



Dispepsia

DO DIAGNÓSTICO À TERAPÊUTICA



Propriedade:

Sociedade Portuguesa de Gastreenterologia

Edição:

Edições Sociedade Portuguesa Gastreenterologia

Coleção:

Do Diagnóstico à Terapêutica

Títulos publicados:

1 - Síndrome do Intestino Irritável

Design e Projeto Gráfico:

Forever in Movies

Organização:

Ana Célia Caetano

Armando Peixoto

Carolina Palmela

Eduardo Pereira

Eduardo Pires

José Pedro Rodrigues

Mónica Velosa

Proibida a reprodução total ou parcial sem autorização prévia da
Sociedade Portuguesa de Gastreenterologia

Novembro 2021

2

Dispepsia

DO DIAGNÓSTICO À TERAPÊUTICA



Sociedade Portuguesa de
GASTROENTEROLOGIA



NMD

NÚCLEO DE NEUROGASTROENTEROLOGIA
E MOTILIDADE DIGESTIVA

Agradecimentos

Aos internos de Gastreenterologia, pelo tempo dedicado à Neurogastreenterologia na redacção dos capítulos deste livro.



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

Autor

Ana Célia Caetano
Presidente do NMD



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 bidirecionais 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

gástrica e pela hiperexcitabilidade neuronal. Nesse sentido, o estômago parece exibir os efeitos e não ser a causa originária da dispepsia funcional. A melhor compreensão destes mecanismos fisiopatológicos poderá traduzir-se no futuro na descoberta de novos biomarcadores e agentes terapêuticos para esta condição. (Capítulo 2)

A abordagem diagnóstica dos sintomas dispépticos implica uma história clínica detalhada e a exclusão de sintomas e/ou sinais de alarme e fatores de risco. Em doentes jovens e sem sintomas ou sinais de alarme, é consensual iniciar a abordagem diagnóstica com o despiste da infeção por *Helicobacter pylori* por métodos não invasivos. A realização da endoscopia digestiva alta para exclusão de patologia estrutural será o passo seguinte na orientação diagnóstica. Os estudos funcionais não estão recomendados por rotina, mas apenas em casos selecionados. (Capítulo 3)

A abordagem terapêutica da dispepsia funcional é multidisciplinar e inclui terapêutica medicamentosa e não medicamentosa, que pode ser gerida de forma sequencial e/ou concomitante. Dependendo do status da infeção determinado na avaliação diagnóstica, a terapêutica de primeira linha é a erradicação de *Helicobacter pylori* ou os Inibidores da Bomba de Protões. Os doentes refratários a terapêutica de primeira linha, podem ainda ser medicados com antidepressivos e/ou procinéticos. Estão também em curso, estudos com alguns fármacos recomendados para outras patologias, com potencial terapêutico na dispepsia funcional bem como em subgrupos de doentes que poderão ter maior benefício. (Capítulo 4)

As estratégias nutricionais não se acompanham de evidência robusta nem são suscetíveis de padronização. Algumas medidas apontadas na gestão da dispepsia funcional incluem a redução de gorduras saturadas e alimentos processados, a evicção de álcool e de café. Também uma dieta com restrição de glúten ou pobre em FODMAPS poderá ser testada para controlo dos sintomas dispépticos. (Capítulo 5.1)

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

“I have always believed that a good laugh was good for both the mental and physical digestion.”

Abraham Lincoln





Capítulo

1.

Definição Epidemiologia

Capítulo

1.

Definição
Epidemiologia

Autores

Catarina Correia
Carolina Rebelo





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

pelas refeições, incluindo a sensação de plenitude pós-prandial e saciedade precoce. Para o diagnóstico de dispepsia funcional o doente deve cumprir os critérios de um dos dois grupos. Pode ser considerado um terceiro grupo para os doentes em que se verifica sobreposição de sintomas dispépticos pós-prandiais com sensação de queimadura ou dor epigástrica.

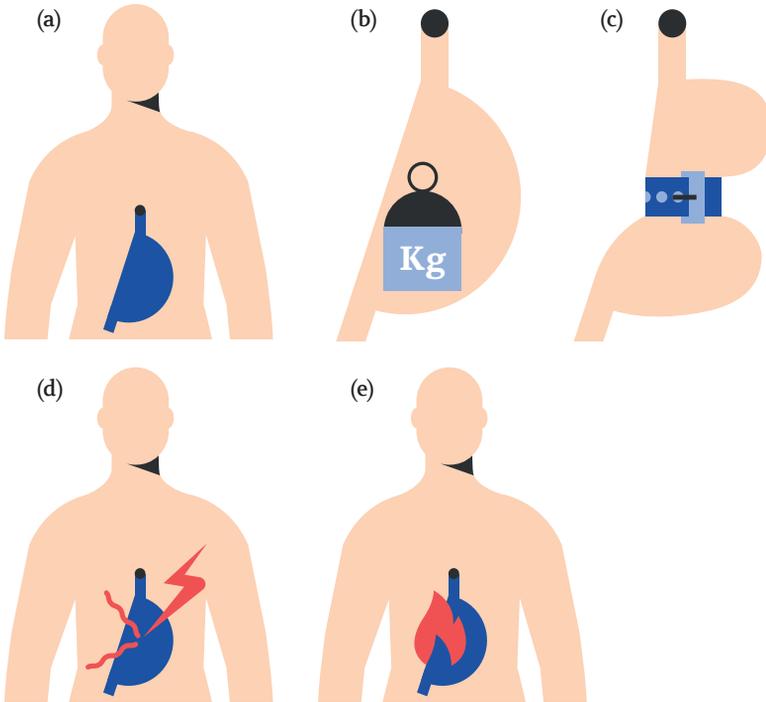


Figura 1: Pictograma indicando (a) a localização do estômago, (b) plenitude pós-prandial, (c) saciedade precoce, (d) dor epigástrica e (e) ardor epigástrico. (Adaptado da referência 7)

2 - Epidemiologia

Os distúrbios da interação do eixo cérebro-intestino são muito



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

alta antes do diagnóstico proporcionam uma melhor estimativa da prevalência de dispepsia funcional. Alguns desses estudos foram realizados na Escandinávia e Itália, sendo que nestes países a prevalência variou entre os 10% e os 16%. Uma revisão sistemática e meta-análise demonstraram uma prevalência de dispepsia funcional em todo o mundo de 21,8%, verificando-se uma variação substancial entre países.

Independentemente da região geográfica, o sexo feminino é, de forma consistente, o mais afetado. Estudos revelam que a dispepsia funcional é, também, mais comum em fumadores e indivíduos com toma frequente de anti-inflamatórios não esteroides.

Doentes com dispepsia funcional apresentam uma esperança média de vida normal. No entanto, os sintomas acarretam um impacto negativo na qualidade de vida, apresentando, ainda, um impacto económico significativo para os serviços de saúde.



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.

10. Oshima T, Miwa H. Functional Dyspepsia – A Revolution in Management. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2018;113(10):1420–2.
11. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J, et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology* [Internet]. 2021;160(1):99-114.e3.
12. Shivaji UN, Ford AC. Prevalence of functional gastrointestinal disorders among consecutive new patient referrals to a gastroenterology clinic. *Frontline Gastroenterol*. 2014;5(4):266–71.
13. Aziz I, Palsson OS, Törnblom H, Sperber AD, Whitehead WE, Simrén M. The prevalence and impact of overlapping Rome IV-diagnosed functional gastrointestinal disorders on somatization, quality of life, and healthcare utilization: A cross-sectional general population study in three countries. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(1):86–96.
14. Ohara S, Kawano T, Kusano M, Kouzu T. Survey on the prevalence of GERD and FD based on the Montreal definition and the Rome III criteria among patients presenting with epigastric symptoms in Japan. *J Gastroenterol*. 2011;46(5):603–11.
15. Vakil N, Halling K, Ohlsson L, Wernersson B. Symptom overlap between postprandial distress and epigastric pain syndromes of the Rome III dyspepsia classification. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):767–74.
16. Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. Systematic Review and Meta-analysis of the Prevalence of Irritable Bowel Syndrome in Individuals With Dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2010;8(5):401–9.
17. Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, et al. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*



[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



Capítulo

2.

Fisiopatologia

Autores

António Oliveira
Tiago Guedes
Raquel Pimentel





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.

2 - Disfunção sensorial

A hipersensibilidade visceral é caracterizada por um limiar reduzido para a indução de dor na presença de um estômago com distensibilidade normal. Esta hipersensibilidade mecânica do estômago está principalmente associada com a síndrome da dor epigástrica, porém também se verificou a sua associação com sensações não dolorosas, como enfartamento pós-prandial, distensão abdominal e eructação.

A hipersensibilidade química tem sido igualmente implicada na fisiopatologia da DF, verificando-se nestes doentes uma sensibilidade aumentada ao ácido exógeno e endógeno no duodeno, assim como uma *clearance* diminuída do ácido. Atualmente, sabe-se que os doentes com dispepsia têm um aumento de recetores TrpV1 e que estes são ativados por estimulação mecânica, mediadores inflamatórios, ácido, fator de crescimento nervoso, prostaglandinas e microrganismos. A ativação destes recetores leva à libertação de neuropeptídeos, como CGRP-1 e substância P, associados a um aumento da sensibilidade visceral e sintomas como dor abdominal e náuseas.

3 - Disfunção imunológica

Embora a evidência seja ainda escassa, a hipótese mais atrativa para a geração de sintomas na DF é a perda da integridade da barreira mucosa, a qual serve como uma primeira linha de defesa contra microrganismos e substâncias nocivas presentes no lúmen. A disrupção da barreira epitelial pode desencadear uma ativação da resposta imune, com ativação das células T-helper (Th2) após apresentação antigénica. As células Th2, por sua vez, recrutam eosinófilos e mastócitos para os locais da inflamação. A ativação e a desgranulação dos eosinófilos e mastócitos levam à libertação



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

sinalização eosinófilos-mastócitos. Um estudo mostrou que a administração da CRH, a qual pode ativar recetores específicos tanto nos eosinófilos como nos mastócitos, aumenta a permeabilidade do intestino delgado, e este efeito pode ser bloqueado com o pré-tratamento com um estabilizador de mastócitos, o cromoglicato de sódio.

O papel dos alimentos na indução de sintomas dispépticos e de alterações inflamatórias duodenais permanece ainda por esclarecer. A hipersensibilidade duodenal aos lípidos tem sido reportada nos doentes com DF, com modulação dos sintomas gastrointestinais altos via sinalização da colecistoquinina em resposta à gordura. Adicionalmente sintomas dispépticos, como a saciedade precoce, o enfartamento pós-prandial ou a dor epigástrica, têm sido frequentemente associados à sensibilidade ao glúten. Porém, apenas um estudo demonstrou que estes sintomas responderam de forma significativa a uma dieta de eliminação do glúten. Tanto na dispepsia funcional como na sensibilidade ao glúten não-celiaca, a presença de eosinofilia duodenal tem sido relacionada com disfunção sensoriomotora gástrica. Neste sentido, e dada a sobreposição de sintomas entre estas condições, é concebível que o glúten possa ser um dos *trigger* antigénicos na dispepsia funcional. Ainda assim, mais estudos randomizados e controlados são necessários para explorar melhor esta hipótese.

A libertação de sais biliares no duodeno tem sido igualmente implicada no desencadear e no agravamento dos sintomas dispépticos após uma refeição. Foi demonstrado um *ratio* diminuído entre sais biliares primários (mais hidrofílicos e com efeitos citoprotetores) e secundários (mais hidrofóbicos e com efeitos citotóxicos) no período pós-prandial em doentes com DF em comparação com controlos, o qual se correlacionou com um aumento da permeabilidade da mucosa duodenal.



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

densidade (embora com maior diversidade) da flora bacteriana duodenal, tornando mais difícil o seu estudo quer pela reduzida abundância de bactérias quer pela dificuldade de obtenção de amostras. Os dados da microbiota associada à mucosa duodenal na DF são, atualmente, limitados a um estudo com 9 doentes com DF mostrando um aumento de *Streptococcus* e da carga bacteriana total quando comparado com controlos. Estes achados correlacionaram-se com a gravidade dos sintomas induzidos pela refeição e com a diminuição da qualidade de vida. Verificou-se ainda uma abundância de microrganismos do género *Veillonella* na mucosa duodenal, negativamente correlacionada com o tempo de esvaziamento gástrico. A associação entre a hipocloridria gástrica e a exacerbação de sintomas dispépticos tem sido demonstrada e, recentemente, tem surgido evidência que relaciona os estados de hipocloridria (toma de inibidores da bomba de prótons, gastrite autoimune) a determinadas assinaturas microbianas menos saudáveis, com o aumento dos géneros *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* e espécies potencialmente patogénicas de *Escherichia coli*. À data, e atendendo à evidência limitada do papel da microbiota na DF, são necessários mais estudos para esclarecimento do seu envolvimento no desenvolvimento da DF.

5 - Infeção por *Helicobacter pylori*

A infeção por *H. pylori* é considerada uma das causas possíveis de dispepsia, atendendo a que a sua erradicação resulta na resolução sustentada dos sintomas associados. O mecanismo de associação entre a infeção por *H. pylori* e a DF permanece largamente desconhecido. A inflamação induzida pela infeção por *H. pylori* associa-se a disfunção do músculo liso, apesar de não se encontrar provada a associação entre a mesma e a disfunção gástrica motora nos doentes com DF. A ação da resposta inflamatória



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 gênese 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

central e comportamento, reforçando a bidirecionalidade destas interações.

Estudos de neuroimagem funcional revelaram que indivíduos com DF apresentavam alterações na atividade de várias áreas cerebrais (córtex somatossensorial e córtex frontal, por exemplo) e que estas se encontravam associadas a hipersensibilidade visceral, aos sintomas dispépticos e a reduzida qualidade de vida. As alterações na atividade cerebral dos doentes com DF foram ainda associadas principalmente ao subtipo de doentes com síndrome de dor epigástrica, comparativamente aos doentes com síndrome de desconforto pós-prandial e indivíduos saudáveis. A modulação central anormal (sinalização cérebro-intestino) e a hipersensibilidade visceral (sinalização intestino-cérebro) encontram-se, provavelmente, envolvidas na fisiopatologia da DF podendo ser ativadas ou moduladas por fatores psicológicos e pela resposta ao stress do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenérgico.

Um estudo longitudinal revelou ainda que a presença de depressão (mas não de ansiedade) em doentes sem sintomas gastrointestinais era preditor de desenvolvimento de DF, bem como, a presença de DF em doentes sem comorbidades psiquiátricas iniciais era fator preditor de desenvolvimento de depressão e ansiedade durante um seguimento de doze anos. Resultados semelhantes foram replicados em outras amostras populacionais, com uma média superior a três anos entre o diagnóstico de distúrbios do comportamento e de ansiedade e o início dos sintomas gastrointestinais, sublinhando a oportunidade para medidas preventivas durante este período.

Adicionalmente, alterações do estado emocional e alterações de comportamento foram associadas a alterações funcionais de vários neurotransmissores (serotonina, dopamina, acetilcolina, ácido gama-aminobutírico), decorrente da alteração da microbiota intestinal, quer pela síntese ou consumo destas substâncias. Um papel potencial dos ácidos biliares e seus recetores na sinalização cérebro-intestino tem igualmente sido postulado perante a sua



capacidade de sinalização direta no sistema nervoso central.

Conclusão

Em suma, a fisiopatologia da DF é complexa e heterogênea. 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 patogênese 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 crônica. 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.

Bibliografia

1. Ford AC, Mahadeva S, Carbone MF, et al. Functional dyspepsia. *Lancet*. 2020; 396:1689-1702.
2. Wauters L, Talley NJ, Walker MM, et al. Novel concepts in the pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gut*. 2019; 69:591-600.
3. 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.
4. Delgado-Aros S, Camilleri M, Cremonini F, et al. Contributions of gastric volumes and gastric emptying to meal size and postmeal symptoms in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2004; 127:1685-94.
5. Sarnelli G, Caenepeel P, Geypens B, et al. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98:783-8.
6. Oshima T, Okugawa T, Tomita T, et al. Generation of dyspeptic symptoms by direct acid and water infusion into the stomachs of functional dyspepsia patients and healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 35:175-82.
7. Vanuytsel T, Karamanolis G, Van Oudenhove L, et al. Influence of ondansetron on gastric sensorimotor responses to short duodenal acid infusion in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil*. 2011; 23:226-32.
8. Lee KJ, Kim JH, Cho SW. Dyspeptic symptoms associated with hypersensitivity to gastric distension induced by duodenal acidification. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006; 21:515-20.



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

positive association in an Australian cohort. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014; 29:474-9.

18. Vanuytsel T, Vanormelingen C, Vanheel H, et al. From intestinal permeability to dysmotility: the biobreeding rat as a model for functional gastrointestinal disorders. *PLoS One.* 2014; 9:e111132.

19. Cirillo C, Bessissow T, Desmet AS, et al. Evidence for neuronal and structural changes in submucous ganglia of patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2015; 110:1205-15.

20. Rodiño-Janeiro B, Alonso-Cotoner C, Pigrau M, et al. Role of corticotropin-releasing factor in gastrointestinal permeability. *J Neurogastroenterol Motil.* 2015; 21:33-50.

21. Potter MDE, Walker MM, Keely S, et al. What's in a name? 'Non-coeliac gluten or wheat sensitivity': controversies and mechanisms related to wheat and gluten causing gastrointestinal symptoms or disease. *Gut.* 2018; 67:2073-77.

22. Beeckmans D, Farré R, Riethorst D, et al. Relationship between bile salts, bacterial translocation, and duodenal mucosal integrity in functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil.* 2020; 32:e13788.

23. Beeckmans D, Riethorst D, Augustijns P, et al. Altered duodenal bile salt concentration and receptor expression in functional dyspepsia. *United European Gastroenterol J.* 2018; 6:1347-55.

24. Stenman LK, Holma R, Eggert A, et al. A novel mechanism for gut barrier dysfunction by dietary fat: epithelial disruption by hydrophobic bile acids. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2013; 304:227-34.

25. Golden JM, Escobar OH, Nguyen MVL, et al. Ursodeoxycholic acid protects against intestinal barrier breakdown by promoting enterocyte migration via EGFR- and COX-2-dependent



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:

Disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2016; 150:1257-61.

36. Koloski N, Jones M, Talley N. 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; 44:592-600.

37. Koloski NA, Jones M, Kalantar J, et al. The brain - Gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: A 12-year prospective population-based study. *Gut*. 2012; 61:1284-90.

38. Chen Y, Wang R, Hou B, et al. Regional brain activity during rest and gastric water load in subtypes of functional dyspepsia: a preliminary brain functional magnetic resonance imaging study. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018; 24:268-79.

39. Lee IS, Wang H, Chae Y, et al. Functional neuroimaging studies in functional dyspepsia patients: a systematic review. *Neurogastroenterol Motil*. 2016; 28:793-805.

40. Jones MP, Tack J, Van Oudenhove L, et al. Mood and Anxiety Disorders Precede Development of Functional Gastrointestinal Disorders in Patients but Not in the Population. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15:1014-20.

41. Vanuytsel T, van Wanrooy S, Vanheel H, et al. Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut*. 2014; 63:1293-9.

42. Zheng PY, Feng BS, Oluwole C, et al. Psychological stress induces eosinophils to produce corticotrophin releasing hormone in the intestine. *Gut*. 2009; 58:1473-9.

43. Feinle-Bisset C, Azpiroz F. Dietary and lifestyle factors in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013; 10:150-7.



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

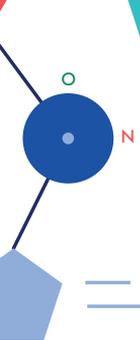


Capítulo

3.

Diagnóstico

H3CO



Capítulo

3.

Diagnóstico

Autores

Bárbara Morão
Nélia Abreu
Marta Freitas





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.

Crítérios de Roma IV

- Presença de ≥ 1 sintoma entre enfartamento pós-prandial, saciedade precoce, dor epigástrica ou ardor epigástrico
- **Ausência de doença estrutural** que possa explicar estes sintomas

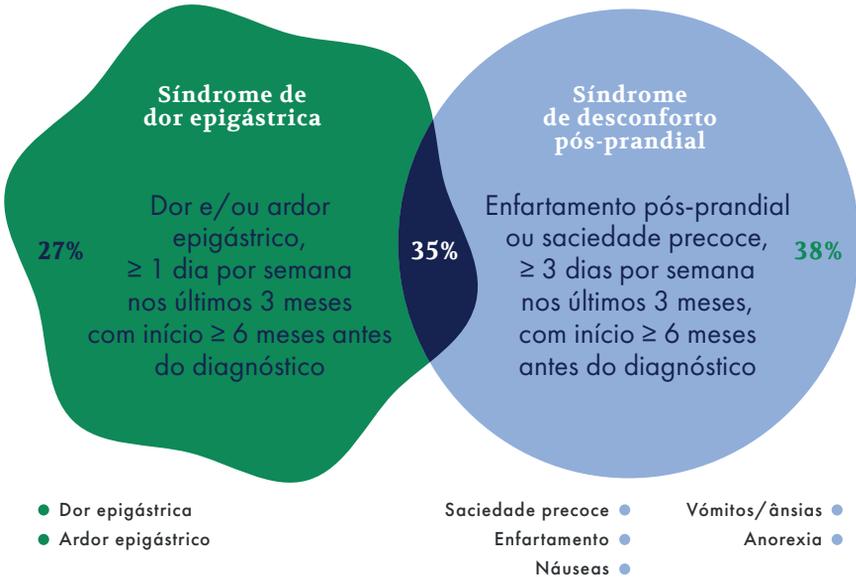


Figura 1: Critérios de Roma IV de dispepsia funcional

O diagnóstico de dispepsia funcional é desafiante, dada a heterogeneidade de sintomas dispépticos e a sobreposição com outras patologias. Na abordagem inicial dos sintomas dispépticos é assim fundamental uma história clínica detalhada, com a determinação dos sintomas predominantes, e a avaliação dos sintomas e/ou sinais de alarme e fatores de risco, de forma a orientar o diagnóstico.

Os principais fatores de risco e sinais de alarme são a idade avançada, história familiar de neoplasia do tubo digestivo alto, antecedentes pessoais de úlcera péptica, anemia ferropénica, perda ponderal não intencional, disfagia, odinofagia, vômitos



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).

Tabela 1. Causas orgânicas de dispepsia

Dispepsia causada por doença estrutural ou bioquímica
Doença de refluxo gastro-esofágico
Doença ulcerosa péptica (e infecção por <i>H. pylori</i>)
Litíase biliar sintomática, disfunção do esfíncter de <i>Oddi</i> , discinesia biliar, neoplasia da vesícula biliar
Neoplasia esofago-gástrica
Gastroparésia
Pancreatite crónica ou neoplasia pancreática
Fármacos [ex. suplementos de potássio, digitálicos, ferro, teoflina, antibióticos orais (especialmente ampicilina, tetraciclina e eritromicina), AINES, glucocorticóides, antagonistas do cálcio, IECA, niacina, gemfibrozil, narcóticos, colchicina, quinidina, estrogénios, levodopa]
Doença de Crohn
Doenças infiltrativas gástricas (ex. Gastroenterite eosinofílica, Sarcoidose, Amiloidose)
Distúrbios metabólicos (hipercalcemia, hipercaliemia)
Carcinoma hepatocelular



Isquemia mesentérica crónica, síndrome da compressão da artéria celíaca, 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 mesa sem usar os braços, com subsequente contração dos músculos da parede abdominal, permite distinguir dor crónica

da parede abdominal (sinal positivo), de dor visceral profunda (sinal negativo), com uma acuidade >90%. Além disso, os doentes com doença orgânica, geralmente mantém os olhos abertos e encontram-se atentos durante a palpação abdominal, enquanto que doentes com doença funcional mais provavelmente mantém os olhos fechados, dado saberem que é improvável experienciarem dor substancial. De referir, no entanto, que, a história clínica e o exame objetivo não permitem distinguir adequadamente dispepsia funcional e orgânica, e não existe ainda nenhum biomarcador para facilitar o diagnóstico. A endoscopia digestiva alta permite excluir neoplasia (prevalência <1%), mas também distúrbios orgânicos benignos, como a doença ulcerosa péptica (~8%), doença de refluxo gastroesofágico (~20%) e gastrite associada a *H. pylori*.

De ressaltar que, embora a gastrite crônica superficial possa afetar uma variedade de funções gástricas, não há evidência para considerar que a presença de inflamação da mucosa gástrica (com ou sem atrofia) cause sintomas. Assim, após exclusão de infecção por *H. pylori*, a presença de sintomas dispépticos em indivíduos com endoscopia digestiva alta normal ou mesmo com gastrite (independentemente da sua gravidade), deve levar à consideração do diagnóstico de dispepsia funcional. Os doentes com dispepsia funcional com sintomas persistentes apesar da terapêutica podem requerer investigação adicional para procurar um diagnóstico alternativo.

A gastroparésia é menos prevalente que a dispepsia funcional. No entanto, é importante ressaltar que há uma sobreposição entre as duas patologias, uma vez que os sintomas de dispepsia ocorrem em ambos os distúrbios, e até 25% dos doentes com dispepsia funcional apresentam um atraso no esvaziamento gástrico. Além disso, o tratamento dirigido para acelerar o esvaziamento



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.

Bibliografía

1. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV—functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257-1261.
2. Fang YJ, Liou JM, Chen CC, et al. Distinct aetiopathogenesis in subgroups of functional dyspepsia according to the Rome III criteria. *Gut* 2015;64:1517-28.
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 European Gastroenterol J*. 2021 Apr;9(3):307-331.
4. Longstreth G. MD, Brian L. et al. Functional dyspepsia in adults. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com/contents/functional-dyspepsia-in-adults> (Accessed on June 02, 2021.)
5. Ford AC, Mahadeva S, Carbone MF, Lacy BE, Talley NJ. Functional dyspepsia. *Lancet*. 2020 Nov 21;396(10263):1689-1702.
6. Stanghellini V, Talley N, Chan F, Hasler B, Malagelada J, Suzuki H, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380-92.
7. Greenbaum DS, Greenbaum RB, Joseph JG, Natale JE. Chronic abdominal wall pain. Diagnostic validity and costs. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1935–41.
8. Gray DW, Dixon JM, Collin J. The closed eyes sign: an aid to diagnosing non-specific abdominal pain. *BMJ* 1988; 297: 837.
9. Enck P, Azpiroz F, Boeckxstaens G, Elsenbruch S, Feinle Bisset



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

Capítulo

4.

Terapêutica medicamentosa

Autores

Marisa Linhares
Catarina Frias Gomes
Emanuel Dias





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

meta-análise que incluiu 3 estudos randomizados controlados (RCTs) correspondentes a 1547 doentes não demonstrou superioridade da erradicação em relação aos inibidores da bomba de protões, mas verificou que nos doentes *H.pylori*-positivos a erradicação é mais custo-efetiva.

Neste sentido, guidelines recentes recomendam, como primeira linha, a erradicação de *H. pylori* nos doentes com dispepsia *H.pylori*-positivos. Adicionalmente, e apesar de globalmente estar recomendada em todos os doentes *H.pylori*-positivos, um estudo randomizado verificou que a melhoria sintomática, após a erradicação, foi superior nos doentes com síndrome de dor epigástrica.

O esquema de erradicação e a sua abordagem posterior é semelhante a outras situações clínicas e não será detalhada neste capítulo. É importante referir que o grupo de doentes dispépticos com resposta à erradicação é de cerca de 10%, podendo demorar entre 6 a 12 meses e, por isso, os restantes necessitarão de terapêuticas de segunda linha.

2 - Fármacos Antiácidos

As duas principais classes de fármacos que provocam a supressão de acidez gástrica incluem os inibidores da bomba de protões (IBP) e os antagonistas dos recetores de histamina H₂ (anti-H₂). Os IBP inibem a bomba de protões (H⁺/K⁺ATPase) na membrana das células parietais gástricas, diminuindo a concentração do ião de hidrogénio no lúmen gástrico e, assim, aumentam o pH gástrico. A terapêutica com IBP durante 2-8 semanas é mais eficaz do que placebo no controlo de sintomas dispépticos. Estudos recentes mostram que o efeito dos IBP não parece ser influenciado pela presença concomitante de sintomas de refluxo



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.

Assim, os IBP são recomendados como terapêutica de primeira linha no tratamento da dispepsia funcional nos doentes *H. pylori*-negativos. Devem ser iniciados uma vez por dia na dose *standard* em jejum, e durante 4 semanas (até um máximo de 8 semanas), com posterior reavaliação dos sintomas dispépticos. O controlo de sintomas dispépticos não foi influenciado pelo tipo de IBP nem pela dose administrada. Adicionalmente, não parece existir benefício na duplicação da dose de IBP para controlo dos sintomas dispépticos. O uso prolongado de IBP na dispepsia funcional não está recomendado, sendo a estratégia “*on-demand*” uma opção a discutir com o doente. Os anti-H2 surgem como uma alternativa possível aos IBP. Os fármacos mais estudados são a ranitidina (150 mg 2 vezes por dia) e cimetidina (800-1000 mg/diários). A famotidina (40 mg 2 vezes por dia) foi também estudada na dispepsia funcional, levando a uma melhoria dos sintomas dispépticos, mas com efeito mais marcado nos doentes com eructações frequentes e pirose.

3 - Fármacos Psicotrópicos

A dispepsia funcional associa-se frequentemente a manifestações psiquiátricas como ansiedade e depressão, principalmente nos casos de dispepsia refratária ao tratamento de primeira linha. Assim, o potencial de fármacos psicotrópicos, como antidepressivos tricíclicos ou inibidores seletivos de recaptção de serotonina, tem vindo a ser considerado nestes doentes como terapêutica de segunda linha. A evidência atual sugere que os fármacos psicotrópicos podem ser uma opção eficaz na dispepsia funcional, como demonstrado numa meta-análise de 13 estudos englobando 1241 doentes, onde se verificou uma melhoria significativa dos sintomas, com um NNT de 6. Contudo, este efeito benéfico parece limitar-se aos antidepressivos tricíclicos e antipsicóticos (como a sulpirida, levosulpirida ou flupentixol). Uma outra meta-análise, que incluiu 8 ensaios randomizados



controlados, mostrou que os antidepressivos tricíclicos, ao contrário dos inibidores seletivos da recaptação 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 recaptação 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 protões 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,

visão enevoada, confusão), histaminérgicos (efeito sedativo) e noradrenérgicos (hipotensão postural), os quais podem limitar o seu uso. De facto, um ensaio randomizado controlado onde foram incluídos 107 doentes com dispepsia funcional refratária tratados com imipramina ou placebo durante 12 semanas, mostrou eficácia no controlo dos sintomas, mas 18% dos doentes tratados com imipramina descontinuaram o tratamento devido a efeitos adversos. A mirtazapina é outro antidepressivo tricíclico que demonstrou melhorar os sintomas da dispepsia funcional, a qualidade de vida e a tolerância alimentar após 8 semanas de tratamento comparativamente ao placebo.

Em relação a outras classes de antidepressivos, os inibidores seletivos de recaptção de serotonina não se parecem associar a melhoria dos sintomas clínicos em comparação com placebo. Foram publicados dois estudos a avaliar a eficácia de fármacos desta classe, nomeadamente a sertralina e o escitalopram, os quais não demonstraram eficácia no tratamento da dispepsia funcional. Existe ainda um ensaio randomizado controlado a avaliar a eficácia da venlafaxina, um inibidor seletivo da recaptção de serotonina e noradrenalina, em que os doentes receberam venlafaxina ou placebo durante 8 semanas, não se tendo verificado diferenças estatisticamente significativas em termos de melhoria de sintomas, qualidade de vida ou indicadores de depressão ou ansiedade.

Os fármacos da classe dos agonistas dos recetores 5-HT_{1A} (buspirona e tandospirona) utilizados no tratamento de patologia do espectro da ansiedade, parecem ter benefício no tratamento da dispepsia funcional ao permitirem um relaxamento do fundo gástrico e, assim, uma maior acomodação gástrica. A buspirona foi o primeiro agonista 5-HT_{1A} que mostrou eficácia na melhoria de sintomas dispépticos, como a distensão abdominal e enfartamento pós-prandial. A eficácia da tandospirona foi avaliada num ensaio randomizado controlado que incluiu 144 doentes que receberam tandospirona 10 mg com três tomas diárias ou placebo, tendo o grupo da tandospirona apresentado



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 subtipos de dispepsia funcional (síndrome de desconforto pós-prandial e dor epigástrica).

Relativamente à duração do tratamento, esquemas com pelo menos um mês associam-se a maior taxa de controlo sintomático. Não se verificou uma maior taxa de eventos adversos em comparação com placebo, exceto com o cisaprida, uma vez que provoca prolongamento do intervalo QT, podendo levar ao desenvolvimento de arritmias. Na comparação de IBP e procinéticos (mosaprida, itoprida, cisaprida), verificou-se uma pequena diferença no controlo sintomático, favorecendo a utilização de IBP. A associação dos dois fármacos (IBP e procinético) foi comparada com a utilização de procinéticos isoladamente, não se verificando diferença no controlo dos sintomas. Contudo, a maioria destes fármacos não está disponível na Europa e não é rotineiramente utilizada. A evidência com metoclopramida e domperidona é limitada. A domperidona foi comparada com outros procinéticos, não se verificando diferença no controlo dos sintomas, enquanto a metoclopramida não foi estudada no âmbito da dispepsia funcional. Quando comparada com o placebo, os resultados da domperidona parecem controversos, mas uma meta-análise mostrou a superioridade da domperidona no controlo de sintomas, em comparação com placebo. No subgrupo de doentes com sintomas dispépticos noturnos, a domperidona mostrou ser eficaz em comparação com placebo, o que pode ser justificado pela redução no refluxo biliar duodeno-gástrico. Em relação aos eventos adversos, a metoclopramida ultrapassa a barreira hematoencefálica podendo estar associada ao desenvolvimento de discinesia tardia, enquanto a domperidona é mais segura do ponto de vista neurológico, mas pode estar associada ao prolongamento do intervalo QT e precipitar o desenvolvimento de arritmias. Assim para minimizar os efeitos adversos a metoclopramida deve ser utilizada num período inferior a 12 semanas e a domperidona numa dose máxima de 30 mg/diários.



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

sobretudo nos doentes que não respondem adequadamente à terapêutica de supressão ácida. A dose recomendada é 10 mg antes das refeições, no máximo três vezes por dia. Deve ser ponderada a realização de eletrocardiograma antes da administração do fármaco, pela hipótese de prolongamento do intervalo QT. A levosulpirida é também uma alternativa, habitualmente administrada na dose de 25 mg, três vezes por dia.

5 - Outras terapêuticas

A dificuldade do tratamento da dispepsia funcional prende-se com o facto de existir uma multiplicidade de vias, não totalmente esclarecidas, na fisiopatologia desta doença, descritas em capítulo prévio. Por extrapolação de outras patologias, existem teorias que atribuem o excesso de gás ou a alteração da microbiota como potenciais causas/desencadeantes persistentes dos sintomas dispépticos.

Neste sentido têm sido realizados estudos com diversos fármacos, atualmente recomendados para outras patologias, com potencial terapêutico na dispepsia funcional tendo em conta os diferentes mecanismos de ação (Tabela 1).



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%, $p=0,008$)
Endocanabinóides (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.

Conclusão

A abordagem da dispepsia é multifatorial, sendo a terapêutica medicamentosa gerida de uma forma sequencial (Figura 1).

Globalmente, os fármacos disponíveis são eficazes na melhoria dos sintomas dispépticos. A terapêutica de primeira linha é a erradicação de *H. pylori* ou IBP, dependendo do status da infeção. Os doentes refratários podem ser medicados com antidepressivos e/ou procinéticos, com maior destaque nas recomendações para os primeiros.

No futuro, uma maior compreensão dos mecanismos da fisiopatologia desta doença poderá levar ao aparecimento de novas classes de fármacos que poderão desempenhar um papel no tratamento destes doentes. Será ainda importante definir subgrupos de doentes para os quais determinadas terapêuticas poderão ter maior benefício.

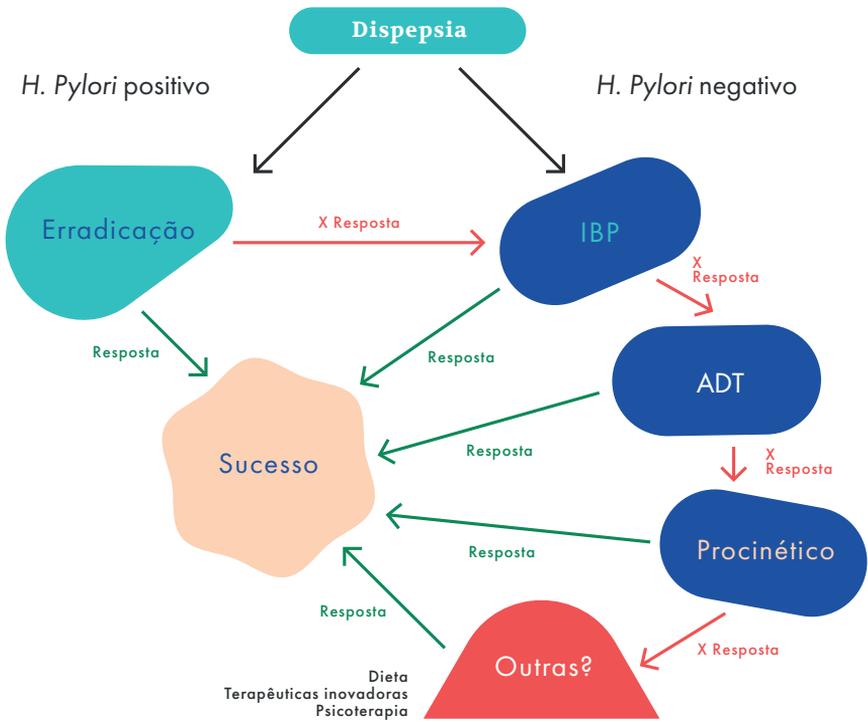


Figura 1: Algoritmo no tratamento da dispepsia funcional (Adaptado (2))

Bibliografia

1. 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;9(3):307–31.
2. 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(7):988–1013.
3. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut.* 2015;64(9):1353–67.
4. Waldum HL, Rehfeld JF. Gastric cancer and gastrin: on the interaction of *Helicobacter pylori* gastritis and acid inhibitory induced hypergastrinemia. *Scand J Gastroenterol [Internet].* 2019;54(9):1118–23. Available from: <https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1663446>
5. Wildner-Christensen M, Hansen JM, Schaffalitzky De Muckadell OB. Risk factors for dyspepsia in a general population: Non-steroidal anti-inflammatory drugs, cigarette smoking and unemployment are more important than *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41(2):149–54.
6. Moayyedi P, Forman D, Braunholtz D, Feltbower R, Crocombe W, Liptrott M, et al. The proportion of upper gastrointestinal symptoms in the community associated with *Helicobacter pylori*, lifestyle factors, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(6):1448–55.
7. Moayyedi P, Soo S, Deeks JJ, Delaney B, Harris A, Innes M, et



- 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. H₂-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

acid blocker for improving symptoms in patients with reflux esophagitis, non-erosive reflux disease, and functional dyspepsia. *Biomed Reports*. 2017;6(2):175–80.

16. Yamawaki H, Futagami S, Wakabayashi M, Sakasegawa N. Management of functional dyspepsia : state of the art and emerging therapies. 2018;23–32.

17. Black CJ, Houghton LA, Ford AC. Insights into the evaluation and management of dyspepsia : recent developments and new guidelines. 2018;1–17.

18. Amini M, Ebrahim M, Chehreh G, Khedmat H, Valizadegan G, Babaei M, et al. Famotidine in the treatment of functional dyspepsia : a randomized double-blind , placebo-controlled trial. 2011;29–33.

19. Ford AC, Luthra P, Tack J, Boeckxstaens GE, Moayyedi P, Talley NJ. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: Systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017;66(3):411–20.

20. Lu Y, Chen M, Huang Z, Tang C. Antidepressants in the treatment of functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(6):1–12.

21. Lacy BE, Saito YA, Camilleri M, Bouras E, DiBaise JK, Herrick LM, et al. Effects of antidepressants on gastric function in patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2018;113(2):216–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2017.458>

22. Cheong PK, Ford AC, Cheung CKY, Ching JYL, Chan Y, Sung JYY, et al. Low-dose imipramine for refractory functional dyspepsia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018;3(12):837–44. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30303-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30303-0)



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 tandospirone citrate

in improving symptoms of patients with functional dyspepsia: A randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2009;104(11):2779–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2009.427>

30. Pittayanon R, Yuan Y, Np B, Khanna R, Gi L, Moayyedi P. Prokinetics for functional dyspepsia (Review). 2018;

31. Chen S, Ji J, Xu P, Cao Z, Mo J, Fang J, et al. Effect of domperidone therapy on nocturnal dyspeptic symptoms of functional dyspepsia patients. 2010;16(5):613–7.

32. Masuy I, Van Oudenhove L, Tack J. Review article: treatment options for functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(9):1134–72.

33. Carbone F, Van den Houte K, Clevers E, Andrews CN, Papathanasopoulos A, Holvoet L, et al. Prucalopride in Gastroparesis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2019;114(8):1265–74. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00000434-201908000-00017>

34. Ahn A, Barnes C, Shaywitz D, Grimaldi M, Canafax DM. Su1426 Velusetrag Improves Gastric Emptying Time in Subjects With Diabetic or Idiopathic Gastroparesis. *Gastroenterology* [Internet]. 2015;148(4):S-507. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(15\)31697-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(15)31697-8)

35. Matsueda K, Hongo M, Tack J, Saito Y, Kato H. A placebo-controlled trial of acotiamide for meal-related symptoms of functional dyspepsia. *Gut.* 2012;61(6):821–8.

36. Carbone F, Vandenberghe A, Holvoet L, Vanuytsel T, Jones MP, Tack JF. 383 - The Therapeutic Outcome of Itopride in Functional Dyspepsia Postprandial Distress Syndrome: A Double-Blind Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled Study.



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 olorinab, 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.

Terapêutica não medicamentosa

5.1
Dieta

5.2
Psicoterapia

5.3
Terapêuticas
Alternativas



Capítulo

5.1

Dieta



Dieta

Autores

Ana Catarina Carvalho
Maria Azevedo Silva





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 disrupção neurofisiopatológica gastroduodenal, que inclui atraso no esvaziamento gástrico, alterações na acomodação do conteúdo alimentar na cavidade gástrica, hipersensibilidade à distensão gástrica e hipersensibilidade

duodenal a estímulos mecânicos e/ou químicos, como a exposição a ambientes ácidos e a lípidos. A origem desta disrupção é complexa e não totalmente compreendida, englobando fatores genéticos, ambientais, psicológicos e sociais.

Perante um distúrbio tão heterogêneo, cujos sintomas se relacionam muitas vezes com a alimentação, a modificação do estilo de vida e dos hábitos alimentares pode ter um papel preponderante na abordagem terapêutica. Contudo, o facto de não existir, até à data, evidência sólida relativamente à dieta mais eficaz na resolução dos sintomas dispépticos, aliado à grande variabilidade das respostas a diferentes tipos de dieta, condiciona não só uma fraca adesão dos doentes a medidas dietéticas, como também uma maior preferência pelas medidas farmacológicas por parte dos clínicos.

Múltiplos estudos observacionais têm evidenciado que existem fatores dietéticos subjacentes ao aparecimento de sintomas na dispepsia funcional. Contudo, uma recente revisão sistemática, com inclusão de 16 estudos, não demonstrou uma associação consistente entre alimentos/nutrientes específicos e a presença de sintomas dispépticos. Assim, até à data, não parecem haver dados suficientes para estabelecer quais os fatores dietéticos implicados na génese da dispepsia funcional.

Apesar da falta de evidência robusta nesta área, existem estratégias nutricionais e algumas medidas gerais cuja aplicação tem mostrado benefício na gestão de sintomas. Um princípio terapêutico geralmente aceite assenta na realização de provas terapêuticas com restrição de alimentos ou nutrientes específicos por curtos períodos de tempo, com reintrodução dos mesmos na ausência de melhoria clínica. Evita-se assim o cumprimento



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.

Apesar da ausência de recomendações estandardizadas nesse sentido, muitos doentes reportam melhoria das queixas com a ingestão de refeições de pequeno volume, frequentes e em horários fixos, mastigando lentamente e completamente os alimentos, de forma pausada e num ambiente tranquilo. A realização de diários alimentares que incluam o número de refeições diárias, a quantidade calórica ingerida em cada refeição, os horários das refeições e a associação temporal entre os sintomas e a ingestão de alimentos, pode ter utilidade na orientação do plano alimentar e na consequente redução dos sintomas.

5.1.2 - Alimentos e nutrientes específicos

Os doentes com dispepsia funcional frequentemente conseguem identificar alimentos específicos que agravam os sintomas, condicionando restrições alimentares. Contudo, a evidência da contribuição de alimentos particulares e dos macronutrientes (proteínas, hidratos de carbono e lípidos) para a indução e/ou exacerbação dos sintomas dispépticos é escassa e por vezes contraditória. Discute-se em seguida a influência dos macronutrientes e de alguns alimentos específicos na ocorrência de sintomas dispépticos.

5.1.2.1 - Alimentos ricos em gordura

Os diferentes macronutrientes podem estar implicados na génese dos sintomas dispépticos, contudo, os alimentos com maior teor de gordura são os que apresentam uma associação mais consistente com sintomas como saciedade precoce e dor epigástrica.

Os lípidos são o macronutriente que induz uma modulação



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

em indivíduos jovens. Uma revisão sistemática da literatura, com inclusão de 16 estudos, mostrou associação entre a ingestão de gorduras e a presença de sintomas como sensação de plenitude pós-prandial e dor epigástrica. Desta forma, a redução da ingestão de gorduras na dieta, particularmente de gorduras saturadas, apresenta-se como uma das medidas dietéticas corroboradas pela evidência no controlo da sintomatologia dispéptica.

5.1.2.2 - Alimentos ricos em FODMAPS

Os distúrbios do eixo cérebro-intestino, como a dispepsia funcional e a síndrome de intestino irritável (SII), sobrepõem-se frequentemente. De acordo com alguns estudos epidemiológicos, até 50% dos doentes com o diagnóstico de dispepsia funcional ou SII apresentam sobreposição de sintomas. Nestes doentes, além dos sintomas cardinais associados a dispepsia funcional, é frequente a referência a outros sintomas como distensão abdominal, náuseas e eructações recorrentes, despoletados pela ingestão de FODMAPs (oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis fermentáveis).

O papel da ingestão de FODMAPs é mais consensual no contexto da SII, promovendo um aumento de volume de água intraluminal, por efeito osmótico, bem como um aumento da produção de gás durante o processo de fermentação. No contexto da dispepsia funcional, embora o papel destes componentes não esteja inequivocamente esclarecido, a existência de mecanismos fisiopatológicos comuns, como alterações da motilidade e hipersensibilidade visceral, poderá explicar o aparecimento de queixas dispépticas como resposta à ingestão de alimentos ricos em FODMAPs, tais como fruta, cereais, bebidas gaseificadas e alimentos ultra-processados. Na SII, a dieta pobre em FODMAPs



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.

Um ensaio clínico com desenho *crossover* com inclusão de cerca de 130 doentes com suspeita de sensibilidade ao glúten não celiaca mostrou melhoria significativa das queixas de dor epigástrica e saciedade precoce após um período de 3 semanas de dieta isenta de glúten. Após este período, os doentes foram reexpostos a glúten ou placebo, verificando-se uma proporção considerável de doentes com recidiva das queixas após reintrodução do glúten. Neste ensaio, contudo, foi verificada uma resposta ao placebo considerável e não foram avaliados doentes exclusivamente com dispepsia funcional. Adicionalmente, este e outros estudos realizados para avaliar a eficácia da dieta isenta de glúten em doentes com dispepsia funcional têm como principal viés a redução do consumo de outras proteínas do trigo e de alimentos ricos em FODMAPs, sendo difícil correlacionar os sintomas com um nutriente específico.

Assim, dada a ausência de evidência robusta que suporte a evicção do glúten na dispepsia funcional, e tendo em conta um possível impacto nutricional e psicológico da evicção do glúten a médio/longo prazo, não existe recomendação formal para o cumprimento de dieta sem glúten no controlo da dispepsia funcional. Contudo, na suspeita de uma relação causal dos sintomas com o glúten, pode ser realizada uma prova terapêutica com dieta isenta de glúten durante um curto período de tempo, entre 4 e 8 semanas.

5.1.2.4 - Outros alimentos

Para além dos alimentos já discutidos, alguns doentes referem ainda que a ingestão de outros alimentos como citrinos, sumos de fruta, alimentos picantes, café, álcool, produtos lácteos e bebidas gaseificadas contribui para o aparecimento de alguns sintomas dispépticos em particular. No entanto, esta associação é extremamente variável e pouco compreendida.



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 percebida 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.

Leite e derivados

O leite e produtos lácteos são frequentemente identificados pelos doentes como alimentos que despoletam sintomas dispépticos. A dispepsia funcional e a intolerância à lactose são entidades facilmente confundidas. Embora possam coexistir, a investigação de intolerância à lactose secundária à ausência de lactase é muitas vezes descurada no processo de abordagem diagnóstica da dispepsia. Nos doentes em que foram excluídas a intolerância à lactose e a alergia às proteínas do leite de vaca mediada por IgE, o mecanismo subjacente à ocorrência de sintomas dispépticos pode ser parcialmente justificado pela gordura contida no leite, bem como pelo alto teor de FODMAPs nos laticínios.

Café

O café é também frequentemente descrito como um potencial agente etiológico de queixas dispépticas, como consequência da estimulação da secreção ácida gástrica. Contudo, esta associação não é consensual. Uma revisão sistemática da literatura descreveu uma associação entre o consumo de café e a indução de sintomas dispépticos em mais de 50% dos doentes em quatro estudos, e ausência de associação num quinto estudo analisado. O maior destes estudos, com inclusão de 180 doentes, mostrou uma relação mais forte entre o consumo de cafeína e a dor epigástrica, relativamente aos outros sintomas dispépticos.

Álcool

O consumo de álcool está igualmente associado à dispepsia. A sua ação fisiopatológica passa pelo aumento da secreção ácida gástrica, assim como por alterações no esvaziamento gástrico.



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

é um fator perpetuador da dispepsia funcional e caracteriza-se pela preocupação e hipervigilância de sintomas dispépticos. Doentes com comportamentos de hipervigilância dietética estão perfeitamente conscientes da sua ingestão alimentar, mas podem ter desenvolvido noções erradas sobre a natureza das interações entre alimentos e nutrientes. Em situações extremas, a hipervigilância pode generalizar-se em medo relativamente ao potencial de ocorrência de sintomas e/ou ao contexto em que estes podem ocorrer. Neste sentido, não é infrequente relatos de doentes que reduzem autonomamente e de forma drástica a ingestão de múltiplos alimentos, baseados numa impressão subjetiva de “intolerância alimentar”. Podem assim potenciar o risco de desenvolvimento de distúrbios do comportamento alimentar, como o transtorno alimentar restritivo/seletivo, caracterizado por esquia alimentar baseada nas características sensoriais de determinados alimentos e preocupação acerca de consequências adversas associadas à ingestão dos mesmos. Este transtorno pode culminar em perda ponderal significativa, deficiência nutricional importante, dependência de suplementação nutricional e interferência marcada na qualidade de vida. Assim, é necessário ter em conta os riscos de aconselhar dietas restritivas na abordagem à dispepsia funcional, principalmente quando a evidência que suporta estas restrições é limitada ou contraditória.

Recomendações dietéticas gerais

Em resumo, algumas medidas dietéticas que podem ser ponderadas na abordagem não farmacológica da dispepsia funcional incluem:

- Reduzir a ingestão de alimentos com elevado teor em gordura saturada;
- Procurar adotar uma dieta similar à dieta Mediterrânica, com aumento da ingestão de alimentos frescos e redução dos



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.

Sendo a dispepsia funcional uma perturbação complexa e determinantemente influenciada por fatores psicossociais, não poderá ser abordada somente por uma intervenção dietética. Sugere-se assim o emprego das recomendações discutidas neste capítulo, integrado num modelo biopsicossocial, individualizado e com intervenção multidisciplinar.



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

D, Pelckmans P, et al. Dyspeptic symptoms in the general population: A factor and cluster analysis of symptom groupings. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21(4).

9. Bisschops R, Karamanolis G, Arts J, Caenepeel P, Verbeke K, Janssens J, et al. Relationship between symptoms and ingestion of a meal in functional dyspepsia. *Gut.* 2008;57(11).

10. Feinle-Bisset C, Azpiroz F. Dietary and lifestyle factors in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013 Mar;10(3):150–7.

11. Carvalho RVB, Lorena SLS, de Souza Almeida JR, Mesquita MA. Food Intolerance, Diet Composition, and Eating Patterns in Functional Dyspepsia Patients. *Dig Dis Sci.* 2010 Jan;55(1):60–5.

12. Xu J-H, Lai Y, Zhuang L-P, Huang C-Z, Li C-Q, Chen Q-K, et al. Certain Dietary Habits Contribute to the Functional Dyspepsia in South China Rural Area. *Med Sci Monit.* 2017 Aug;23:3942–51.

13. Lacy BE, Talley NJ, Locke GR, Bouras EP, DiBaise JK, El-Serag HB, et al. Review article: current treatment options and management of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Jul;36(1):3–15.

14. Duncanson K, Burns G, Pryor J, Keely S, Talley NJ. Mechanisms of Food-Induced Symptom Induction and Dietary Management in Functional Dyspepsia. *Nutrients.* 2021 Mar;13(4):1109.

15. Pilichiewicz AN, Feltrin KL, Horowitz M, Holtmann G, Wishart JM, Jones KL, et al. Functional dyspepsia is associated with a greater symptomatic response to fat but not carbohydrate, increased fasting and postprandial CCK, and diminished PYY. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(10).

16. Sandhu K V., Sherwin E, Schellekens H, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Feeding the microbiota-gut-brain axis: diet, microbiome,



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.

24. Bortoli N de. Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: common overlapping gastrointestinal disorders. *Ann Gastroenterol*. 2018;
25. Shepherd SJ, Lomer MCE, Gibson PR. Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5).
26. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2014 Jan;146(1):67-75.e5.
27. Tan VP. The low-FODMAP diet in the management of functional dyspepsia in East and Southeast Asia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Mar;32:46–52.
28. Potter MDE, Walker MM, Jones MP, Koloski NA, Keely S, Talley NJ. Wheat Intolerance and Chronic Gastrointestinal Symptoms in an Australian Population-based Study: Association Between Wheat Sensitivity, Celiac Disease and Functional Gastrointestinal Disorders. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(7).
29. Volta U, Bardella MT, Calabrò A, Troncone R, Corazza GR. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Med*. 2014 Dec;12(1):85.
30. Elli L, Tomba C, Branchi F, Roncoroni L, Lombardo V, Bardella MT, et al. Evidence for the presence of non-celiac gluten sensitivity in patients with functional gastrointestinal symptoms: Results from a multicenter randomized double-blind placebo-controlled gluten challenge. *Nutrients*. 2016;8(2).
31. Du L, Shen J, Kim JJ, He H, Chen B, Dai N. Impact of gluten consumption in patients with functional dyspepsia: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan;33(1):128–33.
32. Schnabel L, Buscail C, Sabate JM, Bouchoucha M, Kesse-Guyot E, Allès B, et al. Association Between Ultra-Processed Food



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



Psicoterapia

Autores

Rita Saraiva
Diana Ramos





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

direcionada ao intestino, psicoterapia dinâmica e terapia de relaxamento e *mindfulness*, são tratamentos eficazes nas doenças gastrointestinais funcionais. Em outra metanálise que incluiu 5 estudos e um total de 374 doentes, foram observadas melhorias estatisticamente significativas nos sintomas gastrointestinais e nos sintomas psiquiátricos em doentes com DF que foram submetidos a psicoterapia.

Numa revisão sistemática que incluiu 12 ensaios clínicos randomizados controlados e 1563 doentes com DF, todos os estudos relataram um benefício estatisticamente significativo das terapias psicológicas relativamente ao grupo controlo.

Foram avaliados vários métodos com ação psicológica no tratamento da DF, cujos resultados são seguidamente discutidos, nomeadamente: hipnoterapia, terapia cognitivo-comportamental (TCC), psicoterapia dinâmica, psicoterapia psicanalítica e *mindfulness*.

5.2.1 - Técnicas

Hipnoterapia

A hipnoterapia define-se como a indução de um estado alterado de consciência, no qual o indivíduo se torna altamente susceptível à ação terapêutica. O seu mecanismo de ação permanece pouco esclarecido, hipoteticamente mediado por uma alteração das crenças sobre os sintomas gastrointestinais e uma mudança do foco destes mesmos sintomas. Na última década verificou-se um aumento no número de estudos que investigaram o efeito da hipnoterapia na DF, demonstrando um benefício a curto e a longo prazo na melhoria dos sintomas. Esta melhoria



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.

Psicoterapia psicanalítica

Através da psicanálise é possível identificar as principais angústias, a organização defensiva e modalidade relacional do doente consigo próprio e com os outros. Assim, promove-se a consciência de padrões de emoções e comportamentos inconscientes, desadaptativos e habitualmente recorrentes. O objetivo é a libertação de emoções e experiências reprimidas (conscientizar o inconsciente), compressão das vicissitudes e crescimento emocional, permitindo assim o processo de cura. Segundo um estudo randomizado controlado, a terapia psicanalítica pode melhorar sintomas gastrointestinais, defesa madura e alexitimia (dificuldade em descrever emoções) em doentes com DF.

Mindfulness

Esta prática de atenção plena permite tomar consciência dos pensamentos, sensações físicas e emoções sem reagir de uma forma automática, abrindo assim espaço à escolha da resposta mais adequada a cada situação. Um estudo piloto incluiu 15 doentes com DF e avaliou a eficácia da terapia cognitiva baseada em *mindfulness* (TCBM), verificando uma tendência de melhoria dos sintomas, com 90% dos doentes submetidos a TCMB a referir uma melhoria subjetiva em comparação com 45% doentes submetidos ao tratamento habitual.

Conclusão

Considerando a importância do eixo cérebro-intestino na DF, as intervenções psicológicas são, cada vez mais, opções para o tratamento deste distúrbio complexo.



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.

Bibliografía

1. Oh JH, Kwon JG, Jung HK, Tae CH, Song KH, Kang SJ, et al. Clinical Practice Guidelines for Functional Dyspepsia in Korea. *Journal of neurogastroenterology and motility*. 2020;26(1):29-50.
2. Wang YP, Herndon CC, Lu CL. Non-pharmacological Approach in the Management of Functional Dyspepsia. *Journal of neurogastroenterology and motility*. 2020;26(1):6-15.
3. Madisch A, Andresen V, Enck P, Labenz J, Frieling T, Schemann M. The Diagnosis and Treatment of Functional Dyspepsia. *Deutsches Arzteblatt international*. 2018;115(13):222-32.
4. Orive M, Barrio I, Orive VM, Matellanes B, Padierna JA, Cabriada J, et al. A randomized controlled trial of a 10 week group psychotherapeutic treatment added to standard medical treatment in patients with functional dyspepsia. *Journal of psychosomatic research*. 2015;78(6):563-8.
5. 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 European gastroenterology journal*. 2021;9(3):307-31.
6. Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *The American journal of gastroenterology*. 2017;112(7):988-1013.
7. Fikree A, Byrne P. Management of functional gastrointestinal disorders. *Clinical medicine (London, England)*. 2021;21(1):44-52.
8. Chandan S, Ahmad D, Esmadi M, Hewlett AT. Psychotherapy in Patients with Functional Dyspepsia: A Meta-Analysis: 549. 2016;111:S250.



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.

17.Masuy I, Van Oudenhove L, Tack J. Review article: treatment options for functional dyspepsia. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2019;49(9):1134-72.





Capítulo

5.3

Terapêuticas
alternativas



Terapêuticas alternativas

Autores

Pedro Campelo
Pedro Antunes





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/

suplementos dietéticos, sobretudo produtos de ervanária. O segundo grupo engloba as técnicas de medicina corpo-mente (“*mind-body medicine*”), que incluem, entre outras a hipnose e a acupuntura.

5.3.1 - Produtos de ervanária

Os produtos de ervanária têm sido utilizados ao longo de séculos no controlo de sintomas gastrointestinais. Os seus benefícios têm sido reportados em múltiplos ensaios clínicos, no entanto estudos de elevada qualidade são muito escassos. A maioria destes produtos são constituídos por uma mistura de ervas e os seus mecanismos de ação não estão completamente clarificados.

O *Rikkunshito* é o complexo de ervas mais extensivamente estudado na medicina japonesa *Kampo* e parece acelerar o esvaziamento gástrico ao aumentar a concentração plasmática de grelina. Vários estudos demonstraram a sua superioridade em relação ao placebo no controlo de sintomas da DF. Nas recomendações japonesas de DF, os tratamentos da medicina *Kampo* são recomendados em doentes que não respondem a inibidores da bomba de prótons e agentes procinéticos.

A mistura extratos de plantas STW-5 (*Iberogast*®) também é um dos produtos de ervanária mais estudados no tratamento da DF. Numa meta-análise, o STW-5 foi significativamente associado a um melhor controlo dos sintomas após 4 semanas de tratamento, quando comparado com o placebo, sem induzir efeitos adversos significativos. Um estudo randomizado controlado, de não inferioridade, que incluiu 186 doentes com DF, mostrou uma eficácia análoga entre o STW-5 e o fármaco cisaprida. Componentes individuais da preparação STW-5 têm um potencial conhecido de toxicidade, existindo um caso descrito de hepatotoxicidade



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 sugestionada, 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

diminuiu de forma significativa não só os sintomas dispépticos, mas também o número de visitas ao médico assistente, com melhoria registada dos parâmetros de qualidade de vida. Quando comparado o efeito entre hipnose e procinético (cisapride 10mg), a hipnoterapia demonstrou resultados surpreendentemente positivos com uma diferença de médias de esvaziamento gástrico significativa de 77 minutos.



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.

9. Sakata, Y. et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of the Japanese herbal medicine rikkunshito for patients with functional dyspepsia: the dream study. *Gastroenterology* 2017; 152:S120–S121.
10. Miwa H, Kusano M, Arisawa T, et al. Japanese Society of Gastroenterology. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia. *J Gastroenterol.* 2015 Feb; 50(2):125-39.
11. Melzer J, Rosch W, Reichling J, et al. Meta-analysis: Phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW 5 (Iberogast). *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:1279–87.
12. Rosch W, Vinson B, Sassin I. A randomised clinical trial comparing the efficacy of a herbal preparation STW 5 with the prokinetic drug cisapride in patients with dysmotility type of functional dyspepsia. *Z Gastroenterologie* 2002; 40:401–8.
13. Sáez-González E, Conde I, Díaz-Jaime FC, et al. Iberogast-induced severe hepatotoxicity leading to liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2016; 111:1364–5.
14. Rich G, Shah A, Koloski N, et al. A randomized placebo-controlled trial on the effects of Menthacarin, a proprietary peppermint- and caraway-oil-preparation, on symptoms and quality of life in patients with functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil.* 2017 Nov; 29(11).
15. Hu ML, Rayner CK, Wu KL, et al. Effect of ginger on gastric motility and symptoms of functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2011; 17:105-10.
16. Pang B, Jiang T, Du YH, et al. Acupuncture for functional dyspepsia: What strength does it have? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016; 2016:3862916.



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



Apoio de:

ALFASIGMA 