U.PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Dispepsia

Joana Isabel Carvalho Feijó Reis

M

2022



Dispepsia

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina

Submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Estudante: Joana Isabel Carvalho Feijó Reis

Aluna do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: up201502939@up.pt

Orientador: Professor Doutor Fernando Manuel de Castro Poças

Assistente Graduado Sénior de Gastrenterologia

Serviço de Gastrenterologia, Centro Hospitalar Universitário do Porto

Professor Catedrático Convidado com Agregação, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

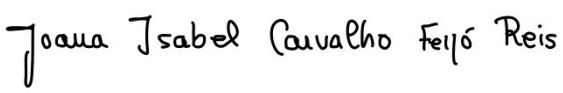
Coorientadora: Dr.ª Jéssica Raquel de Lima Chaves

Interna de Formação Específica em Gastrenterologia

Serviço de Gastrenterologia, Instituto Português de Oncologia do Porto

Porto, maio de 2022

Estudante:



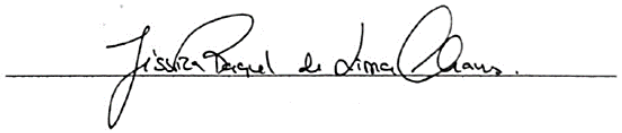
(Joana Isabel Carvalho Feijó Reis)

Orientador:



(Fernando Manuel de Castro Poças)

Coorientadora:



(Jéssica Raquel de Lima Chaves)

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor Doutor Fernando Castro Poças, pela sugestão do tema, orientação científica, prontidão de resposta e disponibilidade ao longo do desenvolvimento da dissertação.

À minha coorientadora, Dr.ª Jéssica Chaves, pelo acompanhamento, célere esclarecimento de dúvidas, pelas sugestões e correções efetuadas e por ter sempre uma palavra amiga a cada passo deste percurso.

RESUMO

Introdução: A dispepsia é altamente prevalente na população e possui um impacto considerável a nível económico e na qualidade de vida dos doentes. A sua definição inclui sintomas com origem no trato gastroduodenal entre os quais dor epigástrica, ardor epigástrico, enfartamento pós-prandial e saciedade precoce. Se os sintomas são atribuíveis a patologia orgânica, sistémica ou metabólica, estamos perante dispepsia orgânica. Quando tal não se verifica, o que sucede na maioria dos casos, os doentes são classificados com dispepsia funcional.

Objetivos: Este artigo tem como objetivo a revisão da definição, abordagem diagnóstica, fisiopatologia, terapêutica e perspetivas futuras sobre a dispepsia no adulto.

Metodologia: Pesquisa de artigos científicos indexados na base de dados eletrónica PubMed e de outros documentos emitidos por sociedades e entidades científicas. A partir dos mesmos, foram selecionados e incluídos outros artigos relevantes. Foram preferencialmente consultados artigos científicos originais e metanálises. Foram excluídos artigos numa língua que não a inglesa ou portuguesa.

Desenvolvimento: A abordagem à dispepsia não investigada deve partir da colheita de uma história clínica completa e de um exame objetivo cuidado e rigoroso. Seguidamente, pode-se optar por iniciar terapêutica antissecretora empírica, efetuar a testagem e tratamento de infeção por *Helicobacter pylori* nos casos positivos ou realizar endoscopia digestiva alta *ab initio*, devendo esta abordagem ser individualizada entre doentes e entre áreas geográficas. Quando é identificada causa orgânica para os sintomas o tratamento deve ser dirigido. Contudo, na maioria dos casos, o diagnóstico será de dispepsia funcional. A fisiopatologia desta entidade não é totalmente esclarecida, tendo vindo a ser crescente o papel do duodeno. A terapêutica farmacológica da dispepsia funcional inclui fármacos como inibidores da bomba de protões, antidepressivos tricíclicos ou procinéticos, contudo, a sua eficácia não é satisfatória e os efeitos adversos associados podem limitar o seu uso. O papel da psicoterapia e intervenções dietéticas permanece por esclarecer.

Conclusão: A dispepsia permanece na atualidade um desafio clínico. O seu diagnóstico, abordagem clínica e terapêutica são ainda controversos. À luz das descobertas recentes sobre a fisiopatologia, o paradigma da dispepsia funcional enquanto distúrbio funcional sem evidência de patologia estrutural tem sido questionado. Novas opções terapêuticas estão a emergir, no entanto, serão necessários estudos adicionais para determinar a sua aplicação na prática clínica.

Palavras-chave (MeSH do Index Medicus): “dyspepsia”; “proton pump inhibitors”; “histamine H2 antagonists”; “neurotransmitter agents”; “gastrointestinal agents”; “anti-infective agents”

ABSTRACT

Introduction: Dyspepsia is a highly prevalent condition that significantly impairs quality of life. It incorporates a set of symptoms originating from the gastroduodenal region, namely epigastric pain or burning, postprandial fullness, or early satiety. Those with evidence of organic, systemic, or metabolic disease likely to explain the symptoms are diagnosed with organic or secondary dyspepsia. In the absence of a potential organic cause, most patients end up being diagnosed with functional dyspepsia.

Objectives: Review of the definition, pathophysiology, diagnostic and therapeutic approach of dyspepsia, as well as the future perspectives on this matter.

Methodology: This research consists of a bibliographic review of papers indexed in the Pubmed database and other documents from scientific societies and entities, published in English or Portuguese, with posterior hand-selection of more potentially relevant articles. Original articles and meta-analyses were preferably consulted.

Development: A detailed clinical history and careful physical examination are the first steps in the evaluation of a patient with new onset of dyspeptic symptoms. The initial management approach should consist of either empirical antisecretory therapy, non-invasive testing for Helicobacter pylori and treatment if positive, or upper gastrointestinal endoscopy, depending on the patient and geographic area. The treatment of organic dyspepsia depends on the underlying cause. The pathophysiology of functional dyspepsia remains incompletely understood, but emerging data point toward the duodenum as a key region. Pharmacological treatment options for functional dfyspepsia include proton pump inhibitors, tricyclic antidepressants or prokinetics, however, their efficacy is limited, and their use may be limited by associated adverse effects. The role of psychological therapies and dietary interventions is uncertain.

Conclusion: Dyspepsia remains a clinical challenge to this day. The approach to the evaluation and management of the patient with dyspepsia is controversial. The paradigm of functional dyspepsia as a functional disorder with no evidence of structural pathology has been questioned. New therapeutic options are emerging, however, additional studies will be needed to determine their application in clinical practice.

Keywords (MeSH Index Medicus): “dyspepsia”; “proton pump inhibitors”; “histamine H2 antagonists”; “neurotransmitter agents”; “gastrointestinal agents”; “anti-infective agents”

LISTA DE ABREVIATURAS

ACG – *American College of Gastroenterology*
AG – Acomodação Gástrica
AINE – Anti-inflamatórios Não Esteróides
ARH2 – Antagonistas dos Recetores de Histamina H2
CAG – *Canadian Association of Gastroenterology*
DF – Dispepsia Funcional
DRGE – Doença de Refluxo Gastroesofágico
DUP – Doença Ulcerosa Péptica
EA – Efeitos Adversos
ECR - Ensaio Clínico Randomizado
EDA – Endoscopia Digestiva Alta
EG – Esvaziamento Gástrico
ESGE – *European Society of Gastrointestinal Endoscopy*
ESNM – *European Society for Neurogastroenterology and Motility*
GEA – Gastroenterite Aguda
H. pylori – *Helicobacter pylori*
IBP – Inibidores da Bomba de Protões
NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*
NNT – Número Necessário para Tratar
SDE – Síndrome de Dor Epigástrica
SDP – Síndrome de *Distress* Pós-prandial
SII – Síndrome do Intestino Irritável
UEG – *United European Gastroenterology*

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS i
RESUMO ii
ABSTRACT iv
LISTA DE ABREVIATURAS v
1. INTRODUÇÃO 1
2. OBJETIVOS 4
3. METODOLOGIA 4
4. ABORDAGEM À DISPEPSIA NÃO INVESTIGADA 5
4.1. História clínica e exame objetivo 5
4.2. Terapêutica antissecretora empírica 6
4.3. Testar e tratar 7
4.4. Endoscopia Digestiva Alta 8
4.5. Estudo complementar 10
5. DISPEPSIA ORGÂNICA 10
5.1. Doença Ulcerosa Péptica 11
5.2. Doença do Refluxo Gastroesofágico 11
5.3. Neoplasia gástrica ou esofágica 11
5.4. Fármacos 11
5.5. Gastrite a Helicobacter pylori 12
5.6. Tratamento 12
5.6.1. Erradicação do H. pylori 12
6. DISPEPSIA FUNCIONAL 13
6.1. Definição 13
6.2. Sobreposição com DRGE e SII 14
6.3. Fisiopatologia 15
6.3.1. Dismotilidade gástrica 15
6.3.2. Hipersensibilidade gastroduodenal 16
6.3.3. Comprometimento da integridade da mucosa duodenal e inflamação de baixo grau 17
6.3.4. Disbiose 19
6.3.5. Eixo intestino-cérebro 19
6.3.6. Predisposição genética 20
6.3.7. Exposição ambiental 20
6.4. Tratamento 20
6.4.1. Medidas gerais 20
6.4.2. Tratamento farmacológico 21
6.4.3. Tratamento não farmacológico 25
7. DISCUSSÃO E CONCLUSÕES 25
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 28

1. INTRODUÇÃO

O termo dispepsia deriva do grego e significa, literalmente, "má digestão". Devido à variabilidade de sintomas que podem ser incluídos neste termo, nem sempre fácil de categorizar na prática clínica, a sua definição tem sido alvo de mudança ao longo dos anos.[1–3]

De acordo com a *Working Party Classification* de 1988, dispepsia era definida perante qualquer sintoma referido ao trato gastrointestinal superior presente nas últimas quatro semanas, incluindo dor na região superior do abdómen ou região retroesternal, desconforto, pirose, náuseas ou vómitos.[4] Com vista a orientar a terapêutica foram propostos quatro subgrupos de sintomas, com base na provável fisiopatologia subjacente: *reflux-like* (predomínio de pirose), *ulcer-like* (predomínio de dor epigástrica), *dismotility-like* (predomínio de náuseas, eructação e saciedade precoce) e dispepsia não especificada.[4] Com esta definição eram incluídos todos os indivíduos com sintomas de doença de refluxo gastroesofágico (DRGE) e a síndrome do intestino irritável (SII) concomitante não era considerada critério de exclusão.[4,5] Assim, a grande abrangência de sintomas incluídos nesta definição dificultou o reconhecimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos e o seu manejo clínico.

Os Consensos de Roma I e II, publicados respetivamente em 1991 e 1999, definiam dispepsia como dor ou desconforto localizados nos quadrantes superiores do abdómen, compreendendo o conceito de desconforto, enfartamento pós-prandial, saciedade precoce, distensão abdominal, ardor epigástrico, eructação, náuseas ou vómitos. Na tentativa de minimizar a inclusão de doentes com DRGE, uma condição com fisiopatologia e tratamento estabelecidos, a definição de Roma II passou a excluir doentes cujo sintoma predominante fosse pirose.[6]

Em 2006 ocorreu uma mudança de paradigma, passando os Critérios de Roma III a definir dispepsia como um conjunto de sintomas provenientes da região gastroduodenal, especificamente dor epigástrica, ardor epigástrico, enfartamento pós-prandial e saciedade precoce.[3] Segundo esta publicação reforçada posteriormente pelos Critérios de Roma IV de 2016, os sintomas dispépticos podem coexistir com outros sintomas como náuseas, eructação e distensão abdominal superior, mas a presença de vómitos deve levantar suspeita de outro tipo de patologias e a pirose, que pode ocorrer simultaneamente, não deve ser considerada um sintoma dispéptico. Sintomas aliviados pela passagem de gases ou fezes não devem ser considerados parte do complexo da dispepsia.[3,7]

As definições de Roma são úteis na estandardização de doentes para inclusão em ensaios clínicos e, apesar de incluírem um conjunto de sintomas mais restrito que outras definições, continuam a incluir uma sobreposição significativa entre sintomas dispépticos e de outras patologias como DRGE e SII[8,9], tornando a sua classificação difícil em muitos doentes que se apresentam em contexto de cuidados de saúde primários e secundários. Na prática, os critérios de Roma IV apresentam sensibilidade moderada (54,7%) e elevada especificidade (93,3%) no diagnóstico de dispepsia funcional (DF).[10]

Devido às restrições implícitas pelas definições de Roma, que podem nem sempre ser simples de aplicar na prática clínica, em 2017 *o American College of Gastroenterology* (ACG) em conjunto com a *Canadian Association of Gastroenterology* (CAG) propôs uma definição de dispepsia clinicamente relevante de dor epigástrica com pelo menos 1 mês de duração, que pode estar associada a qualquer outro sintoma como distensão abdominal superior, náuseas, vómitos ou pirose, desde que a dor epigástrica seja o principal motivo de preocupação do doente.[11] Também aqui a amplitude de sintomas incluídos nesta definição dificulta o seu manejo clínico quer do ponto de vista de diagnóstico, quer do ponto de vista terapêutico. Assim, muito embora pese as diferenças das definições, a dispepsia engloba um conjunto de sintomas provenientes do trato gastroduodenal em que os vómitos não devem ser predominantes e a pirose (por ser um sintoma de predomínio esofágico) não deve estar incluída.

De um ponto de vista etiológico, a dispepsia pode ser dividida em duas categorias principais: dispepsia orgânica, quando na sequência de investigação clínica e laboratorial é identificada patologia orgânica, sistémica ou metabólica, com melhoria ou remissão dos sintomas dispépticos após tratamento da patologia subjacente; DF, quando não existe doença estrutural ou explicação identificável na avaliação da clínica.[7] O termo dispepsia não investigada refere-se a doentes com clínica dispéptica em quem não foi realizada investigação previamente.[12]

Os sintomas dispépticos são comuns na população. De acordo com metanálise[13] de 2015, a prevalência global de dispepsia não investigada é de 21%, valor ligeiramente superior em mulheres, fumadores e utilizadores de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Estima-se que a incidência anual de dispepsia seja de 1-6% e que cerca de 10% da população adulta preencha critérios para DF.[5,14]

A dispepsia não altera a sobrevida dos doentes, no entanto, a sua qualidade de vida é substancialmente inferior, especialmente na DF.[15,16] A ansiedade, depressão, idade avançada, sexo

feminino, gravidade dos sintomas e baixo nível educacional são fatores associados a uma redução superior na qualidade de vida.[17] Para além disso, a dispepsia apresenta um impacto económico significativo, com custos em saúde diretos e indiretos relacionados com a compra de medicamentos sem receita médica, avaliação diagnóstica, medidas terapêuticas e recurso a terapias alternativas.[18] Adicionalmente, os doentes com DF apresentam taxas superiores de absentismo laboral e menor produtividade no trabalho.[19]

2. OBJETIVOS

Pelo desafio que a gestão do doente com dispepsia constitui, esta revisão bibliográfica apresenta como objetivo a recolha da literatura mais recente e pertinente acerca da definição, abordagem diagnóstica, fisiopatologia, terapêutica e perspetivas futuras sobre esta temática, na tentativa de diminuir o desconhecimento e controvérsia associados a esta matéria.

3. METODOLOGIA

Para a elaboração deste artigo de revisão bibliográfica foi realizada uma pesquisa de artigos científicos indexados na base de dados eletrónica PubMed, limitada a publicações em língua inglesa e portuguesa, sem limite temporal de publicação. Foram utilizadas na pesquisa as seguintes palavras-chave: *"dyspepsia"; "proton pump inhibitors"; "histamine H2 antagonists"; "neurotransmitter agents"; "gastrointestinal agents"; "anti-infective agents*". Foram preferencialmente consultados artigos científicos originais e metanálises. Foram também consultados e incluídos artigos de revisão, assim como documentos emitidos por sociedades científicas e entidades governamentais de saúde. A recuperação manual de artigos relevantes da lista de referências bibliográficas de artigos originais foi também realizada. Assim, foram incluídos artigos publicados desde o ano 1988 até março de 2022. No total foram citadas 178 referências bibliográficas, tendo sido utilizado o programa Mendeley® para a organização das mesmas.

4. ABORDAGEM À DISPEPSIA NÃO INVESTIGADA

4.1. História clínica e exame objetivo

A abordagem diagnóstica da dispepsia não investigada deve partir da colheita de uma história clínica detalhada e completa. Deve ser avaliada a natureza, frequência e cronicidade dos sintomas, bem como a sua relação com a ingestão de refeições e possível influência de fatores dietéticos específicos. O modo de instalação do quadro clínico, agudo ou gradual, deve ser investigado. Deve ser identificado o motivo da procura atual de cuidados de saúde, principalmente no caso de sintomas de longa duração, para que possam ser abordados os receios e preocupações específicas do doente.[20,21]

Os doentes podem ter dificuldade em distinguir os sintomas provenientes do trato gastrointestinal superior com base em descritores verbais e, naturalmente, a avaliação da presença de sintomas cardinais de dispepsia, bem como de outros sintomas concomitantes, implica a compreensão dos mesmos.[22] Um estudo publicado por Tack *et al.*[23] demonstrou que o uso de pictogramas acompanhados pelos descritores verbais melhora significativamente a concordância da classificação dos sintomas entre os doentes e os clínicos. Contudo, este estudo foi realizado num contexto específico (cuidados de saúde terciários, na Bélgica) e carece de confirmação em diferentes contextos médicos e linguístico-culturais.[22,23]

Sintomas de alarme tais como disfagia progressiva, perda ponderal não intencional, hemorragia digestiva e vómitos recorrentes podem indicar presença de patologia estrutural do trato gastrointestinal superior, no entanto, a sua ocorrência possui um baixo valor preditivo para a presença de neoplasia ou outra patologia orgânica subjacente.[3,21,24,25] A perda de peso pode estar presente em cerca de 10-30% dos doentes com sintomas dispépticos na população geral e até 40% dos doentes com DF nos cuidados terciários, encontrando-se associada aos sintomas de saciedade precoce e dor epigástrica.[26–30]

Deve ser avaliada a presença de sintomas ou sinais sugestivos de patologia sistémica, bem como a história familiar e pessoal do doente, dados que poderão indicar risco superior de doença orgânica específica, particularmente história familiar de neoplasia gástrica (que constitui um sinal de alarme).[20,31] A medicação do doente deve ser revista e os medicamentos associados a dispepsia devem ser descontinuados, caso seja possível.[20]

Por outro lado, a presença de condições que coexistem frequentemente com DF como SII, sintomas de refluxo gastroesofágico, fibromialgia, depressão, ansiedade, entre outras, pode incrementar a convicção de um distúrbio funcional subjacente. Também a presença destas condições pode alterar o tratamento da DF.[32–34]

O passo seguinte consiste na realização de exame objetivo rigoroso e completo, no qual a identificação de sinais de alarme como adenopatias ou tumefação abdominal palpável deve motivar avaliação subsequente.[20,35] Nos doentes com DF o exame físico habitualmente não revela achados para além de possível desconforto epigástrico à palpação.[36] Não obstante, ainda que não seja expectável a deteção de qualquer alteração na maioria dos doentes com sintomas dispépticos, sabe-se que um exame objetivo cuidado e rigoroso pode, por si só, tranquilizar o doente.[21]

Apesar da importância da anamnese, a evidência demonstra que os sintomas não permitem distinguir entre patologia orgânica ou funcional e, por isso, devem ser incorporados outros passos na gestão destes doentes.[21]

A gestão dos doentes jovens sem sinais de alarme representa uma questão de debate e controvérsia, face ao elevado número de estratégias possíveis a adotar. As opções de primeira linha disponíveis consistem na realização precoce de Endoscopia Digestiva Alta (EDA), testagem da infeção por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) com recurso a métodos não invasivos e tratamento, caso positivo, ou terapêutica antissecretora empírica.[12,22] Nas duas últimas estratégias, a EDA deve ser considerada nos doentes com sintomas persistentes ou refratários à prova terapêutica.[20]

4.2. Terapêutica antissecretora empírica

Alguns autores defendem que a terapêutica empírica com antissecretores pode ser considerada 1ª linha nos jovens sem fatores de alarme caso a prevalência de infeção por *H. pylori* na população a ser testada seja inferior a 10%, já que abaixo deste valor a testagem pode resultar numa proporção significativa de falso-positivos.[31,37,38] O Consenso da *United European Gastroenterology* (UEG) com a *European Society for Neurogastroenterology and Motility* (ESNM) recomenda a testagem a todos os doentes com sintomas dispépticos, independentemente da prevalência populacional de *H. pylori*.[22] Já a *guideline* do ACG/CAG defende que a abordagem "*test and treat*" deve ser preferencial nestas situações, não só pela sua razão custo-eficácia, mas também pela dificuldade que o clínico pode enfrentar para determinar com rigor a prevalência local de *H. pylori.*[11]

O *H. pylor*i é considerado um agente carcinogénico do grupo I (definitivo) pela Organização Mundial de Saúde desde 1994.[39] Portugal é um país com elevada prevalência de infeção por este microrganismo, particularmente a região Norte, onde um estudo publicado em 2013 revelou uma prevalência de 84,2%.[40,41] Assim, dada a incidência elevada de infeção por este agente, associada ao risco acrescido de neoplasia gástrica e em conformidade com as *guidelines* mais recentes, a estratégia de *trial* terapêutico não parece ser a mais adequada ao nosso contexto.

4.3. Testar e tratar

A testagem não invasiva de infeção por *H. pylori* e consequente tratamento dos casos positivos representa uma estratégia aceite de modo universal pelas diferentes *guidelines* para o tratamento dos doentes jovens sem fatores de alarme.[3,7,12,42–44] De acordo com metanálise[45] de 2019, é a estratégia mais eficaz na gestão dos doentes com dispepsia, contudo, a realização de EDA *ab initio* apresentou um resultado de eficácia muito semelhante. Ainda assim, nos participantes alocados à estratégia de testar e tratar, a probabilidade de serem submetidos a estudo endoscópico subsequente é significativamente inferior, diminuindo o número de procedimentos invasivos e os custos associados.[45]

Em análises económicas realizadas com base em sistemas de saúde europeus, nomeadamente do Reino Unido e Espanha, a estratégia de testar e tratar é reportada como a mais custo-eficaz.[44,46] Existem outras vantagens consideráveis na erradicação do *H. pylori* numa fase precoce, como a diminuição do risco de cancro gástrico e Doença Ulcerosa Péptica (DUP) no futuro, que justificam por si só o tratamento da infeção.[3,12,46,47]

Relativamente aos métodos de pesquisa de *H. pylori*, o teste respiratório com ureia marcada com Carbono-13 ou Carbono-14 e a pesquisa de antigénio nas fezes são os métodos não invasivos de eleição. Entre estes, metanálise recente sugere maior precisão do teste respiratório.[47] Qualquer uma destas técnicas deve ser precedida de um período de suspensão de IBP de pelo menos duas semanas bem como ausência de exposição antibiótica nas últimas quatro semanas, que podem constituir um fator causal de falso-negativos.[42,43] Os testes serológicos, embora úteis no diagnóstico inicial de infeção, não permitem confirmação de erradicação uma vez que apenas refletem exposição antigénica, permanecendo positivos em doentes previamente infetados (tratados ou não tratados).[47]

4.4. Endoscopia Digestiva Alta

O valor do estudo endoscópico em indivíduos com dispepsia é controverso em várias situações clínicas. Estudos realizados com o objetivo de determinar a prevalência de patologia orgânica nestes doentes definiram o conceito de "achado clinicamente significativo" como a presença de qualquer um dos seguintes: esofagite erosiva, esófago de *Barrett*, DUP ou malignidade gastroesofágica.[48,49] Estes estudos revelaram que não é detetada patologia orgânica que justifique a sintomatologia numa grande percentagem de doentes (77,5 a 89,2%).[48,49] Quanto à prevalência de achados clinicamente significativos, foi detetada DUP em aproximadamente 4 a 8%, esófago de *Barrett* em cerca de 1% e neoplasia gastroesofágica em menos de 1% dos doentes submetidos a estudo endoscópico.[48,49] A prevalência de esofagite erosiva foi variável, entre 2,5 a 13,4%, atingindo valores superiores aquando da utilização de uma definição abrangente de dispepsia.[48,49]

A definição de DF de Roma IV implica a exclusão de patologia orgânica subjacente através de EDA com pesquisa de *H. pylori*, no entanto, a realização de EDA não é recomendada em todos os doentes com dispepsia, não só pela baixa taxa de doença orgânica, mas também porque a terapêutica a instituir na maioria das vezes em que é detetada (seja esofagite erosiva ou doença ulcerosa péptica) passa por erradicação de *H. pylori* e terapêutica antissecretora, habitualmente os primeiros passos na estratégia terapêutica da DF.[7,50,51]

O risco de malignidade encontra-se sobretudo relacionado com idade avançada, pelo que a recomendação de EDA nos doentes sem outros sinais de alarme depende da idade do doente. O limiar de idade a partir do qual se deve iniciar a investigação de sintomas dispépticos com recurso a EDA é altamente variável nas diferentes recomendações internacionais. As *guidelines* Coreanas de 2020 recomendam a sua realização a partir dos 40 anos, face à elevada incidência de neoplasia gástrica, inclusive em idades jovens.[43] No que diz respeito aos países Ocidentais, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) sugere a sua execução a partir dos 55 anos, enquanto a recomendação das *guidelines* americanas ACG/CAG tem como ponto de partida os 60 anos.[11,42] A recomendação do ACG/CAG é condicional, feita com base numa análise económica de custo-eficácia que demonstrou que nos Estados Unidos da América a EDA foi dominada por estratégias de gestão alternativas em todas as idades e que, utilizando o limite dos 55 anos de idade, a evidência de custo-benefício no recurso à EDA era *borderline.*[11,52] Em Portugal, segundo a norma da Direção-Geral da Saúde nº 036/2011 de 2011, a EDA deve ser realizada de imediato nos doentes com mais de 55 anos ou com sinais de alarme.[53]

O Consenso da UEG/ESNM e o V Consenso de *Maastricht* em infeção por *H. pylori* consideram obrigatória a realização de EDA aquando da presença de sinais de alarme, apesar do seu limitado valor preditivo para a presença de patologia orgânica.[22,24,25,37] O ACG/CAG não recomenda tal investigação nos doentes abaixo dos 60 anos de idade, sob a premissa de que o risco de neoplasia nestes casos é tão reduzido que se manteria negligenciável, mesmo com um potencial aumento representado pela presença de um sinal de alarme. Não obstante, esta sociedade afirma que o limite de idade deve ser reduzido nos doentes com risco superior de neoplasia gástrica, aqueles com história familiar positiva ou que tenham residido num país com elevada incidência de cancro gástrico.[11]

De acordo com os dados do *Globocan* 2020[54], organismo da Agência Internacional para a Pesquisa sobre Cancro, a neoplasia gástrica é a 6º mais incidente em Portugal, com cerca de 11 casos por cada 100 mil habitantes. Assim, segundo o *position statement* da *European Society of Gastrointestinal Endoscopy* (ESGE), Portugal enquadra-se nos países de risco intermédio para neoplasia gástrica, sendo que nesses países a ESGE sugere que se pode iniciar o rastreio para cancro gástrico aos 40 anos, com recurso a EDA.[55]

Assim, conclui-se que o patamar etário definido para iniciar a investigação de sintomas dispépticos de novo com EDA é também ele controverso.

A EDA é o exame de 1ª linha para o diagnóstico de patologia orgânica do trato gastrointestinal superior e, apesar de invasivo, trata-se de um procedimento extremamente seguro.[56] Embora o seu benefício seja definido de modo mais preciso nos doentes com dispepsia orgânica, uma EDA negativa, por si só, possui um efeito tranquilizador sobre os doentes com DF.[57] Recente revisão sistemática e metanálise mostrou que os doentes submetidos a EDA *ab initio* ficam globalmente mais satisfeitos com a abordagem diagnóstica, no entanto, estudos antigos parecem demonstrar que esse efeito é de curta duração.[45,58]

Apesar da literatura apenas sugerir a realização deste procedimento nos doentes com caraterísticas de risco, estudos recentes demonstram pouca aceitação das recomendações, com uma percentagem significativa de doentes de baixo risco a realizar EDA *ab initio*.[57,59]

4.5. Estudo complementar

O custo-benefício do estudo analítico complementar em doentes com dispepsia não está comprovado. A realização de hemograma completo deve ser considerada, visto que a presença de anemia é um sinal de alarme.[22,60]

Exames imagiológicos como ultrassonografia ou tomografia computorizada abdominal não devem ser efetuados rotineiramente, exceto caso exista dúvida de sintomatologia de etiologia biliopancreática, no entanto, a realização de ecografia abdominal para exclusão de patologia biliar não é recomendada pelo Consenso da UEG/ESNM.[22,61]

A realização de estudos de motilidade não é recomendada por rotina nos doentes com dispepsia segundo as *guidelines* mais recentes, estando apenas aconselhada nos doentes com queixas persistentes de náuseas e vómitos para exclusão de gastroparésia, já que estes poderão apresentar um atraso marcado no esvaziamento gástrico (EG), com potencial implicação terapêutica e prognóstica.[11,12,22,43,62,63] O baróstato gástrico é considerado o *gold standard* para a medição da acomodação gástrica (AG) que se encontra comprometida numa percentagem considerável de indivíduos com DF.[26,64,65] Esta técnica é invasiva, por vezes não tolerada pelos doentes e não é recomendada por rotina na avaliação dos doentes com sintomas dispépticos.[48,49]

Atualmente não estão disponíveis biomarcadores para a DF com utilidade na prática clínica. O Consenso da UEG/ESNM[22] não considera a eosinofilia duodenal um marcador de DF, defendendo que outras condições podem cursar com estes achados, contudo, a inflamação de baixo grau da mucosa duodenal tem vindo a ser cada vez mais reconhecida como parte da fisiopatologia da DF[66] e pode representar um marcador no futuro.[67]

5. DISPEPSIA ORGÂNICA

A DUP, DRGE (com ou sem esofagite erosiva), intolerância a fármacos, gastrite a *H. pylori* e neoplasia do trato gastrointestinal superior constituem as principais causas orgânicas a considerar perante sintomas dispépticos.[48,49,68] Um grande número de patologias pode ser causa desta sintomatologia, e etiologias menos comuns de dispepsia englobam patologia estrutural do trato gastrointestinal, bem como condições sistémicas.

Diagnósticos diferenciais de dispepsia incluem patologia pancreática (pancreatite crónica ou neoplasia), distúrbios de motilidade como a gastroparésia, doenças infiltrativas do estômago (doença de *Crohn*, sarcoidose, amiloidose, gastroenterite eosinofílica), parasitoses intestinais

(*Giardia lamblia, Strongyloides stercoralis),* SII, infeção gástrica por citomegalovírus, tuberculose ou sífilis, distúrbios metabólicos (hipercalcemia, toxicidade por metais pesados) e isquemia gástrica ou intestinal.[9,69–75] Dentro das condições sistémicas que podem cursar com sintomas dispépticos incluem-se a cardiopatia isquémica, diabetes *mellitus*, hiperparatiroidismo, insuficiência cardíaca, suprarrenal ou renal e patologia tiroideia.[74,75]

5.1. Doença Ulcerosa Péptica

A DUP é uma causa bem estabelecida de sintomas dispépticos, contudo, a prevalência desta patologia em indivíduos com dispepsia é inferior a 10%.[48,49] Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de úlceras pépticas são a infeção por *H. pylori* e o consumo de AINEs.[76]

5.2. Doença do Refluxo Gastroesofágico

A DRGE é definida pelo consenso de Montreal como uma "condição que surge quando o refluxo de conteúdo gástrico causa sintomas problemáticos e/ou complicações" e, apesar de se poder manifestar por sintomas dispépticos, o sintoma caraterístico desta patologia é a pirose.[77]

A prevalência de esofagite erosiva nos doentes com sintomas dispépticos varia consideravelmente em função da definição de dispepsia utilizada, chegando a atingir os 20% quando utilizada uma definição mais abrangente e apresentando valores inferiores, entre 2,5 e 6%, quando dispepsia foi definida segundo os Critérios de Roma, onde os doentes com pirose apenas são incluídos caso manifestem concomitantemente sintomas dispépticos.[48,49]

5.3. Neoplasia gástrica ou esofágica

A neoplasia gástrica ou esofágica representa uma causa pouco comum de dispepsia, sendo diagnosticados menos de 1% dos indivíduos com sintomas dispépticos.[48,49] Na avaliação dos indivíduos com dispepsia devem ser tidos em conta os fatores de risco para neoplasia gástrica que incluem a infeção por *H. pylori*, idade avançada, tabagismo, etilismo, história familiar, elevado consumo de sal e dieta pobre em frutas e vegetais, bem como para os diferentes subtipos de neoplasia esofágica, nomeadamente tabagismo, etilismo, refluxo gastroesofágico, obesidade, sexo masculino, entre outros.[78,79]

5.4. Fármacos

Os AINEs e em menor frequência os inibidores seletivos da ciclo-oxigenase 2 são conhecidos pelo seu elevado potencial de induzir dispepsia, mesmo na ausência de DUP.[80,81] Existem muitos outros

fármacos que podem apresentar dispepsia como efeito lateral, entre os quais a acarbose, bifosfonatos, bloqueadores dos canais de cálcio, colecalciferol, eritromicina, ferro, IBP, orlistat, sildenafil, sulfonilureias, suplementos de potássio, teofilina e tetraciclinas.[68] Os sintomas dispépticos podem surgir por dano direto da mucosa gástrica, alterações na função sensitivo-motora do trato GI, facilitação do refluxo gastroesofágico ou por mecanismos idiossincráticos.[68]

5.5. Gastrite a *Helicobacter pylori*

O *H. pylori* causa virtualmente gastrite crónica em todos os indivíduos colonizados, sendo a gastrite a *H. pylori* atualmente classificada como doença infeciosa.[37] Apesar da maioria dos portadores permanecerem assintomáticos, alguns podem apresentar sintomas dispépticos, estando demonstrado o benefício da erradicação no controlo sintomático de indivíduos com dispepsia.[82,83] O ganho sintomático pode demorar até 6 meses a ser atingido, que corresponde ao período de tempo que decorre até à resolução da gastrite.[84]

A melhoria sustentada ou resolução dos sintomas após 6 a 12 meses é o requisito necessário para se considerar a *gastrite a H. pylori* uma entidade distinta de DF e, assim sendo, causa orgânica de dispepsia.[84] Esta posição foi inicialmente proposta pelo Consenso de Kyoto sobre gastrite a *H. pylori* e posteriormente nos critérios de *Maastricht* e por Roma IV.[7,84]

5.6. Tratamento

O tratamento da dispepsia orgânica dependerá da causa subjacente à sintomatologia, ou seja, deve-se proceder à suspensão do fármaco responsável, caso possível, erradicação do *H. pylori*, caso se obtenha um teste positivo, e referenciação para acompanhamento por equipa multidisciplinar na eventualidade do diagnóstico de uma neoplasia. No caso da DUP e DRGE não erosiva, a primeira linha de tratamento consiste no IBP por um período entre 4 a 8 semanas, após o qual o doente deve reavaliado com vista à possibilidade de redução gradual do uso de IBP até ao abandono.[53] Na presença de DUP com episódios recorrentes ou DRGE com esofagite, sintomas persistentes, ou complicações como esófago de *Barrett*, será necessário o uso crónico de IBP.[53]

5.6.1. Erradicação do *H. pylori*

O tratamento de erradicação do *H. pylori* é recomendado pelas diferentes *guidelines* nos doentes com sintomas dispépticos com infeção confirmada por este agente.[11,22,37] O benefício sintomático desta terapêutica, embora baixo, é estatisticamente significativo, com um Número Necessário para Tratar (NNT) de 15.[85]

A escolha do regime terapêutico deve ter em conta antecedentes pessoais (incluindo tentativas anteriores de erradicação, exposição recente a antibióticos e alergias medicamentosas), disponibilidade e custo dos fármacos, bem como a resistência local a antibióticos.[37] De acordo com uma metanálise de 2018, em Portugal a resistência a claritromicina e metronidazol é de 42 e 25%, respetivamente, e a resistência dupla claritromicina + metronidazol é de 20% nos adultos.[86] Em regiões com elevada resistência à claritromicina (>15%) recomenda-se como regime de primeira linha a terapêutica quádrupla com ou sem bismuto. Assim, em Portugal este é o tratamento de primeira linha, com duração mínima de 10 dias.[37,86]

Terminado o tratamento, é necessário confirmar o sucesso da erradicação do H. pylori.[37] Na ausência de patologia estrutural, caso não se verifique uma remissão sustentada dos sintomas (no mínimo 6 meses) com a erradicação, estamos perante DF.[84]

6. DISPEPSIA FUNCIONAL

6.1. Definição

Segundo os Critérios de Roma IV, DF é definida na presença de um ou mais de quatro sintomas, designadamente enfartamento pós-prandial, saciedade precoce, dor epigástrica, ardor epigástrico e ausência de doença estrutural que é provável causa para os sintomas. Os sintomas dispépticos só deverão ser considerados no diagnóstico de DF quando o incómodo for tal que interfira com as atividades diárias. Os critérios devem ser preenchidos nos últimos 3 meses, com início dos sintomas pelo menos 6 meses antes do diagnóstico.[7]

Em 2006 o Consenso de Roma III propôs a subdivisão dos doentes em dois subgrupos: Síndrome de *Distress* Pós-prandial (SDP), caraterizado por enfartamento pós-prandial e saciedade precoce, e Síndrome de Dor Epigástrica (SDE), definido na presença de dor ou ardor epigástrico. Esta proposta partiu da convicção de que diferentes mecanismos fisiopatológicos estariam subjacentes ao padrão sintomático de cada subgrupo, o que poderia determinar diferentes estratégias terapêuticas.[3,87] Na prática clínica foi detetada uma grande sobreposição entre os dois subgrupos, tornando questionável a utilidade desta subdivisão.[88]

A divisão entre SDP e SDE foi reiterada nos Critérios de Roma IV de 2016, que sofreram algumas alterações com vista a diminuir a sobreposição dos subgrupos. Segundo estes critérios, a SDP deve incluir enfartamento pós-prandial e/ou saciedade precoce, com frequência mínima de 3 dias por semana, podendo coexistir dor ou ardor epigástricos que ocorram no período pós-prandial. A SDE

deve incluir dor epigástrica e/ou ardor epigástrico, com frequência mínima de 1 dia por semana. A dor epigástrica pode ser induzida ou aliviada após as refeições, ou até ocorrer em jejum.[7]

Outros critérios de suporte foram definidos: distensão epigástrica, eructação e náuseas podem estar presentes em ambos os subgrupos; pirose, apesar de não ser um sintoma dispéptico, pode existir frequentemente em qualquer um dos subgrupos; a presença de vómitos persistentes deve fazer considerar outras etiologias; a dor não pode cumprir critérios de cólica biliar.[7]

De facto, com a implementação do Consenso de Roma IV, cuja maior alteração foi o reconhecimento da dor e ardor epigástricos que ocorram exclusivamente no período pós-prandial como parte da SDP, ocorreu uma redução significativa da sobreposição entre os dois subgrupos. Utilizando os Critérios de Roma III, o grupo de sobreposição SDP e SDE correspondia a 61-67% dos doentes com DF, 25-31% dos doentes cumpriam critérios para SDP e 7-10% para SDE.[89–91] Com a atualização de Roma IV, verificou-se um decréscimo no grupo de sobreposição para 18-35%, acompanhado por um aumento paralelo no grupo de SDP, que passou a corresponder a 57-69% dos doentes com DF, com 7-18% cumprindo critérios para SDE.[14,89–91] Adicionalmente, é de notar que se verifica maior somatização e menor qualidade de vida nos doentes com sobreposição de SDP-SDE.[14]

6.2. Sobreposição com DRGE e SII

O consenso de Roma IV menciona ainda que sintomas adicionais do foro digestivo, nomeadamente de distúrbios funcionais como DRGE e SII, podem coexistir com qualquer das síndromes.[7]

A DF e DRGE são as perturbações do trato gastrointestinal superior mais prevalentes no mundo Ocidental.[8] Numa tentativa de minimizar a inclusão de doentes com DRGE, a definição de DF de Roma II excluía os doentes cujo sintoma predominante fosse pirose.[6] Contudo, nos dias de hoje, é sabido que a sobreposição de DRGE e SDP ou SDE é frequente e deve ser considerada na prática clínica.[3] Por isso, Roma IV considera que pirose pode coexistir frequentemente nos indivíduos com DF, e que a sua presença não deve levar à exclusão deste diagnóstico.[7]

De facto, uma metanálise recente relata que cerca de um terço dos doentes com DF apresenta concomitantemente sintomas de DRGE.[8] Estudos atribuem a elevada sobreposição entre estas patologias à existência de mecanismos fisiopatológicos partilhados, particularmente o atraso no EG e alteração da AG.[8,92] Evidência científica demonstra que a DF é frequentemente subestimada,

favorecendo o diagnóstico de DRGE.[93] Esta dificuldade diagnóstica é agravada pelo facto uma percentagem de doentes com DF responderem à terapia empírica com IBP, que é a 1ª linha na DRGE.[94]

A sobreposição de sintomas dispépticos e SII é também comummente observada. A prevalência de SII nos indivíduos com dispepsia é oito vezes superior à da população geral, segundo uma metanálise de 2010.[9] De acordo com um estudo recente, a probabilidade de existir SII concomitante é superior nos indivíduos com o subtipo SDP e os doentes com sobreposição DF-SII apresentam sintomas mais severos, bem como *scores* de depressão superiores, quando comparados com os doentes sem sobreposição.[95]

É necessário ter em conta que a severidade dos sintomas é superior nos doentes dispépticos com sobreposição com DRGE ou SII.[14] Existe uma associação direta entre o número de regiões com perturbações gastrointestinais funcionais e o aumento da somatização, diminuição da qualidade de vida e maior utilização dos serviços de saúde.[96,97]

6.3. Fisiopatologia

A complexidade e heterogeneidade dos sintomas de DF resultam da fisiopatologia multifatorial subjacente que, apesar de pesquisa extensiva, ainda não foi totalmente esclarecida.[67] O desenvolvimento de sintomas dispépticos resulta de uma relação complexa entre a região gastroduodenal e o cérebro, desencadeada por determinados fatores patogénicos.[60]

6.3.1. Dismotilidade gástrica

Ao longo dos anos a dismotilidade gástrica tem sido proposta como principal mecanismo fisiopatológico subjacente à DF, compreendendo não só alterações da AG, mas também atraso no EG.[22,60,98]

O reflexo de AG, mediado pelo nervo vago, aumenta a capacidade de armazenamento do estômago em resposta à ingestão de alimentos.[99,100] Este reflexo promove a redução do tónus e aumento da complacência muscular do fundo gástrico, permitindo um considerável acréscimo de volume sem que tal implique um incremento da pressão intragástrica.[99,100] Vários estudos reportaram um comprometimento da AG nos doentes com DF, com prevalência entre 15%-40%,[26,65,101,102] sem distinção entre os subgrupos definidos por Roma III.[65]

O comprometimento da AG resulta numa distribuição de volumes desproporcional, com diminuição do volume fúndico e aumento do volume antral, existindo relação entre o grau de distensão antral e a gravidade dos sintomas dispépticos.[36,103] Muito embora tenha sido demonstrada uma associação entre a alteração da AG e saciedade precoce por Tack *et al*.[26], outros estudos não suportam esta hipótese.[65,99]

Vários autores investigaram o EG e sua relação com o padrão e gravidade de sintomas nos doentes com DF.[20] Foi reportado um atraso no EG para sólidos e líquidos em cerca de 23%-40% dos doentes[62,104–107], sem associação preferencial a qualquer dos subgrupos definidos por Roma III, à semelhança da alteração na AG.[65] Em contraste, pequenos estudos[108,109] demostraram aceleração do EG, no entanto, apenas é considerado como mecanismo fisiopatológico o atraso do EG.[22]

A relação entre o atraso no EG e os sintomas dispépticos permanece uma questão controversa até aos dias de hoje, existindo evidência que sugere que a associação com os sintomas é fraca ou não existente.[63,110,111] Contudo, uma metanálise recente mostrou que quando medido de modo otimizado (através de teste respiratório ou cintigrafia avaliando o esvaziamento de uma refeição sólida, com monitorização durante um período mínimo de 3 horas), o EG apresenta de facto relação com a sintomatologia, especificamente com vómitos, dor abdominal e saciedade precoce.[63] A relação entre a melhoria dos sintomas e a aceleração do EG é variável, tendo sido reportada em metanálise de 2019 uma melhoria sintomática pronunciada com a sua aceleração. [112,113]

6.3.2. Hipersensibilidade gastroduodenal

A sensibilidade gastroduodenal para estímulos mecânicos e químicos está alterada na DF.[36] A par da dismotilidade gástrica, a hipersensibilidade visceral à distensão gástrica é considerada um dos principais mecanismos fisiopatológicos subjacentes à DF.[22,60] A sua prevalência é de aproximadamente 40%,[27,65,114] sem associação preferencial com os subgrupos definidos por Roma III. O mecanismo que leva à hipersensibilidade nestes doentes ainda não é totalmente conhecido, no entanto, a evidência sugere o envolvimento de mecanorrecetores sensíveis à tensão, bem como alterações ao nível do sistema nervoso central ou das vias viscerais aferentes.[75,115]

Nos indivíduos com DF a hipersensibilidade à distensão gástrica foi associada a uma prevalência superior de epigastralgia pós-prandial, eructação e perda ponderal, verificando-se uma correlação entre o grau de hipersensibilidade e a gravidade dos sintomas dispépticos.[27,116]

A evidência sugere ainda hipersensibilidade duodenal a lípidos ou ácido nestes doentes. A perceção da distensão gástrica é intensificada com a infusão duodenal de lípidos (e não glicose), despoletando náuseas, distensão e dor abdominal.[117] Tal ocorre através de um mecanismo que tem como pré-requisito a hidrólise dos lípidos com subsequente libertação de colecistoquinina.[117]

A perfusão de ácido no duodeno resultou em atraso do EG, comprometimento da AG e hipersensibilidade à distensão em indivíduos saudáveis, sugerindo um possível papel da exposição duodenal a ácido na DF.[118] De facto, alguns pacientes com DF apresentam um aumento da exposição duodenal a ácido, que se pensa ser fruto de diminuição da *clearance*, no entanto, a correlação entre a exposição a ácido e a gravidade dos sintomas dispépticos revelou-se inconsistente.[119–121]

6.3.3. Comprometimento da integridade da mucosa duodenal e inflamação de baixo grau

Nos últimos anos, no que concerne à fisiopatologia da DF, o foco da pesquisa científica tem vindo a mudar, passando do papel da infeção por *H. pylori* e perturbações ao nível do estômago, para o estudo do duodeno, que se tem revelado um elemento-chave em diversas doenças gastrointestinais.[36] A sua função consiste na regulação da passagem dos alimentos sob a forma de quimo desde o estômago até ao intestino delgado, onde ocorrerá a absorção dos nutrientes.[67] Ao entrar no duodeno, o quimo evoca mecanismos autócrinos e parácrinos da mucosa local envolvidos na defesa ao ácido e estimula um conjunto de ações relacionadas com a digestão luminal dos nutrientes, incluindo a secreção de bílis pela vesícula biliar, produção e libertação de secreções pancreáticas, inibição do EG e da secreção de ácido e aumento da motilidade duodenal.[67,122]

Nos indivíduos saudáveis, o conteúdo do lúmen duodenal é separado do sistema imunológico da mucosa pela barreira duodenal. No caso de existir disfunção da barreira duodenal, os *triggers* provenientes de conteúdo duodenal alterado e/ou disbiose podem levar a ativação imunológica local e sistémica, com perturbação da sinalização dos mecanismos de *feedback* duodeno-gástrico por alterações neuronais nos nervos aferentes.[123] A ativação de mecanismos de *feedback* duodeno-gástrico através de desencadeantes químicos ou mecânicos tem influência no EG, por via da ação de hormonas pancreáticas e hormonas gástricas orexigénicas.[67,124]

Estudos recentes têm revelado uma diminuição da integridade da mucosa duodenal nos doentes com DF. O estudo de Vanheel *et al*.[125] foi o primeiro a demonstrá-lo, e fê-lo a partir de uma abordagem "*ex vivo*" que revelou redução da resistência elétrica transepitelial, aumento da

permeabilidade paracelular e expressão alterada de várias proteínas de adesão celular nestes doentes relativamente aos controlos. Para além disso, este estudo encontrou correlação entre a expressão alterada de determinadas proteínas de adesão celular com o aumento da permeabilidade duodenal e a severidade da inflamação de baixo grau.[125] Estudos posteriores realizados "*in vivo*" confirmaram a presença de hiperpermeabilidade da mucosa duodenal, apoiando a hipótese que sugere o comprometimento da integridade da mucosa duodenal como mecanismo fisiopatológico subjacente à DF.[126–128]

Nos últimos anos, vários autores têm vindo a reportar a presença de contagens aumentadas de eosinófilos e mastócitos na mucosa duodenal dos doentes com DF, indicando a presença de inflamação de baixo grau.[125,129–131] Apesar de alguns estudos[129,130] demonstrarem uma associação entre a eosinofilia duodenal e os sintomas de SDP, segundo uma recente metanálise, este achado é observado em ambos os subgrupos de DF.[66] Mesmo na presença de números normais de eosinófilos, a sua ativação e desgranulação parece estar aumentada nestes doentes.[132,133]

Os doentes com DF apresentam ainda alterações estruturais e funcionais nos neurónios do plexo submucoso associadas ao infiltrado de células inflamatórias no duodeno, demonstrando-se a presença de contagens elevadas de eosinófilos e mastócitos em grande proximidade ao plexo submucoso.[131] Cirillo *et al.* avançaram com a hipótese de que no plexo submucoso os mediadores inflamatórios libertados pelos eosinófilos e mastócitos desencadeiam a libertação de fatores pelas células gliais, com efeito deletério no funcionamento neuronal.[131]

Apesar de evidência científica indicar uma associação entre a integridade da mucosa e atividade inflamatória, ainda está por esclarecer se o aumento da permeabilidade da mucosa é causa ou consequência da inflamação de baixo grau, ou se apenas se trata de um epifenómeno.[22,125,132] Wauters *et al*. consideram como hipótese mais atrativa para a produção de sintomas dispépticos a perda de integridade da mucosa duodenal como evento primário, conduzindo à ativação imunológica pela apresentação de antigénios, com uma resposta *T-helper* tipo 2 e subsequente produção de citocinas envolvidas no recrutamento e ativação de eosinófilos e mastócitos, desencadeando hipersensibilidade visceral e perturbações na motilidade gastrointestinal.[67]

Evidência adicional que suporta o papel preponderante da inflamação gastrointestinal na DF inclui a descoberta de um número elevado de linfócitos T *"gut-homing"* na circulação sanguínea, bem como um aumento na produção de citocinas, achados significativamente associados com a gravidade dos sintomas dispépticos e o atraso no EG.[134]

Em função de todos estes achados recentes, o paradigma da DF enquanto distúrbio funcional sem evidência de alterações estruturais identificáveis tem sido questionado.[125]

6.3.4. Disbiose

A microbiota intestinal é um elemento fundamental para a manutenção da homeostasia do hospedeiro, pelas suas funções de proteção e manutenção da integridade da mucosa, proteção contra certos agentes patogénicos, metabolismo e nutrição.[135]

Os dados sobre o microbioma associado à mucosa duodenal estão limitados a um pequeno número de estudos, cada um deles envolvendo um reduzido número de pacientes, no entanto, demonstram diferença significativa na microflora duodenal dos doentes com DF comparativamente a controlos saudáveis.[136,137] No estudo piloto, que envolveu 9 doentes, o aumento da carga bacteriana da mucosa duodenal correlacionou-se positivamente com a gravidade dos sintomas dispépticos associados a refeições e negativamente com a qualidade de vida.[136] Mais estudos serão necessários para substanciar estes resultados, no entanto há que ter em conta a dificuldade na obtenção de amostras para este efeito.

6.3.5. Eixo intestino-cérebro

O eixo intestino-cérebro representa uma rede de comunicação bidirecional entre o sistema nervoso central e o sistema nervoso entérico. Os mensageiros deste diálogo são mediadores neuronais, metabólicos, endócrinos e imunológicos, que respondem a diversos estímulos ambientais incluindo nutrientes e componentes da microbiota intestinal (eixo microbiota-intestino-cérebro).[138] Nos últimos anos esta comunicação bidirecional tem sido alvo de estudo na DF e, inclusivamente, as *guidelines* de Roma IV passaram a classificar os distúrbios funcionais gastrointestinais como distúrbios da interação entre o intestino e cérebro.[139]

Cerca de metade dos doentes com dispepsia não investigada identifica o stresse psicológico como fator desencadeante de sintomas.[140] De facto, a evidência indica que o stresse induz a produção de hormona libertadora de corticotropina pelos eosinófilos, com ativação subsequente dos mastócitos, culminando numa hiperpermeabilidade da barreira intestinal. [141,142]

A prevalência de ansiedade e depressão é superior em doentes com DF.[143–145] Estudos longitudinais suportam a existência de uma relação bidirecional entre o intestino e o cérebro, na qual a DF predispõe a um maior risco de ansiedade no *follow-up*, e vice-versa.[143,144,146,147] Estes achados

fornecem-nos uma oportunidade de prevenção, já que a patologia psiquiátrica é diagnosticada em média três anos antes do aparecimento de sintomas gastrointestinais.[146]

Uma revisão sistemática de estudos de neuroimagem funcional demostrou que a DF está associada a anomalias funcionais na modulação sensorial e da dor, da emoção e de regiões de processamento homeostático, sugerindo que a alteração no processamento central de sinais provenientes da região gastroduodenal pode ser de facto um mecanismo fisiopatológico relevante nesta patologia.[148] Adicionalmente, evidência recente sugere a presença de alterações nos sistemas serotoninérgico e endocanabinóide nestes doentes.[149,150]

6.3.6. Predisposição genética

Estudos familiares sugerem a contribuição de fatores genéticos na DF.[151,152] Esta patologia foi associada a diferentes polimorfismos da subunidade β3 da proteína G, contudo, resultados de metanálise foram inconsistentes.[153,154] A relevância de outras variantes genéticas é contraditória na literatura.[155] Assim, serão necessários estudos adicionais para determinar o papel da suscetibilidade genética na DF.

6.3.7. Exposição ambiental

A ocorrência de SII pós-infeciosa em alguns indivíduos está bem estabelecida, contudo, a gastroenterite aguda (GEA) pode também levar ao aparecimento de DF.[156,157] Segundo uma recente metanálise[156], a GEA confere um risco aumentado de DF subsequente (aproximadamente três vezes superior) e os agentes patogénicos associados a DF pós-infeciosa incluem *Norovirus*, *Giardia lamblia*, *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp. e *Eschericia coli O157*.

6.4. Tratamento

6.4.1. Medidas gerais

Embora a maioria dos pacientes identifique a ingestão de determinados alimentos como fator desencadeante de sintomas dispépticos, estão em falta estudos controlados que suportem o papel de intervenção dietética na DF.[158] Em todo o caso, ainda que a evidência a suportar esta estratégia seja limitada, é razoável aconselhar refeições pequenas, mas frequentes, assim como a diminuição do consumo de lípidos, alimentos contendo trigo, bebidas carbonatadas, café e lacticínios.[22,43]

6.4.2. Tratamento farmacológico

6.4.2.1. Inibidores da secreção ácida

A evidência sugere um papel da hipersensibilidade duodenal a ácido e diminuição da clearance de ácido na fisiopatologia da DF, sendo este o racional para o uso da terapia de supressão ácida.[118–121] Recentemente, um estudo de Wauters *et al.* demonstrou que a terapêutica com IBP reduz a contagem duodenal de eosinófilos e mastócitos, bem como a permeabilidade da mucosa duodenal, o que pode também explicar o efeito benéfico destes fármacos na DF.[159]

Os principais inibidores da secreção ácida são os IBP, tais como o omeprazol, lansoprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol, e os antagonistas dos recetores de histamina tipo 2 (ARH2) famotidina, cimetidina, ranitidina e nizitidina.

A mais recente metanálise da *Cochrane* confirmou que os IBP são estatisticamente mais eficazes comparativamente ao placebo na redução de sintomas dispépticos em indivíduos com DF, com um NNT de 11.[160] Tal foi confirmado em metanálise do ACG/CAG, e em ambos os estudos não foram encontradas diferenças entre o uso de diferentes doses ou tipos de IBP, sendo improvável que doses mais elevadas apresentem maior benefício.[11,160] Adicionalmente, a metanálise da *Cochrane* demonstrou uma ligeira superioridade dos IBP em comparação com procinéticos.[160]

Não existe evidência robusta acerca da eficácia dos ARH2 na DF. Ao longo dos anos têm vindo a ser publicados alguns ensaios clínicos randomizados (ECR) sobre esta temática, no entanto, a metodologia inconsistente nestes estudos não permitiu obter conclusões definitivas até à data.[161] Uma metanálise de 2 ECR incluindo 740 doentes com DF comparando diretamente a terapêutica com IBP *versus* ARH2 demonstrou eficácia equivalente entre os dois agentes, contudo, as *guidelines* do ACG/CAG consideram que os dados existentes não permitem concluir com certeza que os ARH2 não são inferiores aos IBP, o que seria de esperar atendendo ao maior poder antissecretor dos IBP.[11,160]

No que diz respeito a efeitos adversos (EA) destes fármacos, sabe-se que os IBP e os ARH2 podem causar cefaleias, dor abdominal, diarreia e náuseas.[160] Apesar de geralmente serem fármacos bem tolerados, estão descritos EA sérios associados ao uso prolongado de IBP, entre os quais infeção por *Clostridium difficile*, risco aumentado de fratura óssea e nefrite intersticial aguda.[162] Adicionalmente, o comum desenvolvimento de taquifilaxia limita o uso de ARH2.[163]

Assim, recomenda-se como tratamento de primeira linha na DF o uso de IBP em dose *standard*, uma vez por dia, durante 4 a 8 semanas.[11,22,42] Em doentes sem melhoria sintomática, a terapêutica deve ser descontinuada após 8 semanas.[11] Nos doentes com melhoria sintomática, a terapêutica com IBP deve ser descontinuada caso deixe de ter benefício e deve ser tentada a sua retirada a cada 6 a 12 meses, na tentativa de minimizar o risco da terapêutica com IBP a longo prazo.[11] Os ARH2 são recomendados pelas *guidelines* Coreanas e NICE, porém, as *guidelines* do ACG/CAG e UEG/ESNM apenas recomendam a terapêutica antissecretora com IBP na DF.[11,22,42,43]

6.4.2.2. Procinéticos

A lógica para o uso de procinéticos no tratamento da DF reside no papel potencial da dismotilidade gástrica (incluindo alterações na AG e atraso no EG) enquanto mecanismo fisiopatológico, anteriormente explorado. Pensa-se que a dismotilidade gástrica ocorre principalmente na SDP, no entanto, um estudo recente demonstrou prevalência semelhante de anomalias motoras nos 2 subgrupos.[65]

Em 2019, uma metanálise de 29 estudos demonstrou que os procinéticos possuem um efeito estatisticamente significativo na redução de sintomas dispépticos, independentemente do subgrupo de DF, com um NNT de 7.[164] No entanto, estes dados devem ser interpretados cuidadosamente, já que foi observada uma heterogeneidade significativa entre os estudos e o gráfico de funil foi assimétrico, sugerindo a existência de um viés de publicação.[164] Além disso, 12 estudos envolveram a cisaprida, removida do mercado pela seu risco aumentado de EA cardíacos. Quando este fármaco foi excluído da meta-análise, o NNT subiu para 12.[164]

A domperidona e a metoclopramida são procinéticos amplamente usados em Portugal, no entanto, o seu uso na DF está limitado, não só pela falta de estudos a avaliar a sua eficácia, mas também pelos EA de ambos os fármacos.[11,164] A domperidona está associada a um prolongamento do intervalo QT que pode predispor a arritmias ou mesmo morte súbita, enquanto a metoclopramida, que atravessa a barreira hematoencefálica, pode provocar efeitos extrapiramidais incluindo discinésia tardia potencialmente irreversível.[165]

A itoprida e acotiamida são procinéticos com diferentes mecanismos de ação que possuem a vantagem de não apresentar os EA descritos anteriormente. Ambos se revelaram eficazes na melhoria de sintomas dispépticos segundo diferentes metanálises.[164,166] A acotiamida parece

apresentar benefício principalmente na melhoria da saciedade precoce e enfartamento pós-prandial, sintomas de SDP, contudo de momento ainda não está disponível na Europa.[43]

No que diz respeito às recomendações internacionais, as *guidelines* de Coreia propõem os procinéticos como tratamento de primeira linha na SDP, enquanto o ACG/CAG sugere a sua utilização apenas como terceira linha na DF, caso os IBP e antidepressivos tricíclicos não sejam eficazes.[11,43]

6.4.2.3. Neuromoduladores

Atendendo ao envolvimento do eixo intestino-cérebro, ao anormal processamento central da dor e à elevada frequência de comorbilidade psiquiátrica na DF, os neuromoduladores, tais como antidepressivos e ansiolíticos têm vindo a ser usados no tratamento de sintomas refratários. A eficácia dos neuromoduladores foi confirmada em metanálise de 13 estudos, com um NNT de 6, contudo, o benefício está limitado aos antidepressivos tricíclicos e aos antipsicóticos.[167]

6.4.2.3.1. Antidepressivos

Os antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina e imapramina, têm múltiplos efeitos a nível dos neurotransmissores, atuando na inibição da recaptação de serotonina e noradrenalina, bem como nos recetores pré-sinápticos anti-muscarínicos e anti-histaminérgicos.[168] Uma metanálise de 71 estudos demonstrou que estes dois fármacos são significativamente superiores ao placebo em doentes com DF, especialmente eficazes naqueles com SDE ou sobreposição SDP e SDE.[166] Devido ao seu mecanismo de ação envolvendo múltiplos sistemas de neurotransmissores, os antidepressivos tricíclicos são mais propensos a EA entre os quais sonolência, xerostomia, obstipação e palpitações.[169]

Assim, com base nesta evidência, as *guidelines* do ACG/CAG recomendam o tratamento com antidepressivos tricíclicos nos doentes com DF que não obtiveram resposta à terapêutica com IBP.

A mirtazapina, antidepressivo tetracíclico, foi avaliada num ECR em 34 doentes com DF e perda ponderal tendo proporcionado uma melhoria significativa do peso, saciedade precoce e qualidade de vida dos doentes com DF, comparativamente ao placebo. O efeito a nível do peso deve ser tido em conta e pode ser um EA desejável na prática clínica.[170]

Outros antidepressivos como os inibidores seletivos da recaptação da serotonina e inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina não parecem apresentar vantagem sobre o placebo segundo metanálise.[167]

6.4.2.3.2. Azapironas

A buspirona e a tandospirona são fármacos da classe das azapironas, agonistas parciais dos recetores 5-HT_{1A} com ação ansiolítica. Foi avaliada a sua eficácia na DF devido ao seu efeito de relaxamento do fundo gástrico e consequente aumento da AG.[171] Num ECR de 2012 a buspirona reduziu significativamente a gravidade dos sintomas dispépticos em geral, comparativamente ao placebo.[172] A tandospirona demonstrou uma melhoria da dor e desconforto abdominal num ECR que incluiu 144 pacientes.[173] Estes resultados não foram confirmados em metanálise de 2017, no entanto, é de ressalvar que foram incluídos apenas 3 estudos.[167] Assim, estudos subsequentes serão necessários para substanciar estes resultados.

6.4.2.4. Novos alvos terapêuticos: resposta imune e disbiose

À luz dos novos desenvolvimentos no conhecimento da fisiopatologia da DF, têm sido propostos novos alvos terapêuticos.

A inflamação de baixo grau da mucosa duodenal tem vindo a ser cada vez mais reconhecida na DF. O IBP, tratamento de primeira linha na DF com efeito de supressão ácida, demonstrou simultaneamente uma redução da contagem duodenal de eosinófilos e mastócitos, o que pode contribuir para a eficácia destes fármacos.[159] A infiltração de mastócitos e histamina foi identificada na DF e, com base neste mecanismo, foi recentemente reportado um efeito benéfico com os antagonistas dos recetores de histamina H1 e H2 hidroxizina e ranitidina.[174] Esta é uma terapêutica promissora, representando um alvo para ECR futuros.

O tratamento com o montelucaste, antagonista dos recetores de leucotrienos-1, foi estudado na população pediátrica com sintomas dispépticos e eosinofilia duodenal, tendo demonstrado melhoria sintomática estatisticamente significativa comparativamente ao placebo.[175] São necessários estudos adicionais em adultos para avaliar a eficácia deste fármaco.

A evidência recente sugere que alterações da microbiota intestinal podem estar implicadas na patogénese da DF.[136] A rifaximina, um antibiótico com má absorção oral e bom perfil de segurança, é eficaz na SII, acreditando-se que a sua eficácia se relaciona com a alteração da composição da

microbiota intestinal.[176] A eficácia deste fármaco na DF foi avaliada num ECR que envolveu 86 pacientes, revelando superioridade em relação ao placebo na melhoria de sintomas dispépticos globalmente, enfartamento pós-prandial e eructação.[177] A utilização de agentes probióticos com vista à modulação da disbiose intestinal ainda é recente. Uma metanálise de 2020 demonstrou melhoria modesta dos sintomas de DF com o uso de probióticos comparativamente ao placebo, embora não tenha sido possível identificar qual a espécie que apresenta maior benefício.[178] São necessários ECR adicionais para substanciar estes resultados.

6.4.3. Tratamento não farmacológico

Atendendo à importância do eixo intestino-cérebro na patogénese da DF, a psicoterapia pode ser considerada na sua abordagem terapêutica. Em 2017, a *guideline* do ACG/CAG identificou 12 ECR sobre a psicoterapia na DF, todos demonstrando melhoria sintomática significativa comparativamente ao controlo, embora com muito baixa qualidade de evidência devido à grande heterogeneidade e elevado risco de viés.[11] Assim, muito embora sejam necessários mais estudos para determinar o papel exato da psicoterapia na DF, esta abordagem está recomendada nos doentes com sintomas refratários à terapêutica farmacológica, especialmente se a clínica estiver associada a fatores psicológicos.[11,43]

7. DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A dispepsia é extremamente comum na população e, ainda que não altere a sobrevida dos doentes, possui um impacto substancial na sua qualidade de vida, bem como um importante impacto económico. A definição de dispepsia tem sofrido mudanças ao longo dos anos. Atualmente, engloba um conjunto de sintomas com origem no trato gastroduodenal, incluindo dor epigástrica, ardor epigástrico, enfartamento pós-prandial e saciedade precoce. Os sintomas dispépticos podem resultar de diversas patologias do trato gastrointestinal superior, sendo as mais comuns a DUP, DRGE, infeção por *H. pylori*, neoplasia gastroesofágica ou até da toma de determinados fármacos. Caso ocorra melhoria ou remissão dos sintomas após tratamento da patologia subjacente, estamos perante dispepsia orgânica. Não obstante, em aproximadamente 80% da população com dispepsia não investigada não existe doença estrutural ou explicação identificável na avaliação da clínica, sendo estes doentes classificados com DF. Assim, facilmente se compreende que a DF é uma condição altamente prevalente, afetando cerca de 10% da população mundial.

A abordagem diagnóstica da dispepsia não investigada deve sempre partir de uma avaliação clínica com anamnese e exame objetivo completos. O passo seguinte a adotar é motivo de discórdia entre

diversos autores, existindo três principais modos de atuação: terapêutica antissecretora empírica; testagem de infeção por *H. pylori* e tratamento nos casos positivos; EDA *ab initio*.

Nos doentes jovens sem fatores de alarme pode-se recorrer à terapêutica antissecretora empírica como primeira linha, principalmente se a prevalência de infeção por *H. pylori* na população a ser testada for inferior a 10%. A estratégia de testagem não invasiva de infeção por *H. pylori* e consequente tratamento dos casos positivos é a mais custo-eficaz, sendo aceite de modo universal pelos diferentes autores. Na ausência de outros sinais de alarme, a recomendação de EDA para avaliação dos sintomas dispépticos é feita em função da idade do doente, já que o risco de malignidade se encontra sobretudo relacionado com o avanço da idade, contudo, o patamar etário a ser aplicado é controverso. A EDA é recomendada a partir dos 40 anos em países com risco elevado e intermédio para neoplasia gástrica, no entanto, outros autores defendem que só deve ser realizada a partir dos 60 anos, atendendo ao baixo risco de neoplasia nos doentes com dispepsia. A presença de um sinal de alarme pode não ser justificação suficiente para realizar EDA, devido ao baixo valor preditivo de patologia orgânica subjacente. Em todo o caso, deve ser tido em conta que os doentes submetidos a EDA *ab initio* parecem ficar globalmente mais satisfeitos com a abordagem diagnóstica, ainda que esse efeito seja de curta duração. Por fim, a EDA deve ser considerada em doentes com sintomas persistentes ou refratários à prova terapêutica.

A DF pode ser dividida em dois grandes subgrupos, SDP e SDE. Estima-se que a SDP é mais comum do que a SDE, existindo ainda uma percentagem de doentes com sobreposição entre subgrupos. O principal objetivo na subdivisão da DF é possibilitar a avaliação da fisiopatologia subjacente a cada subgrupo com vista a fornecer um tratamento dirigido, contudo, existe pouca evidência que demonstre que os dois subgrupos realmente se associam a diferentes mecanismos fisiopatológicos ou diferentes respostas à terapêutica.

O manejo clínico dos doentes com DF é desafiante, refletindo a fisiopatologia multifatorial subjacente, ainda por esclarecer na totalidade. A dismotilidade gástrica, hipersensibilidade visceral à distensão gástrica e hipersensibilidade duodenal a ácido têm sido reconhecidos durante anos como mecanismos patogénicos na DF. Ainda assim, devido à eficácia limitada dos fármacos dirigidos a estes alvos, o foco da pesquisa científica tem vindo a mudar. O paradigma da DF enquanto distúrbio funcional sem evidência de patologia estrutural tem sido questionado, com a descoberta de alterações duodenais nestes doentes, especificamente hiperpermeabilidade da mucosa, inflamação de baixo grau e disbiose. Além disso, pensa-se também que existe uma alteração no processamento central de sinais provenientes da região gastroduodenal.

A terapêutica antissecretora com IBP mantém-se a primeira linha no tratamento da DF em doentes com pesquisa de *H. pylori* negativa ou que permaneçam sintomáticos 6 meses após a sua erradicação. Os IBP são habitualmente bem tolerados, no entanto, o seu uso prolongado associa-se a EA sérios que devem ser considerados. Caso a terapêutica antissecretora não seja eficaz, existem dois grupos de fármacos a considerar dependendo do predomínio de sintomas do doente. Ora os antidepressivos tricíclicos (predomínio de dor), ora os procinéticos (predomínio de saciedade precoce/enfartamento pós-prandial). Ainda assim, é necessário ter em conta que ambas as classes de fármacos estão associadas a EA que podem limitar o seu uso. O papel da psicoterapia e intervenções dietéticas na DF permanece por esclarecer.

Novas opções terapêuticas poderão emergir, incluindo fármacos anti-inflamatórios como o montelucaste, a associação de antagonistas dos recetores de histamina H1 e H2, a rifamixina e o uso de probióticos. Estas terapêuticas apresentam resultados encorajadores, no entanto, mais ECR serão necessários para substanciar estes resultados e determinar a sua aplicação na prática clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Holtmann G, Stanghellini V, Talley NJ. Nomenclature of dyspepsia, dyspepsia subgroups and functional dyspepsia: Clarifying the concepts. *Baillière's Clinical Gastroenterology*. 1998;12(3):417-433.
2. Madisch A, Miehlke S, Labenz J. Management of functional dyspepsia: Unsolved problems and new perspectives. *World J Gastroenterol*. 2005;11(42).
3. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1466-1479.
4. Colin-Jones DG, Bloom B, Bodemar G, Crean G, Freston J, Gugler R. Management of dyspepsia: report of a working party. *Lancet*. 1988;1(8585).
5. Agreus L. Natural history of dyspepsia. *Gut*. 2002;50(Supplement 4).
6. Geeraerts B, Tack J. Functional dyspepsia: Past, present, and future. *Journal of Gastroenterology*. 2008;43(4):251-255.
7. Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL, et al. Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6).
8. Geeraerts A, van Houtte B, Clevers E, et al. Gastroesophageal Reflux Disease—Functional Dyspepsia Overlap: Do Birds of a Feather Flock Together? *American Journal of Gastroenterology*. 2020;115(8):1167-1182.
9. Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. Systematic Review and Meta-analysis of the Prevalence of Irritable Bowel Syndrome in Individuals With Dyspepsia. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2010;8(5):401-409.
10. Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MAL, et al. Development and Validation of the Rome IV Diagnostic Questionnaire for Adults. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1481-1491.
11. Moayyedi PM, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *American Journal of Gastroenterology*. 2017;112(7):988-1013.
12. Jones RH. Approaches to uninvestigated dyspepsia. *Gut*. 2002;50
13. Ford AC, Marwaha A, Sood R, Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut*. 2015;64(7).
14. Aziz I, Palsson OS, Törnblom H, Sperber AD, Whitehead WE, Simrén M. Epidemiology, clinical characteristics, and associations for symptom-based Rome IV functional dyspepsia in adults in the USA, Canada, and the UK: a cross-sectional population-based study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2018;3(4):252-262.
15. Aro P, Talley NJ, Agréus L, et al. Functional dyspepsia impairs quality of life in the adult population. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2011;33(11).
16. Ford AC, Forman D, Bailey AG, Axon ATR, Moayyedi P. Effect of Dyspepsia on Survival: A Longitudinal 10-Year Follow-Up Study. *American Journal of Gastroenterology*. 2012;107(6).
17. Hantoro IF, Syam AF, Mudjaddid E, Setiati S, Abdullah M. Factors associated with health-related quality of life in patients with functional dyspepsia. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2018;16(1).
18. Lacy BE, Weiser KT, Kennedy AT, Crowell MD, Talley NJ. Functional dyspepsia: the economic impact to patients. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2013;38(2).
19. Brook RA, Kleinman NL, Choung RS, Melkonian AK, Smeeding JE, Talley NJ. Functional Dyspepsia Impacts Absenteeism and Direct and Indirect Costs. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2010;8(6).
20. Feldman M, S. Friedman L, J. Brandt L. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Treatment*. Vol 1. 11th ed. Elsevier; 2020.
21. Moayyedi P, Talley NJ, Fennerty MB, Vakil N. Can the Clinical History Distinguish Between Organic and Functional Dyspepsia? *JAMA*. 2006;295(13):1566.

22. Wauters L, Dickman R, Drug V, 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):307-331.
23. 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):523-530.
24. Vakil N, Moayyedi P, Fennerty MB, Talley NJ. Limited Value of Alarm Features in the Diagnosis of Upper Gastrointestinal Malignancy: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2006;131(2):390-401.
25. Rasmussen S, Haastrup PF, Balasubramaniam K, Christensen RD, Søndergaard J, Jarbøl DE. Predictive values of upper gastrointestinal cancer alarm symptoms in the general population: a nationwide cohort study. *BMC Cancer*. 2018;18(1):440.
26. Tack J, Piessevaux H, Coulie B, Caenepeel P, Janssens J. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 1998;115(6):1346-1352.
27. Tack J, Caenepeel P, Fischler B, Piessevaux H, Janssens J. Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2001;121(3):526-535.
28. Jones MP, Talley NJ, Coulie B, Dubois D, Tack J. Clustering of weight loss with symptoms of functional dyspepsia: A population-based study. *Gastroenterology*. 2003;124(4):A390.
29. Jones MP, Talley NJ, Eslick GD, Dubois D, Tack J. Community Subgroups in Dyspepsia and Their Association With Weight Loss. *The American Journal of Gastroenterology*. 2008;103(8):2051-2060.
30. Tack J, Jones MP, Karamanolis G, Coulie B, Dubois D. Symptom pattern and pathophysiological correlates of weight loss in tertiary-referred functional dyspepsia. *Neurogastroenterology & Motility*. Published online January 2010.
31. Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American Gastroenterological Association Technical Review on the Evaluation of Dyspepsia. *Gastroenterology*. 2005;129(5):1756-1780.
32. Pamuk ÖN, Umit H, Harmandar O. Increased Frequency of Gastrointestinal Symptoms in Patients with Fibromyalgia and Associated Factors: A Comparative Study. *The Journal of Rheumatology*. 2009;36(8):1720-1724.
33. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Bazzoli F, Ford AC. Prevalence of Dyspepsia in Individuals With Gastroesophageal Reflux–Type Symptoms in the Community: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018;16(1):39-48.e1.
34. Sayuk GS, Elwing JE, Lustman PJ, Clouse RE. High Somatic Symptom Burdens and Functional Gastrointestinal Disorders. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007;5(5):556-562.
35. Talley NJ, Ford AC. Functional Dyspepsia. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(19):1853-1863.
36. Enck P, Azpiroz F, Boeckxstaens G, et al. Functional dyspepsia. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3(1):17081.
37. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30.
38. Moayyedi P, Axon ATR. The Usefulness of The Likelihood Ratio in The Diagnosis of Dyspepsia and Gastroesophageal Reflux Disease. *American Journal of Gastroenterology*. 1999;94(11):3122-3125.
39. International Agency for Research on Cancer. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 1994;61:1-241.
40. Morais S, Ferro A, Bastos A, Castro C, Lunet N, Peleteiro B. Trends in gastric cancer mortality and in the prevalence of Helicobacter pylori infection in Portugal. *European Journal of Cancer Prevention*. 2016;25(4):275-281.

41. Bastos J, Peleteiro B, Barros R, et al. Sociodemographic Determinants of Prevalence and Incidence of Helicobacter pylori Infection in Portuguese Adults. *Helicobacter*. 2013;18(6):413-422.
42. National Institute for Health and Care Excellence. *Gastro-Oesophageal Reflux Disease and Dyspepsia in Adults: Investigation and Management*.; 2015.
43. Oh JH, Kwon JG, Jung HK, et al. Clinical Practice Guidelines for Functional Dyspepsia in Korea. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2020;26(1):29-50.
44. Beresniak A, Malfertheiner P, Franceschi F, Liebaert F, Salhi H, Gisbert JP. Helicobacter pylori "Test-and-Treat" strategy with urea breath test: A cost-effective strategy for the management of dyspepsia and the prevention of ulcer and gastric cancer in Spain—Results of the Hp-Breath initiative. *Helicobacter*. 2020;25(4).
45. Eusebi LH, Black CJ, Howden CW, Ford AC. Effectiveness of management strategies for uninvestigated dyspepsia: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. Published online December 11, 2019:l6483.
46. Pritchard DM, Bornschein J, Beales I, Beresniak A, Salhi H, Malfertheiner P. Cost-effectiveness modelling of use of urea breath test for the management of Helicobacter pylori-related dyspepsia and peptic ulcer in the UK. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021;8(1).
47. Best LM, Takwoingi Y, Siddique S, et al. Non-invasive diagnostic tests for Helicobacter pylori infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:CD012080.
48. Abdeljawad K, Wehbeh A, Qayed E. Low Prevalence of Clinically Significant Endoscopic Findings in Outpatients with Dyspepsia. *Gastroenterology Research and Practice*. 2017;2017:1-7.
49. 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. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2010;8(10):830-837.e2.
50. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *The Lancet*. 2017;390(10094):613-624.
51. Hunt R, Armstrong D, Katelaris P, et al. Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2017;51(6):467-478.
52. Barton PM, Moayyedi P, Talley NJ, Vakil NB, Delaney BC. A Second-Order Simulation Model of the Cost-Effectiveness of Managing Dyspepsia in the United States. *Medical Decision Making*. 2008;28(1):44-55.
53. Direção Geral de Saúde [DGS]. *Supressão Ácida: Utilização Dos Inibidores Da Bomba de Protões e Das Suas Alternativas Terapêuticas*.; 2011.
54. International Agency for Research on Cancer. https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/7-Stomach-fact-sheet.pdf. Cancer fact sheets: Stomach Cancer.
55. Săftoiu A, Hassan C, Areia M, et al. Role of gastrointestinal endoscopy in the screening of digestive tract cancers in Europe: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy*. 2020;52(04):293-304.
56. Levy I, Gralnek IM. Complications of diagnostic colonoscopy, upper endoscopy, and enteroscopy. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2016;30(5):705-718.
57. Lin L, Khaing MM, Ea V, et al. Low-value care and endoscopy in dyspepsia: A retrospective observational study from a metropolitan Australian hospital. *Future Healthcare Journal*. 2020;7(Suppl 1):s49-s49.
58. Lucock MP, Morley S, White C, Peake MD. Responses of consecutive patients to reassurance after gastroscopy: results of self administered questionnaire survey. *BMJ*. 1997;315(7108):572-575.
59. Halasz JB, Burak KW, Dowling SK, et al. Do Low-Risk Patients With Dyspepsia Need a Gastroscopy? Use of Gastroscopy for Otherwise Healthy Patients With Dyspepsia. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2022;5(1):32-38.
60. Ford AC, Mahadeva S, Carbone MF, Lacy BE, Talley NJ. Functional dyspepsia. *The Lancet*. 2020;396(10263):1689-1702.

61. Heikkinen M, Räsänen H, Färkkilä M. Clinical value of ultrasound in the evaluation of dyspepsia in primary health care. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2005;40(8):980-984.
62. Sarnelli G, Caenepeel P, Geypens B, Janssens J, Tack J. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. *The American Journal of Gastroenterology*. 2003;98(4):783-788.
63. Vijayvargiya P, Jameie-Oskooei S, Camilleri M, Chedid V, Erwin PJ, Murad MH. Association between delayed gastric emptying and upper gastrointestinal symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2019;68(5):804-813.
64. Febo-Rodriguez L, Chumpitazi BP, Sher AC, Shulman RJ. Gastric accommodation: Physiology, diagnostic modalities, clinical relevance, and therapies. *Neurogastroenterology & Motility*. 2021;33(12).
65. Vanheel H, Carbone F, Valvekens L, et al. Pathophysiological Abnormalities in Functional Dyspepsia Subgroups According to the Rome III Criteria. *American Journal of Gastroenterology*. 2017;112(1):132-140.
66. Du L, Chen B, Kim JJ, Chen X, Dai N. Micro-inflammation in functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterology & Motility*. 2018;30(4):e13304.
67. Wauters L, Talley NJ, Walker MM, Tack J, Vanuytsel T. Novel concepts in the pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gut*. 2020;69(3):591-600.
68. Bytzer P. Dyspepsia as an adverse effect of drugs. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2010;24(2):109-120.
69. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L. Clinical Guideline: Management of Gastroparesis. *American Journal of Gastroenterology*. 2013;108(1):18-37.
70. Yen T, Chen FW, Witteles RM, Liedtke M, Nguyen LA. Clinical implications of gastrointestinal symptoms in systemic amyloidosis. *Neurogastroenterology & Motility*. 2018;30(4):e13229.
71. Brito-Zerón P, Bari K, Baughman RP, Ramos-Casals M. Sarcoidosis Involving the Gastrointestinal Tract: Diagnostic and Therapeutic Management. *American Journal of Gastroenterology*. 2019;114(8):1238-1247.
72. Kalantar SJ, Marks R, Lambert JR, Badov D, Talley NJ. Dyspepsia due to eosinophilic gastroenteritis. *Digestive Diseases and Sciences*. 1997;42(11):2327-2332.
73. Grazioli B. Giardia lamblia infection in patients with irritable bowel syndrome and dyspepsia: A prospective study. *World Journal of Gastroenterology*. 2006;12(12):1941.
74. Richter JE. Dyspepsia: Organic Causes and Differential Characteristics from Functional Dyspepsia. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1991;26(sup182):11-16.
75. Oustamanolakis P, Tack J. Dyspepsia. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2012;46(3):175-190.
76. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *The Lancet*. 2017;390(10094):613-624.
77. Vakil N, van Zanten S v., Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus. *The American Journal of Gastroenterology*. 2006;101(8):1900-1920.
78. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *The Lancet*. 2020;396(10251):635-648.
79. Lagergren J, Smyth E, Cunningham D, Lagergren P. Oesophageal cancer. *The Lancet*. 2017;390(10110):2383-2396.
80. Straus WL, Ofman JJ, MacLean C, et al. Do NSAIDs cause dyspepsia? a meta-analysis evaluating alternative dyspepsia definitions. *The American Journal of Gastroenterology*. 2002;97(8):1951-1958.
81. Spiegel BMR, Farid M, Dulai GS, Gralnek IM, Kanwal F. Comparing Rates of Dyspepsia with Coxibs vs NSAID+PPI: A Meta-Analysis. *The American Journal of Medicine*. 2006;119(5):448.e27-448.e36.
82. Mazzoleni LE. Helicobacter pylori Eradication in Functional Dyspepsia. *Archives of Internal Medicine*. 2011;171(21):1929.

83. Moayyedi P, Soo S, Deeks JJ, et al. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online February 16, 2011.
84. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353-1367.
85. Kang SJ, Park B, Shin CM. Helicobacter pylori Eradication Therapy for Functional Dyspepsia: A Meta-Analysis by Region and H. pylori Prevalence. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(9):1324.
86. Lopo I, Libânio D, Pita I, Dinis-Ribeiro M, Pimentel-Nunes P. Helicobacter pylori antibiotic resistance in Portugal: Systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2018;23(4):e12493.
87. Fang YJ, Liou JM, Chen CC, et al. Distinct aetiopathogenesis in subgroups of functional dyspepsia according to the Rome III criteria. *Gut*. 2015;64(10):1517-1528.
88. Vakil N, Halling K, Ohlsson L, Wernersson B. Symptom Overlap Between Postprandial Distress and Epigastric Pain Syndromes of the Rome III Dyspepsia Classification. *American Journal of Gastroenterology*. 2013;108(5).
89. van den Houte K, Carbone F, Goelen N, et al. Effects of Rome IV Definitions of Functional Dyspepsia Subgroups in Secondary Care. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021;19(8):1620-1626.
90. Carbone F, Vanuytsel T, Tack J. Analysis of Postprandial Symptom Patterns in Subgroups of Patients With Rome III or Rome IV Functional Dyspepsia. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020;18(4):838-846.e3.
91. Carbone F, Vandenberghe A, Holvoet L, Vanuytsel T, Tack JF. The Impact of Rome IV Criteria on Functional Dyspepsia Subgroups in Secondary Care. *Gastroenterology*. 2017;152(5):S304.
92. Pauwels A, Altan E, Tack J. The gastric accommodation response to meal intake determines the occurrence of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux events in patients with gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterology & Motility*. 2014;26(4):581-588.
93. Pleyer C, Bittner H, Locke GR, et al. Overdiagnosis of gastro-esophageal reflux disease and underdiagnosis of functional dyspepsia in a USA community. *Neurogastroenterology & Motility*. 2014;26(8):1163-1171.
94. Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Hassan A, Bercik P, Moayyedi P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online November 21, 2017.
95. Choi YJ, Kim N, Yoon H, et al. Overlap between irritable bowel syndrome and functional dyspepsia including subtype analyses. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2017;32(9):1553-1561.
96. 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. *American Journal of Gastroenterology*. 2018;113(1):86-96.
97. Kaji M, Fujiwara Y, Shiba M, et al. Prevalence of overlaps between GERD, FD and IBS and impact on health-related quality of life. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2010;25(6):1151-1156.
98. Min YW. The Implication of Gastric Dysmotility in the Pathophysiology of Functional Dyspepsia. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2017;23(3):323-324.
99. Kindt S, Tack J. Impaired gastric accommodation and its role in dyspepsia. *Gut*. 2006;55(12):1685-1691.
100. Janssen P, Verschueren S, Giao Ly H, Vos R, van Oudenhove L, Tack J. Intragastric pressure during food intake: a physiological and minimally invasive method to assess gastric accommodation. *Neurogastroenterology & Motility*. 2011;23(4):316-e154.

101. Asano H, Tomita T, Nakamura K, et al. Prevalence of Gastric Motility Disorders in Patients with Functional Dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23(3):392-399.
102. Tack J. Assessment of meal induced gastric accommodation by a satiety drinking test in health and in severe functional dyspepsia. *Gut*. 2003;52(9):1271-1277.
103. Bortolotti M, Bolondi L, Santi V, Sarti P, Brunelli F, Barbara L. Patterns of Gastric Emptying in Dysmotility-Like Dyspepsia. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1995;30(5):408-410.
104. Haag S, Talley NJ, Holtmann G. Symptom patterns in functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: relationship to disturbances in gastric emptying and response to a nutrient challenge in consulters and non-consulters. *Gut*. 2004;53(10):1445-1451.
105. Quarter AO, de Wit NJ, Lodder AC, Numans ME, Smout AJPM, Hoes AW. Disturbed solid-phase gastric emptying in functional dyspepsia: a meta-analysis. *Digestive Diseases and Sciences*. 1998;43(9):2028-2033.
106. Stanghellini V, Tosetti C, Paternico A, et al. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 1996;110(4):1036-1042.
107. Perri F, Clemente R, Festa V, et al. Patterns of symptoms in functional dyspepsia: role of Helicobacter pylori infection and delayed gastric emptying. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(11):2082-2088.
108. Tominaga K, Higuchi K, Ochi M, et al. Concurrent assessment of reservoir and emptying of the stomach for dyspepsia patients. *Hepatogastroenterology*. 2008;55(82-83):744-749.
109. Delgado-Aros S, Camilleri M, Cremonini F, Ferber I, Stephens D, Burton DD. Contributions of gastric volumes and gastric emptying to meal size and postmeal symptoms in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2004;127(6):1685-1694.
110. Talley NJ, Verlinden M, Jones M. Can Symptoms Discriminate Among Those With Delayed or Normal Gastric Emptying in Dysmotility-Like Dyspepsia? *American Journal of Gastroenterology*. 2001;96(5):1422-1428.
111. Talley NJ. Functional dyspepsia, delayed gastric emptying, and impaired quality of life. *Gut*. 2006;55(7):933-939.
112. Janssen P, Harris SM, Jones M, et al. The Relation Between Symptom Improvement and Gastric Emptying in the Treatment of Diabetic and Idiopathic Gastroparesis. *American Journal of Gastroenterology*. 2013;108(9):1382-1391.
113. Vijayvargiya P, Camilleri M, Chedid V, Mandawat A, Erwin PJ, Murad MH. Effects of Promotility Agents on Gastric Emptying and Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2019;156(6):1650-1660.
114. Vandenberghe J, Vos R, Persoons P, Demyttenaere K, Janssens J, Tack J. Dyspeptic patients with visceral hypersensitivity: sensitisation of pain specific or multimodal pathways? *Gut*. 2005;54(7):914-919.
115. Tack J, Caenepeel P, Corsetti M, Janssens J. Role of tension receptors in dyspeptic patients with hypersensitivity to gastric distention. *Gastroenterology*. 2004;127(4):1058-1066.
116. Simrén M, Törnblom H, Palsson OS, et al. Visceral hypersensitivity is associated with GI symptom severity in functional GI disorders: consistent findings from five different patient cohorts. *Gut*. 2018;67(2):255-262. doi:10.1136/gutjnl-2016-312361
117. Fried M, Feinle C. The role of fat and cholecystokinin in functional dyspepsia. *Gut*. 2002;51(Supplement 1):i54-i57.
118. Lee KJ, Vos R, Janssens J, Tack J. Influence of duodenal acidification on the sensorimotor function of the proximal stomach in humans. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2004;286(2):G278-G284.
119. Lee KJ, Demarchi B, Demedts I, Sifrim D, Raeymaekers P, Tack J. A Pilot Study on Duodenal Acid Exposure and Its Relationship to Symptoms in Functional Dyspepsia with Prominent Nausea. *The American Journal of Gastroenterology*. 2004;99(9):1765-1773.
120. Bratten J, Jones MP. Prolonged Recording of Duodenal Acid Exposure in Patients With Functional Dyspepsia and Controls Using a Radiotelemetry pH Monitoring System. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2009;43(6):527-533.

121. 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. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2012;35(1):175-182.
122. Rønnestad I, Akiba Y, Kaji I, Kaunitz JD. Duodenal luminal nutrient sensing. *Current Opinion in Pharmacology*. 2014;19:67-75.
123. Yoo BB, Mazmanian SK. The Enteric Network: Interactions between the Immune and Nervous Systems of the Gut. *Immunity*. 2017;46(6):910-926.
124. Camilleri M. Gastrointestinal hormones and regulation of gastric emptying. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*. 2019;26(1):3-10.
125. Vanheel H, Vicario M, Vanuytsel T, et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut*. 2014;63(2):262-271.
126. Nakagawa K, Hara K, Fikree A, et al. Patients with dyspepsia have impaired mucosal integrity both in the duodenum and jejunum: in vivo assessment of small bowel mucosal integrity using baseline impedance. *Journal of Gastroenterology*. 2020;55(3):273-280.
127. Ishigami H, Matsumura T, Kasamatsu S, et al. Endoscopy-Guided Evaluation of Duodenal Mucosal Permeability in Functional Dyspepsia. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2017;8(4):e83.
128. 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. *Digestive Diseases and Sciences*. 2019;64(11):3228-3239.
129. Talley NJ, Walker MM, Aro P, et al. Non-ulcer Dyspepsia and Duodenal Eosinophilia: An Adult Endoscopic Population-Based Case-Control Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007;5(10):1175-1183.
130. 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. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2014;29(3):474-479.
131. Cirillo C, Bessissow T, Desmet AS, Vanheel H, Tack J, vanden Berghe P. Evidence for Neuronal and Structural Changes in Submucous Ganglia of Patients With Functional Dyspepsia. *American Journal of Gastroenterology*. 2015;110(8):1205-1215.
132. Vanheel H, Vicario M, Boesmans W, et al. Activation of Eosinophils and Mast Cells in Functional Dyspepsia: an Ultrastructural Evaluation. *Scientific Reports*. 2018;8(1):5383.
133. Du L, Shen J, Kim JJ, Yu Y, Ma L, Dai N. Increased Duodenal Eosinophil Degranulation in Patients with Functional Dyspepsia: A Prospective Study. *Sci Rep*. 2016;6:34305.
134. Liebregts T, Adam B, Bredack C, et al. Small Bowel Homing T Cells Are Associated With Symptoms and Delayed Gastric Emptying in Functional Dyspepsia. *American Journal of Gastroenterology*. 2011;106(6):1089-1098.
135. Lynch S v., Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(24):2369-2379.
136. Zhong L, Shanahan ER, Raj A, et al. Dyspepsia and the microbiome: time to focus on the small intestine. *Gut*. 2017;66(6):1168-1169.
137. Zheng YF, Liang SP, Zhong ZS, et al. Duodenal microbiota makes an important impact in functional dyspepsia. *Microbial Pathogenesis*. 2022;162:105297.
138. Powell N, Walker MM, Talley NJ. The mucosal immune system: master regulator of bidirectional gut–brain communications. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2017;14(3):143-159.
139. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV—Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257-1261.
140. Piessevaux H, de Winter B, Louis E, et al. Dyspeptic symptoms in the general population: a factor and cluster analysis of symptom groupings. *Neurogastroenterology & Motility*. 2009;21(4):378-388.

141. 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(8):1293-1299.
142. Zheng PY, Feng BS, Oluwole C, et al. Psychological stress induces eosinophils to produce corticotrophin releasing hormone in the intestine. *Gut*. 2009;58(11):1473-1479.
143. Aro P, Talley NJ, Johansson SE, Agréus L, Ronkainen J. Anxiety Is Linked to New-Onset Dyspepsia in the Swedish Population: A 10-Year Follow-up Study. *Gastroenterology*. 2015;148(5):928-937.
144. 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. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2016;44(6):592-600.
145. van Oudenhove L, Aziz Q. The role of psychosocial factors and psychiatric disorders in functional dyspepsia. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2013;10(3):158-167.
146. 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. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017;15(7):1014-1020.e4.
147. Koloski NA, Jones M, Kalantar J, Weltman M, Zaguirre J, Talley NJ. The brain–gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. *Gut*. 2012;61(9):1284-1290.
148. Lee IS, Wang H, Chae Y, Preissl H, Enck P. Functional neuroimaging studies in functional dyspepsia patients: a systematic review. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(6):793-805.
149. Ly HG, Ceccarini J, Weltens N, et al. Increased cerebral cannabinoid-1 receptor availability is a stable feature of functional dyspepsia: a [F]MK-9470 PET study. *Psychother Psychosom*. 2015;84(3):149-158.
150. Tominaga K, Tsumoto C, Ataka S, et al. Regional brain disorders of serotonin neurotransmission are associated with functional dyspepsia. *Life Sci*. 2015;137:150-157.
151. Gathaiya N, Locke iii GR, Camilleri M, Schleck CD, Zinsmeister AR, Talley NJ. Novel associations with dyspepsia: a community-based study of familial aggregation, sleep dysfunction and somatization. *Neurogastroenterology & Motility*. 2009;21(9):922-e69.
152. Locke GR, Zinsmeister AR, Talley NJ, Fett SL, Melton LJ. Familial Association in Adults With Functional Gastrointestinal Disorders. *Mayo Clinic Proceedings*. 2000;75(9):907-912.
153. Dai F, Liu Y, Shi H, et al. Association of Genetic Variants in GNβ3 with Functional Dyspepsia: A Meta-Analysis. *Digestive Diseases and Sciences*. 2014;59(8):1823-1830.
154. Song YZ, You HY, Zhu ZH, et al. The C825T Polymorphism of the G-Protein β3 Gene as a Risk Factor for Functional Dyspepsia: A Meta-Analysis. *Gastroenterology Research and Practice*. 2016;2016:1-11.
155. Kourikou A, Karamanolis G, Dimitriadis G. Gene polymorphisms associated with functional dyspepsia. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(25):7672.
156. Futagami S, Itoh T, Sakamoto C. Systematic review with meta-analysis: post-infectious functional dyspepsia. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2015;41(2):177-188.
157. Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and meta-analysis: the incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2007;26(4):535-544.
158. Duncanson KR, Talley NJ, Walker MM, Burrows TL. Food and functional dyspepsia: a systematic review. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2018;31(3):390-407.
159. Wauters L, Ceulemans M, Frings D, et al. Proton Pump Inhibitors Reduce Duodenal Eosinophilia, Mast Cells, and Permeability in Patients With Functional Dyspepsia. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1521-1531.
160. Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Hassan A, Bercik P, Moayyedi P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online November 21, 2017.

161. Li J, Wang F, Lv L, Xu L, Zeng E, Tang X. Histamine H2 antagonists for functional dyspepsia. *Medicine*. 2019;98(47):e18128.
162. Wilhelm SM, Rjater RG, Kale-Pradhan PB. Perils and pitfalls of long-term effects of proton pump inhibitors. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2013;6(4):443-451.
163. Ley LM, Becker A, Luhmann R, Sander P, Lucker PW. Pharmacodynamic effects of 3-day intravenous treatment with pantoprazole or ranitidine after 10 days of oral ranitidine. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*. 2005;27(1):25.
164. Pittayanon R, Yuan Y, Bollegala NP, et al. Prokinetics for Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *American Journal of Gastroenterology*. 2019;114(2):233-243.
165. Masuy I, van Oudenhove L, Tack J. Review article: treatment options for functional dyspepsia. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2019;49(9):1134-1172.
166. Ford AC, Moayyedi P, Black CJ, et al. Systematic review and network meta-analysis: efficacy of drugs for functional dyspepsia. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. Published online September 16, 2020.
167. 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):411-420.
168. Sayuk GS, Gyawali CP. Functional Dyspepsia: Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Drugs*. 2020;80(13):1319-1336.
169. Drossman DA, Tack J, Ford AC, Szigethy E, Törnblom H, van Oudenhove L. Neuromodulators for Functional Gastrointestinal Disorders (Disorders of Gut–Brain Interaction): A Rome Foundation Working Team Report. *Gastroenterology*. 2018;154(4):1140-1171.e1.
170. Tack J, Ly HG, Carbone F, et al. Efficacy of Mirtazapine in Patients With Functional Dyspepsia and Weight Loss. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2016;14(3):385-392.
171. van Oudenhove L, Kindt S, Vos R, Coulie B, Tack J. Influence of buspirone on gastric sensorimotor function in man. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2008;28(11-12):1326-1333
172. Tack J, Janssen P, Masaoka T, Farré R, van Oudenhove L. Efficacy of Buspirone, a Fundus-Relaxing Drug, in Patients With Functional Dyspepsia. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012;10(11):1239-1245.
173. Miwa H, Nagahara A, Tominaga K, et al. Efficacy of the 5-HT1A Agonist Tandospirone Citrate in Improving Symptoms of Patients With Functional Dyspepsia: A Randomized Controlled Trial. *The American Journal of Gastroenterology*. 2009;104(11):2779-2787.
174. Potter MDE, Goodsall TM, Walker MM, Talley NJ. Dual histamine blockade for the treatment of adult functional dyspepsia: a single centre experience. *Gut*. 2020;69(5):966-966.
175. Friesen CA, Kearns GL, Andre L, Neustrom M, Roberts CC, Abdel-Rahman SM. Clinical Efficacy and Pharmacokinetics of Montelukast in Dyspeptic Children with Duodenal Eosinophilia. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2004;38(3):343-351.
176. Black CJ, Burr NE, Camilleri M, et al. Efficacy of pharmacological therapies in patients with IBS with diarrhoea or mixed stool pattern: systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2020;69(1):74-82.
177. Tan VPY, Liu KSH, Lam FYF, Hung IFN, Yuen MF, Leung WK. Randomised clinical trial: rifaximin versus placebo for the treatment of functional dyspepsia. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2017;45(6):767-776.
178. Zhang J, Wu HM, Wang X, et al. Efficacy of prebiotics and probiotics for functional dyspepsia. *Medicine*. 2020;99(7):e19107.

INSTITUTO DE **CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR**