnóstico. Além disso, após uma investigação sumária, não deve haver evidência de doença estrutural que explique os sintomas.

A dispepsia funcional é subdividida em dois grupos: síndrome de dor epigástrica e síndrome de desconforto pós-prandial. Na síndrome de dor epigástrica os sintomas não se correlacionam com as refeições e podem ocorrer em jejum e até melhorar com a ingestão alimentar. Por outro lado, na síndrome de desconforto pós-prandial, os sintomas são desencadeados ou agravados



comuns, com uma prevalência mundial de cerca 40%, sendo mais comuns em mulheres do que em homens. A prevalência destes distúrbios tende a diminuir com a idade. Alguns estudos revelam que estes distúrbios correspondem a 12% das consultas nos Cuidados de Saúde Primários e a 30% das consultas de Gastreenterologia. Mais de dois terços dos pacientes com distúrbios da interação do eixo cérebro-intestino terão consultado um médico nos últimos doze meses e 40% necessitam de toma de medicação de forma regular.

A prevalência global de dispepsia funcional não é ainda verdadeiramente conhecida. No entanto estima-se que tenha uma prevalência de aproximadamente 20%, sendo um dos principais distúrbios da interação cérebro-intestino.

A dispepsia funcional coexiste frequentemente com outros distúrbios gastrointestinais funcionais. Estudos revelam haver uma sobreposição com sintomas de refluxo gastroesofágico em até 40% a 50% dos pacientes. A síndrome do intestino irritável também coexiste com frequência, sendo relatada uma probabilidade oito vezes maior de síndrome do intestino irritável em pacientes com dispepsia funcional.

Existem, no entanto, algumas limitações que dificultam a generalização de conclusões. Por exemplo, a prevalência de dispepsia funcional varia consideravelmente dependendo dos critérios de diagnóstico aplicados, dos instrumentos e métodos de recolha de dados ou das características da população estudada (comorbilidades, dados sociodemográficos, diferenças culturais na forma de interpretar e reportar os sintomas, acesso aos cuidados de saúde, entre outras). As referidas limitações resultam, inevitavelmente, numa heterogeneidade marcada entre estudos epidemiológicos.

Uma vez que o diagnóstico de dispepsia funcional requer a exclusão de uma patologia orgânica para os sintomas, estudos em que se verificou a realização de uma endoscopia digestiva



Bibliografia

1. Miwa H, Kusano M, Arisawa T, Oshima T, Kato M, Joh T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia. *J Gastroenterol*. 2015 Feb;50(2):125–39.
2. Masuy I, Van Oudenhove L, Tack J. Review article: treatment options for functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(9):1134–72.
3. Stanghellini V. Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome: Beyond Rome IV. *Dig Dis*. 2018;35(1):14–7.
4. Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, et al. Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology*. 2016 May;150(6):1380–92.
5. Ford AC, Mahadeva S, Carbone MF, Lacy BE, Talley NJ. Functional dyspepsia. *Lancet*. 2020;396(10263):1689–702.
6. Lacy BE, Weiser KT, Kennedy AT, Crowell MD, Talley NJ. Functional dyspepsia: the economic impact to patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Jul;38(2):170–7.
7. Tack J, Carbone F, Holvoet L, Vanheel H, Vanuytsel T, Vandenberghe A. The use of pictograms improves symptom evaluation by patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(5):523–30.
8. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology* [Internet]. 2016;150(6):1262-1279.e2.
9. Talley NJ, Holtmann G, Walker MM. Therapeutic strategies for functional dyspepsia and irritable bowel syndrome based on pathophysiology. *J Gastroenterol*. 2015 Jun;50(6):601–13.



[Internet]. 2016;150(6):1380–92.

18. Bernersen B, Johnsen R, Straume B. Non-ulcer dyspepsia and peptic ulcer: The distribution in a population and their relation to risk factors. *Gut*. 1996;38(6):822–5.

19. 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* [Internet]. 2009;137(1):94–100.

20. 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* [Internet]. 2010;138(4):1302–11.

21. Ford AC, Marwaha A, Sood R, Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: A meta-analysis. *Gut*. 2015;64(7):1049–57.

22. Ford AC, Forman D, Bailey AG, Axon ATR, Moayyedi P. Initial poor quality of life and new onset of dyspepsia: Results from a longitudinal 10-year follow-up study. *Gut*. 2007;56(3):321–7.

23. Veldhuyzen Van Zanten S, Wahlqvist P, Talley NJ, Halling K, Vakil N, Lauritsen K, et al. Randomised clinical trial: The burden of illness of uninvestigated dyspepsia before and after treatment with esomeprazole - Results from the STARS II study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(7):714–23.

Capítulo

2.

Fisiopatologia





2 - Fisiopatologia da Dispepsia

Introdução

Apesar da vasta pesquisa efetuada, a fisiopatologia da dispepsia funcional (DF) permanece obscura, dada a natureza complexa e multifatorial desta condição. A disfunção motora, sensorial e imunológica, assim como a desregulação do eixo cérebro-intestino têm sido os principais mecanismos implicados.

1 - Disfunção motora

A DF, particularmente a síndrome do desconforto pós-prandial, foi associada a alterações da motilidade gastrointestinal, incluindo atraso no esvaziamento gástrico, esvaziamento gástrico rápido, hipomotilidade antral, disritmias gástricas e diminuição da acomodação gástrica em resposta a uma refeição.

O atraso no esvaziamento gástrico e a hipomotilidade antral têm sido descritos em aproximadamente 25-35% dos doentes com DF, enquanto 10% dos doentes apresentam um esvaziamento gástrico rápido. O atraso do esvaziamento gástrico tem sido implicado na ocorrência de sintomas, como náuseas, vômitos e enfartamento pós-prandial. Porém, a correlação dos sintomas com a taxa de esvaziamento gástrico é descrita de forma inconsistente.

Uma redução da acomodação gástrica associa-se a uma distribuição anormal do bolo alimentar no estômago, com a sua acumulação a nível do antro e diminuição do reservatório proximal, fenómeno esse potencialmente relacionado com sintomas dispépticos pós-prandiais.



de mediadores pró-inflamatórios, que induzem lesão tecidual, contribuindo, assim, para a disfunção da barreira epitelial e para a disfunção do sistema nervoso entérico com hipersensibilidade visceral e distúrbios da motilidade gastrointestinal.

A relação entre a presença de eosinofilia duodenal e os sintomas dispépticos pós-prandiais pode ser explicada por alterações dos reflexos duodeno-gástricos e pela redução da acomodação gástrica em resposta à refeição, porém existem poucos estudos a correlacionar diretamente as anormalidades duodenais com a disfunção sensoriomotora gástrica.

A disrupção da barreira epitelial tem sido demonstrada em estudos *in vitro*, com evidência de expressão reduzida de proteínas de adesão celular, e *in vivo*, com identificação de medições de impedância da mucosa duodenal mais baixas nos doentes com DF face a controles.

Embora as causas para a disrupção da barreira mucosa e para a ativação imune na DF sejam ainda desconhecidas na íntegra, potenciais candidatos incluem o ácido duodenal, a bÍlis, o stress e componentes alimentares ou microbianos.

Embora a secreção ácida gástrica na DF seja normal, uma exposição aumentada ao ácido duodenal, possivelmente devida a *clearance* retardada, tem sido reportada em alguns estudos experimentais. O ácido duodenal parece condicionar um atraso no esvaziamento gástrico, redução da capacidade de acomodação gástrica e hipersensibilidade à distensão. A exposição ao ácido duodenal também parece contribuir para o aumento da permeabilidade da mucosa duodenal e ativação de mastócitos.

O stress e as vias da hormona libertadora da corticotrofina (*corticotropin-releasing hormone*, CRH) parecem também influenciar a permeabilidade intestinal, através das vias de



Neste contexto, tem sido discutido o potencial terapêutico da administração exógena de um ácido biliar hidrofílico, como o ácido ursodesoxicólico (AUDC), na dispepsia funcional. O AUDC tem propriedades anti-apoptóticas, anti-inflamatórias e imunomoduladoras, conferindo-lhe um papel chave na proteção da barreira epitelial. Contudo, a evidência nesta área é muito escassa e mais estudos são necessários para elucidar este mecanismo fisiopatológico.

O mecanismo de ativação imune na patogênese da DF é particularmente evidente no contexto pós-infeccioso, com alterações persistentes nas células imunes na mucosa duodenal após o *trigger* infeccioso inicial (DF pós-infecciosa). Dados da microbiota associada à mucosa duodenal na DF são atualmente limitados, sendo necessários mais estudos para esclarecimento adicional do seu papel fisiopatológico nesta condição.

4 - Microbiota intestinal

O estado de disbiose, definida como a disrupção estrutural e funcional da configuração microbiana intestinal, tem sido estudada na patologia gastrointestinal funcional. A análise genômica independente de cultura (metagenômica) dos microrganismos gastrointestinais e a sequenciação de RNA ribossomal têm revolucionado a compreensão acerca do microbioma intestinal humano. Contudo, quase todo o foco tem sido colocado na microbiota fecal. A microbiota associada à mucosa tem sido menos explorada, nomeadamente a duodenal, apesar do seu papel preponderante na aquisição de nutrientes, resistência à colonização de microrganismos patogênicos, desenvolvimento imunológico e função de barreira epitelial. A combinação do ácido gástrico, biliar, enzimas digestivas e trânsito duodenal rápido contribui para um ambiente hostil, condicionando uma menor



pode induzir alterações entéricas e do sistema nervoso central, que podem explicar a diminuição do limiar de desconforto. No entanto, não se verificaram diferenças na percepção da distensão gástrica, mecanicamente induzida, em doentes infetados ou não infetados. Existe, contudo, evidência de que a erradicação de *H. pylori* resulta num alívio sintomático numa minoria de doentes com DF. No entanto, nenhuma associação temporal foi encontrada entre a infeção por *H. pylori* e a DF. Assim, o alívio da dispepsia pode refletir outros fatores como a intervenção em doença ulcerosa péptica em doentes com diagnóstico erróneo de DF, alterações da secreção ácida ou da microbiota intestinal.

6 - Interação cérebro-intestino

A disfuncionalidade das vias de interação entre o cérebro e o intestino tem sido amplamente indicada como um dos fatores contributivos para a génese dos distúrbios funcionais do tubo digestivo. Sabe-se que esta disfunção está presente num conjunto de doentes com DF.

As alterações na função de barreira epitelial mucosa, como consequência das alterações do sistema imunológico e do microbioma gastrointestinal, participam nas interações cérebro-intestino através do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenérgico. O stress foi inicialmente identificado como despoletador de sintomas em doentes com DF e, posteriormente, como potenciador de maior permeabilidade e ativação imunológica intestinal. Alguns dos mecanismos propostos para a disfunção epitelial secundária ao stress incluem a ativação mastocitária, decorrente da libertação de mediadores (péptido P e CRH, por exemplo) por parte de eosinófilos. Estudos pré-clínicos associaram ainda o stress a estados de disbiose intestinal, com consequente alteração do funcionamento do sistema nervoso



capacidade de sinalização direta no sistema nervoso central.

Conclusão

Em suma, a fisiopatologia da DF é complexa e heterogénea. Múltiplas vias fisiopatológicas bidirecionais têm sido propostas na gênese dos sintomas dispépticos. Evidência emergente tem apontado para o duodeno como o elemento integrador chave na gênese dos sintomas. Os estudos mais recentes têm reportado a inflamação da mucosa duodenal e a ativação imune como responsáveis pela disfunção motora gástrica e pela hiperexcitabilidade neuronal. Deste modo, os distúrbios gástricos sensoriomotores podem, na realidade, ser mecanismos secundários e não primários na patogénese da DF.

O reconhecimento da inflamação e da ativação imune na fisiopatologia da DF poderá levar à descoberta de novos biomarcadores e agentes terapêuticos para esta condição gastrointestinal crónica. Uma melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos é fundamental para permitir um diagnóstico mais preciso e uma terapêutica dirigida, não apenas baseada no controlo de sintomas.



9. Lee KJ, Demarchi B, Demedts I, et al. A pilot study on duodenal acid exposure and its relationship to symptoms in functional dyspepsia with prominent nausea. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99:1765-73.
10. Simrén M, Vos R, Janssens J, et al. Acid infusion enhances duodenal mechanosensitivity in healthy subjects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2003; 285:309-15.
11. Cheung CKY, Lan LL, Kyaw M, et al. Up-regulation of transient receptor potential vanilloid (TRPV) and down-regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression in patients with functional dyspepsia (FD). *Neurogastroenterol Motil.* 2018; 30:e13176.
12. Komori K, Ihara E, Minoda Y, et al. The Altered Mucosal Barrier Function in the Duodenum Plays a Role in the Pathogenesis of Functional Dyspepsia. *Dig Dis Sci.* 2019; 64:3228-39.
13. Vanheel H, Vicario M, Boesmans W, et al. Activation of Eosinophils and Mast Cells in Functional Dyspepsia: an Ultrastructural Evaluation. *Sci Rep.* 2018; 8:5383.
14. Du L, Shen J, Kim JJ, et al. Increased Duodenal Eosinophil Degranulation in Patients with Functional Dyspepsia: A Prospective Study. *Sci Rep.* 2016 6; 6:34305.
15. Vanheel H, Vicario M, Vanuytsel T, et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut.* 2014; 63:262-71.
16. Talley NJ, Walker MM, Aro P, et al. Non-ulcer dyspepsia and duodenal eosinophilia: an adult endoscopic population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5:1175-83.
17. Walker MM, Aggarwal KR, Shim LS, et al. Duodenal eosinophilia and early satiety in functional dyspepsia: confirmation of a



mechanisms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2018; 315:259-71.

26. Kindt S, Tertychnyy A, de Hertogh G, et al. Intestinal immune activation in presumed post-infectious functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil.* 2009; 21:832-56.

27. Zhong L, Shanahan ER, Raj A, et al. Dyspepsia and the microbiome: time to focus on the small intestine. *Gut.* 2017; 6:1168-69.

28. Li G, Yang M, Zhou K, et al. Diversity of duodenal and rectal microbiota in biopsy tissues and luminal contents in healthy volunteers. *J Microbiol Biotechnol.* 2015; 25:1136-45. 29. Strandwitz P, Kim KH, Terekhova D, et al. GABA-modulating bacteria of the human gut microbiota. *Nat Microbiol.* 2019; 4:396-403.

30. Shanahan ER, Shah A, Do A, et al. 146 - Duodenal Mucosa-Associated Microbiota (MAM) and Gastric Emptying: Veillonella in the Duodenal MAM Linked to slow Gastric Emptying. *Gastroenterology.* 2018; 154:S-40.

31. Iwai W, Abe Y, Iijima K, et al. Gastric hypochlorhydria is associated with an exacerbation of dyspeptic symptoms in female patients. *J Gastroenterol.* 2013; 48:214-21.

32. Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut.* 2016; 65:740-8.

33. Conti L, Borro M, Milani C, et al. Gastric microbiota composition in patients with corpus atrophic gastritis. *Dig Liver Dis.* 2021; 8: S1590-8658.

34. Suzuki H, Moayyedi P. Helicobacter pylori infection in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 10:168-74.

35. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV - Functional GI disorders:

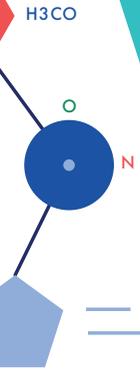


44. Van Oudenhove L, Aziz Q. The role of psychosocial factors and psychiatric disorders in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 10:158-67.
45. Van Oudenhove L, Vandenberghe J, Dupont P, et al. Abnormal regional brain activity during rest and (anticipated) gastric distension in functional dyspepsia and the role of anxiety: a H(2) (15)O-PET study. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105:913-24.
46. Mertens K, Kalsbeek A, Soeters M, et al. Bile acid signaling pathways from the enterohepatic circulation to the central nervous system. *Front Neurosci.* 2017; 11:617

Capítulo

3.

Diagnóstico





3 - Diagnóstico

Introdução

Voltando a rever a terminologia, dispepsia engloba um conjunto de sintomas gastrointestinais como dor epigástrica, ardor epigástrico, enfartamento pós-prandial e saciedade precoce. Quando não é identificada uma etiologia orgânica para estes sintomas, é feito o diagnóstico de dispepsia funcional. Esta doença encontra-se definida pelos critérios de Roma IV e é subclassificada em “*síndrome de dor epigástrica*” e “*síndrome de desconforto pós-prandial*” (Figura 1). Dos doentes com dispepsia funcional, cerca de 27% são classificados com “*síndrome de dor epigástrica*”, 38% são classificados com “*síndrome de desconforto pós-prandial*” e 35% cumprem critérios de ambos.



persistentes, icterícia e a evidência de hemorragia digestiva. A presença de sinais de alarme deve levar à suspeição de patologia orgânica como causa da dispepsia.

A definição de dispepsia funcional segundo os critérios de Roma IV implica a exclusão de patologia estrutural, tornando a realização da endoscopia digestiva alta mandatória para estabelecer o seu diagnóstico.

De acordo com as orientações internacionais e europeias, a endoscopia digestiva alta está recomendada a todos os doentes com idade igual ou superior a 45-60 anos, com o intuito de excluir neoplasia, devendo ser acompanhada de biópsias gástricas para avaliar a presença de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Em doentes jovens (<45 anos), sem sintomas ou sinais de alarme, é consensual iniciar a abordagem diagnóstica com o despiste da infeção a *H. pylori* por métodos não invasivos (ex. teste respiratório). O diagnóstico de dispepsia funcional deve ser considerado nos doentes com persistência de sintomas 6-12 meses após a erradicação de *H. pylori*.

Os estudos funcionais, nomeadamente a avaliação do esvaziamento gástrico, não estão recomendados por rotina, no entanto, poderão ser equacionados em doentes selecionados, nomeadamente, se dispepsia funcional refratária à terapêutica ou na presença de fatores de risco para atraso no esvaziamento gástrico (ex. diabetes mellitus).

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico de dispepsia funcional requer a presença de sintomas sugestivos, previamente descritos, de acordo com os critérios de Roma IV, e a exclusão de outras causas orgânicas de dispepsia (Tabela 1).



Isquemia mesentérica crónica, síndrome da compressão da artéria celiaca, síndrome da artéria mesentérica superior
Distúrbios sistémicos (diabetes mellitus, doenças da tiróide e paratiróide, doença de tecido conjuntivo)
Complicações gastrointestinais de parasitas (ex. <i>Giardia lamblia</i> , <i>Strongyloides</i> , <i>Anisakiasis</i>)
Dor crónica da parede abdominal

Legenda: *H. pylori*: *Helicobacter pylori*, AINES: anti-inflamatórios não esteróides, IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina.

Importa destacar que a náusea pós-prandial é comum, mas vômitos persistentes e recorrentes não são típicos e outro diagnóstico alternativo deve ser equacionado, nomeadamente obstrução do trato de saída gástrico, gastroparésia, síndrome dos vômitos cíclicos, ou síndrome da hiperemese a cannabis. Várias condições podem coexistir com dispepsia funcional, incluindo doença de refluxo gastro-esofágico, síndrome do intestino irritável (>60% dos doentes), síndrome da fadiga crónica, enxaqueca, bexiga hiperativa e fibromialgia. A coexistência destas patologias favorece o diagnóstico de dispepsia funcional.

Um exame objetivo cuidado é também importante, tranquilizando o doente, demonstrando que os seus sintomas estão a ser considerados e, pode revelar achados que apontem para outro diagnóstico. A identificação do sinal de *Carnett*, que consiste em aparecimento de dor após o indivíduo elevar a cabeça da marquesa sem usar os braços, com subsequente contração dos músculos da parede abdominal, permite distinguir dor crónica



gástrico nos doentes com dispepsia funcional pode não melhorar os sintomas. Por este motivo, os estudos do esvaziamento gástrico são apenas efetuados em casos selecionados.



C, Holtmann G, et al. Functional dyspepsia. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17081.

10. Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. What is the prevalence of clinically significant endoscopic findings in subjects with dyspepsia? Systematic review and meta analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(10):830-7.

11. Tack J, Camilleri M. New developments in the treatment of gastroparesis and functional dyspepsia. *Curr Opin Pharmacol*. 2018;43:111-7. Stanghellini V, Talley N, Chan F, Hasler B, Malagelada J, Suzuki H, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380-92.

12. Stanghellini V, Tack J. Gastroparesis: separate entity or just a part of dyspepsia? *Gut* 2014; 63:1972.

13. Vanheel H, Carbone F, Valvekens L, et al. Pathophysiological abnormalities in functional dyspepsia subgroups according to the Rome III criteria. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 132-40.



Capítulo

4.

Terapêutica medicamentosa



4 - Terapêutica Medicamentosa

Introdução

A abordagem terapêutica da dispepsia funcional é multidisciplinar e inclui terapêutica medicamentosa e não medicamentosa. Encontram-se atualmente disponíveis várias opções terapêuticas aprovadas para o tratamento da dispepsia funcional, tornando-se importante conhecer os seus benefícios e efeitos adversos de modo a providenciar os melhores cuidados a estes doentes.

Apesar da existência de *guidelines*, persiste alguma discordância relativamente às diferentes linhas terapêuticas. Neste capítulo, pretende-se descrever a evidência atual relativamente às principais classes de fármacos utilizadas no tratamento da dispepsia funcional.

1 - Erradicação de *Helicobacter pylori*

Uma das causas de dispepsia é a infeção por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Na infeção aguda ocorre uma hipersecreção gástrica, em resposta a uma hipergastrinemia transitória, e a infeção crónica define-se pela existência de um processo inflamatório crónico. Assim, a infeção aguda é clinicamente mais sintomática ao contrário da infeção crónica, que tende a ser menos sintomática, ou mesmo assintomática.

A associação entre sintomas dispépticos e a infeção por *H. pylori* e a resposta sintomática com a sua erradicação permitiu definir a infeção por *H. pylori* como causa de dispepsia. A eficácia da erradicação de *H. pylori* foi comparada com placebo, tendo-se confirmado que é significativamente superior ao placebo (50% vs 36%, $p=0,02$) com um NNT de 7. Por outro lado, uma



ou pelos diferentes subtipos de dispepsia funcional, incluindo síndrome de dor epigástrica ou síndrome de plenitude pós-prandial. Adicionalmente, não apresentam uma taxa de efeitos adversos superior à do placebo. Contudo, a utilização crónica de IBP associa-se a potenciais efeitos adversos a longo prazo, incluindo doença renal crónica, infeção por *Clostridium difficile* e pneumonia adquirida na comunidade.

Os anti-H2 são bloqueadores seletivos dos recetores de histamina tipo 2, que se encontram na superfície baso-lateral das células parietais gástricas, reduzindo a produção e secreção ácida do estômago. De uma forma geral, os anti-H2 são fármacos menos potentes do que os IBP, mas conseguem suprimir a secreção ácida em 70%. Quando comparados com o placebo, os anti-H2 são eficazes no controlo da dor epigástrica e na resolução completa de sintomas dispépticos, pelo que podem ser também uma opção no tratamento da dispepsia funcional. Não parecem existir diferenças entre os IBP e anti-H2 em relação ao controlo dos sintomas dispépticos, apesar da qualidade da evidência ser baixa. Contudo, teoricamente não existe nenhuma vantagem na supressão ácida dos anti-H2 em comparação com IBP, uma vez que estes atuam no fim da via de secreção do ião H⁺ pelas células parietais, pelo que os IBP são atualmente considerados como primeira opção. Os principais efeitos adversos dos anti-H2 incluem cefaleias, diarreia, náuseas ou vómitos.

Os antiácidos e sucralfato não são eficazes no tratamento de dispepsia funcional, enquanto o bismuto demonstrou um pequeno benefício, mas não é recomendado pelo risco de toxicidade a longo prazo. Recentemente, o vonoprazan, um bloqueador competitivo dos canais de potássio, foi desenvolvido para o tratamento da doença ulcerosa péptica e demonstrou um controlo superior da secreção ácida por comparação com os IBP, contudo o seu potencial benefício da dispepsia funcional não está demonstrado.



controlados, mostrou que os antidepressivos tricíclicos, ao contrário dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina, são eficazes na melhoria sintomática comparativamente ao placebo, confirmando a eficácia desta classe de antidepressivos no tratamento da dispepsia funcional. Os estudos existentes não permitem, contudo, distinguir se existe diferença entre os subgrupos de síndrome de dor epigástrica ou síndrome de plenitude pós-prandial.

O mecanismo pelo qual estes fármacos exercem uma ação benéfica na dispepsia funcional permanece, no entanto, por explicar, não sendo ainda claros os seus efeitos na função sensitivo-motora gástrica. Num ensaio randomizado controlado onde foram incluídos 292 doentes com dispepsia funcional medicados com amitriptilina (50 mg), escitalopram (10 mg) ou placebo durante 12 semanas, observou-se melhoria sintomática nos doentes que receberam amitriptilina, sem que se tenham verificado alterações significativas na velocidade de esvaziamento gástrico ou no volume máximo tolerado.

Os antidepressivos tricíclicos atuam através da inibição dos canais de recaptção de noradrenalina e serotonina, aumentando os níveis destes neurotransmissores a nível das fendas sinápticas no sistema nervoso central. A sua eficácia no tratamento de doentes com dispepsia funcional refratária a tratamento com IBP, em particular a amitriptilina, tem vindo a ser demonstrada em vários ensaios randomizados controlados e meta-análises, tendo levado a *American College of Gastroenterology* e a *Canadian Association of Gastroenterology* a considerar que doentes com dispepsia funcional que não evidenciam melhoria após terapêutica com inibidores da bomba de prótons e erradicação de *H. pylori* devem ser medicados com antidepressivos tricíclicos antes dos procinéticos, uma vez que a evidência de eficácia parece ser superior. Infelizmente, estes fármacos têm também afinidade para outros recetores, cuja inibição resulta em efeitos adversos, nomeadamente a nível dos recetores colinérgicos (xerostomia, xeroftalmia, obstipação,



um benefício estatisticamente significativo em termos de melhoria sintomática às 4 semanas, sem diferenças em termos de efeitos adversos. Este fármaco tem sido utilizado na prática clínica em países como o Japão, como terapêutica de segunda linha em doentes com dispepsia funcional refratária. No entanto, uma meta-análise realizada com esta classe de fármacos não observou um benefício global que sustente a sua recomendação.

Em suma, alguns fármacos psicotrópicos parecem associar-se a melhoria sintomática na dispepsia funcional, embora o mecanismo de ação seja ainda pouco claro. De entre as várias classes, os antidepressivos tricíclicos (como a amitriptilina na dose de 50 mg por dia) parecem estar associados a efeitos mais consistentes, estando recomendados em doentes refratários a terapêutica de primeira linha com inibidores da bomba de prótons. São necessários mais estudos de forma a compreender as vias pelas quais estes fármacos poderão atuar nos sintomas da dispepsia funcional, de forma a identificar outras potenciais classes que poderão ter utilidade no tratamento da dispepsia funcional bem como subgrupos de doentes que poderão ter maior benefício.

4 - Procinéticos

Os doentes com dispepsia funcional podem beneficiar de tratamento com procinéticos, uma vez que até 80% dos doentes referem sintomas no período pós-prandial. A terapêutica com procinéticos na dispepsia funcional foi estudada, através da comparação entre agonistas dos recetores 5-HT₄ (mosaprida, cisaprida, tegaserod), inibidor da acetilcolinesterase (acotiamida), inibidor de acetilcolinesterase e antagonista dos recetores de dopamina D₂ (itoprida) e placebo. Globalmente, a terapêutica com procinéticos permite uma melhoria no controlo dos sintomas dispépticos em comparação com o placebo, eficazes em ambos



Os agonistas seletivos dos recetores 5-HT₄, incluindo mosaprida, prucaloprida e velusetrag, têm vindo a ser avaliados como potenciais fármacos com aplicabilidade no tratamento da dispepsia funcional. A mosaprida é utilizado como procinético em vários países na Ásia, contudo um ensaio randomizado controlado na Europa não mostrou eficácia, o que pode estar relacionado com uma maior prevalência de doença de refluxo gastro-esofágico no Ocidente. A prucaloprida e o velusetrag são dois agonistas altamente seletivos dos recetores 5-HT₄ que mostraram eficácia no controlo da plenitude pós-prandial, saciedade precoce e desconforto epigástrico em doentes com gastroparésia, ficando a aguardar estudos a avaliar a sua eficácia na dispepsia funcional.

A acotiamida é um fármaco com um mecanismo de ação inovador, que combina antagonismo dos recetores muscarínicos pré-sinápticos M₁ e M₂ e inibição da acetilcolinesterase, que parece demonstrar eficácia e boa tolerância em doentes com síndrome de desconforto pós-prandial, tendo sido aprovada no Japão. Contudo são necessários estudos de fase 3 para que possa ser aprovada na Europa. A itoprida, que atua simultaneamente como antagonista dos recetores de dopamina D₂ e inibidor da acetilcolinesterase, também parece apresentar eficácia no tratamento da dispepsia funcional, especialmente em doentes com sobreposição dos subtipos pós-prandial e dor epigástrica. Por fim, a levosulpirida, apesar de ser considerada um fármaco anti-psicótico, tem efeito procinético e pode ser usado na dispepsia funcional. Os principais efeitos adversos incluem galactorreia, sonolência, fadiga e cefaleias.

Em suma, a metoclopramida não está atualmente recomendada na dispepsia funcional, uma vez que não existe evidência que suporte a sua utilização e pelos efeitos adversos potencialmente graves. A domperidona pode ser utilizada e está indicada



Tabela 1. Resumo de outras terapêuticas.

Fármaco	Principais resultados
Simeticone	RCT (n=185) - simeticone superior ao placebo na melhoria de sintomas dispépticos às 8 semanas (22% vs 37%, $p < 0,0001$)
Pró e pré-bióticos	Meta-análises (5 RCTs) - melhoria parcial dos sintomas em comparação com placebo (RR 1,15 IC 95%, 1,01-1,3) - estirpes ainda desconhecidas
Sais de bismuto	Meta-análise (6 RCTs) - parcialmente superior ao placebo (RR 0,4 IC 95%, -0,03 – 0,65)
Rifaximina	RCT (n=68) - superior ao placebo na melhoria dos sintomas dispépticos às 8 semanas (78% vs 52%, $p=0,02$) - melhoria no sexo feminino (79% vs 47%, $p=0,008$)
Endocannabinóides (olorinab)	- Estudo mostrou eficácia na dor abdominal na doença de Crohn - sem estudos na dispepsia funcional

A maioria destas opções terapêuticas já foi submetida a meta-análises que, de uma forma global, incluem poucos RCTs e cuja metodologia se baseia em scores/escalas analógicas na avaliação da melhoria dos sintomas dispépticos. Assim e na ausência de estudos mais alargados e de mecanismos de ação bem definidos, a evidência mais recente não sustenta a recomendação destas terapêuticas no tratamento da dispepsia funcional.

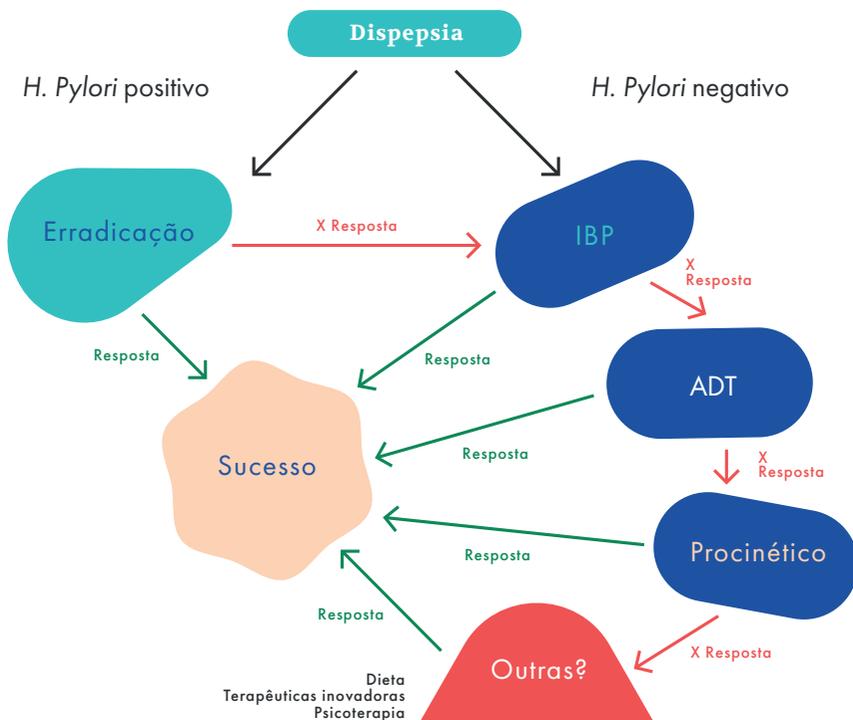


Figura 1: Algoritmo no tratamento da dispepsia funcional (Adaptado (2))



- al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(1).
8. Chiba N, Van Zanten SJOV, Sinclair P, Ferguson RA, Escobedo S, Grace E. Treating *Helicobacter pylori* infection in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: The Canadian adult dyspepsia empiric treatment—*Helicobacter pylori* positive (CADET-Hp) randomised controlled trial. *Bmj.* 2002;324(7344):1012.
9. Ford AC, Moayyedi P, Jarbol DE, Logan RFA, Delaney BC. Meta-analysis: *Helicobacter pylori* “test and treat” compared with empirical acid suppression for managing dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(5):534–44.
10. Xu S, Wan X, Zheng X, Zhou Y, Song Z, Cheng M, et al. Symptom improvement after *helicobacter pylori* eradication in patients with functional dyspepsia-A multicenter, randomized, prospective cohort study. *Int J Clin Exp Med.* 2013;6(9):747–56.
11. Mounsey A, Barzin A, Rietz A, Carolina N, Hill C, Carolina N. *Functional Dyspepsia : Evaluation and Management.* 2020;(2).
12. Mi P, Yuan Y, Hassan A, Bercik P, Moayyedi P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11:CD011194.
13. Redston HAE, Barrowma NN, Zen SJOV, Nten VANZA. H 2-receptor antagonists in the treatment of functional (nonulcer) dyspepsia : a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. 2001;
14. Moayyedi P, Shelly S, Jj D, Delaney B, Innes M, Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia (Review). 2009;(1).
15. Asaoka D, Nagahara A, Hojo M, Matsumoto K, Ueyama H, Matsumoto K, et al. Efficacy of a potassium-competitive



23. Tack J, Ly HG, Carbone F, Vanheel H, Vanuytsel T, Holvoet L, et al. Efficacy of Mirtazapine in Patients With Functional Dyspepsia and Weight Loss. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016;14(3):385-392.e4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2015.09.043>
24. Tan VPY, Liu KSH, Lam FYF, Hung IFN, Yuen MF, Leung WK. Randomised clinical trial: rifaximin versus placebo for the treatment of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(6):767–76.
25. Talley NJ, Richard Locke G, Saito YA, Almazar AE, Bouras EP, Howden CW, et al. Effect of amitriptyline and escitalopram on functional dyspepsia: A multicenter, randomized controlled study. *Gastroenterology* [Internet]. 2015;149(2):340-349.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.020>
26. van Kerkhoven LAS, Laheij RJF, Aparicio N, De Boer WA, Van Den Hazel S, Tan ACITL, et al. Effect of the Antidepressant Venlafaxine in Functional Dyspepsia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(7):746–52.
27. Tack J, Janssen P, Masaoka T, Farré R, Van Oudenhove L. Efficacy of Buspirone, a Fundus-Relaxing Drug, in Patients With Functional Dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2012;10(11):1239–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2012.06.036>
28. Camilleri M. Functional Dyspepsia and Gastroparesis. *Dig Dis*. 2016;34(5):491–9.
29. Miwa H, Nagahara A, Tominaga K, Yokoyama T, Sawada Y, Inoue K, et al. Efficacy of the 5-HT_{1A} agonist tansospirone citrate



Gastroenterology [Internet]. 2018;154(6):S-91. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(18\)30751-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(18)30751-0)

37. Leon L De, Cromeyer M. Effectiveness and safety of levosulpiride in the treatment of dysmotility-like functional dyspepsia. 2007;149–56.

38. Holtmann G, Gschossmann J, Mayr P, Talley NJ. A randomized placebo-controlled trial of simethicone and cisapride for the treatment of patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(9):1641–8.

39. Zhang J, Wu HM, Wang X, Xie J, Li X, Ma J, et al. Efficacy of prebiotics and probiotics for functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *Med (United States).* 2020;99(7).

40. Higgins P, Ginsburg D, Gilder K, Gilder K, Walsh B, English B, et al. P418 Safety and efficacy of olotinab, a peripherally restricted, highly-selective, cannabinoid receptor 2 agonist in a phase 2A study in chronic abdominal pain associated with Crohn's disease. *J Crohn's Colitis.* 2019;13(Supplement_1):S318–S318.

Capítulo

5.

Terapêutica não medicamentosa

Capítulo

5.1

Dieta





5.1 - Terapêutica não medicamentosa: dieta

Introdução

A dispepsia funcional é um dos distúrbios mais comuns do eixo cérebro-intestino, sendo a ingestão alimentar um dos principais fatores desencadeantes e/ou exacerbantes.

A ingestão de certos alimentos poderá ser um elemento-chave para a ocorrência dos sintomas cardinais de dispepsia (de acordo com Roma IV): enfiamento pós-prandial, saciedade precoce, desconforto epigástrico e sensação de ardor epigástrico, sendo estes muito variáveis entre indivíduos. De acordo com o padrão dos sintomas dispépticos, identificam-se dois subtipos de dispepsia funcional: síndrome de desconforto pós-prandial, caracterizada por sintomas induzidos ou agravados pelas refeições como saciedade precoce e enfiamento pós-prandial, e síndrome de desconforto epigástrico, definida pela ocorrência de sintomas como ardor e/ou desconforto epigástrico, não necessariamente relacionados com as refeições.

A associação dos sintomas às refeições, nomeadamente no contexto da síndrome de desconforto pós-prandial, limita de forma importante a qualidade de vida dos doentes e torna a procura por uma dieta específica uma solicitação frequente nos Cuidados de Saúde Primários e nas consultas de Gastreenterologia.

Pensa-se que os sintomas associados à dispepsia funcional resultem de uma disfunção neurofisiopatológica gastroduodenal, que inclui atraso no esvaziamento gástrico, alterações na acomodação do conteúdo alimentar na cavidade gástrica, hipersensibilidade à distensão gástrica e hipersensibilidade



de dietas excessivamente restritivas, que podem levar a défices nutricionais e associar-se a hipervigilância e a perturbações do comportamento alimentar.

Apresentam-se seguidamente alguns fatores dietéticos associados à dispepsia funcional, bem como algumas estratégias terapêuticas para otimização do controlo sintomático.

5.1.1 - Padrões Alimentares

Apesar de os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na dispepsia funcional não estarem bem esclarecidos, o atraso no esvaziamento gástrico e a menor tolerância à acomodação de alimentos na cavidade gástrica são duas hipóteses relativamente consensuais.

Não é infrequente os doentes com dispepsia funcional mencionarem tolerância apenas para pequenas refeições e saciedade precoce, relacionando a intensidade dos sintomas com o volume da refeição de uma forma proporcional, o que poderá ser justificado pelo aumento da sensibilidade à distensão gástrica. Nestes doentes, a sensação de repleção é atingida com níveis de ingestão calórica significativamente inferior. Adicionalmente, as queixas dispépticas podem associar-se aos horários irregulares das refeições. Alguns estudos demonstram que doentes com dispepsia funcional realizam menos refeições diariamente, podendo haver em alguns casos uma tendência para mais *snacks* entre as refeições. Um estudo com inclusão de cerca de 200 doentes com dispepsia funcional e 900 controlos assintomáticos mostrou associação entre sintomas dispépticos e presença de um padrão irregular de refeições, consumo de refeições fora de casa e *snacks* noturnos.



mais potente da motilidade intestinal, regulando a distensão gástrica através de hormonas intestinais, particularmente a colecistocinina. Num estudo experimental, foi conduzida uma avaliação clínica e bioquímica em doentes com dispepsia funcional, após a ingestão de refeições com teor calórico equivalente, uma rica em lípidos e outra rica em hidratos de carbono. A ingestão de gordura associou-se mais frequentemente a queixas de dor epigástrica e náuseas, em comparação com uma refeição equivalente rica em hidratos de carbono. Os níveis de colecistocinina apresentaram maior elevação em resposta à refeição rica em gordura, tendo esta sido proporcional à intensidade dos sintomas.

A ingestão de lípidos pode induzir sintomas dispépticos através de diversos mecanismos, nomeadamente implicados em alterações no esvaziamento gástrico, na diversidade e composição da microbiota duodenal, na permeabilidade intestinal e no metabolismo dos ácidos biliares. As alterações na microbiota, o aumento da permeabilidade intestinal, a indução de stress oxidativo e a estimulação da produção de citocinas pró-inflamatórias são alguns dos mecanismos através dos quais uma dieta rica em gorduras, particularmente em gorduras saturadas, pode contribuir para um ambiente gastrointestinal pró-inflamatório.

Neste sentido, dietas pobres em gorduras saturadas e ricas em ácidos gordos omega-3, como a dieta Mediterrânica, associam-se a alterações benéficas na microbiota e à integridade da mucosa intestinal. Um estudo observacional com inclusão de 243 doentes com dispepsia funcional e cerca de 700 indivíduos assintomáticos mostrou uma relação inversa entre a adoção de uma dieta Mediterrânica e a ocorrência de sintomas dispépticos, sobretudo



é eficaz na redução de sintomas como dor, distensão abdominal e flatulência, sendo considerada uma das abordagens terapêuticas não farmacológicas mais eficazes. Em doentes com sobreposição de SII e dispepsia funcional, nos quais a intensidade dos sintomas e o impacto na qualidade de vida podem estar ampliados, poderá também ser realizada uma prova terapêutica com este tipo de dieta, seguida da reintrodução faseada de hidratos de carbono fermentáveis específicos. A eficácia da dieta pobre em FODMAPs em doentes com dispepsia funcional isolada não é conhecida, embora em doentes selecionados possa ser apropriado um período curto de restrição de alimentos ricos em FODMAPs. Na ausência de resposta após 2 a 4 semanas, sugere-se a reintrodução progressiva desses alimentos na dieta.

5.1.2.3 - Alimentos ricos em glúten e outras proteínas

Muitos doentes relacionam o aparecimento de sintomas dispépticos com a ingestão de produtos com elevado teor de glúten. Contudo, até à data, não existem estudos que descrevam uma relação inequívoca entre sintomas dispépticos e a ingestão de glúten. Nesse sentido, o conceito de “sensibilidade ao glúten/trigo não celíaca” tem ganho um papel relevante na literatura, caracterizando-se pela presença de sintomas relacionados com a ingestão de alimentos com glúten, em doentes sem evidência de doença celíaca ou alergia ao glúten.

Nos doentes com sensibilidade ao glúten não celíaca, os sintomas dispépticos são frequentes. Um estudo observacional australiano, com inclusão de mais de 3500 doentes, concluiu que cerca de 30% dos doentes com dispepsia funcional reportam sensibilidade ao trigo. Por outro lado, uma coorte prospetiva italiana aferiu que cerca de metade dos doentes com sensibilidade ao glúten não celíaca apresentava queixas de dor epigástrica recorrente.



Alimentos ultra-processados

Muitos indivíduos relacionam o surgimento de queixas dispépticas com a ingestão de alimentos ultra-processados, geralmente pobres em fibra e com um elevado teor de ácidos gordos saturados, açúcares, sódio, corantes, conservantes e outros aditivos alimentares. Um estudo de coorte com mais de 30000 participantes mostrou relação entre o consumo de alimentos ultra-processados e a presença de dispepsia funcional, quando associada a síndrome do intestino irritável, mas não isoladamente.

Alimentos picantes

Alguns alimentos picantes e especiarias como a malagueta ou a pimenta têm como componente ativo a capsaicina, um composto químico com efeito duplo, responsável pela ativação dos recetores vanilóides das fibras nervosas do tipo C, condicionando a transmissão de informação sensorial percecionada como dor e sensação de ardor/calor. Por um lado, a capsaicina promove um estado de hiperalgesia, o que potencia os sintomas dispépticos; por outro, a exposição continuada à capsaicina pode levar à dessensibilização dos recetores vanilóides das fibras nervosas, levando a uma diminuição dos sintomas. Este processo pode explicar os resultados de um estudo randomizado, com inclusão de 30 doentes, onde se verificou a redução de sintomas dispépticos com a ingestão de cápsulas de capsaicina. Contudo, não há dados suficientes que suportem a ingestão crónica de alimentos picantes de forma a reduzir os sintomas em doentes com dispepsia funcional, pelo que apenas se pode aconselhar à evicção pontual de alimentos picantes.



Um estudo de coorte com inclusão de mais de 4000 doentes mostrou uma associação independente entre a presença de sintomas dispépticos e o consumo regular de bebidas alcoólicas. Contudo, estes resultados não são consensuais na literatura.

Nenhuma destas associações é consensual ou transversal a todos os doentes com dispepsia funcional. Adicionalmente, a evidência que suporta a restrição de alguns destes alimentos em doentes com dispepsia funcional é muito escassa, salientando a importância de uma avaliação cuidada e individualizada de cada doente na prática clínica. Contudo, existem algumas recomendações que podem ser aplicáveis à população geral, como a limitação da ingestão de alimentos ultra-processados e o consumo excessivo de bebidas alcoólicas e café, que poderão ter algum benefício no controlo sintomático na dispepsia funcional.

5.1.3. Factores psicológicos e alimentação

Determinados fatores psicológicos, como a ansiedade e a depressão, podem influenciar os sintomas referidos pelos doentes com dispepsia funcional e a sua relação com a ingestão alimentar, através da potenciação de um estado de hipersensibilidade visceral. Geralmente estes doentes apresentam dificuldades na gestão de stress, com conseqüente impacto na qualidade de vida. Por um lado, os comportamentos alimentares são modificados em resposta às causas externas de stress como forma de *coping*. Por outro, a ocorrência de experiências negativas associadas a determinados alimentos pode influenciar uma resposta comportamental e cognitiva anormal, tal como a ansiedade associada à antecipação de sintomas e à aversão e exclusão de diversos alimentos da dieta.

A ansiedade relativa à ocorrência de sintomas gastrointestinais



alimentos processados;

- Ponderar a realização de uma dieta com restrição de glúten ou pobre em FODMAPs durante um curto período de tempo, com suspensão da mesma na ausência de benefício;
- Reduzir o consumo de bebidas alcoólicas;
- Reduzir o consumo de café e de outras bebidas com cafeína;
- Optar por refeições de pequeno volume, com aumento da sua frequência;
- Realizar as refeições em horários fixos e em ambientes tranquilos;
- Evitar dietas demasiado restritivas, principalmente em indivíduos com traços obsessivos de personalidade.

Conclusão

Apesar de os sintomas englobados na dispepsia funcional estarem frequentemente associados à ingestão alimentar, causando limitações significativas na qualidade de vida dos doentes, os mecanismos através dos quais a alimentação poderá desencadear e/ou perpetuar os sintomas dispépticos encontram-se pouco esclarecidos. Não existe assim uma abordagem nutricional padronizada para o controlo sintomático nesta entidade tão prevalente. A redução do consumo de gorduras saturadas é provavelmente a medida dietética mais consensual, apresentado evidência no controlo dos sintomas dispépticos. Outras restrições alimentares poderão ser experimentadas por curtos períodos em doentes selecionados, mantendo em consideração os eventuais riscos para a saúde física e mental das dietas excessivamente restritivas a longo prazo.



Bibliografia

1. Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, et al. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016 May;150(6):1380–92.
2. Duncanson KR, Talley NJ, Walker MM, Burrows TL. Food and functional dyspepsia: a systematic review. *J Hum Nutr Diet*. 2018 Jun;31(3):390–407.
3. Wauters L, Dickman R, Drug V, Mulak A, Serra J, Enck P, et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. *United Eur Gastroenterol J*. 2021 Apr;9(3):307–31.
4. Pesce M, Cargioli M, Cassarano S, Polese B, Conno B De, Aurino L, et al. Diet and functional dyspepsia: Clinical correlates and therapeutic perspectives. *World J Gastroenterol*. 2020 Feb;26(5):456.
5. Duboc H, Latrache S, Nebunu N, Coffin B. The Role of Diet in Functional Dyspepsia Management. *Front Psychiatry*. 2020 Feb;11.
6. Wang Y-P, Herndon CC, Lu C-L. Non-pharmacological Approach in the Management of Functional Dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil*. 2020 Jan;26(1):6–15.
7. Pilichiewicz AN, Horowitz M, Holtmann GJ, Talley NJ, Feinle-Bisset C. Relationship Between Symptoms and Dietary Patterns in Patients With Functional Dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Mar;7(3):317–22.
8. Piessevaux H, De Winter B, Louis E, Muls V, De Looze



and neuropsychiatry. Vol. 179, Translational Research. 2017.

17. Rohr MW, Narasimhulu CA, Rudeski-Rohr TA, Parthasarathy S. Negative Effects of a High-Fat Diet on Intestinal Permeability: A Review. Vol. 11, Advances in Nutrition. 2020.

18. Marlow G, Ellett S, Ferguson IR, Zhu S, Karunasinghe N, Jesuthasan AC, et al. Transcriptomics to study the effect of a Mediterranean-inspired diet on inflammation in Crohn's disease patients. Hum Genomics. 2013;7(1).

19. Zito FP, Polese B, Vozzella L, Gala A, Genovese D, Verlezza V, et al. Good adherence to mediterranean diet can prevent gastrointestinal symptoms: A survey from Southern Italy. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2016;7(4).

20. von Wulffen M, Talley NJ, Hammer J, McMaster J, Rich G, Shah A, et al. Overlap of Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia in the Clinical Setting: Prevalence and Risk Factors. Dig Dis Sci. 2019;64(2).

21. Wang C, Fang X. Inflammation and Overlap of Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia. J Neurogastroenterol Motil. 2021 Apr;27(2):153–64.

22. Barberio B, Yiannakou Y, Houghton LA, Black CJ, Savarino E V., Ford AC. Overlap of Rome IV Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia and Effect on Natural History: A Longitudinal Follow-Up Study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021 Apr;

23. 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. 2016 Sep;44(6):592–600.



Consumption and Functional Gastrointestinal Disorders: Results From the French NutriNet-Santé Cohort. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(8).

33. Lee S-Y, Masaoka T, Han HS, Matsuzaki J, Hong MJ, Fukuhara S, et al. A prospective study on symptom generation according to spicy food intake and TRPV1 genotypes in functional dyspepsia patients. *Neurogastroenterol Motil*. 2016 Sep;28(9):1401–8.

34. Bortolotti M, Coccia G, Grossi G, Miglioli M. The treatment of functional dyspepsia with red pepper. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Jun;16(6):1075–82.

35. Boettcher E, Crowe SE. Dietary proteins and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5).

36. Feinle-Bisset C, Horowitz M. Dietary factors in functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil*. 2006 Aug;18(8):608–18.

37. Filipović BF, Randjelovic T, Kovacevic N, Milinić N, Markovic O, Gajić M, et al. Laboratory parameters and nutritional status in patients with functional dyspepsia. *Eur J Intern Med*. 2011;22(3).

38. Bujanda L. The Effects of Alcohol Consumption Upon The Gastrointestinal Tract. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(12).

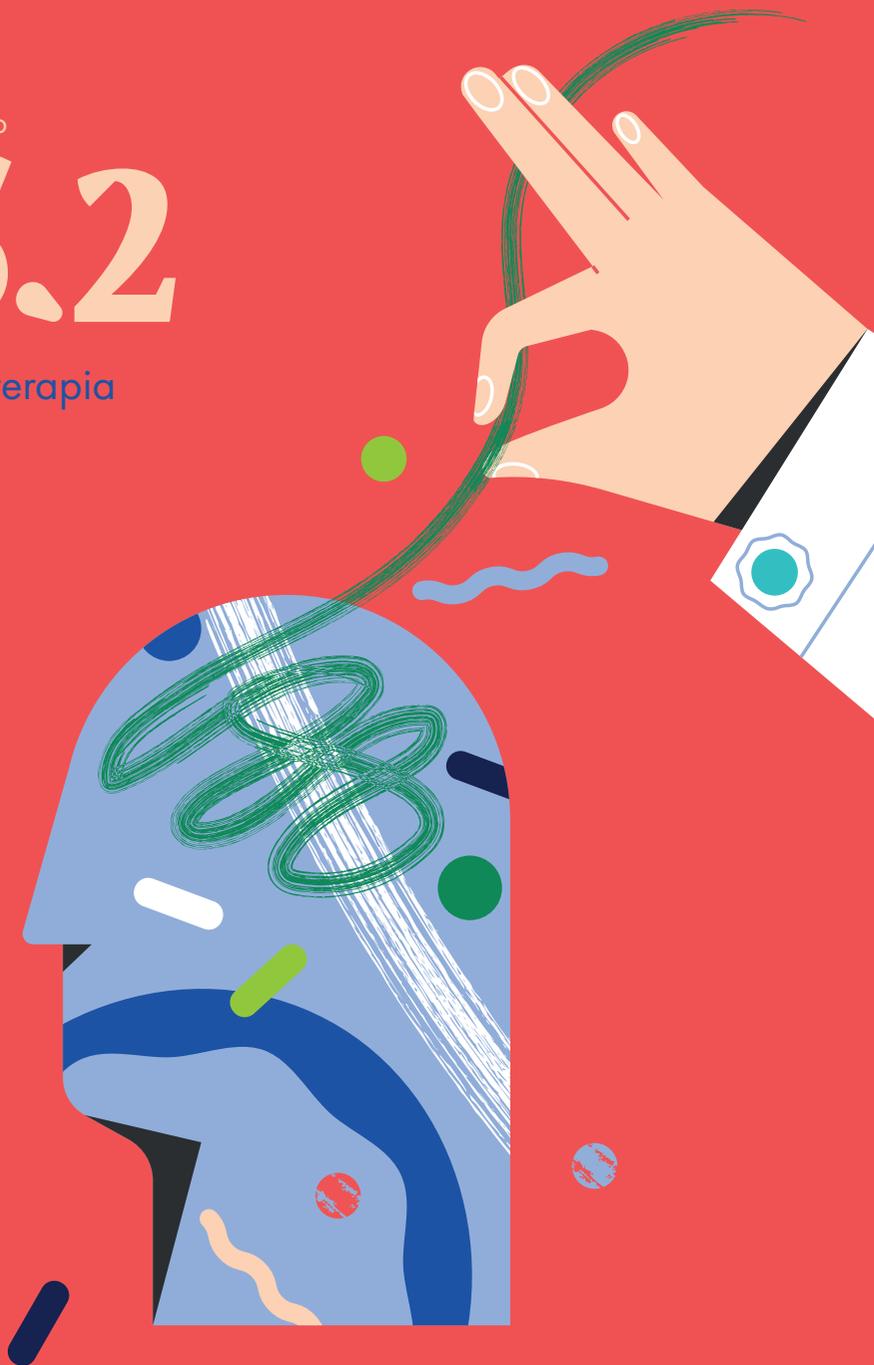
39. Lee I-S, Preissl H, Giel K, Schag K, Enck P. Attentional and physiological processing of food images in functional dyspepsia patients: A pilot study. *Sci Rep*. 2018 Dec;8(1):1388.

40. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association; 2013.

Capítulo

5.2

Psicoterapia





5.2 - Terapêutica não medicamentosa: psicoterapia

Introdução

A fisiopatologia da dispepsia funcional (DF) permanece pouco compreendida, tornando as opções terapêuticas disponíveis limitadas e não completamente satisfatórias.

As abordagens não farmacológicas tais como a psicoterapia, modificação do estilo de vida, intervenção dietética, acupuntura e estimulação e modulação elétrica são opções de tratamento complementares em doentes com DF. Por um lado, os doentes com DF apresentam uma maior predisposição para ansiedade e depressão comparativamente à população geral e, por outro lado, estes factores são importantes potenciadores e exacerbadores da sintomatologia associada à DF. Por isso, a terapia psicológica pode ser uma ferramenta terapêutica útil, quer como alternativa no caso de resistência ao tratamento farmacológico ou como complemento de outras terapêuticas.

O Consenso Europeu de DF da *European Society of Neurogastroenterology and Motility* e da *United European Gastroenterology*, reconhece a falta de consenso no que toca ao tratamento para DF, nomeadamente no uso de terapias psicológicas, acupuntura, neuromoduladores ou fitoterápicos. No entanto, as *guidelines* coreanas e americanas de dispepsia recomendam as terapias psicológicas quando as terapêuticas farmacológicas são ineficazes na melhoria dos sintomas de DF.

Apesar de vários estudos terem avaliado e validado o papel da terapia psicológica no tratamento da Síndrome de intestino irritável (SII), o efeito desta terapia na DF é ainda pouco conhecido. Uma metanálise de Fikree confirmou que as terapias psicológicas, incluindo terapia cognitivo-comportamental, hipnoterapia



verificou-se não só na diminuição da epigastralgia mas também com efeito positivo ao nível do esvaziamento gástrico, enfartamento e desconforto abdominal. Calvert *et al* randomizou 126 doentes com DF para tratamento com hipnoterapia, terapia de suporte e medicação com placebo ou tratamento médico. Concluiu que o grupo de doentes sob hipnoterapia registou melhor qualidade de vida, menos sintomas a curto e longo prazo, menos consumo de terapêuticas farmacológicas e menos procura por consultas de gastroenterologia/medicina geral.

Terapia cognitivo-comportamental

Através da TCC, pretende-se que, de forma estruturada, o doente identifique, racionalize e altere crenças e padrões de ação. A TCC, quando associada ao tratamento médico, demonstrou melhores resultados do que tratamento médico isolado, tanto a curto como a longo prazo. Dois estudos mostraram efeitos positivos a curto prazo da TCC nos sintomas de DF.

Este é provavelmente o tipo de terapia mais acessível e mais eficaz, onde pelo menos um em cada três doentes encaminhados para TCC experimentará uma redução significativa dos sintomas.

Psicoterapia psicodinâmica

Este método foca-se sobre a aliança médico/terapeuta- doente, na qual as dificuldades interpessoais podem ser reveladas, exploradas e modificadas. Um estudo randomizado controlado revelou que a psicoterapia psicodinâmica pode ter efeitos a curto e longo prazo em doentes com dispepsia, sendo necessária avaliação adicional de modo a determinar a relação custo-benefício.



Com base nos efeitos satisfatórios da psicoterapia na DF, Masuy *et al* sugere implementar a psicoterapia relativamente cedo no tratamento da DF para diminuição e alívio dos sintomas.

A disponibilidade de terapeutas qualificados e motivados, a necessidade de tempo e motivação do doente e os custos altos, constituem os principais obstáculos para o uso de terapias psicológicas em larga escala.



9. Popa SL, Chiarioni G, David L, Dumitrascu DL. The Efficacy of Hypnotherapy in the Treatment of Functional Dyspepsia. *American journal of therapeutics*. 2019;26(6):e704-e13.
10. Calvert EL, Houghton LA, Cooper P, Morris J, Whorwell PJ. Long-term improvement in functional dyspepsia using hypnotherapy. *Gastroenterology*. 2002;123(6):1778-85.
11. Dehghanizade Z, Zargar Y, Mehrabizadeh Honarmand M, Kadkhodaie A, Eydi Baygi M. The effectiveness of cognitive behavior stress management on functional dyspepsia symptoms. *J Adv Med Educ Prof*. 2015;3(2):45-9.
12. Haug TT, Wilhelmsen I, Svebak S, Berstad A, Ursin H. Psychotherapy in functional dyspepsia. *Journal of psychosomatic research*. 1994;38(7):735-44.
13. 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? *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007;25(8):973-86.
14. Hamilton J, Guthrie E, Creed F, Thompson D, Tomenson B, Bennett R, et al. A randomized controlled trial of psychotherapy in patients with chronic functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2000;119(3):661-9.
15. Faramarzi M, Azadfallah P, Book HE, Tabatabaei KR, Taheri H, Shokri-shirvani J. A randomized controlled trial of brief psychoanalytic psychotherapy in patients with functional dyspepsia. *Asian journal of psychiatry*. 2013;6(3):228-34.
16. Teh KK, Ng YK, Doshi K, Tay SW, Hao Y, Ang LY, et al. Mindfulness-based cognitive therapy in functional dyspepsia: A pilot randomized trial. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2021;36(8):2058-66.



Capítulo

5.3

Terapêuticas
alternativas





5.3 - Terapêutica não medicamentosa: terapêuticas alternativas

Introdução

As técnicas de medicina alternativa e complementar (MAC) são práticas normalmente não ensinadas nas escolas médicas e habitualmente não disponíveis nos hospitais. Este tipo de intervenções tem por base uma abordagem mais holística do indivíduo, tentando facilitar a capacidade do corpo de se “auto-tratar”, através do restabelecimento de um estado de equilíbrio físico e psicológico.

Visto que os resultados clínicos das terapêuticas convencionais na dispepsia funcional (DF) são ainda pouco satisfatórios, a MAC torna-se especialmente apelativa para estes doentes, permitindo aos mesmos que tenham uma sensação de controlo sobre o corpo, excluindo a dependência dos fármacos tradicionais.

A utilização de terapêuticas de MAC é muito comum e com interesse crescente nos doentes com sintomas do foro gastrointestinal, sendo estimado que até cerca de 50% dos pacientes “digestivos” já tenham recorrido a estas técnicas; por outro lado, pelo menos 3% daqueles que já recorreram a MAC fizeram-no por sintomas gastrointestinais.

Ainda assim devido à dificuldade em realizar estudos devidamente regulados no âmbito destas práticas e à escassa literatura e evidência atualmente publicadas, a utilização por rotina de métodos de MAC na abordagem ao doente com DF não está ainda recomendada nas orientações internacionais.

As terapias de MAC dividem-se em dois grupos principais segundo a “*The National Center for Complementary and Integrative Health*”. O primeiro grupo é relativo à utilização de produtos naturais/



associada ao STW-5 com necessidade de transplantação hepática.

Uma combinação de hortelã-pimenta e óleo de cominho (*Menthacarin*®) foi associada a uma melhoria dos sintomas e da qualidade de vida na DF. Pensa-se que o seu mecanismo de ação está relacionado com a inibição da contractilidade do músculo liso do tubo digestivo.

Finalmente, o gengibre foi estudado num pequeno grupo de doentes com DF e foi associado a uma diminuição do tempo de esvaziamento gástrico. No entanto, não se verificaram benefícios no controlo de sintomas gastrointestinais nestes doentes.

5.3.2 - Medicina corpo-mente (“mind-body medicine”)

A acupuntura é uma técnica proveniente da medicina tradicional chinesa com aplicação conhecida há vários milénios. O mecanismo subjacente mantém-se de alguma forma obscuro, mas tem como objetivo a inativação de áreas cerebrais relacionadas com a dor e outras. Apesar de ser alvo de investigação ao longo das últimas décadas, os estudos até hoje publicados relacionados com esta técnica são ou contraditórios ou de pouca qualidade. No âmbito da DF, existem alguns estudos que demonstram resultados positivos, sobretudo na melhoria da sensação de enfartamento e saciedade precoce.

A hipnose consiste numa alteração do estado de consciência, caracterizada por alta atenção sob profunda concentração e compliance suggestionada, normalmente por orientação verbal. A sua utilização tem sido crescente nos doentes com DF, sobretudo pelos bons resultados registados recentemente e por afectar vários mecanismos fisiopatológicos associados ao eixo cérebro-tubo digestivo. Num estudo comparando hipnoterapia, tratamento de suporte + placebo e terapêutica medicamentosa, a primeira



Bibliografia

1. Zollman C, Vickers AJ. What is complementary medicine? In: Zollman C, Vickers AJ, Richardson J, eds ABC of Complementary Medicine. London: BMJ Books; 2000:1–20.
2. Deutsch JK, Levitt J, Hass DJ. Complementary and Alternative Medicine for Functional Gastrointestinal Disorders. *Am J Gastroenterol*. 2020 Mar;115(3):350-364.
3. Hung A, Kang N, Bollom A, et al. Complementary and alternative medicine use is prevalent among patients with gastrointestinal diseases. *Dig Dis Sci* 2015;60:1883–8.
4. Dossett ML, Davis RB, Lembo AJ, et al. Complementary and alternative medicine use by US adults with gastrointestinal conditions: Results from the 2012 National Health Interview Survey. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:1705–11.
5. Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN, et al. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2017 Jul;112(7):988-1013.
6. Chiarioni G, Pesce M, Fantin A, Sarnelli G. Complementary and alternative treatment in functional dyspepsia. *United European Gastroenterol J*. 2018 Feb; 6(1):5-12.
7. Kusunoki, H. Haruma K, Hata J, et al. Efficacy of rikkunshito, a traditional Japanese medicine (Kampo), in treating functional dyspepsia. *Intern. Med*. 2010; 49:2195-2202.
8. Suzuki H, Matsuzaki J, Fukushima Y, et al. Randomized clinical trial: rikkunshito in the treatment of functional dyspepsia - a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26:950-961.



17. Calvert EL, Houghton LA, Cooper P, et al. Long-term improvement in functional dyspepsia using hypnotherapy. *Gastroenterology* 2002; 123:1778-1785.

18. Chiarioni G, Vantini I, De Iorio F, et al. Prokinetic effect of gut-oriented hypnosis on gastric emptying. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:1241-9.





 Sociedade Portuguesa de
GASTROENTEROLOGIA

 **NMD**
NÚCLEO DE NEUROGASTROENTEROLOGIA
E MOTILIDADE DIGESTIVA

Apoio de:
ALFASIGMA 