
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação: Ciências aplicadas à Gastroenterologia

**Estudo de custo-utilidade das alternativas de abordagem da
dispepsia não investigada em países de alta prevalência do
*Helicobacter pylori***

Guilherme Becker Sander

Orientador: Prof. Dr. Luiz Edmundo Mazzoleni

Tese apresentada ao Programa
de Pós-Graduação: Ciências
aplicadas à Gastroenterologia
como requisito parcial para a
obtenção de título de doutor.

Porto Alegre, novembro de 2008

CIP - Catalogação na Publicação

SAMDER, GUILHERME BECKER
ESTUDO DE CUSTO-UTILIDADE DAS ALTERNATIVAS DE
ABORDAGEM DA DISPEPSIA NÃO INVESTIGADA EM PAÍSES DE
ALTA PREVALÊNCIA DO HELICOBACTER PYLORI / GUILHERME
BECKER SAMDER. -- 2008.
146 f.

Orientador: LUIZ EDMUNDO MAZZOLENI.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Ciências em Gastroenterologia, Porto
Alegre, BR-RS, 2008.

1. DISPEPSIA. 2. HELICOBACTER PYLORI. 3. CUSTO-
EFETIVIDADE. 4. EPIDEMIOLOGIA. 5. FARMACOECONOMIA.
I. MAZZOLENI, LUIZ EDMUNDO, orient. II. Título.

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

Aos meus pais, que me ensinaram
como aprender sozinho a pescar,
aos meus avós e esposa, pelo que
sou, e ao Prof Luiz Edmundo
Mazzoleni, pelo que é.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Prof. José Francisco P. Pereira e a todos os professores do meu nível primário e secundário, todos, sem exceção, significativos para minha formação.

Agradeço aos Professores e médicos contratados do serviço de Gastroenterologia da época de minha residência pelos ensinamentos.

Agradeço aos meus pais pelo carinho e dedicação.

Agradeço a minha esposa pela paciência e compreensão.

Agradeço aos colegas Rodrigo Pires dos Santos, Marco Antônio Kroeff e André Castagna Wortmann pelo incentivo.

Agradeço aos milhares de pacientes, que como será visto adiante, responderam pacientemente a centenas de perguntas, na nossa tentativa de entender esta intrigante doença. Espero que possa retribuí-los fazendo com que profissionais e gestores da saúde prestem mais atenção nas suas queixas.

Agradeço em especial ao Prof João Carlos Prolla, que foi, gentilmente, o primeiro orientador desta tese, ao Prof Giacomo Balbinotto, a todos acadêmicos de medicina do estudo Heroes, ao Dr. Otávio Bittencourt, ao professor Ricardo Letizia Garcia e à Adm. Daiana Toazza.

Agradeço em especial, ao Prof. Luiz Edmundo Mazzoleni, cujo nome é síntese dos verbetes humanismo, amizade, carácter e docência.

SUMÁRIO

RESUMO	6
LISTA DE FIGURAS.....	7
LISTA DE TABELAS.....	8
LISTA DE QUADROS	10
LISTA DE ABREVIATURAS.....	11
01) PREÂMBULO:.....	12
02) INTRODUÇÃO	13
<i>Diagnóstico diferencial da dispepsia</i>	14
<i>Critérios de Roma III para o diagnóstico da dispepsia funcional</i>	15
<i>Epidemiologia e impacto econômico da dispepsia</i>	17
<i>Fisiopatologia da dispepsia funcional</i>	20
<i>Epidemiologia da infecção pelo Helicobacter pylori</i>	24
<i>Tratamento da dispepsia funcional (investigada)</i>	30
<i>Avaliação diagnóstica da dispepsia não investigada e da dispepsia funcional</i> ...	35
<i>Abordagem do paciente com dispepsia não investigada</i>	38
03) OBJETIVOS:.....	40
<i>Objetivo primário</i>	40
<i>Objetivos secundários</i>	40
04) METODOLOGIA:	41
<i>Estimativa da prevalência da dispepsia</i>	41
<i>Estimativa da utilização de recursos de saúde</i>	42
<i>Avaliação da qualidade de vida</i>	43
<i>Estimativa da prevalência do Helicobacter pylori</i>	43
<i>Estimativa de custos dos serviços</i>	45
<i>Modelo de tomada de decisão para manejo da dispepsia não investigada</i>	49
05) RESULTADOS	69
<i>Estimativa da prevalência da dispepsia</i>	69
<i>Estimativa da utilização de recursos de saúde</i>	73
<i>Avaliação da qualidade de vida</i>	78
<i>Estimativa da prevalência do Helicobacter pylori</i>	83
<i>Estimativa de custos dos serviços</i>	85
<i>Modelo de Markov</i>	101
06) DISCUSSÃO	109
<i>Modelo de decisão</i>	109
<i>Estudo da prevalência do H.pylori</i>	112
07) REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	116
ANEXO I - QUESTIONÁRIO	133
ANEXO II – MODELO DE ANÁLISE DE DECISÃO – MANEJO DA DISPEPSIA NÃO INVESTIGADA.....	138

RESUMO

Introdução: a dispepsia não investigada é de alta prevalência, sendo possíveis diferentes formas de abordagem para o seu manejo.

Objetivo: Descrever a razão de custo-efetividade das principais alternativas de manejo da dispepsia não investigada em zonas de alta prevalência de *Helicobacter pylori*.

Métodos: um modelo analítico incluindo a história natural dos pacientes dispépticos não investigados segundo Roma III foi construído. Pacientes dispépticos não investigados em atendimento no nível primário de saúde foram selecionados para estudo da utilização de recursos, causas dos sintomas dispépticos, qualidade de vida e prevalência do *H. pylori*. Cinco estratégias foram consideradas: endoscopia imediata; teste com inibidor da bomba de prótons (IBP) e endoscopia; testar e tratar; inibidor da bomba de prótons empírico e tratamento com antiácidos. As probabilidades de transição no modelo foram estabelecidas através de revisão da literatura. Foi realizada análise probabilística e os resultados principais foram expressos em curva de aceitabilidade.

Resultados: as estratégias antiácido e inibidores da bomba de prótons empírico foram dominadas pela estratégia IBP/Endoscopia. A relação de custo efetividade incremental da estratégia endoscopia imediata foi de R\$26.143,69. A estratégia testar e tratar foi dominada pela estratégia endoscopia imediata.

Conclusões: neste modelo a estratégia de iniciar inibidor da bomba de prótons por 3 meses seguida de endoscopia para os pacientes refratários foi a opção mais custo-efetiva, dentro dos padrões brasileiros de disposição a pagar por um “Qaly”. Na análise probabilística, esta opção permaneceu com melhor perfil de aceitabilidade em uma ampla faixa de disposição a pagar por um “Qaly”.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Prevalência de dispepsia funcional por faixa etária

Figura 2. Resposta ao domínio “Mobilidade” de acordo com o diagnóstico endoscópico

Figura 3. Resposta ao domínio “Cuidados pessoais” de acordo com o diagnóstico endoscópico

Figura 4. Resposta ao domínio “Atividades habituais” de acordo com o diagnóstico endoscópico

Figura 5. Resposta ao domínio “Dor e bem estar” de acordo com o diagnóstico endoscópico

Figura 6. Resposta ao domínio “Ansiedade e depressão” de acordo com o diagnóstico endoscópico

Figura 7. Distribuição dos escores de preferência dos pacientes com diagnóstico de dispepsia funcional

Figura 8. Prevalência do *H.pylori* de acordo com a faixa etária

Figura 9. Relação de custo-utilidade das alternativas de abordagem da dispepsia funcional

Figura 10. Evolução das relações de custo-efetividade à medida que a prevalência do *H.pylori* aumenta na população

Figura 11. Gráfico de tornado mostrando o efeito sobre o resultado da variação de diversas variáveis incluídas no modelo

Figura 12. Distribuição das relações de custo-efetividade das estratégias consideradas

Figura 13. Curva de aceitabilidade das estratégias de manejo da dispepsia não investigada

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1. Prevalência de dispepsia de acordo com a região do país do entrevistado
- Tabela 2. Análise multivariada dos fatores associados à presença de dispepsia
- Tabela 3. Correção da prevalência para demografia censitária da população brasileira.
- Tabela 4. Número de consultas realizadas no último ano por especialidade
- Tabela 5. Principais achados endoscópicos em amostra de 722 dispépticos funcionais
- Tabela 6. Utilização de recursos conforme investigação com endoscopia digestiva alta
- Tabela 7. Atividades e tarefas associadas à realização de procedimentos endoscópicos
- Tabela 8. Recursos e atividades para a endoscopia e colonoscopia
- Tabela 9. Medicamentos utilizados para a realização de uma endoscopia digestiva alta
- Tabela 10. Materiais para a realização da endoscopia
- Tabela 11. Agendar e registrar entrada e saída do paciente
- Tabela 12. Preparar o paciente
- Tabela 13. Atendimento na sala de exame
- Tabela 14. Limpeza e desinfecção do aparelho
- Tabela 15. Sala de recuperação
- Tabela 16. Custos das atividades necessárias à realização de uma endoscopia digestiva alta
- Tabela 17. Medicamentos para realizar colonoscopia
- Tabela 18. Materiais para a realização da colonoscopia
- Tabela 19. Custo da atividade “Preparar o paciente”
- Tabela 20. Custo da atividade “Atendimento na sala de exame”
- Tabela 21. Custos das atividades necessárias à realização de uma colonoscopia
- Tabela 22. Custo da atividade “Preparar o paciente”
- Tabela 23. Atendimento na sala de exame
- Tabela 24. Elaboração do laudo
- Tabela 25. Custos das atividades necessárias à realização de uma ecografia abdominal total
- Tabela 26. Custo da atividade “Atendimento na sala de exame”

Tabela 27. Custo da atividade “Processar o filme”

Tabela 28. Custo da atividade “Interpretar o procedimento, digitar o laudo, digitar, conferir e liberar”.

Tabela 29. Custos das atividades necessárias à realização de um RX de estômago

Tabela 30. Custo-médio de atendimento primário em Unidade Básica de Saúde

Tabela 31. Custo-médio de atendimento primário em Unidade Básica de Saúde

Tabela 32. Custo-médio de um exame anatomopatológico

Tabela 33. Custo-médio de um exame de bioquímica

Tabela 34. Custo-médio de um exame de hematologia

Tabela 35. Centro de custo emergência

Tabela 36. Comparação do custo de aquisição dos medicamentos na rede privada e no setor público

Tabela 37. Preferências por estados de saúde avaliadas pelo Questionário WHOQOL

Tabela 38. Resumo dos custos utilizados no modelo de dispepsia não investigada

Tabela 39. Relações de custo-efetividade incrementais, incluindo opções dominadas

Tabela 40. Relações de custo-efetividade incrementais, excluindo opções dominadas, de acordo com a prevalência de *H.pylori* na população

Tabela 41. Relações de custo-efetividade incrementais, excluindo opções dominadas, de acordo com a taxa de desconto considerada

Tabela 42. Relações de custo-efetividade incrementais, excluindo opções dominadas, de acordo com o valor da preferência da dispepsia funcional

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Causas orgânicas comuns de sintomas dispépticos

Quadro 2. Sintomas e sinais de alarme na dispepsia

Quadro 3 – Probabilidades de transição do modelo de dispepsia não investigada

Quadro 4 – Custos associados com cada estado de saúde e transições, estratégia tratamento com antiácido

Quadro 5 – Custos associados com cada estado de saúde e transições, estratégia IBP empírico

Quadro 6 – Custos associados com cada estado de saúde e transições, estratégia IBP inicial e endoscopia

Quadro 7 – Custos associados com cada estado de saúde e transições, estratégia endoscopia inicial

Quadro 8 – Custos associados com cada estado de saúde e transições, estratégia testar e tratar

Quadro 9 – Riscos relativos de manutenção de estados de saúde das diversas abordagens versus placebo

Quadro 10 – Riscos relativos de recaída após melhora dos estados de saúde das diversas abordagens versus placebo

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS – ácido acetilsalicílico

AINES – antiinflamatórios não esteroidais

CNPQ - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

DF – Dispepsia funcional

DNT - dispepsia não tratada

DP- Disposição a pagar

DRGE – Doença do refluxo gastroesofágico

H.pylori – *Helicobacter pylori*

IBP - Inibidor da bomba de prótons

INPC - Índice Nacional de Preços ao Consumidor

MALT – Tecido Linfóide associado à mucosa

NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence

OMS – Organização Mundial da Saúde

Reed – Rx de esôfago, estômago e duodeno

SII – Síndrome do intestino irritável

UP – Úlcera péptica

01) PREÂMBULO:

Os distúrbios funcionais do aparelho digestivos são um grupo de doenças que permanecem enigmáticos, de difícil tratamento e, assim, desafiadores. Enquanto a etiologia de doenças estruturais baseia-se em alterações patológicas, metabólicas ou bacteriológicas detectáveis pelos métodos disponíveis na prática clínica, os distúrbios funcionais têm origem no produto da interação de fatores psico-sociais com alterações fisiológicas via eixo cérebro-intestino.¹ Grande parte dos médicos sente-se desconfortável com o diagnóstico dos distúrbios funcionais, investigando os pacientes com exames complementares à exaustão, gerando custos e estresse aos pacientes. Na ausência de anormalidades biológicas que expliquem de maneira plausível os sintomas, os sintomas são atribuídos a causas psíquicas, dietéticas ou à motilidade gastrointestinal alterada. Advém deste quadro tratamentos inadequados, baseados nestas falsas premissas, em que restrições dietéticas infundadas, prescrições de medicamentos ineficazes e uma contínua investigação em busca da pressuposta causa orgânica não diagnosticada. Frequentemente estes pacientes são tratados entre a equipe de saúde com termos pejorativos, além de serem alvo de contratransferências negativas que acabam por agravar o distúrbio basal.¹

Na verdade, os pacientes sentem os mesmos sintomas e nas mesmas intensidades que os pacientes com doenças estruturais definidas no aparelho digestório². O menosprezo com que muitas vezes são tratados leva ao afastamento dos serviços de saúde, à automedicação e ao medo da doença estrutural não diagnosticada, medo reforçado pela contínua solicitação de exames a cada visita médica.¹

Este menosprezo dos distúrbios funcionais também é visto pelos gestores de saúde no Brasil, visível na ausência de políticas públicas voltadas a estas doenças e na pouca relevância atribuída a estas doenças no rateio das verbas de pesquisa em saúde. Prova viva deste desleixo, foi a recusa, por parte do CNPQ, em duas oportunidades, de financiar este estudo.

02) INTRODUÇÃO

Dispepsia é um termo usado para definir sintomas digestivos do abdômen superior. Acomete 25% a 40% dos indivíduos adultos de populações ocidentais³, é responsável por 2-5% de todas as consultas a clínicos, representa uma das principais causas de consultas gastroenterológicas, provoca enormes custos econômicos e tem grande importância na qualidade de vida dos pacientes^{4,5}. A maioria dos pacientes com dispepsia não investigada não apresenta alterações anatômicas ou bioquímicas que justifiquem os sintomas⁶, sendo considerados como portadores de dispepsia funcional (DF).

Como o diagnóstico da dispepsia funcional é baseado no quadro clínico, os critérios que estabelecem esse diagnóstico têm sido definidos através de Consensos. Há distinções entre os diferentes Consensos a respeito dos critérios diagnósticos de dispepsia funcional.

O Consenso de Roma III⁷ definiu dispepsia funcional como a presença de sintomas que sugerem serem originados na região gastroduodenal, na ausência de qualquer doença orgânica, sistêmica ou metabólica que possa explicar os sintomas. Náuseas, eructações e vômitos não foram considerados como sintomas cardinais no diagnóstico de dispepsia funcional no Roma III, embora possam ser critérios para suporte do diagnóstico, e o principal sintoma não deve ser pirose e regurgitação.

O *National Institute of Clinical Excellence* define dispepsia como sendo “qualquer sintoma crônico ou recorrente referente ao trato digestivo superior”.⁸ Vê-se que na definição utilizada em todos sistema de saúde do Reino Unido, não se excluem pacientes cuja principal queixa seja náusea, vômitos, pirose ou regurgitação.

Já a definição dada para dispepsia pelo “*Canadian Dyspepsia Working Group*”,⁹ é “dor ou desconforto, crônica ou recorrente, centrada no abdômen superior (região epigástrica), a despeito de o principal sintoma ser pirose ou regurgitação”.

Conhecer as diferentes classificações é importante no momento de avaliar criticamente a literatura, uma vez que ao utilizá-las em estudos, diferentes grupos de pacientes são formados, com influência sobre o resultado de estudos de coorte, de ensaios clínicos terapêuticos, de estudos de prevalência e de análises econômicas.

Diagnóstico diferencial da dispepsia

Os sintomas dispépticos podem ter diversas origens, mas, mais frequentemente, nenhuma causa óbvia é encontrada.⁵ De acordo com a etiologia, os pacientes dispépticos podem ser subdivididos em 3 grandes grupos: o primeiro é caracterizado pela presença de uma doença orgânica identificável em que exista uma relação de causalidade provada com sintomas de dispepsia (ver quadro 1).

Quadro 1. Causas orgânicas comuns de sintomas dispépticos⁵

Relacionadas ao trato digestivo superior

Refluxo gastroesofágica com ou sem esofagite

Úlcera péptica gástrica

Úlcera péptica duodenal

Carcinoma do esôfago ou do estômago

Linfoma associado ao tecido linfóide da mucosa ("MALT")

Outras origens

Colelitíase, Coledocolitíase

Pancreatite, Câncer pancreático

Neoplasia hepatobiliar

Doença isquêmica cardíaca

Medicamentos (antiinflamatórios não esteróides, aspirina, esteróides, antibióticos, antagonistas do cálcio, teofilinas e bifosfonados)

O segundo grupo é constituído por pacientes com anormalidades fisiopatológicas ou microbiológicas presentes, mas cuja causalidade com a dispepsia não está bem definida (infecção pelo *Helicobacter pylori*, duodenite histológica, calculose biliar, hipersensibilidade visceral, dismotilidade gastroduodenal). No terceiro grupo, os pacientes não têm nenhuma anormalidade identificável aos métodos diagnósticos utilizados na prática clínica. Os pacientes do grupo 2 e 3, em que não há uma explicação definida para origem dos sintomas, formam o grupo de pacientes com dispepsia funcional.⁷ Acredita-se que a dor na dispepsia funcional

seja causada pela amplificação pelo sistema nervoso central de estímulos viscerais aferentes de modo que sejam percebidos conscientemente, por distúrbios da motilidade, ou por outros fatores mal definidos. Portanto, a dispepsia funcional não é uma doença orgânica nem psiquiátrica, mas parte de um quadro biopsicossocial relacionado a disfunção do eixo cérebro-intestino.⁹

Uma outra categoria de dispepsia tem sido utilizada por muitos autores. Trata-se da “dispepsia não investigada”. Este grupo é formado por pacientes dispépticos cuja causa para os sintomas ainda não foi investigada. Vários algoritmos de manejo atualmente iniciam pelo tratamento empírico da dispepsia antes da investigação de sua causa,¹⁰ normalmente na tentativa de evitar a indicação da endoscopia digestiva alta nas recomendações de manejo da dispepsia.

Crítérios de Roma III para o diagnóstico da dispepsia funcional

Segundo o Consenso de Roma III, cujos critérios são os mais utilizados para definir dispepsia, para o diagnóstico da dispepsia funcional deve haver:

I- Um ou mais dos seguintes sintomas ao menos uma vez por semana:

- a. Plenitude pós-prandial desconfortável
- b. Saciedade precoce
- c. Dor epigástrica
- d. Queimação epigástrica

II- Nenhuma evidência de doenças estruturais (incluindo endoscopia digestiva alta) que possam explicar os sintomas.

Para o diagnóstico de dispepsia funcional os critérios diagnósticos deverão estar presentes nos últimos 3 meses com os sintomas tendo iniciado pelo menos 6 meses antes do diagnóstico.

O Consenso Roma III sugere, especialmente para fins de pesquisas fisiopatológicas e terapêuticas, duas novas entidades devem ser consideradas:

1- Síndrome do desconforto (ou angústia) pós-prandial que consiste na presença de sintomas dispépticos induzidos pelas refeições.

Os critérios diagnósticos para esse quadro devem incluir um ou os dois dos seguintes sintomas:

A- Plenitude pós-prandial desconfortável, ocorrendo após refeições de volume normal, pelo menos várias vezes por semana

B- Saciedade precoce que impede a ingestão de uma refeição regular, pelo menos várias vezes por semana.

Esses critérios devem estar presentes nos últimos 3 meses, com os sintomas tendo iniciado pelo menos 6 meses antes do diagnóstico.

Como critérios de suporte para esse diagnóstico poderá haver sensação de náuseas ou eructações excessivas após as refeições. Além disso, essa síndrome poderá coexistir com a síndrome da dor epigástrica.

Pelo Consenso Roma II essa forma de apresentação da dispepsia funcional era denominada de “dispepsia tipo dismotilidade”.

2- Síndrome da dor epigástrica. Os critérios diagnósticos para essa síndrome devem incluir todos os seguintes sintomas:

A- dor ou queimação localizada no epigástrio de pelo menos moderada intensidade pelo menos uma vez por semana

B- a dor deve ser intermitente

C- não deve ser uma dor generalizada nem sentida em outras regiões do abdômen ou do tórax

D- não ser aliviada pelas evacuações ou por eliminação de flatos

E- não preencha critérios para doenças da vesícula biliar ou do esfíncter de Oddi.

Os sintomas devem ter ocorrido nos últimos 3 meses, com os sintomas tendo iniciado pelo menos 6 meses antes do diagnóstico.

Critérios diagnósticos de suporte são os seguintes:

1- a dor pode ter característica de queimação, mas sem irradiação retroesternal;

2- a dor é geralmente induzida ou aliviada por ingestão de alimentos, mas pode ocorrer em jejum;

3- a síndrome do desconforto pós-prandial pode coexistir.

Essa forma de apresentação da dispepsia funcional era denominada “dispepsia funcional tipo úlcera”, pelo Consenso Roma II.

Epidemiologia e impacto econômico da dispepsia

Sintomas dispépticos são muito freqüentes em adultos. Questionários validados, utilizando a definição correta de dispepsia, têm reportado prevalências de dispepsia não investigada entre 7 a 45% em estudos de populações adultas.¹⁰ A prevalência de dispepsia funcional é difícil de estabelecer, devido à dificuldade de excluir doença estrutural em uma amostra grande de pessoas, como as requeridas por estudos populacionais. Nos estudos existentes, a prevalência de dispepsia funcional tem sido entre 11% e 29,2%. Os sintomas dispépticos costumam apresentar grandes flutuações e podem ser a causa de mais de 5% das consultas em nível primário.¹¹ A morbidade associada também é muito alta. A dispepsia é uma causa freqüente de falta ao trabalho, é o principal motivo para realização de endoscopias digestivas altas, além de ser responsável pela maior parcela da carga de trabalho do médico gastroenterologista.⁸ É usualmente tratada de forma crônica e com medicamentos de uso contínuo, sendo poucos os médicos treinados para o correto diagnóstico e manejo. Mesmo com esta elevada prevalência e acarretando

enorme impacto populacional pela sua morbidade, o tratamento da dispepsia continua incerto.

Um estudo populacional conduzido no Canadá¹², 1036 pessoas foram entrevistadas com o questionário DIGEST, previamente validado. Foram medidas a prevalência, intensidade e frequência de quinze sintomas digestivos. Dos pacientes investigados, 28,6% relataram sintomas digestivos superiores substanciais nos 3 meses anteriores, a maior parte das vezes, há mais de um ano. O principal sintoma para 54,9% das pessoas era relacionado à dismotilidade, 12,5% à dor e 42,5% ao refluxo gastroesofágico. Os sintomas gastrointestinais superiores foram altamente relacionados à diminuição em todas as dimensões do Psychological General Well Being Index, concomitantemente administrado.

Um estudo realizado nos Estados Unidos da América,¹³ acompanhou 288 pacientes dispépticos por um ano. Os dados foram coletados por intermédio de questionários aplicados aos pacientes e por revisão de prontuários. Foi observado que estes pacientes consultaram médicos em média 13,3 vezes em um ano, 55% acima de um grupo comparados de pacientes não dispépticos. O custo anual do seguimento destes pacientes foi de 3542 dólares norte-americanos, 126% acima do custo dos pacientes do grupo controle. O estudo concluiu que pacientes dispépticos são frequentes utilizadores dos recursos de saúde e que a maioria dos pacientes permaneceu sintomático durante o ano de acompanhamento.¹³

Em um outro estudo, realizado na República Checa,¹⁴ foi encontrada uma prevalência de 17% em sintomas dispépticos na população em geral. A prevalência de dispepsia foi mais alta em mulheres. Pacientes que relataram apenas dor abdominal ou apenas pirose não foram incluídos como dispépticos. Não foi encontrada relação entre dispepsia funcional e infecção pelo *H.pylori*.

Em Pelotas, no Rio Grande do Sul, 3934 indivíduos foram entrevistados em seus domicílios. Dispepsia foi definida como dor ou desconforto no andar superior do abdomen e/ou náuseas no anterior à entrevista. Um subgrupo chamado de dispepsia freqüente foi formado pelos pacientes com episódios dispépticos superiores a 6 vezes por ano. A prevalência de dispepsia foi de 44,4% e de dispepsia freqüente foi de 27,4%. As mulheres apresentaram mais dispepsia freqüente, e indivíduos jovens e de menor renda apresentaram maiores prevalências de dispepsia e dispepsia freqüente. Em uma subanálise, pacientes com pirose mais

do que uma vez por semana foram excluídos do diagnóstico de dispepsia, e, a prevalência de dispepsia caiu para 15,9% e de dispepsia freqüente ficou em 7,5%.¹⁵

Um estudo realizado na Argentina, em empresas e asilos, entrevistou 830 pacientes com um questionário validado de dispepsia.¹⁶ Dispepsia foi encontrada em 43,2% da amostra, sendo que em 13,6% em sobreposição com doença do refluxo gastroesofágico. A dispepsia foi associada com maior pontuação em questionário de sintomas psicossomáticos, história familiar de doenças no estômago ou esôfago e maior nível educacional.

Estudo realizado na Suécia estimou o impacto da dispepsia, doença do refluxo gastroesofágico e da doença ulcerosa péptica no orçamento daquele país, à época com 8,9 milhões de habitantes.¹¹ Os custos foram estimados através de dados públicos sobre motivos de consultas, prescrição de medicamentos e motivos de afastamento do trabalho. O custo social destas doenças foi estimado em 424 milhões de dólares em 1997. O custo direto foi de 258 milhões de dólares e o custo indireto de 166 milhões de dólares. Este custo equivalia a 63 dólares por cidadão adulto, ou a 253 dólares por adulto com dispepsia.

Em um estudo italiano observacional,¹⁷ 577 pacientes foram acompanhados por um ano. O custo anual por paciente dispéptico foi de 145,54 euros. Os custos diretos de atenção à saúde foram de 60,87 euros e os custos relacionados à perda de produtividade foram de 84,67 euros.

Um estudo conduzido em 5 regiões da Inglaterra e da Escócia, realizado através de questionários postais, encontrou prevalência de dispepsia de 41%. A freqüência dos sintomas diminuiu com a idade, mas a proporção de pessoas com sintomas que procuraram auxílio médico aumentou com a idade. De maneira geral, um quarto dos pacientes consultaram um clínico geral por causa de seus sintomas.¹⁸ Comparando a um estudo prévio, os autores concluíram que a incidência de dispepsia pouco foi alterada de 1960 a 1990, a despeito da queda de incidência de doença ulcerosa péptica neste período.

Estudo Australiano investigou 4500 pessoas adultas escolhidas aleatoriamente em Penrith, uma região com 1% da população australiana.¹⁹ A população da pesquisa foi entrevistada com questionários enviados por correspondência investigando os sintomas dispépticos definidos no consenso de Roma I, número de consultas médicas, neuroses, ansiedade, depressão e somatização. A taxa de resposta foi de 72%. A prevalência de dispepsia foi de

34,6%, sendo que 62,1% havia procurado auxílio médico por este motivo. Fatores preditores de dispepsia funcional foram neurose, somatização, ansiedade, alteração no hábito intestinal, frequência de dor abdominal e idade. Os fatores psicológicos não foram úteis para diferenciar pessoas que consultaram e que não consultaram médico por este motivo.

Em um outro estudo realizado no Reino Unido²⁰, 8330 indivíduos entre 40 e 49 anos foram entrevistados, utilizando um questionário de dispepsia validado, um questionário de qualidade de vida, um de uso de medicamentos e outro de perda de produtividade. Foi encontrada uma prevalência de 38% de sintomas dispépticos. As pessoas com sintomas dispépticos tiveram significativa redução nos escores de qualidade de vida. Em média, 2% dos pacientes relataram perder horas de trabalho devido à dispepsia. O custo destas horas de perda de produtividade foi calculado considerando o salário mínimo inglês, que é de 4 libras por hora. Outrossim, os pacientes relataram consumir em média 3,12 libras de medicamentos por ano. O custo do atendimento médico foi estimado revisando os motivos de consulta e endoscopias em 5056 prontuários de atendimentos primários. O custo total da dispepsia somou 1,5 bilhão de libras anuais, mesmo considerando as estimativas conservadoras sobre perda de produtividade.

Estudo realizado através de 1044 entrevistas telefônicas na Coreia do Sul mostrou uma prevalência de dispepsia não investigada de 12,2%,²¹ corroborando a idéia que a prevalência de dispepsia em populações orientais tende a ser menor. Não houve associação entre dispepsia e idade, sexo, nível educacional ou renda familiar.

Fisiopatologia da dispepsia funcional

A fisiopatologia da dispepsia funcional permanece desconhecida, embora vários distúrbios estejam envolvidos. Não há aparente substrato genético, segundo estudo realizado com 986 pares de gêmeos, que não mostrou diferença de correlação entre dispepsia entre gêmeos monozigóticos e dizigóticos.²² Os fatores que mais têm sido pesquisados são:

Função motora gástrica

A motilidade gastrointestinal normal é dependente de uma série de eventos adequadamente coordenados pelos sistemas simpático e parassimpático, pelos neurônios presentes no estômago e intestino e pela musculatura lisa do tubo digestivo. Algumas doenças causam alterações características na motilidade gástrica, acarretando sintomas dispépticos e sugerindo que a sintomatologia de pacientes dispépticos funcionais possa ter a mesma origem. Um exemplo clássico é a gastroparesia diabética, em que a diminuição da velocidade de esvaziamento gástrico leva a queixas de náuseas, vômitos, saciedade precoce e perda de peso.²³ Cerca de 30% dos pacientes com dispepsia funcional possui retardo do esvaziamento gástrico, embora haja pouca relação entre este achado e sintomas.²⁴ Também cerca de 30% dos pacientes apresentam hipomotilidade antral e outros 10% apresentam esvaziamento gástrico acelerado, embora nenhum destes achados tenha definida relação de causa e efeito com dispepsia funcional. A acomodação gástrica também parece diminuída em pacientes com dispepsia funcional. Em um estudo transversal, 40% dos 40 pacientes com dispepsia funcional tinham acomodação gástrica inferior ao mínimo encontrado entre 35 pacientes controles.²⁵

26

Sensibilidade visceral

Vários estudos têm mostrado hipersensibilidade visceral em pacientes com dispepsia funcional.^{27,28,29} Hiperssensibilidade visceral significa um menor limiar para o desencadeamento de dor por distensão gástrica em pacientes com dispepsia funcional comparados com controles. Em um estudo retrospectivo, 20 pacientes com dispepsia funcional e 20 controles sadios foram avaliados. A acomodação mecânica à distensão foi similar entre os grupos (52 ml/mmHg versus 57 ml/mmHg), contudo a distensão isobárica ocasional mais dor entre os pacientes com dispepsia (média da escala de dor 4,7 em um total de 10) versus média de 1,1 nos controles. Achados similares foram encontrados em estudo que comparou pacientes dispépticos funcionais e pacientes dispépticos orgânicos.²⁸ Neste estudo, 87% dos pacientes com dispepsia funcional apresentaram aumento na sensibilidade à distensão ou alteração na percepção de dor versus 20% dos pacientes com dispepsia orgânica.

Outro estudo mostrou que pacientes com dispepsia funcional tinham mais sensibilidade à infusão de ácido no bulbo duodenal.²⁹

Infecção pelo H.pylori

Virtualmente todos os infectados apresentam gastrite histológica, na maioria dos casos sem sintomas. O *H.pylori* também está envolvido na patogênese das úlceras pépticas gástricas e duodenais, do carcinoma gástrico e do linfoma gástrico tipo MALT³⁰. Existem indícios que a infecção possa ocasionar diversas alterações extra-digestivas, como anemia por deficiência de ferro, dentre outras. Contudo, a relação do *H.pylori* com os sintomas da dispepsia funcional permanece controversa.

Holtmann e colaboradores demonstraram maior prevalência do *H.pylori* entre pacientes com DF que entre controles,³¹ mas esses resultados têm sido refutados por estudos bem desenhados metodologicamente.³² Estudos ideais para responder essa questão deveriam usar uma definição específica e aceita de dispepsia, amostra de pacientes de tamanho adequado e resultados ajustados para as variáveis demográficas.

Bazzoli e colaboradores demonstraram, em 1533 indivíduos, prevalência do *H.pylori* em 72% dos dispépticos e em 64% de controles assintomáticos ($p < 0,005$), após terem excluído pacientes com história de úlcera péptica.³³ Resultados semelhantes foram observados em uma metanálise que avaliou esse assunto.³⁴ Entretanto, pesquisa no Japão evidenciou DF em 14,1% dos indivíduos estudados, não tendo sido constatada nenhuma relação entre *H.pylori* e sintomas dispépticos funcionais.³⁵ Outro estudo, em doadores de sangue, encontrou associação de sintomas dispépticos com tabagismo e AINES, mas não com o *H.pylori*. Portanto, os estudos de prevalência não conseguiram definir se a infecção pelo *H.pylori* está associada com maior probabilidade de desenvolvimento de DF.

Vários potenciais mecanismos patogênicos podem ligar a infecção pelo *H.pylori* com a dispepsia funcional. O *H.pylori* pode ocasionar alterações na contratilidade na musculatura lisa gastrointestinal devido à reação inflamatória ou à resposta mediada por anticorpos.^{36,37} Contudo, a maioria dos estudos não encontrou diferença entre a motilidade gastrointestinal de pacientes com e sem a infecção. Em um estudo com 65 pacientes dispépticos funcionais, o tempo de esvaziamento gástrico de 27 pacientes infectados pelo *Helicobacter pylori* era o mesmo de 38

pacientes sem a infecção.³⁶ Um segundo mecanismo possível, seria através da redução do limiar à dor devida à resposta inflamatória presente na mucosa.³⁸ Todavia, um estudo com pacientes *H.pylori* negativos e positivos não encontrou diferença no limiar de percepção da dor entre os pacientes com e sem infecção.³⁹

Além disso, ensaios clínicos randomizados que incluíram pacientes dispépticos funcionais infectados com o *H. pylori*, com a finalidade de avaliar os benefícios da erradicação, tiveram resultados contraditórios.^{40,41} e mesmo metanálises não têm chegado a um consenso.^{42,43}. Portanto, permanece controversa a participação do *H.pylori* na etiologia dos sintomas da dispepsia funcional.

Fatores psicológicos

Estresses agudos podem resultar na diminuição da contratilidade gastrointestinal, que precede o início dos sintomas.⁴⁴ O papel dos acontecimentos adversos na vida dos doentes com dispepsia funcional permanece controverso⁴⁵ e mostrou-se que estes pacientes tem respostas autonômicas e humorais normais a um estresse induzido experimentalmente.⁴⁶ Não há um tipo de personalidade definida relacionada à dispepsia funcional, embora se encontre índices superiores de ansiedade e depressão nos pacientes dispépticos funcionais.^{47,48} Um estudo transversal também relacionou dispepsia funcional a abuso na infância.⁴⁹ Desconhece-se ainda se os sintomas teriam origem a alteração nos limiares sensoriais ao nível do trato gastrointestinal, ao nível na sinapse no corno posterior da medula ou ao nível do cérebro.⁵⁰ Em um estudo em que a dilatação de estômagos de voluntários foi acompanhada por exame de Positron Emission Tomography-Computarizes Tomography, foi observada a ativação do tálamo, ínsula, giro cingulado anterior, núcleo caudado, substância cinzenta do tronco cerebral, cerebelo e córtex occipital ao estímulo da distensão gástrica, regiões usualmente relacionadas à dor.⁵¹ É sugerido que a dispepsia funcional seja melhor compreendida como uma complexa interação de fatores psicossociais e fisiológicos.²³

Epidemiologia da infecção pelo Helicobacter pylori

O *H.pylori* provavelmente seja a mais comum infecção dos seres humanos.⁵² Em 1983, dois pesquisadores Australianos, Warren e Marshall, chamaram a atenção do mundo científico ao “redescobrirem” essa bactéria em biópsias gástricas de pacientes com gastrite crônica ou úlcera péptica.^{53,54} Ela foi inicialmente denominada de *Campylobacter pyloridis*⁵⁵ e, posteriormente, o nome foi modificado para *Helicobacter pylori*,⁵⁶ quando a caracterização bioquímica e genética do organismo mostrou que ele não era um membro do gênero *Campylobacter*.

Há relatos na literatura mostrando que, no passado, houve suspeitas da presença de bactérias no estômago. Giulio Bizzozzero descreveu, no século XIX, a presença de bactérias sob a forma de espirais no interior do estômago; e W. Kreintz, na Alemanha, em 1906, associou espiroquetas encontradas na cavidade gástrica com o câncer de estômago. Susumo Ho, em 1960, assinalou a presença de organismos espiralados no estômago; e Steer, em 1975 publicou fotos que provavelmente eram confirmatórias de lesões provocadas por esses agentes, mas foram prejudicadas por técnicas de corte dos tecidos pesquisados. (Dados do XI Workshop Internacional sobre Patologia Gastroduodenal e *H.pylori* – Conferência do Dr. Marshall).

A prevalência do *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) é extremamente variada em populações de diferentes áreas do mundo.⁵⁷ Em diversos países^{58,59}, tem sido descrita variações bruscas nas prevalências também quando consideradas populações nascidas em diferentes épocas, dentro de uma mesma área geográfica. No Brasil, diversas estimativas de prevalência do *H.pylori* já foram realizadas, sendo a maior parte em crianças. Em Minas Gerais, foi constatada prevalência de 34% da infecção em crianças de baixo nível socioeconômico, em estudo realizado no final da década passada⁶⁰ Na mesma região, outro estudo encontrou prevalência de 81,7% dos adultos, com uma incidência anual de 1,1% nesta faixa etária.⁶¹ Em outro estudo, realizado através de sorologia de crianças e adultos do estado do Mato Grosso, foi encontrada prevalência da infecção pelo *H.pylori* em 77,5% das crianças e adolescentes e em 84,7% dos adultos avaliados.⁶² Em estudo com estudantes de medicina e residentes em Recife, foi encontrada uma prevalência de 31,4%, sendo de 23,4% em estudantes de medicina e de 38,6% em residentes. Os autores questionam se o tempo de prática clínica constitui-se em fator de risco para a

infecção.⁶³ Já em Salvador, estudo realizado com 274 doadores de sangue, encontrou prevalência de 68,2%.⁶⁴ Três fatores de risco foram encontrados: ausência de água encanada e alagamentos da residência durante a infância, e baixo consumo de leite. Em outro estudo de Minas Gerais, 66 famílias com pelo menos um filho de até 8 anos, mostrou prevalência do *H.pylori* de 69,7%. Mães com *H.pylori* foram forte preditor de infecção nos filhos (OR 22,7 com intervalo de confiança de 2,31 a 223,21). Em menor grau, infecção nos irmãos também foi associada à infecção (OR 1.81, com intervalo de confiança de 1,01 a 3,3).⁶⁵ Em um estudo com adultos de 18 a 80 anos, em uma área de baixo nível socioeconômico do nordeste, foi encontrada alta prevalência em todas as faixas etárias. Entre adultos de 18 a 30, prevalência de 84,7% foi encontrada, e em adultos de 46 a 60 anos a prevalência foi de 92%, reduzindo levemente a partir desta idade, contudo, as variações de prevalência com a idade não foram estatisticamente significativas ($p=0,147$).⁶⁶ Em Fortaleza, prevalência de 47,5% foi encontrada em crianças entre 6 meses e 10 anos de idade, 73,3% em adolescentes e de 87% em adultos acima de 60 anos de idade ($p<0,001$).⁶⁷ Na Região Sul do Brasil, em levantamento com base populacional, 363 pessoas realizaram teste respiratório da urease, entre os 563 indivíduos elegíveis (taxa de recusa em realizar o teste de 35,5%). A prevalência do *H.pylori* foi de 63,4%, sendo associado à idade, raça, renda, número de irmãos, presença de sintomas dispépticos e cuidados em creche na infância.⁶⁸ Em estudo realizado em São Paulo, soroprevalência foi estimada em 1037 voluntários sadios entre 0 e 69 anos de famílias de imigrantes japoneses. A taxa de infecção foi de 3,5% para crianças com pais sem infecção, 9,9% para crianças com mãe *H.pylori* negativas e pais positivos, 14,9% para filhos de mães positivas e pais negativos e de 16% para aqueles com mãe e pai positivos. Em análise multivariada, compartilhamento do quarto com irmãos, uso de chupeta e sintomas de náuseas e vômitos na mãe foram associados com aumento no risco de infecção.⁶⁹ Outro estudo, realizado com crianças abaixo de 14 anos em Fortaleza, avaliou a positividade para o *H.pylori* através do teste da urease. A prevalência geral foi de 55,8%, e o risco de infecção maior foi em filhos de mães infectadas pelo *H.pylori* (OR 3,11 IC95% 1,57-6,19). Não foi encontrada diferença entre crianças que foram ou não amamentadas no peito.⁷⁰ Estudo do Piauí mostrou que crianças de baixo nível socioeconômico apresentavam prevalência do *H.pylori* de 55%, versus 16,4% para crianças de nível socioeconômico elevado, e a maior parte das infecções

parece ter ocorrido antes dos 2 anos de idade.⁷¹ Estudo realizado em São Paulo, com 993 doadores de sangue foram avaliados para a soroprevalência do *H.pylori*. A infecção foi observada em 65,7% dos testados. Foi observada relação entre soropositividade e idade, raça não branca, escolaridade, renda, endoscopia digestiva prévia e tipo de água disponível em casa, tanto na infância quanto atualmente. Características da infância associada ao *H.pylori* foram número de habitantes do domicílio e ausência de banheiro.⁷² Em estudo realizado no Ceará com crianças de uma comunidade de baixa renda foi encontrada prevalência, medida pelo teste da urease, de 55,8%, sendo também encontrada associação entre positividade e baixa estatura.⁷³ Em uma amostra de 2019 pacientes dispépticos com idade média de 52 anos, que realizaram endoscopia digestiva alta entre 1994 e 2003, em Santa Maria, no interior do Rio Grande do Sul, foi encontrada prevalência de 76%.⁷⁴ No Ceará, estudo recente em comunidade de baixa renda mostrou prevalência de 40% em crianças até 6 anos de idade, sendo idade maior e mãe *H.pylori* positiva associadas a um maior risco de infecção.⁷⁵ Dessa forma, não há consenso dos fatores de risco. A maioria dos autores concorda que grande parte dos infectados deve ter adquirido a infecção na infância. Além disso, idade é um dos principais associados a uma maior prevalência de *H.pylori*. Em geral, a prevalência do *H.pylori* tende a ser maior nos mais idosos. Isto seria explicado por um efeito de “coorte”, ou seja, as pessoas mais idosas tiveram infância em períodos de condições sanitárias piores, as quais de maneira geral tiveram melhoria ao longo do século XX, fazendo com que os mais jovens tenham tido um menor risco de infecção na infância. Como visto acima, a possibilidade de transmissão dos pais para os filhos tem cada vez sido mais reforçada, explicando, pelo menos parcialmente, a origem da infecção nos adultos.⁷⁶ Todavia, não é conhecida a forma de transmissão do *H.pylori* entre as pessoas. Outro fator que aparece uniformemente como risco é baixo nível socioeconômico, não sendo conhecido o exato mecanismo que este fator exerce para contribuir para uma prevalência elevada.

Erradicação do H.pylori

Algumas indicações para a erradicação do *H.pylori* estão bem definidas, como no manuseio terapêutico das úlceras pépticas gástricas e duodenais associadas com a bactéria. Outras indicações continuam polêmicas, como no caso de pacientes

dispépticos funcionais e portadores do *H.pylori*. E, até o presente, nenhum Consenso Médico tem recomendado tratamento indiscriminado para todos os indivíduos infectados que sejam assintomáticos.

Esquemas terapêuticos para o Helicobacter pylori

A erradicação da infecção pelo *H.pylori* não é fácil e requer combinações de antibióticos (amoxicilina, claritromicina, tetraciclina, azitromicina ou metronidazol) com agentes não antibióticos (compostos de bismuto, IBP, bloqueadores H2 ou citrato de bismuto-ranitidina).^{52,77} Os IBP parecem ter algum efeito sobre o *H.pylori*, e hipocloridria é deletéria para a bactéria. O tratamento “ideal” deve alcançar taxas de cura maiores de 80%.

Esquema de dois antibióticos (claritromicina e amoxicilina ou claritromicina e metronidazol) associados a IBP (terapia tríplice), por 7 dias, foi testado em grande estudo multicêntrico europeu.⁷⁸ Pelos bons resultados, esse tem sido o tratamento mais utilizado para erradicação do *H.pylori*.

As recomendações do “Núcleo Brasileiro para o Estudo do *Helicobacter pylori*” são da utilização, como primeira linha, de IBP associado à amoxicilina 1000mg e claritromicina 500mg, todos ingeridos duas vezes por dia, por sete dias. Zaterka e colaboradores não encontraram diferenças nas taxas de erradicação do *H.pylori* com tratamentos de 5 dias quando comparados com os mesmos esquemas terapêuticos utilizados por 10 dias.⁷⁹ Esses dados são corroborados por outros autores,⁸⁰ embora alguns estudos tenham demonstrado menores índices de erradicação da bactéria em dispépticos funcionais, quando comparados com índices de erradicação em pacientes com úlceras pépticas. Esses estudos sugerem que pacientes com úlceras pépticas *H.pylori* positivos devem ser tratados por 7 dias para a erradicação da bactéria, enquanto pacientes dispépticos funcionais deveriam ser tratados por 10 dias.^{81,82,83}

Outros esquemas terapêuticos, especialmente com levofloxacino, bismuto e tetraciclina têm demonstrado bons resultados, mas têm sido reservados para falhas com o tratamento tríplice inicial com IBP, amoxicilina e claritromicina.⁸⁴ Uma nova forma de tratamento de erradicação do *H.pylori* é a terapia sequencial⁸⁵, que tem demonstrado bons níveis de resposta terapêutica. Os pacientes são inicialmente tratados por 5 dias com Inibidores de bomba de prótons (IBPs) + amoxicilina

1000mg duas vezes por dia seguido por 5 dias de IBPs + claritromicina 500mg + metronidazol 500mg duas vezes ao dia.

Potenciais desvantagens na erradicação do Helicobacter pylori

Alguns autores acreditam que o *H.pylori*, parte da microflora do trato digestivo dos humanos há milênios, possa ter papel nas funções fisiológicas, tendo formado relação simbiótica com os hospedeiros e trazendo certa proteção, especialmente contra diarreia, atopias e DRGE.

Helicobacter pylori e Doença do Refluxo Gastroesofágico

Em países onde ocorreu diminuição da prevalência do *H.pylori*, paralelamente à menor incidência de úlcera péptica (UP), câncer gástrico e linfoma MALT, foi evidenciado aumento na incidência da DRGE e suas complicações.^{86,87} Além disso, estudo pioneiro de Labenz e colaboradores demonstrou que pacientes ulcerosos tratados com esquemas anti-*H.pylori* desenvolveram significativamente mais DRGE do que os ulcerosos que foram tratados apenas com anti-secretóres, sem a eliminação da bactéria.⁸⁸ Outros estudos também têm sugerido esse efeito.⁸⁹ Metanálise publicada em 2003 demonstrou associação de DRGE com ausência do *H.pylori*, e ocorrência de doença do refluxo gastroesofágico após a erradicação da bactéria.⁹⁰ A “proteção” dos indivíduos *H.pylori* positivos contra a DRGE poderia ser secundária à hipocloridria decorrente da atrofia da mucosa gástrica causada pela bactéria. No entanto, esses resultados têm sido criticados por falhas metodológicas, e não foram encontrados em outro estudo.⁹¹ Estudo desenvolvido no Hospital de Clínicas de Porto Alegre⁹² não demonstrou maior risco de desenvolvimento de esofagite de refluxo em dispepticos funcionais que erradicaram a bactéria, quando comparados com controles que utilizaram placebo. Esse estudo foi utilizado na Cochrane Review de 2006, quando analisou o manuseio da dispepsia não investigada. Essa revisão utilizou os resultados do estudo brasileiro para concluir que a erradicação do *H.pylori* não seria causa da DRGE.⁹³ Apesar disso, publicações recentes novamente sugerem que o *H.pylori* seria protetor contra a doença do refluxo. Os autores observaram uma relação inversa entre a positividade da bactéria e a presença de DRGE ou esôfago de Barrett, quando compararam a

prevalência do *H.pylori* nessas doenças, com a prevalência da bactéria em controles normais.^{94,95} Portanto, esse tema ainda não tem uma resposta definida.

Helicobacter pylori e eficácia dos anti-secretores

Tem sido demonstrado que bloqueadores H2 e IBPs são mais eficientes em indivíduos infectados pelo *H.pylori*.⁹⁶ A presença da bactéria também foi fator benéfico em usuários crônicos de AINES, que utilizavam omeprazol ou ranitidina.⁹⁷

Riscos e custos dos antibióticos

Na erradicação, devem ser considerados os riscos e custos associados, como o desenvolvimento de colite pseudomembranosa,⁹⁸ reações alérgicas e desenvolvimento de resistência bacteriana.

Proteção contra asma e alergias

Dados recentes têm mostrado menores índices de alergia e asma em indivíduos *H.pylori* positivos. Foi demonstrada uma relação inversa da presença do *H.pylori* com atopias, especialmente em crianças que iniciaram crises de asma antes dos 15 anos de idade. Os mecanismos para essas associações não são bem conhecidos, mas podem envolver atividades modulatórias da imunidade como consequência da infecção pelo *H.pylori*.⁹⁹

Potenciais vantagens na erradicação do Helicobacter pylori

Alguns autores sugerem erradicação sempre que a infecção pelo *H.pylori* for identificada. Os argumentos utilizados são: 1- Em países desenvolvidos a chance de óbito em decorrência da infecção pelo *H.pylori* seria de 1:35 para homens e 1:60 para mulheres. A infecção pelo *H.pylori* causaria mais óbitos, nessas populações, que todas as outras doenças infecciosas combinadas; 2- *H.pylori* causa gastrite, tem papel na gênese do linfoma tipo MALT, está associado com um risco de 10% a 15% de desenvolvimento de úlcera péptica ao longo da vida, e do aumento de 2 a 6 vezes no risco de câncer gástrico; 3- Em pacientes que necessitam inibição ácida

prolongada, a erradicação poderia levar a menor desenvolvimento de gastrite atrófica; 4- As cepas do *H.pylori* potencialmente associadas com a proteção contra a DRGE, parecem ser as mais virulentas, com maior potencial de desenvolver úlceras, atrofia e câncer gástrico.

Helicobacter pylori e úlcera péptica

A erradicação do *H.pylori* está indicada em todos os pacientes ulcerosos. A recidiva ulcerosa é muito alta (aproximadamente 60% em 1 ano), em pacientes *H.pylori* positivos, quando a bactéria não é erradicada. Com a erradicação, a recidiva ulcerosa é extremamente rara (menor que 2%). Recidiva de hemorragia digestiva, como complicação da úlcera, é praticamente nula quando ocorre a eliminação do *H.pylori*.^{100,101}

Helicobacter pylori e câncer gástrico ou linfoma tipo MALT

Desde 1994, a OMS considera o *H.pylori* como um carcinógeno do grupo I (definido) no risco de causar câncer gástrico. Erradicação do *H.pylori* poderia ter relação custo/benefício válida na prevenção do câncer gástrico em populações de alto risco. Os Consensos têm recomendado a erradicação em grupos de risco, e no linfoma tipo MALT.

Tratamento da dispepsia funcional (investigada)

A grande quantidade de tratamentos para a DF reflete as dificuldades na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos, bem como a carência de tratamentos eficazes. O principal objetivo do tratamento da dispepsia funcional é diminuir os sintomas, ao invés de esperar a cura dos pacientes.

Os mais importantes aspectos da terapêutica são o esclarecimento sobre a doença, confirmando claramente que a doença não é imaginária, avaliando e tratando fatores psicossociais e auxiliando em algumas poucas orientações alimentares. Os pacientes devem evitar medicações que possam estar envolvidas na gênese dos sintomas.

A Cochrane Review de 2003, analisando intervenções farmacológicas para dispepsia funcional, concluiu que: 1- existem evidências que terapias anti-secretoras possam ser efetivas na DF; 2- Os estudos avaliando drogas procinéticas são difíceis de interpretar e os resultados das metanálises podem ser secundários a vícios de publicação; 3- como o efeito dessas drogas é modesto e elas são de uso prolongado, análises econômicas deverão ajudar a escolher as melhores opções.¹⁰² A revisão da Cochrane 2006¹⁰³ manteve inalterados esses conceitos.

Apesar dessas considerações, as medicações procinéticas e as bloqueadoras da secreção ácida continuam sendo a primeira linha no tratamento da dispepsia funcional. Embora ainda sem uma definição adequada, aparentemente os bloqueadores da secreção ácida seriam mais efetivos na dispepsia funcional “tipo Síndrome da dor epigástrica”¹⁰⁴ e os procinéticos seriam mais eficientes na dispepsia funcional “tipo síndrome do desconforto pós-prandial”.¹⁰⁵ O grande problema é que milhões de pessoas permanecem em tratamento com esses medicamentos, não curativos e de alto custo.¹⁰⁶

Helicobacter pylori e dispepsia funcional

Uma das mais polêmicas questões que envolvem o *Helicobacter pylori* é a associação da bactéria com a dispepsia funcional.¹⁰⁷ Pela alta prevalência da gastrite pelo *H.pylori* e da DF, as duas situações são freqüentemente encontradas num mesmo indivíduo, não estando definido se existe relação causal entre as condições. Certamente, o *H.pylori* não é a única causa dos sintomas da DF, visto que existem casos de dispepsia funcional na ausência da infecção, e infecção na ausência de sintomas.

Dispepsia Funcional x Helicobacter pylori: ensaios clínicos

Persistem dúvidas sobre os efeitos da erradicação da infecção pelo *H pylori* nos sintomas da dispepsia funcional. Falhas metodológicas nos estudos que avaliaram essa questão têm sido apontadas como a principal causa das dúvidas. As mais importantes parecem ser: falta de adequado “cegamento”, inclusão de pacientes com outras doenças que não a dispepsia funcional, como a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) ou a Síndrome do Intestino Irritável (SII), baixa

eficácia dos regimes terapêuticos, curta duração do seguimento dos pacientes, má definição dos desfechos clínicos, falta de instrumentos validados de avaliação, perdas substanciais de seguimento dos pacientes e estudos multicêntricos realizados em diversos países, com pequeno número de pacientes incluídos em cada centro.

Estudos que demonstraram benefícios

Um dos estudos mais importantes que demonstrou benefícios nos sintomas da DF com a erradicação do *H.pylori*, foi o de McColl e colaboradores,¹⁰⁸ publicado em 1998. Foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado com placebo e realizada em um único centro médico. Foram avaliados, com questionário validado (“Glasgow”), 160 pacientes que receberam tratamento anti-*H.pylori*, e 158 que receberam somente omeprazol. A perda de seguimento dos pacientes foi baixa, e os sintomas dispépticos melhoraram em 21% dos pacientes no grupo dos antibióticos, e em 7% dos pacientes no grupo controle (diferença estatisticamente significativa). O estudo recebeu críticas por inadequada definição de dispepsia funcional. O maior ensaio clínico duplo-cego em número de pacientes, controlado por placebo, randomizou 800 pacientes portadores de dispepsia funcional em 85 centros da Alemanha. O estudo demonstrou que a resolução dos sintomas foi maior nos pacientes que erradicaram o *Helicobacter pylori* (44% versus 35%; P=0,036).¹⁰⁹

Estudo multicêntrico, envolvendo 41 centros na França, randomizou 129 pacientes *H pylori* positivos com DF para receberem ranitidina, claritromicina e amoxicilina por 7 dias, e 124 dispépticos funcionais para receberem placebo. Os índices de erradicação no grupo dos antibióticos foram de apenas 69% e, surpreendentemente, de 18% no grupo placebo. Alívio completo dos sintomas foi mais freqüente nos pacientes do tratamento ativo (43%) que nos controles (31%) P=0,048.¹¹⁰ Gilvarry e colaboradores demonstraram que pacientes que erradicaram a bactéria foram beneficiados significativamente nos sintomas,¹¹¹ o mesmo tendo sido observado por Koskenpato e colaboradores, em pacientes dispépticos com gastrite predominantemente antral.¹¹² Uma revisão sistemática de estudos chineses demonstrou benefícios sintomáticos da dispepsia funcional com a erradicação do *H.pylori*.¹¹³

Um dos estudos mais recentes sobre esse tema demonstrou significativo benefício nos sintomas dispépticos após a erradicação do *H.pylori*,¹¹⁴ e outra pesquisa mostrou melhora na qualidade de vida após a erradicação.¹¹⁵

Metanálise realizada por Jaakkimainen e colaboradores¹¹⁶ concluiu que existe associação entre o *H.pylori* e dispepsia funcional, e que a erradicação da bactéria melhora os sintomas dispépticos. A Cochrane Review de 2003 avaliou 15 estudos e constatou 9% de redução do risco relativo nos pacientes dos grupos que erradicaram o *H.pylori* (95%IC=5% a 14%), comparados com pacientes de grupos controle. O NNT (número necessário para tratar para curar um caso de dispepsia) foi de 15 (95%IC = 10 a 28). As conclusões dessa revisão são que a erradicação do *H.pylori* tem um pequeno, mas estatisticamente significativo efeito na DF.¹¹⁷

A última Cochrane Review de 2008, sobre a erradicação do *H.pylori* para a dispepsia não-ulcerosa, identificou 5183 artigos sobre o tema, selecionou 63 para análise e 21 ensaios clínicos foram incluídos para realizar a revisão sistemática, sendo que um desses foi realizado no Brasil.¹¹⁸ Essa revisão da Cochrane observou uma redução do risco relativo de 10% no grupo que recebeu antibióticos (95%IC=5% a 14%), e o NNT encontrado foi de 14 (95%IC=10% a 25%). As conclusões foram que a erradicação teve um pequeno, mas estatisticamente significativo efeito positivo nos sintomas de dispépticos funcionais *H.pylori* positivos. Um modelo econômico sugere que esse modesto benefício pode ser custo-efetivo, mas que mais pesquisa é necessária.

Estudos que não demonstraram benefícios

Talley, uma das maiores autoridades em DF, coordenou estudo multicêntrico¹¹⁹ publicado em 1999. A pesquisa envolveu 40 centros da Austrália, Nova Zelândia e diversos países europeus, sendo que 20 desses recrutaram menos de 6 pacientes. O estudo envolveu 278 pacientes, mas perdas de seguimento de aproximadamente 30% dos pacientes foram muito elevadas (analisados 195 dos 278 pacientes, aos 12 meses). Foram incluídos pacientes com erosões gástricas endoscópicas, e os sintomas foram avaliados através da escala Likert, preenchida pelos pacientes nos sete dias anteriores às avaliações. O *H.pylori* foi erradicado em 85% dos pacientes do grupo antibiótico e em 4% no grupo placebo. Não houve melhora sintomática nos pacientes do grupo antibióticos versus grupo placebo (24%

e 22%, respectivamente). Em análise secundária, foi observado que pacientes com redução do quadro inflamatório histológico apresentaram benefício significativo com a erradicação (32% e 17% de melhora sintomática, respectivamente, no grupo antibiótico e placebo).

Quase simultaneamente à publicação do estudo citado, Talley e colaboradores publicaram outra pesquisa, realizada nos Estados Unidos, que seguiu basicamente os mesmos passos da anterior.¹²⁰ Foram incluídos 170 pacientes no grupo dos antibióticos e 167 pacientes no grupo placebo, e as perdas de seguimento também foram muito altas (30%). O estudo foi multicêntrico e a média de pacientes incluídos por centro foi de 6 pacientes (variando de 1 a 42). Os sintomas foram avaliados com a “Gastrointestinal Symptoms Rating Scale” (originalmente desenvolvida para avaliar UP e SII). Os autores não observaram benefício sintomático nos pacientes que erradicaram o *H.pylori*, mesmo naqueles com melhora da gastrite histológica. Blum e colaboradores concluíram que a erradicação do *H.pylori* não beneficia pacientes com dispepsia funcional através de estudo multicêntrico¹²¹ com 328 pacientes (164 em cada grupo) originados de numerosos centros na Áustria, Canadá, Alemanha, Finlândia, Irlanda, África do Sul e Suécia. A perda de seguimento dos pacientes foi muita elevada (mais de 25%), e sucesso terapêutico (ausência ou mínimos sintomas na última semana de observação) foi observado em 27,4% dos pacientes no grupo dos antibióticos, e em 20,7% no grupo omeprazol (não significativo).

Passos e colaboradores,¹²² em estudo realizado em Belo Horizonte, avaliaram prospectivamente 81 pacientes com DF que receberam amoxicilina, metronidazol e furazolidona por 5 dias, ou placebos. A taxa de erradicação no grupo dos antibióticos foi de 57,8%, e de 0% no grupo placebo. Não são citados os índices de perda do seguimento dos pacientes. Os sintomas permaneceram praticamente idênticos nos 2 grupos, ao longo do seguimento.

Pesquisa da Finlândia, realizada por Koskenpato e colaboradores, não observou melhora significativa dos sintomas ou da qualidade de vida entre os grupos de tratamento (benefício sintomático em 28,8% dos pacientes tratados com antibióticos versus 21,7% dos controles).¹²³ Ausência de benefícios sintomáticos com a erradicação também foi observada nos estudos de Greenberg,¹²⁴ de Miwa,¹²⁵ e nas metanálise de Laine,¹²⁶ e de Danesh.¹²⁷ Estudo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre¹¹⁸ demonstrou uma tendência a benefício dos sintomas após a

erradicação do *H.pylori*, embora não tenha demonstrado diferença estatisticamente significativa, provavelmente por erro tipo II. Análise secundária demonstrou melhora estatisticamente significativa dos sintomas dispépticos 12 meses após a erradicação em subgrupo de pacientes que não apresentavam gastrites erosivas. Também foi detectada melhora sintomática significativa nos pacientes que não utilizavam AINES/AAS.

Avaliação diagnóstica da dispepsia não investigada e da dispepsia funcional

Avaliação clínica e laboratorial

Embora diversas diretrizes tenham sido publicadas, ainda não existe Consenso sobre o tratamento da dispepsia funcional.^{8,9,128,129,130,131,132} A história clínica é importante para o diagnóstico de dispepsia, mas é pouco útil em diferenciar pacientes com dispepsia orgânica ou dispepsia funcional, mesmo quando a história clínica é obtida por gastroenterologistas.²

Uma das principais dificuldades em avaliar o manejo da dispepsia é que a revisão da literatura fornece informações sobre os estudos que foram realizados, e não sobre os estudos que deveriam ter sido realizados. Assim, poucos estudos sobre a influência do álcool, tabagismo, atividade física na dispepsia são encontrados. Um dos principais objetivos durante a entrevista com pacientes dispépticos funcionais, que é a de esclarecer a origem dos sintomas e convicentemente assegurar que não há um problema orgânico sério subjacente, nunca foi testado em um ensaio clínico.¹³³

Uma grande controvérsia na história clínica da dispepsia é como diferenciar pacientes com refluxo de pacientes com dispepsia. Um estudo de 1990, realizado com 304 pacientes,¹³⁴ mostrou que pirose ou regurgitação ácida como o principal sintoma tem 89% e 95%, respectivamente, para o diagnóstico de refluxo gastroesofágico, quando o padrão áureo é a pHmetria de 24 horas. Já a sensibilidade destes sintomas como queixa principal é de apenas 38% e 6% respectivamente. A maior parte das diretrizes publicadas concorda que pacientes com o principal sintoma sendo pirose não devem ser categorizados como dispépticos e sim refluidores.^{9,129,130,131,132} Todavia, o estudo canadense Cadep-PE¹³⁵ mostrou que pacientes com pirose como a principal queixa tinham a mesma

chance de apresentar úlcera péptica do que os pacientes que referiam principalmente dor epigástrica ou desconforto. Ainda nos pacientes sem pirose como principal queixa, 36,5% dos pacientes tinham esofagite de refluxo. Todavia, todas as diretrizes concordam que, em pacientes investigados sem alteração estrutural, o principal sintoma é útil em diferenciar com segurança pacientes dispépticos funcionais de pacientes com refluxo gastroesofágico.⁵

A realização de um hemograma completo pode ter importância em pacientes maiores de 45 anos, especialmente se manejados sem endoscopia. Testes hepáticos, amilase e lipase séricas podem ser úteis se há suspeita de doença hepatobiliar ou pancreática, e, nesses casos, uma ultrassonografia também deve ser solicitada. Avaliação tireoidiana e testes de gestação só deverão ser solicitados quando especificamente indicados.⁵ A pesquisa parasitológica de fezes não está incluída na investigação inicial preconizada em diretrizes internacionais, embora não se encontre diretrizes especificamente escritas para países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento ocidentais.

Endoscopia digestiva alta e biópsias gástricas

Endoscopia do esôfago, estômago e duodeno é o padrão áureo para o diagnóstico diferencial entre dispepsias orgânicas e funcionais.⁵ O principal argumento para a realização de endoscopia digestiva imediata em pacientes dispépticos é a possibilidade deste exame detectar casos de câncer gástrico precoce.¹³⁶ As desvantagens desse exame são o alto custo e o risco de complicações, embora estas sejam raras. É a investigação inicial para avaliação de sintomas clinicamente relevantes, deve ser realizada durante períodos sintomáticos e, preferentemente, após 2 semanas sem tratamento antissecretor gástrico.¹³⁷

Diretrizes internacionais recomendam endoscopia digestiva alta imediata para pacientes com dispepsia e sinais de alarme (Quadro 2) e em pacientes idosos com dispepsia de início recente.⁵ Já diretriz do National Clinical for Clinical Excellence (NICE) recomenda endoscopia para pacientes acima de 55 anos apenas após 1 a 2 meses de tratamento empírico.⁸ Ainda segundo o NICE, pacientes com sangramento gastrointestinal devem ser encaminhados para avaliação especializada no mesmo dia, pacientes com perda de peso sem intenção, disfagia, vômitos, anemia por

deficiência de ferro ou massa epigástrica devem ser encaminhados para realização de endoscopia no prazo de 2 semanas.⁸

Quadro 2. Sintomas e sinais de alarme na dispepsia

Sangramento gastrointestinal

Anemia por deficiência de ferro

Perda de peso sem intenção

Disfagia progressiva

Odinofagia

Vômitos persistentes

Massa epigástrica à palpação

Outros fatores de risco devem ser levados em consideração na história clínica, como a história familiar de câncer de esôfago ou estômago, úlcera gástrica prévia, cirurgia gástrica prévia, diagnóstico prévio de esôfago de Barrett, metaplasia intestinal ou gastrite atrófica, e, portanto, o julgamento clínico é essencial e não deve ser desprezado.⁵ Não há consenso sobre a indicação de endoscopia em outras faixas etárias.

Outro tema polêmico é a necessidade de biópsias de rotina na ausência de anormalidades endoscópicas significativas. A biópsia é onerosa e consome tempo adicional dos exames endoscópicos. Um estudo de farmacoeconômico realizado no Canadá, concluiu que em pacientes com menos de 45 anos, submetidos à endoscopia digestiva alta, a realização de biópsias de rotina, seguida de teste rápido da urease, custou 3940 dólares canadenses para ter um paciente a mais livre de sintomas, custo considerado abaixo da disposição de pagar para obter este benefício.¹³⁸ O mesmo estudo concluiu que a realização do exame anatomopatológico em pacientes com teste da urease negativo não foi economicamente eficiente.

Outros exames

Tomografia computadorizada representa pequeno papel na investigação de queixas dispépticas sem sinais de alarme. Estudos radiológicos contrastados podem ter importância nas suspeitas de quadros obstrutivos, mas pouca importância na

rotina de investigação de dispépticos. Testes de esvaziamento gástrico, estudos de secreção ácida gástrica e da sensibilidade visceral não são rotineiros, pois não têm especificidade e sensibilidade adequadas e, raramente, alteram as condutas terapêuticas.

Abordagem do paciente com dispepsia não investigada

A abordagem da dispepsia não investigada tem sido definida a partir de estudos farmacoeconômicos europeus e norte-americanos. Dois grandes problemas de generalização destes estudos são encontrados. Primeiro, a prevalência de *H.pylori* nestes países é muito inferior à prevalência encontrada no nosso país. Segundo, os custos dos recursos necessários ao tratamento e à investigação são bastante diversos, especialmente o custo da endoscopia digestiva alta.

As opções de abordagem do paciente dispéptico não investigado mais aceitas na literatura são: a realização de endoscopia imediata e o tratamento de acordo como achado endoscópico; a abordagem “testar e tratar”, que significa, testar o paciente com um método não invasivo, e caso haja positividade, tratar o *H.pylori*; o uso empírico de inibidores da bomba de prótons por um mês.

Pelo estudo Cadep-PE,¹³⁵ em que 1040 pacientes dispépticos não investigados foram submetidos à endoscopia digestiva alta, 58% dos pacientes apresentaram achados clinicamente significativos na endoscopia digestiva alta. Os achados mais comuns foram esofagite (43,4%) e úlceras pépticas (5,8%). O achado de neoplasia maligna foi raro, estando presente em 2 casos (um carcinoma escamoso de esôfago e um linfoma Malt de estômago). É importante ressaltar ainda que este estudo inclui pacientes com pirose como queixa principal, seguindo o consenso Canadense. No grupo sem pirose como principal sintoma, a prevalência de esofagite foi de 36,5%.

Com base neste estudo podemos inferir as vantagens e desvantagens de cada abordagem. Enquanto a opção por endoscopia digestiva alta tenha o custo da realização da endoscopia digestiva alta, ela têm a vantagem de selecionar melhor pacientes com dispepsia funcional (sem achados clinicamente relevantes), pacientes com doença do refluxo gastroesofágico e pacientes com úlcera péptica, cuja melhor abordagem difere significativamente. O resultado clínico desta abordagem é

superior,¹³⁹ embora estudos farmacoeconômicos realizados no hemisfério norte mostrem que o custo deste benefício adicional é muito alto.¹⁴⁰

A abordagem de testar e tratar tem o custo inicial do teste não invasivo para avaliação da presença do *H.pylori*, e o custo do tratamento de erradicação em todos os positivos. Além disso, trata-se o *H.pylori* em uma parcela da população, os refluidores, que se tivessem sido investigados, não teriam sido tratados com erradicação do *H.pylori*.¹⁴¹ O benefício sintomático é conseguido através da erradicação em pacientes ulcerosos e, em menor parte, ao tratamento do *H.pylori* em dispépticos funcionais.¹⁴⁰ Do ponto de vista econômico, tem a vantagem de os pacientes não precisarem ser submetidos à endoscopia digestiva.

A abordagem de tratamento empírico com inibidor da bomba de prótons, tem o custo inicial do medicamento, e ao longo de um ano, maior número de visitas médicas,¹⁴² mas prescinde de endoscopia digestiva alta, testes não invasivos e do tratamento de erradicação do *H.pylori*.

Na generalização dos resultados de países desenvolvidos, temos que sempre lembrar que a baixa prevalência de *H.pylori* reduz o custo com antibióticos da abordagem “testar e tratar”. Em países de muito baixa prevalência, o custo do teste não invasivo para identificação de infecção pelo *H.pylori* não compensa, já que será uma pequena parcela que será positiva e que poderá ter benefício com a erradicação.¹³⁶ Já em países de alta prevalência, onde não existem estudos farmacoeconômicos, o custo com antibióticos será mais elevado do que a obtido em modelos de baixa prevalência, além do que o uso intensivo de antibióticos na população pode levar ao aumento da resistência antibacteriana e atenuação do efeito desta abordagem como tempo, uma vez que a eficácia do tratamento de erradicação pode diminuir.¹⁴¹ O uso de endoscopia poderia identificar pacientes refluidores e que, portanto, não necessitam de erradicação, tente a compensar o custo inicial de examinar a todos dispépticos não investigados e reduzir o consumo de antibióticos. Além disso, durante a endoscopia é possível realizar a determinação do *Helicobacter pylori* com teste de baixo custo, o teste rápido da urease. Outro ponto a se considerar é que a taxa de reinfecção difere entre países em desenvolvimento e países desenvolvidos. Segundo estudo publicado este ano, a taxa de recorrência de infecção pelo *H.pylori* em países desenvolvidos é de 1,45% ao ano, e a mesma taxa em países em desenvolvimento é de 12%.¹⁴³

03) OBJETIVOS:

Objetivo primário

1. Descrever a razão de custo-efetividade das principais alternativas de manejo da dispepsia não investigada em zonas de alta prevalência de *H.pylori*

Objetivos secundários

2. Determinar a prevalência de dispepsia no Brasil;
3. Estimar a demanda de recursos de saúde dos pacientes com dispepsia
4. Mensurar a perda de qualidade de vida dos pacientes com dispepsia funcional

04) METODOLOGIA:

Estimativa da prevalência da dispepsia

Delineamento

Estudo transversal.

Amostra

Foram realizadas 1510 entrevistas telefônicas, com amostra probabilística realizada em 3 estágios. No primeiro estágio, foi criada uma lista de 223 cidades brasileiras, abrangendo uma população de 83,5 milhões de pessoas, de todas as regiões do país. Para cada indivíduo a compor a amostra, foi sorteado um entre os 223 municípios.

Dentro destas cidades foram sorteados domicílios através de amostragem probabilística simples, baseada na lista telefônica destes municípios. Foram realizadas chamadas telefônicas para estes domicílios, e o atendente foi questionado sobre o número de moradores entre 16 e 65 anos e suas datas de nascimento. Com base nas datas de nascimento, foi realizado novo sorteio, sendo então solicitado que esta pessoa sorteada passasse a responder às perguntas.

As entrevistas foram conduzidas por entrevistadores treinados. Foram utilizadas na entrevista, questionários padronizados construídos com base nos critérios de Roma. Para a definição de dispepsia não investigada foi utilizada uma versão modificada do questionário modular proposto pelo Consenso de Roma III.¹

Elaboração do questionário

Foi utilizado o Questionário Modulado Roma II para preparação das perguntas. Para adaptação à linguagem telefônica foi empregado o seguinte método:

- a- as perguntas básicas sobre dispepsia foram traduzidas para o português utilizando uma linguagem acessível para ser empregada contemplando a diversidade vocabular do Brasil;

- b- as cinco alternativas empregadas no Questionário Modular foram transformadas em duas: uma questão com a negação do sintoma e outra representando o limiar mínimo a partir do qual a questão passa a ser considerada positiva para fins de avaliação da pergunta;
- c- foi utilizada a mesma grade de interpretação- Códigos do Roma II- para definição de Dispepsia Funcional e Síndrome do Intestino Irritável.

Tamanho da Amostra

Foi calculada como amostra necessária a necessidade de 1500 indivíduos, tendo-se em vista prevalência estimada de 20% e tendo-se intervalo de confiança uma amplitude de 4%, e um erro alfa de 0,05.

Análise estatística

Os principais achados foram taxas de frequência simples. Os dados foram expressos por porcentagens e intervalos de confiança de 95%. Variáveis contínuas foram expressas por médias e desvios padrão. As taxas de prevalência obtidas foram ajustadas pelos dados demográficos publicados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Dados demográficos (sexo, classe social, região do país, escolaridade e estado civil) foram comparados entre as populações com e sem dispepsia através dos teste t, ANOVA e regressão logística, quando apropriados.

Estimativa da utilização de recursos de saúde

Foram incluídos pacientes dispépticos que atenderam a chamado publicado na imprensa escrita e falada da região metropolitana de Porto Alegre, capital do estado mais meridional do Brasil. Todos os voluntários foram avaliados em uma consulta médica inicial. Os critérios de elegibilidade eram ter mais de 18 anos, ter dispepsia segundo os critérios do consenso de Roma III,¹ nunca ter realizado tratamento direcionado à erradicação do *H.pylori*, ter sintomas dispépticos a menos de 6 meses. Os pacientes eram excluídos se tivessem passado de úlcera péptica, de cirurgia esofágica ou de cirurgia gastroduodenal; se tivessem utilizado

antibióticos ou sais de bismuto nas últimas 4 semanas, inibidores da bomba de prótons nas últimas 2 semanas ou bloqueadores H2 nos 7 dias antecedentes à endoscopia digestiva alta; se tivessem sintomas exclusivos de Síndrome do Intestino Irritável; se tivessem pirose como queixa principal; se tivessem diagnóstico prévio de doenças sistêmicas ou utilizassem medicamentos com reconhecida influência sobre os sintomas dispépticos; se possuísem sinais de alerta como anorexia, disfagia, sangramentos, perda ponderal superior a 10 % ou massas palpáveis ao exame físico; se possuísem história de alergia à amoxicilina; se fossem mulheres gestantes ou nutrízes; analfabetismo funcional ou que não concordassem com o termo de consentimento livre e esclarecido.

Os pacientes preencheram os critérios de inclusão e um questionário de utilização de recursos foi aplicado. Foi estimada a frequência de atendimentos médicos, de realização de exames complementares, visitas a emergências e de utilização de medicamentos por esta amostra.

Avaliação da qualidade de vida

Os indivíduos entrevistados portadores de dispepsia responderam ao questionário conhecido como Euroqol. O EQ-5D é um instrumento estandarizado para avaliação de desfechos em saúde. Por ser simples, validado e amplamente utilizado é perfeito para utilização em pesquisas de campo. Originariamente desenvolvido para auto-aplicação, está validado também para aplicação por entrevistados e por entrevista telefônica. É grande o número de estudos econômicos que o utilizam. EQ-5D é uma das poucas ferramentas recomendadas pelo “Washington Panel on Cost Effectiveness in Health & Medicine” para a estimativa de preferências. No Reino Unido, The National Institute for Clinical Excellence (NICE) tem preconizado o seu uso para a estimativa das preferências em diversos estados de saúde.

Estimativa da prevalência do *Helicobacter pylori*

Delineamento

Estudo transversal.

Amostra

Foram incluídos pacientes dispépticos que atenderam a chamado publicado na imprensa escrita e falada da região metropolitana de Porto Alegre, capital do estado mais meridional do Brasil. Todos os voluntários foram avaliados em uma consulta médica inicial. Os critérios de elegibilidade eram ter mais de 18 anos, ter dispepsia segundo os critérios do consenso de Roma III,¹ nunca ter realizado tratamento direcionado à erradicação do *H.pylori*, ter sintomas dispépticos a menos de 6 meses. Os pacientes eram excluídos se tivessem passado de úlcera péptica, de cirurgia esofágica ou de cirurgia gastroduodenal; se tivessem utilizado antibióticos ou sais de bismuto nas últimas 4 semanas, inibidores da bomba de prótons nas últimas 2 semanas ou bloqueadores H2 nos 7 dias antecedentes à endoscopia digestiva alta; se tivessem sintomas exclusivos de Síndrome do Intestino Irritável; se tivessem pirose como queixa principal; se tivessem diagnóstico prévio de doenças sistêmicas ou utilizassem medicamentos com reconhecida influência sobre os sintomas dispépticos; se possuísem sinais de alerta como anorexia, disfagia, sangramentos, perda ponderal superior a 10 % ou massas palpáveis ao exame físico; se possuísem história de alergia à amoxicilina; se fossem mulheres gestantes ou nutrizas; analfabetismo funcional ou que não concordassem com o termo de consentimento livre e esclarecido.

Os pacientes incluídos responderam a questionário epidemiológico e foram submetidos à vídeoendoscopia digestiva alta. Todos os exames foram realizados ou acompanhados por endoscopistas treinados e certificados. Para serem incluídos os pacientes não podiam apresentar anormalidades estruturais que explicassem ou sugerissem a etiologia orgânica para a dispepsia. Foram excluídos pacientes com úlceras, tumores do trato gastrointestinal, esofagites, esôfago de Barrett ou suspeita de doença celíaca.

Durante a endoscopia, biópsias gástricas do antro, da incisura angularis e do corpo foram realizadas, fixadas em formalina e analisadas por dois patologistas certificados após a coloração de hematoxilina-eosina. Pacientes que tivessem pelo menos uma amostra positiva foram considerados como infectados pelo *H.pylori*. Em

caso de discordância sobre a presença da infecção, um terceiro patologista foi consultado.

O projeto de pesquisa (GPPG - HCPA nº 05-422) e o Consentimento Livre e Esclarecido foram aprovados, no dia 21/12/2005, pela Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) e pela Comissão de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi obtido de todos os pacientes.

Os dados foram analisados através do software SPSS. Variáveis contínuas foram analisadas através do teste de Kolmogorov-Smirnov para identificar o tipo de distribuição. Variáveis contínuas com distribuição normal foram comparadas entre os grupos através do teste t de Student e as com distribuição não paramétrica foram comparadas através do teste de Mann-Whitney. Os resultados de variáveis categóricas foram comparados através do teste de qui-quadrado. O nível de significância pré-estabelecido para o erro alfa foi de 5%.

A amostra foi calculada com base em estudo prévio realizado em Porto Alegre com dispépticos funcionais. Baseada neste estudo, a prevalência esperada era de 70%, e uma amostra de 505 pessoas foi calculada como necessária para obter-se uma estimativa de prevalência em um intervalo de confiança de 95% com mais ou menos 4 pontos percentuais de amplitude.

Estimativa de custos dos serviços

O levantamento de custos dos recursos utilizados pelos pacientes com dispepsia foi baseado no sistema de custos de uma organização hospitalar pública situada no estado do Rio Grande do Sul. Este hospital é um hospital geral de grande porte, que atende anualmente 600.000 consultas, 26.900 internações, além de realizar 2.100.000 exames. É campo de ensino para 1200 alunos de graduação, 200 de mestrado e 50 de doutorado, sendo palco de 300 projetos de pesquisa anualmente. O Sistema Único de Saúde é o financiador de 91% das internações e 100% das consultas.

O custo total é composto por custos diretos e indiretos, com relação ao objeto de custo que se deseja mensurar. Os custos diretos são apurados por meio

dos controles operacionais e não necessitam de rateio, ao contrário dos custos indiretos. A maior parte dos custos de um hospital são fixos e indiretos. Por este motivo, o sistema de custos do hospital estudado emprega o método de custeio por absorção.

O processo de apuração de custos inicia-se no acompanhamento contábil e nos sistemas de informações de materiais, patrimonial, pessoal e gestão da produção assistencial. Mensalmente estas informações são apuradas e reunidas nos respectivos centros de custo. Os centros de custos são agrupados conforme a função no hospital: áreas de apoio a toda a estrutura são denominados de Base, como a Administração, Almoxarifado e Pessoal; áreas com a atuação mais específica são chamados de Intermediários, como Radiologia, Laboratório e Medicina Nuclear; e áreas onde ocorrem o atendimento dos serviços são os centros de custo Finais, como as unidades de internação e ambulatorios. Esta classificação é a primeira etapa na distribuição das despesas para a apuração dos custos de internações, consultas ou procedimentos.

A delimitação dos centros de custos evita ser excessivamente detalhada, de forma a encarecer e inviabilizar a apuração de custos com regularidade. Esta delimitação também não pode ser excessivamente simplificada, em que operações e equipamentos distintos sejam agrupados, impedindo a correta interpretação gerencial dos resultados.

Cada centro de custo conta com um critério de rateio que visa medir a produção da área. A despesa do centro de custo é distribuída proporcionalmente ao volume de produção por aquelas áreas que foram clientes, isto é, utilizaram os serviços do centro de custo. Este processo de rateio ocorre até os centros de custos finais que não mais distribuem e acumulam os custos vindos dos agrupamentos de Base e Intermediários. Os centros de custos finais contam com os seus próprios custos (custos diretos) e os custos indiretos, vindos de outras áreas. O cálculo dos custos destas áreas leva em conta os custos diretos e indiretos.

Os grandes agrupamentos do plano de contas fazem a apropriação das seguintes classes de despesa:

- Funcionários – inclui a despesa de todos os funcionários do setor, incluindo salários e encargos sociais
- Materiais de consumo – inclui as despesas com medicamentos, materiais médico-hospitalares, material de expediente

- Despesas gerais – inclui os gastos com energia elétrica, com telefone, viagens, água, seguros, despesas financeiras, combustível entre outras
- Depreciação – refere-se ao lançamento contábil da depreciação do patrimônio daquele centro de custo incorrida no período

O critério de rateio dos custos indiretos varia de acordo com os centros de custo. O custo de administração por exemplo é rateado proporcionalmente aos custos diretos do centro de custo. As despesas de almoxarifado são rateadas proporcionalmente a quantidade dos itens distribuídos e transferidos. As despesas do Serviço de Arquivo Médico e Informação em Saúde são divididas de acordo com o número de prontuários fornecidos a cada centro de custo. O serviço de Nutrição informa o número de refeições fornecidas por centro de custo, que serve para compor a base do rateio, onde cada tipo de refeição entra com um peso para diferenciar a carga de trabalho e os insumos entre elas. O serviço de manutenção fornece a quantidade de ordens de manutenção para compor o rateio.

Em centros de custo com produção de serviços similares, a produção total da unidade serviu como divisor da despesa mensal total do centro de custo, gerando assim o custo médio do serviço prestado.

Desta forma, foram definidos o custo médio de um anatomopatológico, de um exame de bioquímica, de um exame de hematologia e de uma consulta na Unidade Básica de Saúde.

Dentro de unidades que prestam serviços heterogêneos, como é o caso do centro cirúrgico ambulatorial, o custo também foi calculado pelo método “*Activity Based-Costing*” (ABC). O custo dos exames de endoscopia digestiva alta e de colonoscopia foram estabelecidos por este método, assim como os exames de radiologia e ecografia abdominal total. Este método foi aplicado em 3 etapas:

- a) mapeamento de todas as atividades relacionadas à realização destes exames;
- b) decomposição das atividades em tarefas, com a observação e mensuração do tempo necessário para completar todas as tarefas da atividade nos atendimentos prestados no centro cirúrgico ambulatorial do hospital estudado;

- c) o custo de cada tarefa foi estabelecido com base nos materiais de consumo utilizados (medicamentos e materiais médico-hospitalares) e no rateio do custo das atividades.

Modelo de tomada de decisão para manejo da dispepsia não investigada

Foi criado um modelo de decisão com o método Markov utilizando-se o software TreeAge Pro 2008. O método de Markov permite modelar a evolução de uma população no tempo através de um dado número de estados, que são reunidos num quadro denominado Matriz Markoviana. Esta metodologia é particularmente adequada para modelar eventos repetidos ou a evolução de doenças crônicas. No modelo de Markov, a doença em questão é dividida em finitos estados de saúde. No início do modelo e ao final de cada ciclo, é permitido que os pacientes troquem de estado de saúde, seguindo uma probabilidade definida. Os custos totais de cada estado e a qualidade de vida em cada estado podem ser contabilizados, proporcionalmente à probabilidade de um indivíduo encontrar-se em determinado estado em um ciclo. Adicionalmente, o modelo permite incluir custos, acréscimos ou decréscimos na qualidade de vida durante os períodos de transição. A abordagem é bayesiana, reunindo em um mesmo modelo as melhores informações disponíveis. A alternativa usual, freqüentista, que seria a de realizar um ensaio clínico com acompanhamento de 5 anos, teria os problemas inerentes ao método neste caso, como a impossibilidade de manter o segredo da alocação entre estratégias tão diversas, a dificuldade de acompanhar pacientes funcionais por 5 anos, além de ser um extremamente cara.

Neste estudo, o modelo analítico foi construído de forma a contabilizar os custos e a efetividade das diferentes estratégias dentro de um horizonte temporal de cinco anos. Cinco anos foram considerados como sendo o máximo tempo de extrapolação dos dados de efetividade hoje disponíveis.¹⁴⁵ O primeiro e o último ciclo foram definidos como tendo duração de 6 meses, e os ciclos intermediários como tendo um ano. O tempo em cada estado foi multiplicado pela “preferência” dos pacientes por determinado estado de saúde, variando entre 0 (morte) e 1 (saúde perfeita), a fim de se obter os anos de vida ajustados pela qualidade de cada estado. Transições, com origem em estados assintomáticos, com perda da qualidade de vida, como recidiva dos sintomas, contabilizaram 3 meses de piora da qualidade de vida no estado original. Os custos foram incluídos no modelo de forma unitária, e contabilizados na medida em que os recursos foram consumidos. A mortalidade

geral desta coorte hipotética foi considerada desprezível e idêntica entre os grupos, e, portanto, foi desconsiderada. A análise primária foi realizada levando-se em consideração uma taxa de desconto de 3%. O desconto foi aplicado tanto para custos quanto para benefícios. Foram considerados na análise primária custos diretos, na perspectiva social.

Estrutura do Modelo

Foram incluídos no modelo pacientes dispépticos, pelos critérios de Roma III, sem investigação prévia, que não tivessem história de úlcera, sem tratamento prévio do *H.pylori*, sem uso nos últimos 15 dias de inibidores da bomba de prótons, sem uso nos últimos 30 dias de antibióticos, sem pirose como principal sintoma e sem sinais ou sintomas de doenças orgânicas. Foi considerado que estes pacientes têm quatro principais etiologias para os seus sintomas: dispepsia funcional, doença do refluxo gastroesofágico com esofagite, doença ulcerosa péptica e neoplasia gástrica. A proporção dos pacientes com dispepsia por cada uma das etiologias descritas foi definida pelo estudo transversal já descrito. Um modelo de Markov para cada uma das entidades etiológicas foi criado, e a progressão dos pacientes entre os estados de saúde foi estimado de acordo com a estratégia de investigação e tratamento escolhida. Dentro de cada estratégia, a conduta foi uniforme, de acordo com o plano de tratamento, até o momento em que o paciente realizasse investigação com endoscopia digestiva alta. Após este exame, os pacientes passam a ser tratados de acordo com a etiologia específica. Cinco estratégias de tratamento foram comparadas:

- a. Tratamento com antiácidos: embora não seja uma estratégia de manejo recomendada, este grupo foi criado para servir de controle e utilizar as probabilidades de resposta dos grupos placebos dos ensaios clínicos randomizados. Pressupõe um grupo de pacientes que não tem acesso à consulta médica inicial, automedicam-se com antiácidos, que procuram a sala de emergência em momentos de piora dos sintomas, e entram no modelo sintomáticos. Os pacientes sintomáticos têm uma chance anual de melhora espontânea, e os pacientes com melhora espontânea têm uma chance anual de voltarem a ser sintomáticos, de acordo com sua etiologia.

Se tiverem câncer do trato gastrointestinal alto como etiologia dos sintomas, o diagnóstico será tardio e a chance de cura reduzida.

- b. Inibidor da bomba de prótons empírico: os pacientes nesta estratégia são tratados por três meses com inibidores da bomba de prótons. Os pacientes com resposta passam para o estado “respondedor aos inibidores de bomba de prótons”. Neste estado, os pacientes permanecem com melhora sintomática e sem consumo de recursos de saúde. Estes pacientes têm uma chance anual de recaída dos sintomas, de acordo com a etiologia da dispepsia. Se houver recaída, os pacientes reiniciam inibidor da bomba de prótons, e os mantém até ocorrer nova recaída, momento em que passam a ser considerados refratários. Os pacientes que não responderem aos 3 meses iniciais de inibidor da bomba de prótons são considerados refratários. Pacientes refratários têm uma chance anual de melhora espontânea, e os pacientes com melhora espontânea têm uma chance anual de voltarem a ser refratários, de acordo com sua etiologia. Se tiverem câncer do trato gastrointestinal alto como etiologia dos sintomas, o diagnóstico será tardio e a chance de cura reduzida.
- c. Inibidores da bomba de prótons seguidos de endoscopia digestiva alta: estes pacientes recebem IBP por três meses. Se houver melhora, os pacientes passam para o estado “respondedores a IBP não investigados”. Neste estado, tem melhora da qualidade de vida e não consomem recursos de saúde. Estes pacientes têm uma chance anual de recaída dos sintomas, de acordo com a etiologia da dispepsia. Se tiverem recaída, serão submetidos a endoscopia digestiva alta e, caso tenham úlcera ou dispepsia funcional, é realizado teste rápido da urease para a detecção do *Helicobacter pylori*. Os pacientes com o teste positivo recebem tratamento de erradicação. Pacientes com úlcera são considerados curados após a erradicação. Pacientes com dispepsia funcional podem melhorar permanentemente, melhorar temporariamente, ou não melhorar. A probabilidade de melhora permanente foi considerada como sendo a diferença entre os grupos erradicação e placebo da metanálise Cochrane utilizada como referência.⁴³ A probabilidade de melhora temporária foi igual à taxa do grupo placebo, e os demais foram considerados não respondedores. Se teste negativo com dispepsia funcional, reiniciam

inibidor da bomba de prótons, e os utilizam por 3 meses. A mesma estratégia é adotada em pacientes inicialmente infectados e que não obtiveram resposta com a erradicação. Há uma chance anual de recaída, que se ocorrer, implica em três meses com qualidade de vida do grupo sintomático, o que é tratado com ciclos de três meses de inibidor de bomba de prótons por ano. Os pacientes que inicialmente não respondem a inibidores da bomba de prótons realizam endoscopia digestiva alta e são testados para o *H.pylori* no caso de úlcera ou dispepsia funcional. Os pacientes positivos são tratados da mesma forma que os pacientes que tiveram recaída dos sintomas, exceto que os que não melhorarem com a erradicação não voltam a utilizar IBP por serem considerados refratários, assim como os pacientes não infectados. Os pacientes diagnosticados como tendo esofagite e os ulcerosos não infectados, após a endoscopia, reiniciam com inibidores da bomba de prótons e os mantêm até ocorrer recaída, momento em que passam a ser considerados refratários. Pacientes refratários têm uma chance anual de melhora espontânea, e os pacientes com melhora espontânea têm uma chance anual de voltarem a ser refratários, de acordo com sua etiologia. Se tiverem câncer do trato gastrointestinal alto como etiologia dos sintomas, o diagnóstico será tardio e a chance de cura reduzida.

- d. Endoscopia digestiva alta logo após a primeira consulta: todos pacientes são submetidos à endoscopia digestiva alta. Aqueles sem achados relevantes (dispepsia funcional) ou com úlceras pépticas têm coletado material gástrico para a realização do teste rápido da urease e são tratados com esquema de erradicação do *H.pylori* se positivos. Pacientes com úlcera são considerados curados após a erradicação. Pacientes com dispepsia funcional podem melhorar permanentemente, melhorar temporariamente, ou não melhorar. A probabilidade de melhora permanente foi considerada como sendo a diferença entre os grupos erradicação e placebo da metanálise Cochrane utilizada como referência.⁴³ A probabilidade de melhora temporária foi igual à taxa do grupo placebo, e os demais foram considerados não respondedores. Os pacientes com úlceras pépticas sem *H.pylori* são tratados com inibidores da bomba de prótons de forma contínua. Os pacientes com esofagite são

tratados com inibidores da bomba de prótons por três meses. Se recorrência, os pacientes são tratados com inibidores da bomba de prótons de forma contínua. Os pacientes com dispepsia funcional com boa resposta ao IBP utilizam o medicamento de forma contínua para o tratamento de dispepsia funcional, e têm um risco anual de voltarem a ter sintomas de forma temporária, mesmo em uso de inibidores da bomba de prótons, com conseqüente perda temporária de qualidade de vida. Os pacientes com esofagite utilizam inibidores da bomba de prótons até o ocorrer recaída, momento em que passam a ser considerados refratários. Pacientes refratários têm uma chance anual de melhora espontânea, e os pacientes com melhora espontânea têm uma chance anual de voltarem a ser refratários. Se tiverem câncer do trato gastrointestinal alto como etiologia dos sintomas, o diagnóstico será mais precoce e a chance de cura aumentada em relação a outras estratégias.

- e. Testar e tratar e após inibidores da bomba de prótons: estes pacientes realizam teste não invasivo para a detecção do *H.pylori* e, se positivos, são submetidos ao tratamento de erradicação. Após a erradicação podem ter melhora permanente, melhora temporária ou não melhorarem, de acordo com a etiologia dos seus sintomas. Se não melhorarem, recaírem após uma melhora inicial, ou não estiverem infectados pelo *H.pylori*, recebem inibidores da bomba de prótons de forma contínua até ocorrer recaída, momento em que passam a ser considerados refratários. Pacientes refratários têm uma chance anual de melhora espontânea, e os pacientes com melhora espontânea têm uma chance anual de voltarem a ser refratários. Se tiverem câncer do trato gastrointestinal alto como etiologia dos sintomas, o diagnóstico será tardio e a chance de cura reduzida.

Quadro 3 – Probabilidades de transição do modelo de dispepsia não investigada*

Probabilidade	Caso base	Limite inferior testado	Limite superior testado	Distribuição
----------------------	------------------	--------------------------------	--------------------------------	---------------------

Probabilidade de que a doença subjacente se mantenha sem tratamento				
Dispepsia funcional	0,78	0,69	0,86	Beta
Úlcera	0,6	0,45	0,74	Beta
Esofagite	0,8	0,72	0,87	Beta
Probabilidade de recaída por ano sem medicação				
Dispepsia funcional	0,8	0,66	0,97	Beta
Úlcera	0,64	0,62	0,67	Beta
Esofagite	0,8	0,77	0,83	Beta

* Referência 151

Quadro 4 – Custos associados com cada estado de saúde e transições da estratégia tratamento com antiácido (# - custos do primeiro ciclo do modelo; x - custos atribuído nos ciclos subseqüentes)

	Consultas	Endoscopia digestiva alta	Teste invasivo do <i>H.pylori</i>	Teste não invasivo do <i>H.pylori</i>	IBP 3 meses	IBP 12 meses	Outros medicamentos	Tratamento de erradicação	Custo do tratamento do câncer gástrico
Dispepsia – Estados de saúde									
Não melhora	-	-	-	-	-	-	#/x	-	-
Melhora espontânea	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Úlcera – Estados de saúde									
Sem melhora	-	-	-	-	-	-	#/x	-	-
Melhora espontânea	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Esofagite – Estados de saúde									
Sem melhora	-	-	-	-	-	-	#/x	-	-
Melhora espontânea	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Câncer gástrico									
Cura	#	-	-	-	-	-	-	-	#

Morte	#	-	-	-	-	-	-	-	#
-------	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Quadro 5 – Custos associados com cada estado de saúde e transições da estratégia IBP empírico (# - custos do primeiro ciclo do modelo; x - custos atribuído nos ciclos subsequentes)

	Consultas	Endoscopia digestiva alta	Teste invasivo do <i>H.pylori</i>	Teste não invasivo do <i>H.pylori</i>	IBP 3 meses	IBP 12 meses	Outros medicamentos	Tratamento de erradicação	Custo do tratamento do câncer gástrico
Dispepsia – Estados de saúde									
Resposta a IBP 3 meses	2#	-	-	-	#	-	-	-	-
Refratário	3# /3x	-	-	-	#	-	x	-	-
Melhora espontânea	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Respondedor a IBP	-	-	-	-	-	x	-	-	-
Dispepsia – Transição									
Recaída respondedor a IBP	x	-	-	-	-	-	-	-	-
Recaída melhora espontânea	x	-	-	-	-	-	-	-	-
Úlcera – Estados de saúde									
Melhora com IBP por 3 meses	2#	-	-	-	#	-	-	-	-
Melhora com IBP	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sem melhora com IBP	3# /3x	-	-	-	#	-	x	-	-

Melhora espontânea	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Úlcera – Transições									
Falha do inibidor de bomba de prótons por 3 meses	2x	-	-	-	x	-	-	-	-
Falha “paciente respondedor a IBP”	x	-	-	-	-	-	-	-	-
Recaída do paciente com melhora espontânea	x	-	-	-	-	-	-	-	-
Esofagite – Estados de saúde									
Melhora com IBP 3 meses	2#	-	-	-	#	-	-	-	-
Melhora com IBP	2x	-	-	-	x	-	-	-	-
Sem melhora com IBP	3# /3x	-	-	-	#	-	x	-	-
Melhora espontânea	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Esofagite – Transições									
Recaída após IBP 3 meses	x	-	-	-	x	-	-	-	-
Recaída em uso de IBP	x	-	-	-	-	-	x	-	-
Recaída de melhora espontânea	x	-	-	-	-	-	x	-	-
Câncer gástrico									
Cura	#	-	-	-	-	-	-	-	#
Morte	#	-	-	-	-	-	-	-	#

Quadro 6 – Custos associados com cada estado de saúde e transições da estratégia IBP inicial e endoscopia (# - custos do primeiro ciclo do modelo; x - custos atribuído nos ciclos subseqüentes)

	Consultas	Endoscopia digestiva alta	Teste invasivo do <i>H.pylori</i>	Teste não invasivo do <i>H.pylori</i>	IBP 3 meses	IBP 12 meses	Outros medicamentos	Tratamento de erradicação	Custo do tratamento do câncer gástrico
Dispepsia <i>H.pylori</i> negativo – Estados de saúde									
Resposta a IBP 3 meses	2#	-	-	-	#	-	-	-	-
Refratário	3# /3x	#	#	-	#	-	x	-	-
Melhora espontânea	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Respondedor a IBP Investigado	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dispepsia <i>H.pylori</i> negativo – Transição									
Recaída “respondedor a IBP não investigado”	2x	x	x	-	x	-	-	-	-
Recaída respondedor a IBP investigado	x	-	-	-	x	-	-	-	-
Recaída melhora espontânea	x	-	-	-	-	-	-	-	-
Dispepsia <i>H.pylori</i> positivo – Estados de saúde									
Resposta a IBP 3 meses	2#	-	-	-	#	-	-	-	-

Sem resposta IBP 3 meses	3#	#	#	-	#	-	-	#	-
Melhora com erradicação	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sem melhora com erradicação	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Melhora efeito placebo	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Respondedor a IBP investigado	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Melhora espontânea	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dispepsia <i>H.pylori</i> positivo – Transição									
Recaída respondedor a IBP	x	-	-	-	x	-	-	-	-
Recaída de melhora espontânea	x	-	-	-	-	-	-	-	-
Recaída de reposta a placebo	x	-	-	-	x	-	-	-	-
Úlcera <i>H.pylori</i> negativo – Estados de saúde									
Melhora com IBP por 3 meses	2#	-	-	-	#	-	-	-	-
Melhora com IBP	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sem melhora com IBP	3#	#	#	-	#	-	-	-	-
Melhora espontânea	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Úlcera <i>H.pylori</i> negativo – Transições									
Falha do inibidor de bomba de	2x	x	x	-	x	-	-	-	-

prótons									
Falha “paciente respondedor a IBP”	x	-	-	-	-	-	-	-	-
Recaída do paciente com melhora espontânea	1x	-	-	-	-	-	-	-	-
Úlcera <i>H.pylori</i> positivo – Estados de saúde									
Melhora com IBP 3 meses	2#	-	-	-	#	-	-	-	-
Sem melhora com IBP 3 meses	3#	#	#	-	#	-	-	#	-
Melhora com a erradicação	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Melhora com inibidor da bomba de prótons	2x	-	-	-	-	x	-	-	-
Sem melhora com inibidor da bomba de prótons	3x	-	-	-	-	-	x	-	-
Melhora espontânea	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Úlcera <i>H.pylori</i> positivo – Transições									
Sem resposta a inibidor da bomba de prótons 3 meses	2x	#	#	-	-	-	-	#	-
Falha pacientes respondedor IBP	x	-	-	-	-	-	-	-	-

Recaída do paciente com melhora espontânea	x	-	-	-	-	-	-	-	-
Esofagite – Estados de saúde									
Melhora com IBP 3 meses	2#	-	-	-	#	-	-	-	-
Melhora com IBP	2x	-	-	-	x	-	-	-	-
Sem melhora com IBP	3# /3x	#	-	-	#	-	x	-	-
Melhora espontânea	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Esofagite – Transições									
Recaída após IBP 3 meses	x	x	-	-	x	-	-	-	-
Recaída em uso de IBP	x	-	-	-	-	-	x	-	-
Recaída de melhora espontânea	x	-	-	-	-	-	x	-	-
Câncer gástrico									
Cura	#	-	-	-	-	-	-	-	#
Morte	#	-	-	-	-	-	-	-	#

Quadro 7 – Custos associados com cada estado de saúde e transições da estratégia endoscopia inicial (# - recursos consumidos no primeiro ciclo do modelo; x recursos consumidos nos ciclos subseqüentes)

	Consultas	Endoscopia digestiva alta	Teste invasivo do <i>H.pylori</i>	Teste não invasivo do <i>H.pylori</i>	IBP 3 meses	IBP 12 meses	Outros medicamentos	Tratamento de erradicação	Custo do tratamento do câncer gástrico
Dispepsia <i>H.pylori</i> negativo – Estados de saúde									
Refratário	3# /3x	#	#	-	#	-	x	-	-
Melhora espontânea	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Respondedor a IBP Investigado	2#	#	#	-	#	x	-	-	-
Dispepsia <i>H.pylori</i> negativo – Transição									
Recaída respondedor a IBP investigado	x	-	-	-	-	-	-	-	-
Recaída melhora espontânea	x	-	-	-	-	-	-	-	-
Dispepsia <i>H.pylori</i> positivo – Estados de saúde									
Respondedor a IBP investigado	2x	-	-	-	x	-	-	-	-
Melhora com erradicação	3#	#	#	-	-	-	-	#	-
Sem melhora com erradicação	3#	#	#	-	-	-	-	#	-
Melhora efeito placebo	3#	#	#	-	-	-	-	#	-
Melhora espontânea	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Dispepsia <i>H.pylori</i> positivo – Transição									
Recaída respondedor a IBP	x	-	-	-	-	-	-	-	-
Recaída de reposta a placebo	x	-	-	-	-	-	-	-	-
Úlcera <i>H.pylori</i> negativo – Estados de saúde									
Melhora com IBP	3#	#	#	-	#	x	-	-	-
Sem melhora com IBP	3#	#	#	-	#	-	-	-	-
Melhora espontânea	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Úlcera <i>H.pylori</i> negativo – Transições									
Falha do inibidor de bomba de prótons	x	-	-	-	-	-	-	-	-
Recaída do paciente com melhora espontânea	x	-	-	-	-	-	-	-	-
Úlcera <i>H.pylori</i> positivo – Estados de saúde									
Melhora com a erradicação	3#	#	#	-	-	-	-	#	-
Não melhora com a erradicação	#	#	#	-	-	-	-	#	-
Melhora com inibidor da bomba de prótons	2x	-	-	-	-	x	-	-	-
Sem melhora com inibidor da	3# /3x	-	-	-	-	-	x	-	-

bomba de prótons									
Melhora espontânea	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Úlcera <i>H.pylori</i> positivo – Transições									
Falha do inibidor de bomba de prótons	x	-	-	-	-	-	-	-	-
Recaída do paciente com melhora espontânea	x	-	-	-	-	-	-	-	-
Esofagite – Estados de saúde									
Melhora com IBP 3 meses	2#	#	-	-	#	-	-	-	-
Melhora com IBP	2x	-	-	-	x	-	-	-	-
Sem melhora com IBP	3# /3x	#	-	-	#	-	x	-	-
Melhora espontânea	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Esofagite – Transições									
Recaída após IBP 3 meses	x	-	-	-	x	-	-	-	-
Recaída de melhora espontânea	x	-	-	-	-	-	x	-	-
Câncer gástrico									
Cura	#	#	-	-	-	-	-	-	#
Morte	#	#	-	-	-	-	-	-	#

Quadro 8 – Custos associados com cada estado de saúde e transições da estratégia testar e tratar (# - recursos consumidos no primeiro ciclo do modelo; x recursos consumidos nos ciclos subseqüentes)

	Consultas	Endoscopia digestiva alta	Teste invasivo do <i>H.pylori</i>	Teste não invasivo do <i>H.pylori</i>	IBP 3 meses	IBP 12 meses	Outros medicamentos	Tratamento de erradicação	Custo do tratamento do câncer gástrico
Dispepsia <i>H.pylori</i> negativo – Estados de saúde									
Refratário	3# /3x	-	-	#	#	-	x	-	-
Melhora espontânea	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Respondedor a IBP	2#	-	-	#	#	x	-	-	-
Dispepsia <i>H.pylori</i> negativo – Transição									
Recaída respondedor a IBP	x	-	-	-	-	-	-	-	-
Recaída melhora espontânea	x	-	-	-	-	-	-	-	-
Dispepsia <i>H.pylori</i> positivo – Estados de saúde									
Melhora com erradicação	3#	-	-	#	#	-	-	#	-
Sem melhora com erradicação	3#	-	-	#	#	-	-	#	-
Melhora efeito placebo	3#	-	-	#	#	-	-	#	-
Respondedor a IBP	2x	-	-	-	-	x	-	-	-
Melhora espontânea	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Dispepsia <i>H.pylori</i> positivo – Transição									
Recaída de “respondedor a IBP”	x	-	-	-	-	-	-	-	-
Recaída de melhora espontânea	X	-	-	-	-	-	-	-	-
Recaída de resposta a placebo	x	-	-	-	x	-	-	-	-
Úlcera <i>H.pylori</i> negativo – Estados de saúde									
Melhora com IBP	3#	-	-	#	#	x	-	-	-
Sem melhora com IBP	3#	-	-	#	#	-	-	-	-
Melhora espontânea	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Úlcera <i>H.pylori</i> negativo – Transições									
Falha do inibidor de bomba de prótons	x	-	-	-	-	-	-	-	-
Recaída do paciente com melhora espontânea	x	-	-	-	-	-	-	-	-
Úlcera <i>H.pylori</i> positivo – Estados de saúde									
Melhora com a erradicação	3#	-	-	#	-	-	-	#	-
Não melhora com a erradicação	#	-	-	#	-	-	-	#	-
Melhora com inibidor da bomba de	2x	-	-	-	-	x	-	-	-

prótons									
Sem melhora com inibidor da bomba de prótons	3# /3x	-	-	-	-	-	x	-	-
Melhora espontânea	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Úlcera <i>H.pylori</i> positivo – Transições									
Falha do inibidor de bomba de prótons	x	-	-	-	-	-	-	-	-
Recaída do paciente com melhora espontânea	x	-	-	-	-	-	-	-	-
Esofagite – Estados de saúde									
Melhora com IBP	2# /2x	-	-	#	#	x	-	-	-
Sem melhora com IBP	3# /3x	-	-	#	#	-	x	-	-
Melhora espontânea	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Esofagite – Transições									
Recaída após IBP	x	-	-	-	-	-	-	-	-
Recaída após erradicação	x	-	-	-	x	-	-	-	-
Recaída de melhora espontânea	x	-	-	-	-	-	x	-	-
Câncer gástrico									
Cura	#	-	-	#	-	-	-	-	#
Morte	#	-	-	#	-	-	-	-	#

Análise de sensibilidade probabilística

As probabilidades de transição e os riscos relativos das diversas alternativas de abordagem foram estimados na literatura. Os valores encontrados foram submetidos à análise probabilística. Esta é uma abordagem estocástica, em que múltiplos estudos são realizados no modelo definido variando-se simultaneamente as diversas probabilidades incorporadas no modelo. A metodologia de incorporação do método estocástico aos modelos de decisão chama-se análise de Monte Carlo de segunda ordem, ou análise de sensibilidade probabilística de segunda ordem. Assim, podemos testar a variação resultado da análise principal frente às incertezas do modelo, e informar o tomador de decisão sobre as probabilidades de que suas decisões estejam acertadas. Usualmente às variáveis são atribuídas distribuições probabilísticas, que mimetizam as distribuições das variáveis na natureza. Foram utilizadas distribuições beta para probabilidades e preferências, distribuições lognormal para os riscos relativos e custos.

Quadro 9 – Riscos relativos de manutenção de estados de saúde das diversas abordagens versus placebo

Risco relativo	Caso base	Limite inferior testado	Limite superior testado
Risco relativo de que a doença subjacente se mantenha com IBP			
Dispepsia funcional*	0,897	0,827	0,973
Úlcera***	0,2	0,10	0,40
Esofagite****	0,37	0,32	0,44
Risco relativo de que a doença subjacente se mantenha após a erradicação do <i>Helicobacter pylori</i>			
Dispepsia funcional**	0,90	0,86	0,94
Úlcera***	0,20	0,10	0,4
Esofagite*****	1	-	-
* Referência 144			
** Referência 43			
*** Referência 145			
**** Referência 146			
***** Referência 147			

Quadro 10 – Riscos relativos de recaída após melhora dos estados de saúde das diversas abordagens versus placebo

Risco relativo	Caso base	Limite inferior testado	Limite superior testado	Distribuições
Risco relativo de recaída com inibidor de bomba de prótons				
Dispepsia funcional*	0,25	0,19	0,33	Lognormal
Úlcera*	0,27	0,18	0,39	Lognormal
Esofagite*	0,25	0,19	0,33	Lognormal
Risco relativo de recaída após a erradicação do <i>Helicobacter pylori</i>				
Dispepsia funcional**	0	-	-	-
Úlcera*	0,20	0,18	0,22	Lognormal
Esofagite***	1	-	-	-

* Referência 145

** Referência 148

*** Referência 147

05) RESULTADOS

Estimativa da prevalência da dispepsia

Ao total, 1510 pessoas foram entrevistadas. A idade média de todos os entrevistados foi de 37,6 anos, com desvio padrão de 13,8 anos. Entre eles, 62,1% eram do sexo feminino. Considerando a queixa de dor (ver ANEXO – questão 1) ou sensação de plenitude abdominal, a prevalência foi de 40,9%. Se forem considerados náuseas e vômitos como sintomas dispépticos, a prevalência medida passa a ser de 48%. A prevalência da dispepsia em mulheres foi 45,6% (428 de 938) e de 33,2% em homens (190 de 572), $P < 0,001$.

Em relação à escolaridade, entre os pacientes analfabetos ou com até 4 anos de escolaridade, 47,6% (70 de 147) preenchem critérios de dispepsia. Entre os pacientes com estudo fundamental incompleto, 43,6% (112 de 257) apresentavam dispepsia. Entre os pacientes com ensino médio incompleto, 45,5% apresentavam critérios de dispepsia (141 de 310), entre os com ensino médio completo ou universitário incompleto a prevalência foi de 39,1% (227 de 581) e entre os entrevistados com ensino superior completo a prevalência foi de 31,8% (68 de 214). A diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ($P = 0,006$).

Em relação à classe social, entre os entrevistados da Classe D, 141 de 320 apresentavam dispepsia (44,1%), entre os da classe C a prevalência foi de 41,6% (271 de 652), entre os da Classe B a prevalência foi de 37,5% (169 de 451) e entre os entrevistados da classe A a prevalência foi de 37% entre os 87 entrevistados (42,5%). A diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa ($P = 0,29$).

A prevalência nas diferentes regiões do país está apresentada na tabela 1.

Tabela 1. Prevalência de dispepsia de acordo com a região do país do entrevistado

Região	Número de Entrevistados	Prevalência
Centro-oeste	102	44,1%
Nordeste	302	44 %
Norte	60	41,7 %
Sudeste	906	38,4 %
Sul	140	47,9 %
Total	1510	40,9%

A diferença entre as regiões não foi estatisticamente significativa ($P=0,146$). Houve uma tendência de haver maior prevalência de dispepsia na região sul ($P=0,087$).

A idade média dos entrevistados com critérios de dispepsia foi menor do que a média de idade dos entrevistados sem dispepsia (36,74 anos versus 38,2 anos, $P=0,043$). Contudo a diferença foi pequena e de pouca relevância clínica. Explorando a diferença por faixas etárias, foi encontrada que a única faixa etária significativamente diferente das demais foi a de 16 a 29 anos, com prevalência de 45,8% (228 de 498; $P=0,008$), sendo que todas outras faixas avaliadas tiveram prevalências abaixo da média do restante da população (figura 2).

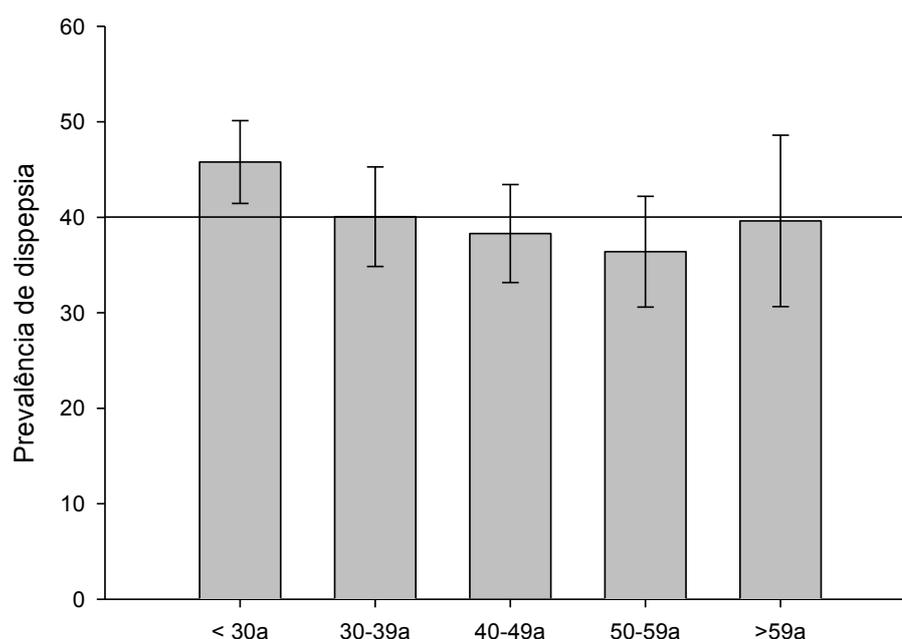


Figura 1. Prevalência de dispepsia funcional por faixa etária

O número médio de moradores nos domicílios de dispépticos foi estatisticamente maior. Nos respondedores com critérios de dispepsia, o número médio de moradores na residência era de 3,41 versus 3,63 nos domicílios dos entrevistados sem dispepsia ($P=0,006$).

Entre os pacientes com critérios para dispepsia, 29,5% já haviam realizado consultas médicas por problemas digestivos, comparados com 8,5% dos pacientes sem critérios de dispepsia ($P<0,001$). Entre os pacientes com critérios de dispepsia, e sem critérios para Síndrome do Intestino Irritável, diarreia ou constipação, 17,5% dos pacientes já havia procurado assistência médica por este motivo.

Foi realizada análise multivariada com regressão logística para identificar fatores associados com dispepsia. As variáveis adicionadas ao modelo foram presença de critérios para Síndrome do Intestino Irritável, critérios de constipação pela American Gastroenterology Association, critérios de diarreia, sexo, escolaridade e já ter realizado consulta por queixa digestiva. Neste modelo multivariado, todas as variáveis incluídas no modelo permaneceram estatisticamente associadas com dispepsia (ver tabela 2).

Tabela 2. Análise multivariada dos fatores associados à presença de dispepsia

	B	Sig.	Exp(B)
Constipação	-0,885	<0,001	0,413
Diarréia	-0,643	<0,001	0,526
Síndrome do Intestino Irritável	-1,299	<0,001	0,273
Idade	-0,207	<0,001	0,813
Ter consultado por queixas digestivas	0,993	<0,001	2,699
Sexo	-0,321	0,009	0,726
Escolaridade		0,026	

- a Variável incluída no primeiro passo: Síndrome do Intestino Irritável
b Variável incluída no segundo passo: Ter consultado por queixas digestivas
c Variável incluída no terceiro passo: Constipação
d Variável incluída no quarto passo: Idade
e Variável incluída no quinto passo: Diarréia
f Variável incluída no sexto passo: Sexo
g Variável incluída no sétimo passo: Escolaridade

A composição demográfica da população brasileira no censo do ano de 2000, para a população de 16 a 65 anos, está detalhada na tabela 3. Realizando-se correção da prevalência bruta encontrada para a prevalência corrigida pela distribuição demográfica do Brasil em 2000, a prevalência estimada da dispepsia, corrigida para distribuição de sexo e idade, é de 40,5% (42.948.942 pessoas), uma variação mínima em relação à estimativa bruta de 40,9%.

Tabela 3. Correção da prevalência para demografia censitária da população brasileira.

	Homens IBGE	Prevalência medida em homens (% (N))	Mulheres IBGE	Prevalência medida em mulheres (% (N))
16-29a	22 116 205	35,7% (7.895.485)	22 294 912	53,8% (11.994.663)
30-39	12 320 626	37,6% (4.632.555)	12 969 295	41,3% (5.356.319)
40-49	9 328 845	35,4% (3.302.411)	9 944 567	40,1% (3.987.771)
50-59	5 999 884	22,4% (1.343.974)	6 514 747	43,6% (2.840.430)
60-65	2 155 967	20% (431.193)	2 455 993	47,4% (1.164.141)
Total	51 921 527	33,2% (17.605.618)	54 179 514	45,6% (25.343.323)

Fonte: IBGE. Censo Demográfico 2000.

Estimativa da utilização de recursos de saúde

Ao total, mediu-se a utilização de recursos em 722 pacientes dispépticos não investigados. A idade média desta população foi de 45,4 anos (desvio padrão de 12,84 anos). Entre os 585 pacientes, 194 eram do sexo masculino (26,9%) e 528 do sexo feminino (73,1%).

A população estudada consultou com profissionais da saúde 2778 vezes no último ano por causa dos sintomas dispépticos. A média de consultas foi de 3,85 consultas por paciente da amostra. Em um ano, 71,5% dos pacientes consultou pelo menos uma vez e 28,5% da amostra não havia realizado nenhuma consulta no último ano.

A especialidade que os pacientes mais haviam consultado havia sido a clínica médica, que correspondeu a 1500 consultas, 54% do total de consultas desta população.

A seguir a especialidade mais consultada foi a gastroenterologia, com 751 consultas (27%). De todos os pacientes, 63,3% não consultaram com gastroenterologista no último ano.

Na tabela 4 está o total de consultas por especialidade. A freqüência de busca por medicina alternativa foi baixa (5,4% dos pacientes procuraram a medicina alternativa no último ano). Outras especialidades médicas foram consultadas também por 5,4% dos pacientes, sendo a mais freqüente a cardiologia. Consultas com nutricionistas, psiquiatras e psicólogos foram consultados, cada um, por menos de 5% dos pacientes. Não houve diferença entre homens e mulheres na busca de atendimento com profissionais da saúde.

Tabela 4. Número de consultas realizadas no último ano por especialidade

	N	Média	Total de consultas
Clínico Geral	722	2,077	1500
Gastroenterologista	722	1,04	751
Psiquiatra/Psicólogo	722	0,193	139
Medicina Alternativa	722	0,186	134
Outras Especialidades	722	0,187	135
Nutricionista	722	0,097	70

Nos últimos 5 anos antes da entrada no estudo, a amostra de 722 pacientes havia sido submetida a 325 endoscopias digestivas altas, média de 0,45 procedimento por paciente. Apenas 32,4% da amostra havia realizado endoscopia digestiva alta nos últimos 5 anos. Mesmo entre os 221 pacientes com ou mais de 51 anos, apenas 35,8% dos pacientes havia realizado endoscopia digestiva alta nos últimos 5 anos. A média de procedimentos endoscópicos realizados nos pacientes com mais ou menos de 50 anos não diferiu ($P=0,53$). Também não houve diferença na proporção de exames realizados entre homens e mulheres ($P=0,28$).

Em relação à colonoscopia, 5,4% dos pacientes já havia sido submetido ao exame nos últimos 5 anos por causa da dispepsia. Ao todo, a amostra havia sido submetida a 49 procedimentos de colonoscopia nos últimos 5 anos indicadas pelas queixas dispépticas, média de 0,07 por paciente. Houve maior frequência de realização nos pacientes com ou mais de 51 anos (8,8% realizaram o exame nos últimos 5 anos por causa da dispepsia) em relação aos com 50 anos ou menos (3,5%; $P=0,003$). A proporção de pacientes que haviam sido submetidos a colonoscopia nos últimos 5 anos não diferiu entre homens e mulheres ($P=0,579$). A frequência de realização de colonoscopias por dispepsia foi mais alta nos pacientes em que a principal queixa foi a distensão abdominal (7,7% dos pacientes com esta queixa já haviam realizado colonoscopia; $P<0,05$).

Dos 722 pacientes, 9,7% havia realizado exame radiológico de esôfago, estômago e duodeno por causa das queixas dispépticas (70 pacientes). Também não houve diferença na proporção de homens e mulheres que já haviam realizado

este exame ($P=0,57$). A proporção dos que realizaram este exame nos últimos 5 anos foi maior entre os com mais de 50 anos (13,1% versus 7,8%; $P=0,026$).

Ao todo, 147 dos 722 pacientes já haviam realizado ecografia abdominal total devido à dispepsia (20,4% dos pacientes). Estes pacientes realizaram ao todo 262 ecografias, em uma média de 0,62 ultrassom por paciente da amostra. Não houve diferença na realização deste exame entre homens e mulheres, assim como entre pacientes acima de 50 anos e os com 50 ou menos anos de idade.

Em relação à realização de exames de sangue, 229 (31,8%) dos pacientes da amostra havia realizado exame de sangue nos últimos 5 anos por causa das queixas dispépticas, correspondendo a 719 coletas, média de 1,0 exame por paciente da amostra.

Nos últimos 5 anos, 259 (35,9%) dos pacientes da amostra havia procurado por serviço de emergência por causa das queixas dispépticas. Ao todo, foram realizadas 1263 consultas à emergência, em uma média de 1,75 consulta por paciente. Houve um maior número de pacientes que consultaram em serviço de emergência entre as mulheres (38,8% versus 27,8%; $P=0,007$). Este tipo de atendimento também foi mais freqüente em pacientes com 50 anos ou menos (40% versus 28,5%; $P=0,002$). Entre pacientes em que a principal queixa dispéptica era a dor epigástrica, a freqüência de consultas em emergência foi maior que entre os pacientes que a principal queixa era distensão abdominal (38,1% versus 31,2%; $P<0,05$).

Ao todo, 4% dos pacientes já havia sido internada por queixas dispépticas nos últimos 5 anos, somando 111 dias de internação (0,15 dia por pacientes da amostra). Não houve diferença na freqüência de internação entre homens e mulheres ou por faixas de idade.

Os pacientes foram questionados também sobre o uso de medicamentos nos últimos 30 dias para as queixas dispépticas. Ao todo, 451 dos 722 (62,5%) pacientes relataram ter utilizado algum medicamento para dispepsia nos últimos 30 dias. Não houve diferença estatisticamente significativa no uso de medicamentos por sexo ou faixa etária.

Dos 722 pacientes, 177 (24,5%) relataram ter utilizado antiácido nos últimos 30 dias para dispepsia, totalizando 3557 comprimidos consumidos. O consumo entre homens e mulheres não foi estatisticamente diferente. Houve maior

consumo de antiácidos entre os pacientes com menos de 51 anos (27,1% versus 20%; P=0,038).

O consumo de inibidores da bomba de prótons para a dispepsia se deu entre 25,5% dos pacientes, não havendo diferença por sexo ou idade. Foi relatado o consumo de 3359 comprimidos nos últimos 30 dias, correspondendo a uma média de 4,67 comprimidos de inibidores da bomba de prótons por paciente.

O consumo de antagonistas H2 para a dispepsia foi feito por 6,6% dos pacientes, também sem diferença entre sexo e idade, sendo consumidos 1,4 comprimido por paciente no período de 30 dias.

Foi relatado o uso de anticolinérgicos ou de procinéticos para as queixas de dispepsia por 24,2% dos pacientes, totalizando 2776 comprimidos. O uso destes medicamentos foi mais freqüente entre as mulheres (26,3 versus 18,6%; P=0,031) e entre os pacientes com menos de 51 anos (27,5% versus 18,5%; P=0,007).

O consumo de antiácidos, inibidores da bomba de prótons, antagonistas H2 e de anticolinérgicos e procinéticos estava relacionado com o histórico de ter consultado profissional da saúde no último ano (65,5% dos que consultaram consumiram medicamentos nos últimos 30 dias versus 54,9% dos que não consultaram; P=0,008). Cento e trinta e três pacientes dos 722 (18,2%) relataram ter consumido para a dispepsia medicamentos de outras classes, não citadas acima. Este consumo não teve relação com idade, sexo ou com o fato de ter sido realizada consulta no último ano. O consumo de diversos medicamentos foi relatado, sendo os que foram relatados por mais de um paciente: paracetamol, dipirona, dimeticona, ibuprofeno, Olina®, diclofenaco e ácido acetilsalicílico. Três pacientes relataram ter realizado cirurgias nos últimos 5 anos devido as queixas dispépticas: 2 colecistectomias e uma histerectomia foram realizadas.

Os 722 pacientes foram após submetidos à endoscopia digestiva alta. Na tabela 5 estão os principais achados nesta amostra de dispépticos não investigados.

Tabela 5. Principais achados endoscópicos em amostra de 722 dispépticos funcionais

	Número de casos	Percentual	Percentual cumulativo
Úlcera péptica	34	4,7	4,7
Esofagite	131	18,1	22,9
Dispepsia funcional	546	75,6	98,5
Outros achados	11	1,5	100,0
Total	722	100,0	

Na tabela 6 estão demonstrados os recursos utilizados pelos pacientes de acordo com o diagnóstico endoscópico.

Tabela 6. Utilização de recursos conforme investigação com endoscopia digestiva alta

Diagnóstico	Úlcera péptica	Esofagite	Dispepsia funcional	Outros
Endoscopia digestiva alta	38%	27%	34%	9%
Colonoscopia	6%	8%	5%	0%
Exame radiológico do abdômen	15%	10%	10%	0%
Ultrassonografia abdominal	15%	18%	21%	18%
Consultas em emergência	32%	22%*	40%*	27%
Consultas eletivas	76%	60%*	74%*	73%
Dias internados	12%	3%	3%	18%*
Consumo de Antiácidos	26%	27%	24%	9%
Consumo de inibidores da bomba de prótons	24%	28%	25%	18%
Consumo de antagonistas H2	3%	3%	8%*	0%
Consumo de procinéticos ou de anticolinérgicos	41%*	18%*	25%	27%
Consumo de outros medicamentos	18%	18%	19%	9%

* P<0,05

Houve um maior número de consultas eletivas e consultas em emergência entre os pacientes com dispepsia funcional em relação à média dos outros diagnósticos. Por outro lado, houve um menor número de consultas eletivas e de consultas em emergência nos pacientes com diagnóstico endoscópico de esofagite.

Entre o grupo de 11 pacientes com outros achados, que incluem doença celíaca, adenocarcinoma de estômago, linfoma MALT, leiomioma esofágico, esôfago

de Barrett e varizes esofágicas, houve uma maior proporção de pacientes com internação prévia.

Também foi observado um maior consumo de antagonistas H2 por pacientes dispépticos funcionais, e um maior consumo de anticolinérgicos e procinéticos entre os pacientes com diagnóstico de úlcera péptica, enquanto os pacientes com diagnóstico de esofagite consumiram menos anticolinérgicos e procinéticos.

Avaliação da qualidade de vida

O questionário EuroQol foi respondido por 544 pacientes dispépticos funcionais. Dos cinco domínios avaliados, os pacientes referiram maior perda de qualidade no domínio dor e mal estar e no domínio ansiedade e depressão.

No domínio mobilidade, 80,33% dos pacientes escolheram a alternativa “Não tenho problemas em andar” e 19,67% escolheram a alternativa “Tenho alguns problemas em andar”.

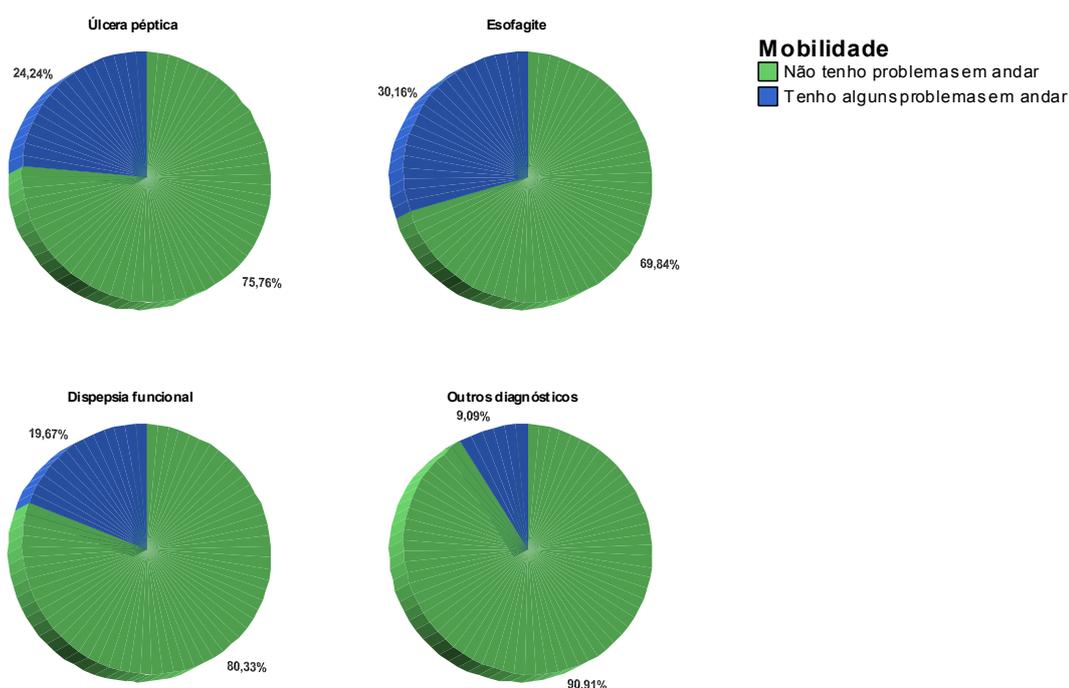


Figura 2. Resposta ao domínio “Mobilidade” de acordo com o diagnóstico endoscópico

No domínio cuidados pessoais, 92,28% dos pacientes escolheram a alternativa “Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais”; 6,99% escolheu a alternativa “Tenho alguns problemas a lavar-me ou vestir-me” e 0,74% escolheu a alternativa “Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho(a)”.

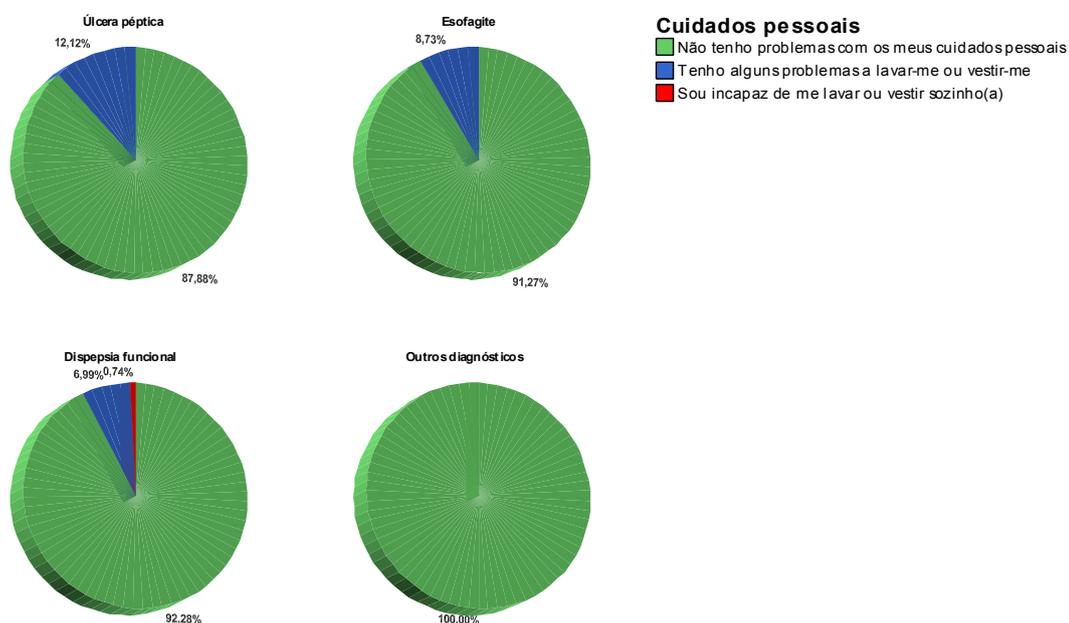


Figura 3. Resposta ao domínio “Cuidados pessoais” de acordo com o diagnóstico endoscópico

Em relação ao domínio atividades habituais, 68,2% dos pacientes referiu que “Não tenho problemas em desempenhar atividades habituais”; 30,68% escolheram a opção “Tenho alguns problemas em desempenhar atividades” e 0,92% optou pela alternativa “Sou incapaz de desempenhar as atividades habituais”.

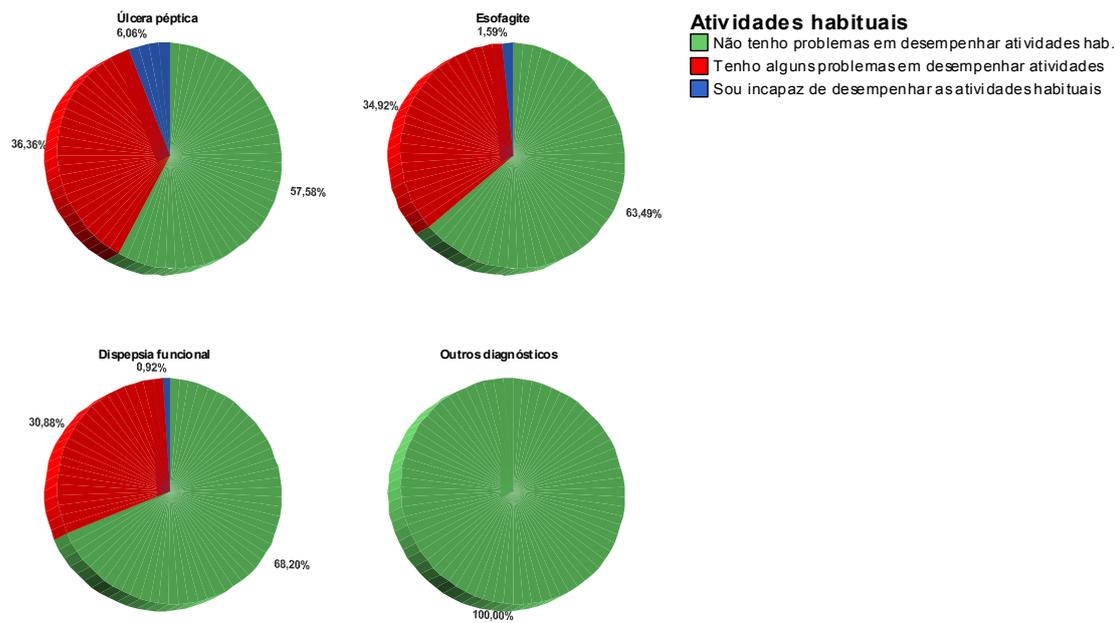


Figura 4. Resposta ao domínio “Atividades habituais” de acordo com o diagnóstico endoscópico

No domínio dor e mal estar, apenas 7,51% dos pacientes escolheu a alternativa “Não tenho dores ou mal estar”; 73,63% dos pacientes optaram por responder “Tenho dores ou mal estar moderados” e 18,86% dos pacientes responderam “Tenho dores ou mal estar extremos”.

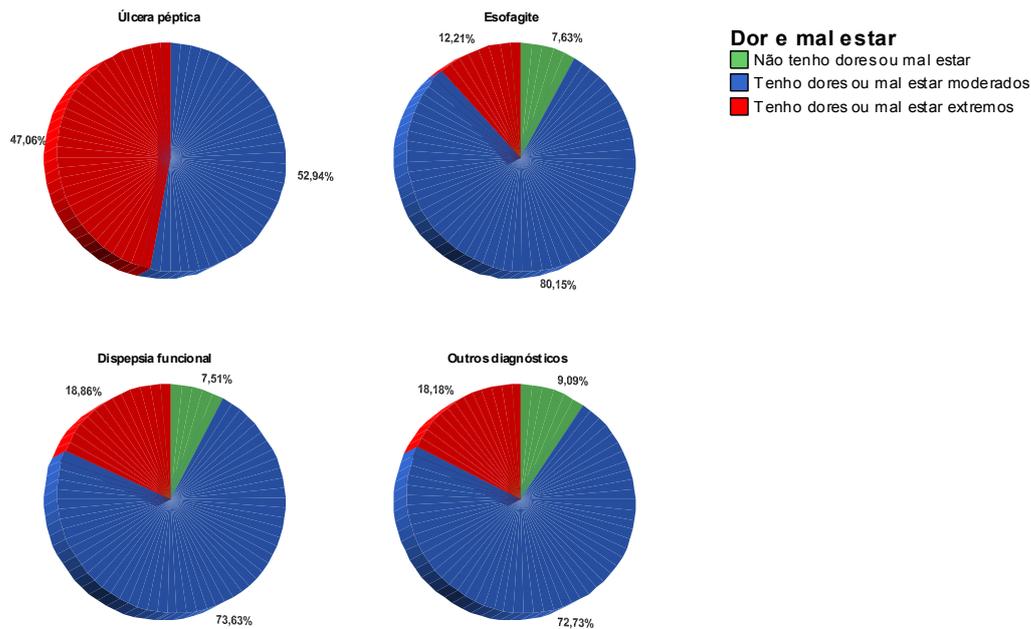


Figura 5. Resposta ao domínio “Dor e bem estar” de acordo com o diagnóstico endoscópico

No último domínio avaliado pelo EuroQOL, ansiedade e depressão, 35,48% dos pacientes responderam que “Não estou ansioso(a) ou deprimido(a)”; 56,7% responderam “Estou moderadamente ansioso(a) ou deprimido(a)” e 8,46% respondeu “Estou extremamente ansioso(a) ou deprimido(a)”.

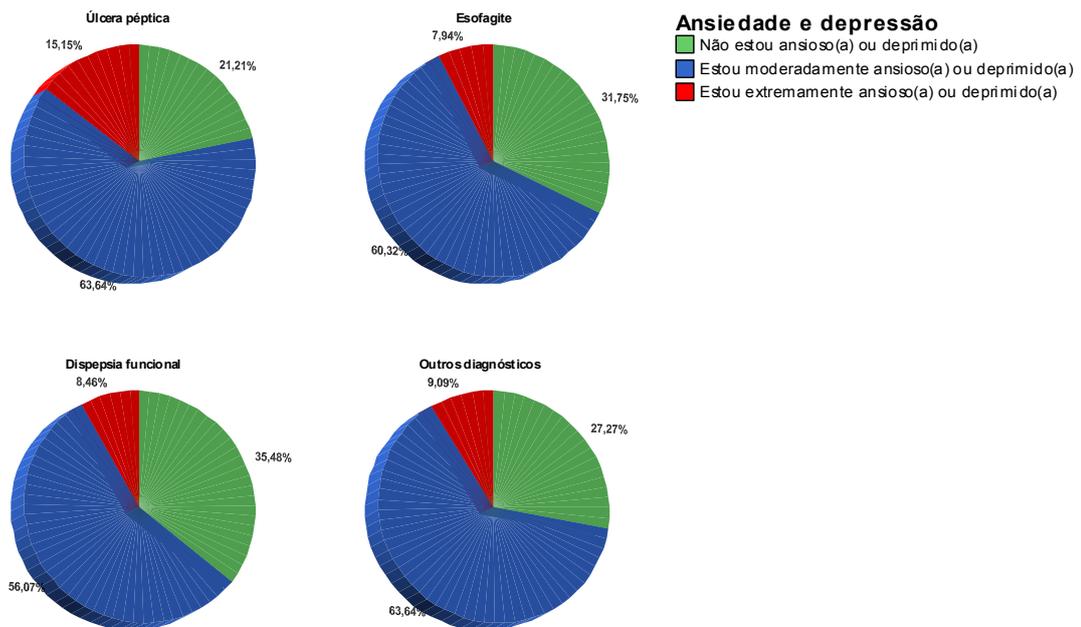


Figura 6. Resposta ao domínio “Ansiedade e depressão” de acordo com o diagnóstico endoscópico

A transformação de para valores de “preferências” mostrou que, pela avaliação do EuroQol a preferência mediana desta população de dispépticos funcionais foi de 0,825.

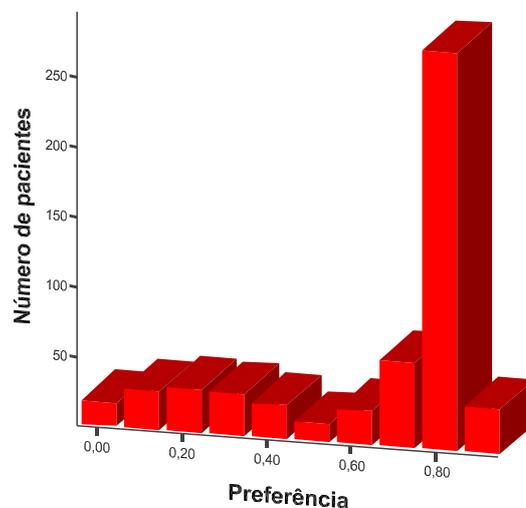


Figura 7. Distribuição dos escores de preferência dos pacientes com diagnóstico de dispepsia funcional

O escore de preferência mediano, encontrado entre 136 pacientes com esofagite, foi de 0,7049. De forma interessante, o escore de preferência mediano entre pacientes com doença ulcerosa foi de 0,424, diferença estatisticamente significativa em relação encontrado para os pacientes com dispepsia funcional ($P < 0,001$).

Estimativa da prevalência do *Helicobacter pylori*

Ao todo, foram incluídos 590 pacientes com dispepsia funcional entre outubro de 2006 e janeiro de 2008. A média de idade dos pacientes foi de $45,6 \pm 13,2$ anos. Setenta e nove por cento dos pacientes eram do sexo feminino. A renda familiar média dos pacientes era de R\$1472,00, com desvio padrão de R\$1285,00. A escolaridade da amostra foi a seguinte: 24,2% tinham ensino fundamental incompleto, 13,2% tinham estudado até o fundamental completo, 16,3% tinham o ensino médio incompleto, 28% tinham estudado até completar o ensino médio, 9,8% tinham ensino superior incompleto e 7,6% tinham ensino superior completo. Em relação à raça, 79,3% dos pacientes se auto-classificaram como sendo da raça branca, 8,4% negros e 12,1% mulatos.

A prevalência da infecção em toda a amostra foi de 62,9% (IC95% 58,9-66,7%). Não houve diferença de prevalência entre os sexos (prevalência de 62,7% em mulheres e de 63,4% em homens ($p > 0,9$), ou entre raças (62,5% de positividade em brancos, 53,1% em negros e 70,4% em mulatos; $P = 0,15$).

A variável idade foi dividida em 5 categorias (figura 1). A prevalência do *H.pylori* em pacientes com menos de 30 anos foi de 52,6%, entre 30 e 39 anos a prevalência foi de 70%, entre 40 e 49 anos o valor encontrado foi 66%, entre 50 e 59 anos obteve-se 65,5% e em pacientes acima de 60 anos a prevalência medida foi de 53,4% ($p = 0,03$). A prevalência em pacientes abaixo de 30 anos, foi significativamente inferior à prevalência geral, havendo tendência de diminuição para os pacientes da faixa etária acima de 60 anos.

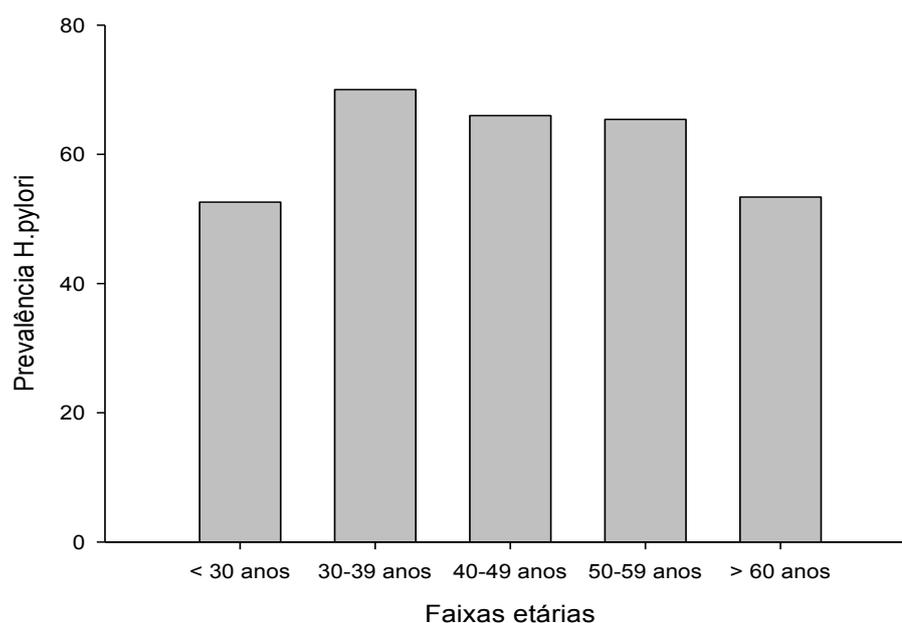


Figura 8. Prevalência do *H. pylori* de acordo com a faixa etária

Em relação à escolaridade, os pacientes foram divididos em duas categorias. Em um grupo foram alocados pacientes que estudaram até o ensino médio, mas não o completaram. Os pacientes com ensino médio completo ou ensino superior foram alocados no outro grupo. A prevalência da infecção pelo *H. pylori* nos pacientes do primeiro grupo foi de 68,6% e nos pacientes com maior escolaridade a prevalência foi de 56% ($p=0,002$). Não houve diferença na renda média familiar reportada pelos pacientes entre os grupos com e sem infecção pelo *H. pylori* ($p=0,48$).

Todos os pacientes foram questionados sobre o consumo de chimarrão. A prevalência do *H. pylori* foi significativamente maior ($P=0,016$) entre usuários de chimarrão (68,4%) do que entre não usuários (58,6%).

Os últimos 293 pacientes incluídos responderam questões sobre número de irmãos, cuidados em creche e número de irmãos. Não foi encontrada diferença de prevalência entre os pacientes com histórico de ter freqüentado creche na infância ($p=1$). Também não foi encontrada diferença entre os que tinham utilizado chupeta (68,7% de prevalência nos que não utilizaram versus 64,2% nos que utilizaram, $P=0,56$). Não houve diferença também de prevalência de acordo com o número de irmãos, sendo que pacientes de famílias com até 5 filhos tiveram prevalência de 61,1% versus 67,7% nos de família com mais de 5 irmãos ($P=0,15$).

Em análise multivariada, tanto as categorias de idade quanto as de escolaridade continuaram mostrando significativa diferença de prevalência do *H.pylori* entre os grupos.

Estimativa de custos dos serviços

O primeiro passo para se chegar ao resultado final dos custos através do método ABC é definir quais são as atividades, os recursos e os direcionadores de recursos que envolvem cada procedimento. A tabela 7 demonstra as atividades e sua descrição detalhada que compõe os exames de endoscopia e colonoscopia.

Tabela 7. Atividades e tarefas associadas à realização de procedimentos endoscópicos

Atividades	Descrição das tarefas
Agendar e registrar entrada e saída do paciente	<ol style="list-style-type: none"> 1. Preencher a ficha com os dados pessoais do paciente 2. Separar prontuário se o paciente o possuir 3. Encaminhar o paciente para sala de preparo
Preparar o paciente	<ol style="list-style-type: none"> 1. Preencher a ficha de identificação 2. Vestir o paciente 3. Coletar o consentimento informado 4. Estabelecer acesso venoso 5. Encaminhar o paciente para sala do exame
Atendimento na sala de exame	<ol style="list-style-type: none"> 1. Posicionar o paciente 2. Explicar procedimento 3. Sedar o paciente 4. Realizar o procedimento 5. Encaminhar o paciente para sala de recuperação 6. Escrever o laudo 7. Imprimir e assinar o laudo 8. Solicitar anatomopatológico 9. Prescrever o paciente
Desinfecção do aparelho	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lavagem mecânica 2. Desinfecção em glutaraldeído 3. Enxagüe e secagem
Sala de recuperação	<ol style="list-style-type: none"> 1. Admitir paciente na sala de recuperação 2. Medir sinais vitais 3. Monitorizar estado de consciência 4. Oferecer lanche

5. Orientar e liberar paciente

Tabela 8. Recursos e atividades para a endoscopia e colonoscopia

Direcionador	Tempo por Exame	Rateio por Centro de Custo	Custo direto por exame
Recursos			
Secretária	X		
Técnico e/ou auxiliar de enfermagem	X		
Enfermeira	X		
Médico	X		
Equipamento/Instalações	X		
Energia		X	
Medicamentos			X
Materiais de uso			X
Água		X	
Telefone		X	
Lavanderia		X	
Manutenção		X	
Higienização		X	

Para a alocação de recursos às atividades foi necessário definir quais os recursos e seus direcionadores que orientaram o cálculo. A tabela 8 apresenta os recursos e direcionadores usados como base de cálculo, tanto para a endoscopia como para a colonoscopia.

Para a mão-de-obra (médico, enfermeiro, técnico e auxiliar de enfermagem, secretária e profissional de radiologia) o direcionador que predominou foi o tempo. O tempo despendido por cada profissional nos exames foi determinado por medição desde a entrada do paciente até sua saída.

Para medicamentos e materiais foi levada em consideração a quantidade utilizada em cada exame, tendo como base o registro das notas de sala. As tabelas 9 e 10 mostram os medicamentos e materiais utilizados para a realização de uma endoscopia digestiva alta.

Tabela 9. Medicamentos utilizados para a realização de uma endoscopia digestiva alta

Medicamentos e saneantes / nota de sala				
Medicamentos	Unidade	Quantidade	Valor unitário (R\$)	Valor total (R\$)
Álcool 70%	ml	30	0,01	0,30
Detergente enzimático	ml	30	0,04	1,20
Dimeticona 75mg/mL 10ml	ml	3	0,08	0,24
Heparina	frasco	0,10	9,00	0,90
Lidocaina spray 10mg/jato 70 ml	ml	2	0,36	0,71
Midazolam 5mg/ml 3 ml	Ampola	1	0,85	0,85
Petidina 30mg	Ampola	1	1,01	1,01
Solução glutraldeído	ml	100	0,01	1,00
TOTAL				6,21

Para cada exame de endoscopia digestiva alta realizada, tem-se um custo total unitário de R\$ 6,31 para o recurso medicamentos.

Tabela 10. Materiais para a realização da endoscopia

Materiais/ nota de sala				
Material	Unidade	Quantidade	Valor unitário (R\$)	Valor total (R\$)
Agulha descartável	unidade	1	0,49	0,49
Agulha descartável 40X16	unidade	1	0,06	0,06
Compressa gaze 10cmx10cm (10 folhas)	pacote	1	0,40	0,40
Luva proc. Látex não estéril desc. Divs. Tam (CX = 50 pares)	par	4	0,15	0,60
Micropore médio (RL = 900cm)	cm	30	0,02	0,60
Plástico officio	unidade	1	0,09	0,09
Scalp/butterfly 21	unidade	1	0,54	0,54
Seringa com agulha 1 ml SC (BD)	unidade	1	0,90	0,90
Seringa descartável 20 ml	unidade	1	0,35	0,35
TOTAL				R\$ 4,03

Os materiais utilizados para a realização de uma endoscopia totalizam um custo de R\$ 4,83 por procedimento.

Para os itens água, energia e telefone foram considerados as despesas de nível global, pois estas estão inseridas neste item. Para lavanderia, higienização e manutenção foi usado o critério de rateio a fim de facilitar o cálculo.

Alocação dos recursos as atividades para a endoscopia

As tabelas a seguir demonstram a alocação dos recursos para cada atividade relacionada à endoscopia digestiva descritas na tabela 7.

Tabela 11. Agendar e registrar entrada e saída do paciente

Recursos	Direcionador	Total de recursos por exame (R\$ - Set/2006)
Secretária	Minutos	$5 \times 0,1145 = 0,23$
Custo		0,57

Tabela 12. Preparar o paciente

Recursos	Direcionadores	Total de recursos por exame (R\$ - Set/2006)
Técnico de enfermagem	Minutos	$3 \times 0,2653 = 0,80$
Custo		0,80

Tabela 13. Atendimento na sala de exame

Recursos	Direcionadores	Total de recursos por exame (R\$ - Set/2006)
Técnico de enfermagem	Minutos	$18 \times 0,2653 = 4,78$
Médico	Minutos	$18 \times 0,5377 = 9,68$
Enfermeira	Minutos	$18 \times 0,371 = 6,68 / 4 \text{ salas deexame} = 1,67$
Depreciação de Equipamento/Instalações	Minutos	17,08
Medicamentos	Consumo direto	6,21
Material	Consumo direto	4,03
Manutenção	Rateio	22,77
Custo		66,21

Tabela 14. Limpeza e desinfecção do aparelho

Recursos	Direcionadores	Total de recursos por exame (R\$ - Set/2006)
Técnico de enfermagem	Minutos	6 X 0,2653 = 1,59
Higienização	Rateio	3,31
Lavanderia	Rateio	10,05
Centro de Materiais Esterilizados	Rateio	4,32
Saneantes	Consumo direto	2,20
Custo		21,47

Tabela 15. Sala de recuperação

Recursos	Direcionadores	Total de recursos por exame (R\$ - Set/2006)
Enfermeira	Minutos	30 X 0,371 = 6,68 / 4 pacientes em recuperação = 1,67
Técnica de enfermagem	Minutos	30 X 0,2653 = 7,96 / 4 pacientes em recuperação = 1,99
Nutrição	Rateio	0,50
Despesas de nível global	Rateio	5,02
Custo		9,18

A tabela 16 sintetiza o custo total do exame de endoscopia digestiva através do método ABC.

Tabela 16. Custos das atividades necessárias à realização de uma endoscopia digestiva alta

Atividades	Total de recursos por exame (R\$ - Set/2006)
Agendar e registrar entrada e saída do paciente	0,57
Preparar o paciente	0,80
Atendimento na sala de exame	66,21
Limpeza e desinfecção do aparelho	21,47
Sala de recuperação	9,18
Custo total de uma endoscopia digestiva alta	98,23

Alocação dos recursos das atividades para a colonoscopia

As atividades e os recursos necessários para a colonoscopia foram os mesmos utilizados pela endoscopia, portanto foram usadas como referência as tabelas 7 e 8.

Os medicamentos consumidos para a realização de um exame de colonoscopia estão descritos na tabela 17.

Tabela 17. Medicamentos para realizar colonoscopia

Medicamentos	Unidade	Quantidade	Valor unitário (R\$)	Valor total (R\$ - Set/2006)
Água dest. 20 ml	Ampola	1	0,57	0,57
Lidocaina gel	Tubo	1	1,33	1,33
Sol. Manitol 20% - 250 ml	Frasco	2	1,28	2,56
Álcool 70%	ml	30	0,01	0,30
Detergente enzimático	ml	30	0,04	1,20
Dimeticona 75mg/mL 10ml	ml	3	0,08	0,24
Heparina	frasco	0,10	9,00	0,90
Midazolam 5mg/ml 3 ml	Ampola	1	0,85	0,85
Petidina 30mg	Ampola	1	1,01	1,01
Solução glutraldeido	ml	100	0,01	1,00
TOTAL				R\$ 9,96

Para cada exame de colonoscopia realizado constatou-se um custo total com medicamentos de R\$ 9,96.

Tabela 18. Materiais para a realização da colonoscopia

Material	Unidade	Quantidade	Valor unitário (R\$)	Valor total (R\$ - Set/2006)
Agulha 25 X 7	Unidade	3	0,03	0,09
Algodão	Unidade	10	0,51	5,10
Cateter 02 nº 10	Unidade	1	0,24	0,24
Compr. Gaze 10 X 10 (10 folhas)	Pacote	10	0,30	3,00
Compr. Gaze 50 X 50	Unidade	5	0,63	3,15
Conector plástico p/ oxig.	Unidade	1	0,80	0,80
Látex 2m (conector)	Unidade	1	1,71	1,71
Látex 6m (conector)	Unidade	1	4,01	4,01
Luvras procedimentos (CX = 50 pares)	Par	3	0,35	1,05
Micropore médio (RL = 900 cm)	cm	40	0,02	0,80
Scalp/butterfly 21	Unidade	1	0,29	0,29
Seringa 03 ml	Unidade	3	0,07	0,21
Seringa 05 ml	Unidade	3	0,05	0,15
Seringa 20 ml	Unidade	1	0,25	0,25
TOTAL				R\$ 20,85

A tabela 18 mostra detalhadamente a quantidade e o valor unitário para cada material necessário para a realização de uma colonoscopia no hospital. O valor de R\$ 20,85 representa o custo total de materiais para a realização do exame.

As próximas tabelas demonstram os custos que cada uma das atividades consome durante o processo de colonoscopia. As atividades com custos apurados idênticos à endoscopia foram omitidas.

Tabela 19. Custo da atividade “Preparar o paciente”

Recursos	Direcionadores	Total de recursos por exame (R\$ - Set/2006)
Técnico de enfermagem	Minutos	7 X 0,2653 = 1,86
Custo		1,86

Tabela 20. Custo da atividade “Atendimento na sala de exame”

Recursos	Direcionadores	Total de recursos por exame (R\$ - Set/2006)
Técnico de enfermagem	Minutos	25 X 0,2653 = 6,63
Médico	Minutos	25 X 0,5377 = 13,44
Depreciação de equipamentos	Minutos	21,15
Medicamentos	Consumo direto	9,96
Material	Consumo direto	20,85
Manutenção	Rateio	22,77
Custo		94,80

Tabela 21. Custos das atividades necessárias à realização de uma colonoscopia

Atividades	Total de recursos por exame (R\$ - Set/2006)
Agendar e registrar entrada e saída do paciente	0,57
Preparar o paciente	1,86
Atendimento na sala de exame	94,80
Limpeza e desinfecção do aparelho	21,47
Sala de recuperação	9,18
Custo total de uma colonoscopia	127,88

Alocação dos recursos as atividades para a ecografia

As tabelas a seguir apresentam os custos dispendidos em cada atividade ecográfica. A atividade “Agendar e registrar entrada e saída do paciente” não está demonstrada por ser semelhante à dos procedimentos endoscópicos.

Tabela 22. Custo da atividade “Preparar o paciente”

Recursos	Direcionadores	Total de recursos por exame (R\$ - Set/2006)
Auxiliar de enfermagem	Minutos	4 X 0,2115 = 0,85
Custo		0,85

Tabela 23. Atendimento na sala de exame

Recursos	Direcionadores	Total de recursos por exame (R\$ - Set/2006)
Médico	Minutos	11,5 X 0,5377 = 6,18
Depreciação de equipamentos	Minutos	2,82
Manutenção	Rateio/exame	1,26
Higienização	Rateio/exame	0,65
Materiais	Custo direto	1,72
Custo		14,92

Tabela 24. Elaboração do laudo

Recursos	Direcionadores	Total de recursos por exame (R\$ - Set/2006)
Secretária	Minutos	3 X 0,1145 = 0,34
Médico	Minutos	5 X 0,5377 = 2,69
Despesas de nível global	Rateio	13243,03/2245 = 5,90
Custo		8,93

Tabela 25. Custos das atividades necessárias à realização de uma ecografia abdominal total

Atividades	Total de recursos por exame (R\$ - Set/2006)
Agendar e registrar entrada e saída do paciente	0,57
Preparar o paciente	0,85
Atendimento na sala de exame	14,92
Elaboração do laudo	8,93
Custo total de uma ecografia abdominal total	25,27

Alocação dos recursos das atividades para o RX de esôfago, estômago e duodeno (REED)

O setor de Radiologia realiza diversos exames tais como: ecografia, densitometria óssea, mamografia, tomografia, ressonância magnética e RX. Por serem exames de complexidade heterogênea, o método ABC foi utilizado para a determinação do custo no lugar do custo médio. As atividades que este exame envolve são as seguintes: “Agendar e registrar entrada e saída do paciente”, “Preparar o paciente”, “Atendimento na sala de exame”, “Processar o filme”, “Interpretar os filmes, ditar o laudo, digitar, conferir e liberar”.

As tabelas a seguir mostram os custos que cada atividade radiológica consome. As atividades “Agendar e registrar entrada e saída do paciente” e “Preparar o paciente” não estão apresentadas por serem semelhantes às atividades da ecografia abdominal total.

Tabela 26. Custo da atividade “Atendimento na sala de exame”

Recursos	Direcionadores	Total de recursos por exame (R\$ - Set/2006)
Técnico em Radiologia	Minutos	$0,2955 \times 11 = 3,25$
Depreciação de Equipamentos	Minutos	2,46
Manutenção	Rateio	2,25
Higienização	Rateio	0,02
Material	Custo direto	8,91
Custo		16,89

Tabela 27. Custo da atividade “Processar o filme”

Recursos	Direcionadores	Total de recursos por exame (R\$ - Set/2006)
Técnico em Radiologia	Minutos	$0,2955 \times 3 = 0,89$
Despesas de nível global	Rateio	2,53
Custo		3,42

Tabela 28. Custo da atividade “Interpretar o procedimento, digitar o laudo, digitar, conferir e liberar”.

Recursos	Direcionadores	Total de recursos por exame (R\$)
Secretária	Minutos	5 X 0,1145 = 0,57
Médico	Minutos	6 X 0,5377 = 3,23
Custo		3,80

Tabela 29. Custos das atividades necessárias à realização de um REED

Atividades	Total de recursos por exame (R\$ - Set/2006)
Agendar e registrar entrada e saída do paciente	0,57
Preparar o paciente	0,85
Atendimento na sala de exame	16,89
Processar o filme	3,42
Interpretar o procedimento, ditar o laudo, digitar, conferir e liberar	3,80
Custo total de uma ecografia abdominal total	25,53

Tabela 30. Custo-médio de atendimento primário em Unidade Básica de Saúde

Custo	Despesa mensal (R\$ - abr/2007)
Recursos humanos	36391,63
Material de Consumo	2017,72
Depreciação	1878,07
Higienização	5075,82
Manutenção	3603,27
Lavanderia	3527,28
Sistema de Informação	1761,83
Centro de Materiais Esterilizados	3527,28
Administrativo	2568,42
Despesas de nível global	4033,77
Custo total mensal da Unidade Básica de Saúde	64385,09
Número de atendimentos no mês	3792
Custo médio por consulta	16,98

Custo de uma consulta de atenção primária

O custo médio de uma consulta de atenção primária foi estabelecido com base nos custos de uma Unidade de Atenção Básica, ligada ao hospital utilizado como modelo. A composição dos custos está detalhada na tabela 30, tendo sido obtido pelo número de atendimentos para compor o custo médio.

Tabela 31. Custo médio de atendimento primário em Unidade Básica de Saúde

Custo	Despesa mensal (R\$ - abr/2007)
Recursos humanos	36391,63
Material de Consumo	2017,72
Depreciação	1878,07
Higienização	5075,82
Manutenção	3603,27
Lavanderia	3527,28
Sistema de Informação	1761,83
Centro de Materiais Esterilizados	3527,28
Administrativo	2568,42
Despesas de nível global	4033,77
Custo total mensal da Unidade Básica de Saúde	64385,09
Número de atendimentos no mês	3792
Custo médio por consulta	16,98

Custo de um exame anatomopatológico

O custo de um exame anatomopatológico também foi estabelecido com base no serviço de anatomia patológica do hospital referência para este estudo. Na tabela 32 estão descritos os custos relacionados a este exame.

Tabela 32. Custo-médio de um exame anatomopatológico

Custo	Despesa mensal (R\$ - set/2006)
Recursos humanos	140767,66
Material de Consumo	11755,40
Depreciação	3213,46
Higienização	4600,23
Manutenção	5662,29
Administração	12596,06
Sistema de Informação	5285,48
Despesas gerais	3563,17
Despesas de nível global	3679,65
Custo total mensal do serviço de anatomia patológica	191123,40
Número de exames realizados por mês	2956
Custo médio por exame anatomopatológico	64,66

Custo de um exame de bioquímica

O custo de um exame de bioquímica foi estabelecido com base no custo médio de um exame realizado pelo centro de custo de bioquímica e imunoensaios do hospital referência para este estudo. Na tabela 33 estão descritos os custos relacionados a este exame.

Tabela 33. Custo-médio de um exame de bioquímica

Custo	Despesa mensal (R\$ - set/2006)
Recursos humanos	191159,97
Material de Consumo	248198,4
Depreciação	1694,28
Higienização	405,77
Manutenção	1029,51
Administração	34246,15
Sistema de Informação	4228,39
Despesas gerais	4440,49
Despesas de nível global	1887,21
Custo total mensal do centro de custo	487290,17
Número de exames realizados por mês	110678
Custo médio por exame de bioquímica	4,40

Custo de um exame de hematologia

O custo de um exame de hematologia foi estabelecido com base no custo médio de um exame realizado pelo centro de custo de hematologia do hospital referência para este estudo. Na tabela 34 estão descritos os custos relacionados a este exame.

Tabela 34. Custo-médio de um exame de hematologia

Custo	Despesa mensal (R\$ - set/2006)
Recursos humanos	122084,71
Material de Consumo	68614,04
Depreciação	1278,18
Higienização	519,94
Manutenção	2059,01
Administração	15181,70
Sistema de Informação	1761,83
Despesas gerais	3083,97
Despesas de nível global	2336,30
Centro de Materiais Esterilizados	984,46
Custo total mensal do centro de custo	217904,14
Número de exames realizados por mês	35545
Custo médio por exame de hematologia	6,13

Custo de uma consulta de uma consulta na emergência

O custo para atendimento em emergência foi estabelecido com base no centro de custo “emergência” do Hospital referência. O direcionador para o rateio do custo dos atendimentos foi o número de horas em observação mediana de cada doença. Em um estudo realizado entre março e maio de 2005, 3751 atendimentos de emergência no hospital foram estudados. O principal motivo de atendimento foi o de dor abdominal (relatado em 283, 7,54% dos atendimentos). O número médio de horas em observação foi o de 14,32 horas em todos os atendimentos com observação. Dos 180 casos de dor abdominal que foram caracterizados, no momento da alta, como sendo de baixa complexidade, a mediana do tempo de observação foi de 6 horas. Na tabela 35 está demonstrada a composição dos custos do centro de custo “Emergência”.

Tabela 35. Centro de custo emergência

Custo	Despesa mensal (R\$ - set/2006)
Recursos humanos	443.107,26
Material de Consumo	129.349,87
Nutrição	73.837,47
Farmácia	21.047,72
Depreciação	5.043,42
Higienização	6.895,02
Manutenção	31.914,72
Administração	46.110,79
Sistema de Informação	7.047,31
Arquivo Médico	2.576,84
Despesas gerais	7.443,30
Despesas de nível global	5.545,60
Centro de Materiais Esterilizados	8.250,93
Lavanderia	12.718,72
Custo intermediário	941.810,82
Custo total mensal do centro de custo	1742699,79
Número de horas de atendimentos	48730,96
Custo médio por atendimento na emergência por hora	35,76

O custo médio de um atendimento em emergência por hora foi de R\$ 35,76. Desta forma, o custo de um atendimento por dor abdominal de baixa complexidade na emergência do hospital estudado foi calculado como sendo de R\$ 214,56 (reais / setembro de 2006).

Custos do tratamento farmacológico

Foram pesquisados os custos dos medicamentos mais usados no tratamento da dispepsia não investigada, conforme as respostas do questionário de consumo de recursos descritas acima. O custo destes medicamentos foi avaliado em relação ao preço ao consumidor e o valor para aquisição pelo setor público.

Foram avaliados os preços das 196 formas farmacêuticas para uso oral que foram encontradas à venda do produto omeprazol. O custo mediano por dose de 20mg foi de 2,19 reais. Entre as 117 apresentações de ranitidina, o custo mediano de 150 mg do medicamento foi de 0,79 reais. Das 113 apresentações de antiácido disponíveis no mercado, o custo mediano de 1 dose (15 ml ou 1 comprimido) foi de 0,83 reais. Entre as 45 apresentações de bromoprida, o custo médio de uma dose de 10 mg foi de 1,18 real. Entre as 13 apresentações de

domperidona, o custo médio encontrado foi de 0,45 reais. O custo mediano de 10 mg de escopolamina, entre suas 37 apresentações via oral disponíveis comercialmente, foi de 0,70 reais. O custo do tratamento de erradicação do *Helicobacter pylori* foi avaliado entre 14 opções comercialmente disponíveis. A mediana dos valores encontrados foi de R\$ 138,97.

Para o SUS o valor da aquisição foi de: R\$ 3,55 para o Hidróxido de Magnésio, frasco com 150 ml; R\$ 0,03 a cápsula para o Omeprazol 20mg; R\$ 16,16 para a Ranitidina 150mg/10 ml, solução oral; R\$ 0,83 cada frasco com 20 ml para Bromoprida 4mg/ml; e R\$ 0,38 para cada 1 ml de Escopolamina 20mg/ml (conforme anexos).

A tabela 36 apresenta uma síntese dos valores dos medicamentos considerando a aquisição pelo sistema público e privado.

Tabela 36. Comparação do custo de aquisição dos medicamentos na rede privada e no setor público

Medicamento	Custo de aquisição pelo Sistema privado	Custo de aquisição pelo Sistema público
Anti-ácido (15ml ou 1 comp.)	R\$ 0,83	R\$ 0,35
Omeprazol 20mg	R\$ 2,19	R\$ 0,03
Ranitidina 150mg	R\$ 0,79	R\$ 1,61
Bromoprida 10 mg	R\$ 1,18	R\$ 0,10
Escopolamina 10 mg	R\$ 0,70	R\$ 0,19

Dado que a maioria dos pacientes adquire estes medicamentos por conta própria, o custo dos medicamentos incorporado no modelo de análise de decisão foi o do custo de aquisição pelo sistema privado menos 40%, a fim de descontar a margem de lucro e torná-lo comparável com os demais custos avaliados.

Custo do teste não invasivo detecção do *H.pylori*

Os testes não invasivos para detecção do *Helicobacter pylori*, com sensibilidade e especificidade acima de 90% como a pesquisa do antígeno fecal e o teste respiratório da uréia, não estão disponíveis em Porto Alegre pelo Sistema

Único de Saúde. Seus valores foram estimados da mesma forma que os medicamentos, subtraindo-se do preço final de comercialização uma margem de lucro estimada de 40%. O teste respiratório da uréia custa em Porto Alegre R\$ 203,00 reais, que, descontada a margem de 40%, foi incluída no modelo com o custo de R\$ 121,80 na análise primária.

Modelo de Markov

O resumo dos valores utilizados para a construção do modelo de Markov pode ser encontrado nas tabelas 37, sobre preferências, e tabela 38, sobre custos.

Tabela 37. Preferências por estados de saúde avaliadas pelo Questionário WHOQOL

Estado de saúde	de Preferência	Limite inferior*	Limite superior*	Distribuição
Dispepsia não tratada (DNT)	0,825	0,78	0,95	Beta
Dispepsia tratada	$(1-DNT)*0,75+DNT$			
DRGE erosiva não tratada	0,7049	0,70	0,95	Beta
DRGE erosiva tratada	1	-	-	
Úlcera gástrica não tratada	0,424	0,4	0,90	Beta
Úlcera gástrica tratada	1	-	-	

* Referência <cite>11232673</cite>

Os valores de preferências foram estabelecidos com base nos 722 pacientes anteriormente descritos. Os intervalos de valores que foram estudados nas análises de sensibilidade foram determinados com base na revisão da literatura. Foi considerada uma melhora de 75% nos sintomas nos pacientes com dispepsia funcional tratada e de 100% nos pacientes com esofagite erosiva e úlcera péptica, dados baseados nos desfechos utilizados para sumarizar as metanálises sobre os respectivos temas.

Tabela 38. Resumo dos custos utilizados no modelo de dispepsia não investigada

Recurso	Valor bruto (R\$)	Valor corrigido* (R\$ Jul/2008)	Limite Inferior**	Limite Superior***	Distribuição
Custo anual do IBP	319,74	319,74	159,87	479,61	Lognormal
Custo anual do tratamento sem recomendação médica	135,75	135,75	67,875	203,63	Lognormal
Custo anual de atendimento de emergência por paciente com dispepsia não investigada	69,77	78,4	39,2	117,6	Lognormal
Consulta médica	16,98	18,657	9,3283	27,985	Lognormal
Tratamento de erradicação do <i>H.pylori</i>	83,38	83,38	41,69	125,07	Lognormal
Endoscopia digestiva alta	98,23	110,38	55,19	165,57	Lognormal
Teste não invasivo para o <i>H.pylori</i>	121,8	121,8	60,9	182,7	Lognormal

* correção para reais julho/2008 pelo INPC.

** limite inferior calculado como 50% do valor base

*** limite superior com acréscimo de 50% do valor base

A análise primária, utilizando-se os valores de tendência central das distribuições consideradas, está apresentada na figura 9 e tabela 39.

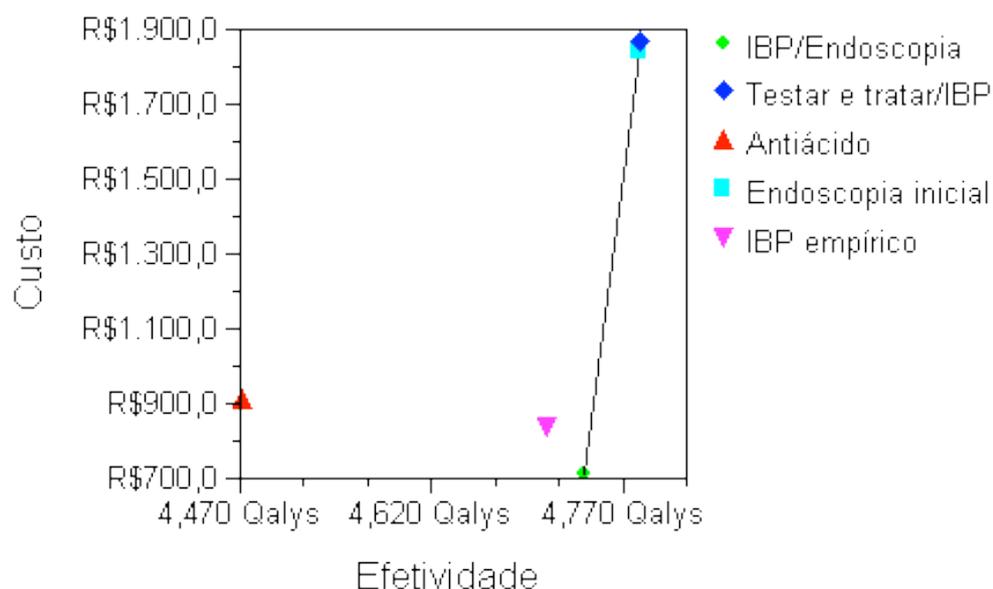


Figura 9. Relação de custo-utilidade das alternativas de abordagem da dispepsia funcional

Duas estratégias, antiácido e inibidor da bomba de prótons isolado foram dominadas pela estratégia inibidor da bomba de prótons empírico seguido de endoscopia, assim como a estratégia testar e tratar/IBP foi dominada pela estratégia IBP/Endoscopia. Na tabela 39, estão as relações de custo-efetividade incrementais.

Tabela 39. Relações de custo-efetividade incrementais, incluindo opções dominadas

Estratégia	Custo incremental (R\$)	Efetividade incremental (Qalys)	Custo-efetividade incremental (R\$/Qalys)
Antiácido	-	-	(dominada)
IBP empírico	-	-	(dominada)
IBP/Endoscopia	-	-	149,32
Endoscopia inicial	1132,10	0,043	26.143,69
Testar e tratar/IBP	25,90	0	(dominada)

Análise de sensibilidade de uma via

Foram realizadas análises de sensibilidade de uma via sobre as variáveis mais características do nosso país. A primeira análise de sensibilidade que foi

realizada foi sobre a influência da prevalência do *H.pylori* sobre o resultado final, apresentada na figura 10 e tabela 40.

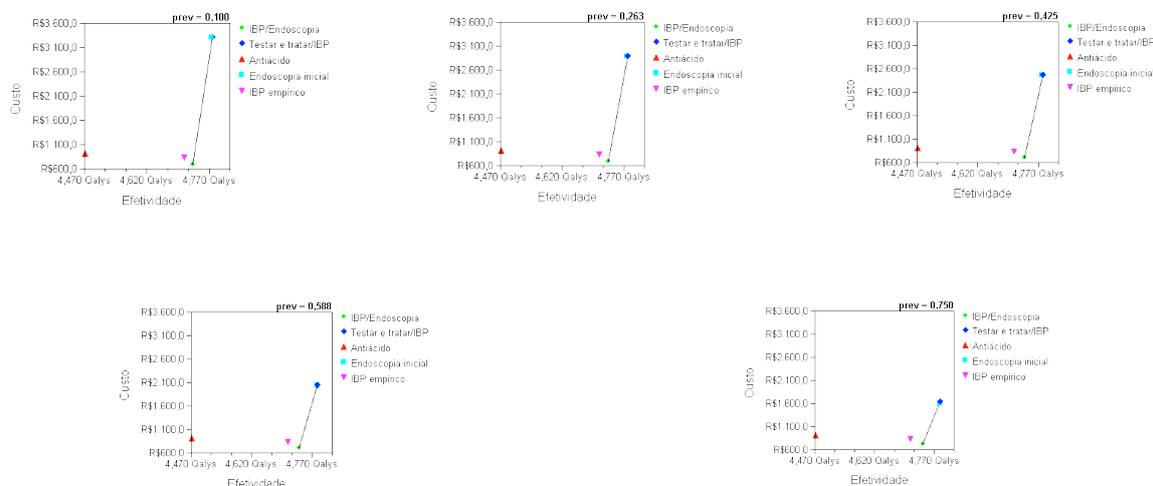


Figura 10. Evolução das relações de custo-efetividade à medida que a prevalência do *H.pylori* aumenta na população

Tabela 40. Relações de custo-efetividade incrementais, excluindo opções dominadas, de acordo com a prevalência de *H.pylori* na população

Estratégia	Custo incremental (R\$)	Efetividade incremental (Qalys)	Custo-efetividade incremental (R\$/Qalys)
Prevalência de 10%			
IBP/Endoscopia	-	-	145,14
Endoscopia inicial	3.307,30	0,047	56.243,54
Prevalência de 26%			
IBP/Endoscopia	-	-	146,36
Endoscopia inicial	2196,26	0,046	47.898,26
Prevalência de 42,5%			
IBP/Endoscopia	-	-	147,57
Endoscopia inicial	1771,80	0,045	39278,04
Prevalência de 58,75%			
IBP/Endoscopia	-	-	148,78
Endoscopia inicial	1347,36	0,044	30369,08
Prevalência de 75%			
IBP/Endoscopia	-	-	927,17
Endoscopia inicial	892,80	0,043	20736,19

Dentro da análise de sensibilidade de uma via, também foi realizado um gráfico de tornado para explorar as variáveis com maior impacto sobre o resultado final e avaliar se a análise preliminar é robusta.

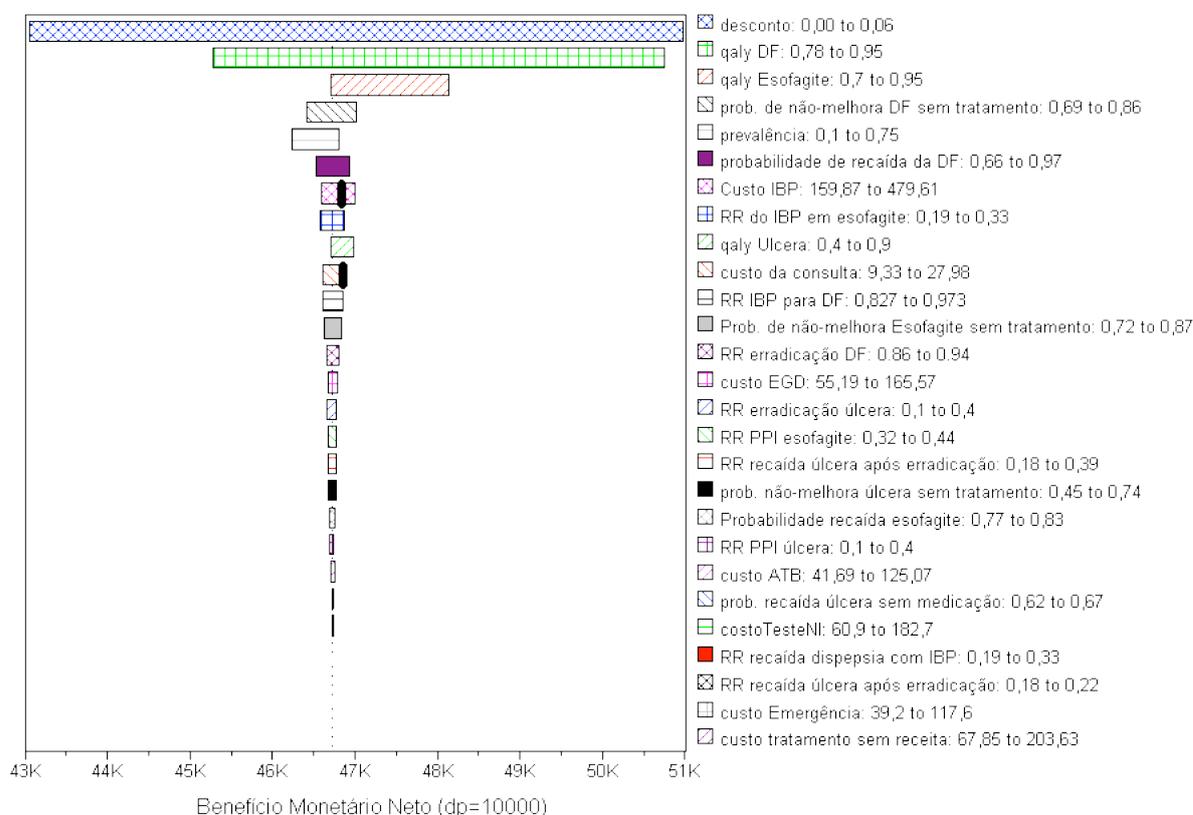


Figura 11. Gráfico de tornado mostrando o efeito sobre o resultado da variação de diversas variáveis incluídas no modelo

A partir deste gráfico, as variáveis desconto e preferência da dispepsia funcional foram exploradas. Na tabela 41, podemos ver as relações de custo-efetividade em diversos cenários de desconto. Pode-se ver que não há modificação dramática nas taxas de custo-efetividade incrementais nas faixas de desconto consideradas.

Tabela 41. Relações de custo-efetividade incrementais, excluindo opções dominadas, de acordo com a taxa de desconto considerada

Estratégia	Custo incremental	Efetividade incremental (Qalys)	Custo-efetividade incremental (R\$/Qalys)
Taxa de desconto de 0%			
IBP/Endoscopia	-	-	R\$143,13
Endoscopia inicial	R\$1.155,96	0,048Qalys	R\$23886,21
Taxa de desconto de 1,5%			
IBP/Endoscopia	-	-	R\$ 146,21
Endoscopia inicial	R\$1.143,63	0,046 Qalys	R\$26143,69
Taxa de desconto de 4,5%			
IBP/Endoscopia	-	-	R\$152,45
Endoscopia inicial	R\$1.121,34	0,041Qalys	R\$27352,40
Taxa de desconto de 6%			
IBP/Endoscopia	-	-	R\$155,60
Endoscopia inicial	R\$1.111,26	0,039 Qalys	R\$28618,37

Tabela 42. Relações de custo-efetividade incrementais, excluindo opções dominadas, de acordo com o valor da preferência da dispepsia funcional

Estratégia	Custo incremental	Efetividade incremental (Qalys)	Custo-efetividade incremental (R\$/Qalys)
Preferência de 0,78			
IBP/Endoscopia	-	-	R\$153,79
Endoscopia inicial	R\$1.132,11	0,051Qalys	R\$22198,24
Preferência de 0,865			
IBP/Endoscopia	-	-	R\$145,55
Endoscopia inicial	R\$1.132,11	0,036 Qalys	R\$31447,50
Preferência de 0,9075			
IBP/Endoscopia	-	-	R\$141,76
Endoscopia inicial	R\$1.132,11	0,029 Qalys	R\$39038,28
Preferência de 0,95			
IBP/Endoscopia	-	-	R\$138,16
Endoscopia inicial	R\$ 1.132,11	0,022 Qalys	R\$ 51459,54

Análise probabilística

A análise determinística apresentada não revela o potencial de interação entre as variáveis no momento que seus valores são aleatorizados dentro de uma

distribuição de valores plausíveis. O método estocástico permite explorar o grau de incerteza do modelo. Foram realizadas 10.000 simulações de estudos, com suas variáveis sendo sorteadas dentro do limite inferior e superior considerado.

A figura 12 mostra o gráfico da distribuição dos pontos dos estudos hipotéticos que são obtidos ao realizarem-se as simulações.

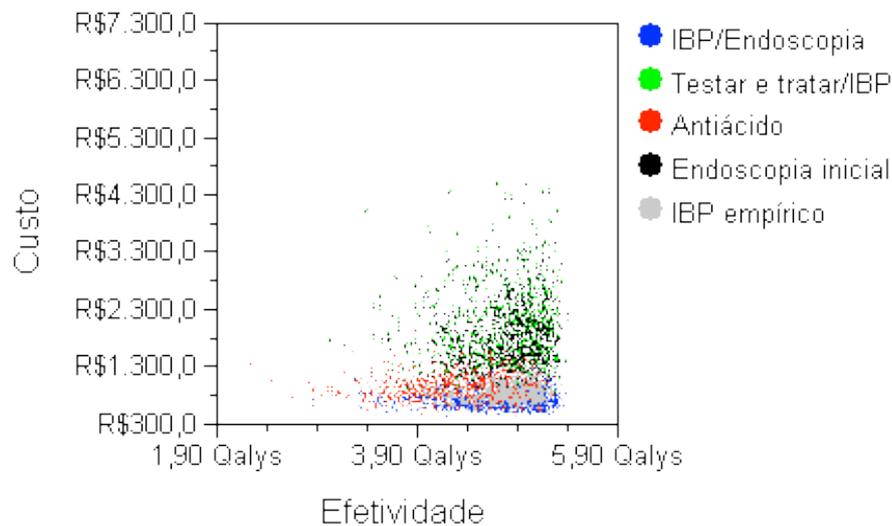


Figura 12 – Distribuição das relações de custo-efetividade das estratégias consideradas

A melhor maneira de avaliar o resultado desta análise é através da curva de aceitabilidade, que mostra a probabilidade de determinada estratégia ser custo efetiva dentro do limiar máximo de disposição a pagar por um “qaly” adicional ganho. É determinado pela proporção de pontos das 10.000 simulações que permanecem abaixo do limiar de custo-efetividade. A figura 13 mostra a curva de aceitabilidade das estratégias propostas para o manejo da dispepsia não investigada.

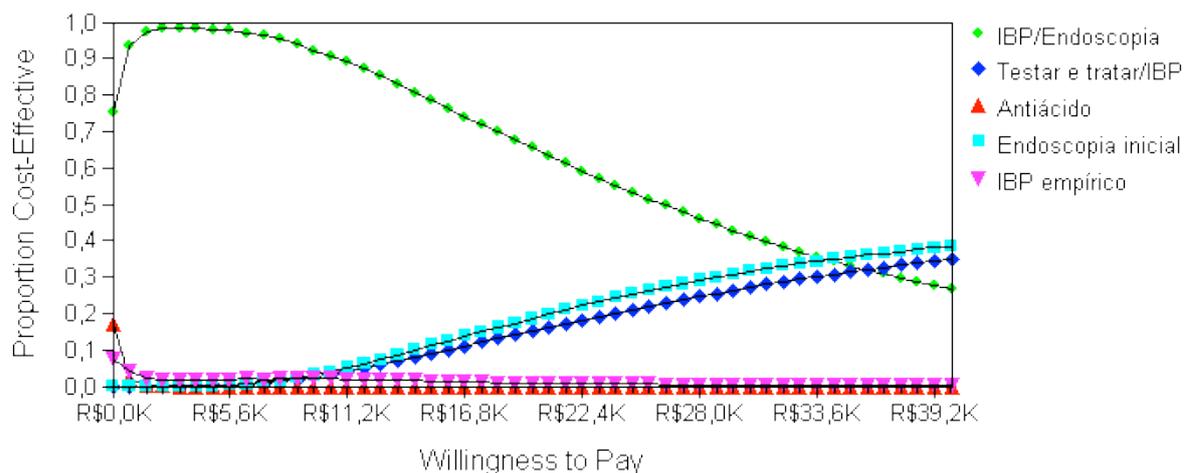


Figura 13. Curva de aceitabilidade das estratégias de manejo da dispepsia não investigada

Este gráfico mostra que, mesmo em sistemas de saúde com poucos recursos, a estratégia de iniciar inibidor da bomba de prótons por 3 meses é provavelmente a opção mais custo-efetiva, dominando o não acompanhamento destes pacientes e a terapia empírica com inibidores da bomba de prótons. Tendo-se uma disposição a pagar de zero a cerca de 30.000 reais por “Qaly”, a estratégia de iniciar inibidor da bomba de prótons por 3 meses, permanece como a opção com maior probabilidade de ser custo-efetiva. Se a disposição a pagar por um “Qaly” adicional é superior a R\$ 40.000,00 reais, as opções que investigam a presença do *H.pylori* já no início do tratamento passam a ter um perfil de custo-efetividade melhor.

06) DISCUSSÃO

Modelo de decisão

Nossos dados mostram que, em uma área de alta prevalência do *H.pylori*, e com custos diversos dos encontrados no primeiro mundo, a estratégia “IBP/Endoscopia” é a alternativa mais custo-efetiva em uma ampla faixa de valores de disposição a pagar para a obtenção de um “qaly” adicional. A principal vantagem desta alternativa sobre a opção testar e tratar é a possibilidade de interrupção, com segurança, do inibidor da bomba de prótons em pacientes dispépticos funcionais em remissão. Esta interrupção, embora tenha impacto na efetividade do tratamento, causa uma economia de recursos considerável, considerando que esta população é a mais numerosa entre os dispépticos não investigados. Além disso, permite a investigação e tratamento específico dos pacientes que não melhorarem ou recaírem após melhora inicial com IBP, possibilitando diagnóstico precoce do câncer gástrico e tratamento de erradicação do *H.pylori* em pacientes ulcerosos e dispépticos funcionais infectados.

A estratégia de tratamento com antiácidos foi dominada, mostrando que não investir no manejo da dispepsia traz um prejuízo em termos de qualidade de vida, além de prejuízo econômico, uma vez que o gasto com medicamentos e consultas a emergências torna o custo social do tratamento mais caro que a estratégia IBP/Endoscopia.

As estratégias “endoscopia inicial” e “testar e tratar” mostraram uma eficácia semelhante, sendo a diferença de custo o fator que levou a estratégia testar e tratar a ser dominada. Esta similaridade de eficácia já foi evidenciada em alguns ensaios clínicos.^{149,150} O fato de os pacientes serem tranquilizados pelo diagnóstico endoscópico de ausência de malignidade, não incorporado neste modelo, provavelmente é um fator que deve ser ponderado, e provavelmente explica a pequena vantagem das estratégias com endoscopia sobre a estratégia testar e tratar evidenciada em metanálises recentes.^{140,151}

A opção de uso de inibidor de bomba de prótons de forma contínua empiricamente também foi dominada pela alternativa IBP/Endoscopia. Isto ocorreu devido ao alto custo de manutenção da terapia de inibidores da bomba de prótons de forma contínua. Um ensaio clínico confirmou que a taxa de recorrência dos

pacientes submetidos a um período curto de IBP é alta, fazendo com que a maioria dos pacientes permaneça em uso crônico de IBP.¹⁵² O uso de IBP contínuo, mesmo em pacientes ulcerosos *H.pylori* positivos, e, em menor grau, pacientes dispépticos funcionais *H.pylori* positivos, que em outras estratégias tiveram benefício duradouro com a erradicação do *H.pylori*, explica em grande parte o custo mais elevado desta estratégia.

O modelo apresentado é o primeiro modelo de abordagem da dispepsia não investigada realizado no Brasil. Os dados incorporados no modelo foram predominantemente baseados em resultados próprios, provenientes de uma grande amostra de pacientes dispépticos não investigados de atenção primária. Os custos, utilização de recursos e preferências foram avaliados, portanto, dentro do estudo, e não foram baseados em dados do hemisfério norte. Este foi um aspecto importante, uma vez que os resultados encontrados foram em muitos pontos diferentes dos encontrados nos estudos prévios.¹⁴⁵ As proporções das etiologias subjacentes em um dispéptico não investigado também foram avaliadas dentro do próprio estudo. Isto permitiu controle estrito da população de dispépticos não investigados incluídos no modelo, em especial a certeza do preenchimento dos critérios de Roma III (incluindo a exclusão de pacientes com pirose como principal sintoma) e a interrupção do uso de inibidores da bomba de prótons antes da avaliação endoscópica, aumentando a confiabilidade da pesquisa do *H.pylori* e do diagnóstico da doença do refluxo gastroesofágico, não excluída em outros modelos.^{145,153}

O modelo mostrou ser bastante robusto. A análise determinística e a análise probabilística mostram um alto grau de confiança nos resultados. A análise estocástica é um dos pontos fortes deste modelo, e tem a vantagem de fornecer, para o tomador de decisão, o grau de incerteza das conclusões do estudo. A posse dos dados primários teve a grande vantagem de permitir a construção de distribuições de variáveis próximas das naturais, representando a realidade. Outra virtude do modelo foi a de incluir faixas de valores amplos nas distribuições incluídas na análise probabilística, especialmente para custos e preferências, refletindo as incertezas existentes nestas áreas, e, mesmo assim, produzir uma curva de aceitabilidade com probabilidades elevadas. Outra premissa conservadora incluída no modelo foi a inclusão do conceito de melhora permanente e de melhora temporária nos pacientes dispépticos funcionais tratados com erradicação, em que a proporção de pacientes com resposta ao placebo foi incluída em um estado de

saúde com alta taxa de recorrência dos sintomas. Outrossim, o retardo na realização de endoscopia para aguardar a resposta a inibidor da bomba de prótons foi responsável, no modelo, por igualar a potencialidade de sobrevida dos pacientes com neoplasia gastrointestinal alta ao mesmos níveis dos pacientes sem endoscopia digestiva alta prevista no manejo dos sintomas, quando outros modelos criam uma faixa intermediária de sobrevida para esta situação. Silverstein considerou que pacientes com exame endoscópico inicial têm uma sobrevida de 2,7 anos, aqueles com 2 meses de retardo para o exame endoscópico têm uma sobrevida de 2,12 anos e pacientes com retardo de 12 meses têm uma sobrevida de 0,73 ano.¹⁵⁴ A frequência e impacto do diagnóstico precoce do câncer gástrico é mais pronunciado em países em desenvolvimento, onde a incidência deste tipo de câncer é maior.

Como limitações, temos que a história natural e eficácia dos tratamentos foram baseados em dados externos, embora a possibilidade de generalização dos resultados de estudos clínicos seja bastante superior à capacidade de generalização das avaliações econômicas. O horizonte temporal de 5 anos, embora curto para a cronicidade da doença, foi o horizonte máximo que consideramos apropriado para a extrapolação dos dados de ensaios clínicos, usualmente com acompanhamento máximo de 1 ano. Este horizonte temporal é conservador em estimar os resultados das estratégias que envolvem a erradicação do *H.pylori*, que tem custos iniciais mais elevados e benefícios a longo prazo. Outra limitação do modelo foi o fato de ele não incorporar a diminuição na incidência de úlcera péptica nos pacientes não ulcerosos que erradicaram a bactéria. Além disto, a possível diminuição a longo prazo do risco de câncer gástrico com a erradicação do *H.pylori* também não foi considerada.

Modelos prévios de tomada de decisão acerca da dispepsia têm sérias limitações de generalização. No estudo de Spiegel, a probabilidade de doença ulcerosa péptica incluída no modelo foi de 23%, enquanto a probabilidade de doença do refluxo gastroesofágico subjacente foi de apenas 10%.¹⁴¹ O modelo de Barton inclui pacientes com o principal sintoma sendo pirose. Além disto, o custo da endoscopia digestiva no modelo é de 450 dólares, marcadamente diferente do encontrado no Brasil.¹⁴⁵ O estudo de Moayyedi incluiu somente pacientes dispépticos funcionais,¹⁵⁵ enquanto o de Briggs¹⁵⁶ incluiu apenas pacientes com úlcera péptica. Já o modelo de Laheij¹⁵⁷ não incluiu a avaliação dos benefícios da erradicação do *H.pylori*, avaliando apenas a diminuição da carga de trabalho no setor de endoscopia com o uso empírico de inibidor da bomba de prótons antes do

exame. O modelo de Silverstein¹⁵⁴ também não incluiu erradicação do *H.pylori* no modelo, além de ter oferecido apenas bloqueadores H2 para os pacientes dispépticos. Outrossim, o custo da endoscopia digestiva alta no modelo é de 500 dólares. No modelo de Ebell, também não foram incluídos benefícios da erradicação do *H.pylori* na dispepsia funcional, o modelo não incluiu a possibilidade de uma parte dos pacientes dispépticos não investigados terem origem na doença do refluxo gastroesofágico e considerou pacientes com dispepsia de curta duração no modelo.¹⁵⁸ O modelo de Offman¹⁵⁹ inclui apenas pacientes infectados pelo *H.pylori*, detectados por teste não invasivo. O modelo de Sonnenberg¹⁶⁰ é focado na erradicação do *H.pylori* sobre a probabilidade de desenvolvimento de doença ulcerosa, esofagite e sintomas digestivos altos, não incorporando custos. Além disso, parte da premissa discutível que a erradicação do *H.pylori* aumenta em 20% a produção de ácido no estômago.

Os principais fatores que tornam os nossos resultados diferentes dos encontrados no primeiro mundo são a alta prevalência de *H.pylori*, a diferença dos custos dos recursos encontrada no Brasil e a diferente prevalência de etiologias subjacentes. Em populações com muito baixa prevalência de *H.pylori*, a efetividade das estratégias que incluem teste para o *H.pylori* diminui, e pode explicar os resultados similares nos ensaios clínicos realizados em países desenvolvidos comparando inibidores da bomba de prótons com a estratégia testar e tratar.^{142,150}

A dispepsia funcional é altamente prevalente, assim como o *H.pylori*, especialmente em países em desenvolvimento. Consideramos que, dado o impacto da prevalência do *H.pylori* sobre as relações de custo-efetividade das diferentes estratégias, e, considerando as diferenças nos custos dos recursos envolvidos no tratamento desta doença, o uso da evidência produzida em países desenvolvidos para guiar diretrizes de tratamento elaboradas para países em desenvolvimento é inapropriada.

Ressalte-se ainda que a maior parte dos pacientes dispépticos funcionais no modelo permanece, ao final de 5 anos, sintomática, revelando que os tratamentos disponíveis atualmente ainda estão distantes da eficiência almejada.

Estudo da prevalência do H.pylori

Nossos resultados mostraram uma taxa de prevalência geral do *H.pylori* de 62,9% nesta amostra de dispépticos funcionais, sendo os principais fatores

associados a uma maior prevalência foram menor escolaridade, idade e consumo de chimarrão.

Existem poucos estudos prospectivos de prevalência realizados em adultos em que o método de identificação do *H.pylori* foi o padrão-áureo para este diagnóstico, ou seja, o exame anatomopatológico de amostras gástricas de diversas regiões do estômago. Além disso, o controle estrito dos medicamentos utilizados nos últimos 30 dias é muito importante para a adequada detecção do *H.pylori*, e pode, entre outros fatores, influenciar a resposta em estudos retrospectivos. Levantamentos de prevalência realizados com sorologia podem não diferenciar corretamente infecção prévia de infecção atual. As altas taxas de recusa à participação em estudos que utilizaram o teste respiratório também são potenciais vieses, principalmente ao se considerar que a transmissão do *H.pylori* possa estar relacionada a hábitos que aumentem a possibilidade de contaminação via oral-oral.⁶⁸ A amostra foi bem representativa da população de dispépticos funcionais adultos. Estudo publicado em Cingapura,⁵⁷ mostrou que a prevalência da infecção pelo *H.pylori* em dispépticos funcionais pode ser mais alta do que a obtida em pacientes com outras indicações para realização de endoscopia digestiva alta. Desta forma, a prevalência encontrada neste estudo pode não ser adequada para estimar a prevalência na população em geral. Outra limitação foi a exclusão de pacientes analfabetos, que dada a relação inversa entre escolaridade e prevalência do *H.pylori* encontrada no nosso estudo, poderia reduzir a prevalência encontrada em relação à da população. Contudo, acreditamos que a diferença ocasionada por este fator seja pequena, pois, embora a influência da idade tenha sido estatisticamente significativa, ela não foi numericamente ampla o suficiente a ponto de que a exclusão de uma população pequena, como atualmente é a de analfabetos, pudesse ser decisiva para os resultados.

A brusca variação de prevalência de infecção pelo *H.pylori* em relação à faixas etárias, com redução a partir dos nascidos na segunda metade da década de 1970 é intrigante. O mesmo achado foi encontrado no trabalho de prevalência publicado em Cingapura, embora naquele país a prevalência geral seja menor.⁵⁷ Por outro lado, a menor prevalência nos pacientes acima de 60 anos contraria a hipótese de coorte, em que indivíduos que tiveram infância em condições de menor saneamento teriam maiores índices de infecção. Uma possível explicação para este fenômeno seria o maior número de comorbidades nesta faixa etária, e desta forma,

uma maior consumo de antimicrobianos que poderia diminuir a prevalência nesta população.

O número crescente de evidências correlacionando a infecção pelo *H.pylori* com a positividade nos pais, especialmente na mãe, nos leva a refletir quais mudanças ocorridas nesta época podem ter alterada a taxa de prevalência de infecção. O fato de não haver na literatura correlação entre aleitamento materno e infecção pelo *H.pylori*, nos leva a crer que os outros cuidados maternos, entre eles preparo dos alimentos e auxílio na alimentação possam ser momentos em que a transmissão ocorre. Nas décadas de 1960 e 1970 foi significativo o maior número de mulheres que passaram a trabalhar fora de casa, o que talvez tenha diminuído as oportunidades de transmissão. Além disso, houve aumento na venda de alimentos industrializados pré-prontos, o que também pode ter papel na redução. A popularização dos televisores coloridos na segunda metade da década de 1970 pode também ter diminuído o contato físico das crianças com seus pais, irmãos e amigos, que de alguma forma também pode ter contribuído para esta redução.

O fato de haver estudos mostrando relação entre água corrente no domicílio da infância e taxa de infecção levanta a suspeita de que a higienização dos utensílios domésticos também possa contribuir para a infecção pelo *H.pylori*.^{161,162} Assim, a popularização de saneantes industrializados domésticos e de esponjas possa ser outro fator possível para a redução da prevalência entre os nascidos na década de 1970.

O consumo de chimarrão é próprio e característico do Rio Grande do Sul. O compartilhamento em rodas de chimarrão de uma única cuia e bomba, sem higienização entre a troca de usuário, trouxe a hipótese de que, se a transmissão oral-oral pela saliva existe, usuários de chimarrão deveriam ter prevalências maiores de infecção pelo *H.pylori*. Esta suspeita foi confirmada no nosso estudo, que passa a ser, dentro de nosso conhecimento, a primeira evidência de um fômite específico como vetor da transmissão da infecção pelo *H.pylori*.

A transmissão do *H.pylori* parece ser multifatorial, ao observarmos que não existe um único fator de risco e sim uma multiplicidade de fatores. O potencial para vieses de confusão é muito grande, uma vez que diversos dos fatores de risco já estudados estão interrelacionados. Muitos destes fatores foram avaliados em diferentes estudos, o que impede a clarificação deste tipo de viés através de análise multivariada.

Existe a possibilidade de que a transmissão seja causada por pequenos hábitos, como o compartilhamento de talheres, compartilhamento de copos, consumo de água diretamente no recipiente de armazenamento, limpeza de utensílios de cozinha, contato dos utensílios utilizados para alimentar os bebês com a mucosa oral dos adultos, e que são de difícil avaliação em estudos epidemiológicos retrospectivos. Desta forma, acreditamos que seja necessário um maior número de estudos de coorte prospectivos durante a infância para finalmente elucidar as principais formas de transmissão do *H.pylori* e assim propor medidas de controle de transmissão.

07)REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Drossman DA, Corazziari E, Spiller R, Thompson WG et al. *The Functional Gastrointestinal Disorders*. McLean, Va. Degnon Associates, 2006.
2. Moayyedi P, Talley NJ, Fennerty MB, and Vakil N. *Can the clinical history distinguish between organic and functional dyspepsia?*. JAMA 2006 Apr 5; 295(13) 1566-76.
3. Agreus L. Natural history of dyspepsia. Gut 2002; 50 Suppl 4:iv2-iv9.
4. Talley NJ. Therapeutic options in nonulcer dyspepsia. J Clin Gastroenterol 2001; 32(4):286-293
5. Fuccio L, Laterza L, Zagari RM, Cennamo V, Grilli D, and Bazzoli F. *Treatment of Helicobacter pylori infection*. BMJ 2008 Sep 15; 337 a1454.
6. Talley NJ. How should Helicobacter pylori positive dyspeptic patients be managed? Gut 1999; 45 Suppl 1:I28-I31.
7. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastroduodenal disorders. Gastroenterology 2006; 130:466
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Dyspepsia: Managing dyspepsia in adults in primary care*. Crown, 2004. [consultado em www.nice.org.uk]
9. Veldhuyzen van Zanten SJ, Bradette M, Chiba N, Armstrong D, Barkun A, Flook N, Thomson A, and Bursey F. *Evidence-based recommendations for short- and long-term management of uninvestigated dyspepsia in primary care: an update of the Canadian Dyspepsia Working Group (CanDys) clinical management tool*. Can J Gastroenterol 2005 May; 19(5) 285-303.
10. Mahadeva S and Goh KL. *Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective*. World J Gastroenterol 2006 May 7; 12(17) 2661-6.
11. Agr鰓 L and Borgquist L. *The cost of gastro-oesophageal reflux disease, dyspepsia and peptic ulcer disease in Sweden*. Pharmacoeconomics 2002; 20(5) 347-55.
12. Tougas G, Chen Y, Hwang P, Liu MM, and Eggleston A. *Prevalence and impact of upper gastrointestinal symptoms in the Canadian population: findings from the DIGEST study. Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study*. Am J Gastroenterol 1999 Oct; 94(10) 2845-54.

13. Kurata JH, Nogawa AN, and Everhart JE. *A prospective study of dyspepsia in primary care*. Dig Dis Sci 2002 Apr; 47(4) 797-803.
14. Rejchrt S, Koupil I, Kopřivná, Voršík V, Seifert B, Pozler O, Zivňouada T, Palicka V, Holcáková J, and Bures J. *Prevalence and sociodemographic determinants of uninvestigated dyspepsia in the Czech Republic*. Eur J Gastroenterol Hepatol 2008 Sep; 20(9) 898-905.
15. de Oliveira SS, da Silva dos Santos I, da Silva JF, and Machado EC. *[Prevalence of dyspepsia and associated sociodemographic factors]*. Rev Saude Publica 2006 Jun; 40(3) 420-7. doi:/S0034-
16. Olmos JA, Pogorelsky V, Tobal F, Marcolongo M, Salis G, Higa R, and Chiocca JC. *Uninvestigated dyspepsia in Latin America: a population-based study*. Dig Dis Sci 2006 Nov; 51(11) 1922-9.
17. Colombo GL, Caruggi M, Vinci M et al. *Costo sociale annuo della dispepsia funzionale dopo l'eradiazione dell'Helicobacter pylori*. Pharmacoeconomic – Italian Research Articles 2005;7(1):27-42
18. Jones RH, Lydeard SE, Hobbs FD, Kenkre JE, Williams EI, Jones SJ, Repper JA, Caldwell JL, Dunwoodie WM, and Bottomley JM. *Dyspepsia in England and Scotland*. Gut 1990 Apr; 31(4) 401-5.
19. Koloski NA, Talley NJ, and Boyce PM. *Epidemiology and health care seeking in the functional GI disorders: a population-based study*. Am J Gastroenterol 2002 Sep; 97(9) 2290-9.
20. Moayyedi P and Mason J. *Clinical and economic consequences of dyspepsia in the community*. Gut 2002 May; 50 Suppl 4 iv10-2.
21. Yang SY, Lee OY, Bak YT, Jun DW, Lee SP, Lee SH, Park GT, Yoon BC, Choi HS, Hahm JS, Lee MH, and Lee DH. *Prevalence of gastroesophageal reflux disease symptoms and uninvestigated dyspepsia in Korea: a population-based study*. Dig Dis Sci 2008 Jan; 53(1) 188-93. doi:10.1007/s10620-007-9842-0 pmid:17510800.
22. Lembo A, Zaman M, Jones M, and Talley NJ. *Influence of genetics on irritable bowel syndrome, gastro-oesophageal reflux and dyspepsia: a twin study*. Aliment Pharmacol Ther 2007 Jun 1; 25(11) 1343-50.

23. Longstreth, GF. Functional Dyspepsia. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2008.
24. Quartero AO, de Wit NJ, Lodder AC, Numans ME, Smout AJ, and Hoes AW. *Disturbed solid-phase gastric emptying in functional dyspepsia: a meta-analysis*. Dig Dis Sci 1998 Sep; 43(9) 2028-33.
25. Salet GA, Samsom M, Roelofs JM, van Berge Henegouwen GP, Smout AJ, and Akkermans LM. *Responses to gastric distension in functional dyspepsia*. Gut 1998 Jun; 42(6) 823-9.
26. Tack J, Piessevaux H, Coulie B, Caenepeel P, and Janssens J. *Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia*. Gastroenterology 1998 Dec; 115(6) 1346-52.
27. Mearin F, Cucala M, Azpiroz F, and Malagelada JR. *The origin of symptoms on the brain-gut axis in functional dyspepsia*. Gastroenterology 1991 Oct; 101(4) 999-1006.]
28. Mertz H, Fullerton S, Naliboff B, and Mayer EA. *Symptoms and visceral perception in severe functional and organic dyspepsia*. Gut 1998 Jun; 42(6) 814-22.
29. Samsom M, Verhagen MA, vanBerge Henegouwen GP, and Smout AJ. *Abnormal clearance of exogenous acid and increased acid sensitivity of the proximal duodenum in dyspeptic patients*. Gastroenterology 1999 Mar; 116(3) 515-20.]
30. Hunt RH. Eradication of Helicobacter pylori infection. Am J Med 1996; 100(5A):42S-50S.
31. Holtmann G, Gschossmann J, Holtmann M, Talley NJ. H. pylori and functional dyspepsia: increased serum antibodies as an independent risk factor? Dig Dis Sci 2001; 46(7):1550-1557.
32. Locke CR, III, Talley NJ, Nelson DK, Haruma K, Weaver AL, Zinsmeister AR et al. Helicobacter pylori and dyspepsia: a population-based study of the organism and host. Am J Gastroenterol 2000; 95(8):1906-1913.
33. Bazzoli F, Palli D, Zagari RM, Festi D, Pozzato P, Nicolini G et al. The Loiano-Monghidoro population-based study of Helicobacter pylori infection: prevalence by 13C-urea breath test and associated factors. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15(7):1001-1007.

34. Armstrong D. Helicobacter pylori infection and dyspepsia. Scand J Gastroenterol Suppl 1996; 215:38-47.
35. Kawamura A, Adachi K, Takashima T, Murao M, Katsube T, Yuki M et al. Prevalence of functional dyspepsia and its relationship with Helicobacter pylori infection in a Japanese population. J Gastroenterol Hepatol 2001; 16(4):384-388.
36. Minocha A, Mokshagundam S, Gallo SH, and Rahal PS. *Alterations in upper gastrointestinal motility in Helicobacter pylori-positive nonulcer dyspepsia*. Am J Gastroenterol 1994 Oct; 89(10) 1797-800.
37. Talley NJ and Hunt RH. *What role does Helicobacter pylori play in dyspepsia and nonulcer dyspepsia? Arguments for and against H. pylori being associated with dyspeptic symptoms*. Gastroenterology 1997 Dec; 113(6 Suppl) S67-77.
38. Johnsen R, Bernersen B, Straume B, F?OH, Bostad L, and Burhol PG. *Prevalences of endoscopic and histological findings in subjects with and without dyspepsia*. BMJ 1991 Mar 30; 302(6779) 749-52. pmid:2021764. [PubMed](#) [HubMed](#) [2021764]
39. Mearin F, de Ribot X, Balboa A, Salas A, Varas MJ, Cucala M, Bartolom頎, Armengol JR, and Malagelada JR. *Does Helicobacter pylori infection increase gastric sensitivity in functional dyspepsia?*. Gut 1995 Jul; 37(1) 47-51.
40. McColl K, Murray L, El-Omar E, Dickson A, El-Nujumi A, Wirz A, Kelman A, Penny C, Knill-Jones R, and Hilditch T. *Symptomatic benefit from eradicating Helicobacter pylori infection in patients with nonulcer dyspepsia*. N Engl J Med 1998 Dec 24; 339(26) 1869-74.
41. Blum AL, Talley NJ, O'Mor□ C, van Zanten SV, Labenz J, Stolte M, Louw JA, Stubber?, Theod□A, Sundin M, Bolling-Sternevald E, and Junghard O. *Lack of effect of treating Helicobacter pylori infection in patients with nonulcer dyspepsia. Omeprazole plus Clarithromycin and Amoxicillin Effect One Year after Treatment (OCAY) Study Group*. N Engl J Med 1998 Dec 24; 339(26) 1875-81. pmid:9862942.
42. Laine L, Schoenfeld P, and Fennerty MB. *Therapy for Helicobacter pylori in patients with nonulcer dyspepsia. A meta-analysis of randomized, controlled trials*. Ann Intern Med 2001 Mar 6; 134(5) 361-9.

43. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M, Oakes R, Wilson S, Roalfe A, Bennett C, and Forman D. *Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia*. Cochrane Database Syst Rev 2006 Apr 19 CD002096.
44. Stanghellini V, Malagelada JR, Zinsmeister AR, Go VL, and Kao PC. *Stress-induced gastroduodenal motor disturbances in humans: possible humoral mechanisms*. Gastroenterology 1983 Jul; 85(1) 83-91.
45. Hui WM, Shiu LP, and Lam SK. *The perception of life events and daily stress in nonulcer dyspepsia*. Am J Gastroenterol 1991 Mar; 86(3) 292-6.
46. Camilleri M, Malagelada JR, Kao PC, and Zinsmeister AR. *Gastric and autonomic responses to stress in functional dyspepsia*. Dig Dis Sci 1986 Nov; 31(11) 1169-77.
47. Talley NJ, Fung LH, Gilligan IJ, McNeil D, and Piper DW. *Association of anxiety, neuroticism, and depression with dyspepsia of unknown cause. A case-control study*. Gastroenterology 1986 Apr; 90(4) 886-92.
48. Haug TT, Svebak S, Wilhelmsen I, Berstad A, and Ursin H. *Psychological factors and somatic symptoms in functional dyspepsia. A comparison with duodenal ulcer and healthy controls*. J Psychosom Res 1994 May; 38(4) 281-91.
49. Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, and Melton LJ 3rd. *Gastrointestinal tract symptoms and self-reported abuse: a population-based study*. Gastroenterology 1994 Oct; 107(4) 1040-9.
50. Mayer EA and Gebhart GF. *Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia*. Gastroenterology 1994 Jul; 107(1) 271-93.
51. Ladabaum U, Minoshima S, Hasler WL, Cross D, Chey WD, and Owyang C. *Gastric distention correlates with activation of multiple cortical and subcortical regions*. Gastroenterology 2001 Feb; 120(2) 369-76.
52. Cave DR. *Transmission and epidemiology of Helicobacter pylori*. Am J Med 1996; 100(5A):12S-17S.
53. Warren JR. *Unidentified curved bacilli in gastric epithelium in active gastritis*. Lancet 1983; 1:1273.
54. Marshall B. *Unidentified curved bacilli in gastric epithelium in active gastritis*. Lancet 1983; 1:1273-1274.

55. Skirrow M. Int. Workshop on Campylobacter Infection. Lancet 1983; 2:662.
56. Suerbaum S, Kraft C, Dewhirst FE, Fox JG. *Helicobacter nemestrinae* ATCC 49396T is a strain of *Helicobacter pylori* (Marshall et al. 1985) Goodwin et al. 1989, and *Helicobacter nemestrinae* Bronsdon et al. 1991 is therefore a junior heterotypic synonym of *Helicobacter pylori*. Int J Syst Evol Microbiol 2002; 52(Pt 2):437-439.
57. Chong VH, Lim KC, and Rajendran N. *Prevalence of active Helicobacter pylori infection among patients referred for endoscopy in Brunei Darussalam*. Singapore Med J 2008 Jan; 49(1) 42-6. pmid:18204768.
58. Malaty HM, Kim JG, Kim SD, and Graham DY. *Prevalence of Helicobacter pylori infection in Korean children: inverse relation to socioeconomic status despite a uniformly high prevalence in adults*. Am J Epidemiol 1996 Feb 1; 143(3) 257-62.
59. Tkachenko MA, Zhannat NZ, Erman LV, Blashenkova EL, Isachenko SV, Isachenko OB, Graham DY, and Malaty HM. *Dramatic changes in the prevalence of Helicobacter pylori infection during childhood: a 10-year follow-up study in Russia*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007 Oct; 45(4) 428-32.
60. Oliveira AM, Queiroz DM, Rocha GA, and Mendes EN. *Seroprevalence of Helicobacter pylori infection in children of low socioeconomic level in Belo Horizonte, Brazil*. Am J Gastroenterol 1994 Dec; 89(12) 2201-4.
61. de Oliveira AM, Rocha GA, Queiroz DM, de Moura SB, and Rabello AL. *Seroconversion for Helicobacter pylori in adults from Brazil*. Trans R Soc Trop Med Hyg 1999 May-Jun; 93(3) 261-3.
62. Souto FJ, Fontes CJ, Rocha GA, de Oliveira AM, Mendes EN, and Queiroz DM. *Prevalence of Helicobacter pylori infection in a rural area of the state of Mato Grosso, Brazil*. Mem Inst Oswaldo Cruz 1998 Mar-Apr; 93(2) 171-4.
63. Melo ET, Lopes EP, Almeida JR, Albuquerque MF, and Moura IM. *Seroprevalence of Helicobacter pylori antibodies in medical students and residents in Recife, Brazil*. J Clin Gastroenterol 2003 Feb; 36(2) 134-8.
64. Lyra AC, Santana G, Santana N, Silvano-Neto A, Magalhães E, Pereira EM, Mascarenhas R, Lyra MC, Veiga A, Ferreira K, Zaterka S, and Lyra LG. *Seroprevalence and risk factors associated with Helicobacter pylori infection in blood donors in Salvador, Northeast-Brazil*. Braz J Infect Dis 2003 Oct; 7(5) 339-45.

65. Rocha GA, Rocha AM, Silva LD, Santos A, Bocewicz AC, Queiroz Rd Rde M, Bethony J, Gazzinelli A, Corrêa-Oliveira R, and Queiroz DM. *Transmission of Helicobacter pylori infection in families of preschool-aged children from Minas Gerais, Brazil*. Trop Med Int Health 2003 Nov; 8(11) 987-91.
66. Rodrigues MN, Queiroz DM, Rodrigues RT, Rocha AM, Braga Neto MB, and Braga LL. *Helicobacter pylori infection in adults from a poor urban community in northeastern Brazil: demographic, lifestyle and environmental factors*. Braz J Infect Dis 2005 Oct; 9(5) 405-10.
67. Rodrigues MN, Queiroz DM, Rodrigues RT, Rocha AM, Luz CR, and Braga LL. *Prevalence of Helicobacter pylori infection in Fortaleza, Northeastern Brazil*. Rev Saude Publica 2005 Oct; 39(5) 847-9.
68. Santos IS, Boccio J, Santos AS, Valle NC, Halal CS, Bachilli MC, and Lopes RD. *Prevalence of Helicobacter pylori infection and associated factors among adults in Southern Brazil: a population-based cross-sectional study*. BMC Public Health 2005 Nov 10; 5 118.]
68. Santos IS, Boccio J, Santos AS, Valle NC, Halal CS, Bachilli MC, and Lopes RD. *Prevalence of Helicobacter pylori infection and associated factors among adults in Southern Brazil: a population-based cross-sectional study*. BMC Public Health 2005 Nov 10; 5 118.
69. Ito LS, Oba-Shinjo SM, Shinjo SK, Uno M, Marie SK, and Hamajima N. *Community-based familial study of Helicobacter pylori infection among healthy Japanese Brazilians*. Gastric Cancer 2006; 9(3) 208-16.
70. Rodrigues MN, Queiroz DM, Braga AB, Rocha AM, Eulailo EC, and Braga LL. *History of breastfeeding and Helicobacter pylori infection in children: results of a community-based study from northeastern Brazil*. Trans R Soc Trop Med Hyg 2006 May; 100(5) 470-5.
71. Parente JM, da Silva BB, Palha-Dias MP, Zaterka S, Nishimura NF, and Zeitune JM. *Helicobacter pylori infection in children of low and high socioeconomic status in northeastern Brazil*. Am J Trop Med Hyg 2006 Sep; 75(3) 509-12.]
72. Zaterka S, Eisig JN, Chinzon D, and Rothstein W. *Factors related to Helicobacter pylori prevalence in an adult population in Brazil*. Helicobacter 2007 Feb; 12(1) 82-8.

73. Fialho AM, Braga AB, Queiroz DM, Rodrigues MN, Herbster ID, and Braga LL. *The association between Helicobacter pylori infection and height in children from an urban community in north-east Brazil*. Ann Trop Paediatr 2007 Mar; 27(1) 55-61.
74. Muller LB, Fagundes RB, Moraes CC, and Rampazzo A. *[Prevalence of Helicobacter pylori infection and gastric cancer precursor lesions in patients with dyspepsia]*. Arq Gastroenterol 2007 Apr-Jun; 44(2) 93-8.
75. Braga AB, Fialho AM, Rodrigues MN, Queiroz DM, Rocha AM, and Braga LL. *Helicobacter pylori colonization among children up to 6 years: results of a community-based study from Northeastern Brazil*. J Trop Pediatr 2007 Dec; 53(6) 393-7.
76. Weyermann M, Adler G, Brenner H, and Rothenbacher D. *The mother as source of Helicobacter pylori infection*. Epidemiology 2006 May; 17(3) 332-4.
77. Kusters JG, Kuipers EJ. Antibiotic resistance of Helicobacter pylori. Symp Ser Soc Appl Microbiol 2001;(30):134S-144S.
78. Lind T, Veldhuyzen VZ, Unge P, Spiller R, Bayerdorffer E, O'Morain C et al. Eradication of Helicobacter pylori using one-week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials: the MACH I Study. Helicobacter 1996; 1(3):138-144.
79. Zaterka S, Eisig JN, Chinzon D, Boyd HK, Bastos A, Dias T et al. Five day and ten day triple therapy (amoxicillin, furazolidone and metronidazole) in the treatment of duodenal ulcer. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo 1996; 51(5):162-165.
80. Vakil N, Lanza F, Schwartz H, and Barth J. *Seven-day therapy for Helicobacter pylori in the United States*. Aliment Pharmacol Ther 2004 Jul 1; 20(1) 99-107.
81. Chung SJ, Lee DH, Kim N, Jung SH, Kim JW, Hwang JH, Park YS, Lee KH, Jung HC, and Song IS. *Eradication rates of helicobacter pylori infection with second-line treatment: non-ulcer dyspepsia compared to peptic ulcer disease*. Hepatogastroenterology 2007 Jun; 54(76) 1293-6.
82. Calvet X, Ducons J, Bujanda L, Bory F, Montserrat A, and Gisbert JP. *Seven versus ten days of rabeprazole triple therapy for Helicobacter pylori eradication: a multicenter randomized trial*. Am J Gastroenterol 2005 Aug; 100(8) 1696-701.

83. Gen項, Calvet X, Azagra R, and Gisbert JP. [Seven or ten days? Cost-effectiveness study on the duration of *H. pylori* treatment in primary care]. *Aten Primaria* 2006 Dec; 38(10) 555-62.
84. Chey WD and Wong BC. *American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection*. *Am J Gastroenterol* 2007 Aug; 102(8) 1808-25.
85. Sánchez-Delgado J, Calvet X, Bujanda L, Gisbert JP, Titó and Castro M. *Ten-day sequential treatment for Helicobacter pylori eradication in clinical practice*. *Am J Gastroenterol* 2008 Sep; 103(9) 2220-3.
86. Vicari JJ, Peek RM, Falk GW, Goldblum JR, Easley KA, Schnell J et al. The seroprevalence of cagA-positive *Helicobacter pylori* strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1998; 115(1):50-57.
87. Richter JE, Falk GW, Vaezi MF. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease: the bug may not be all bad. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(10):1800-1802.
88. Labenz J, Blum AL, Bayerdorffer E, Meining A, Stolte M, Borsch G. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997; 112(5):1442-1447.
89. Vicari J, Falk GW, Richter JE. *Helicobacter pylori* and acid peptic disorders of the esophagus: is it conceivable? *Am J Gastroenterol* 1997; 92(7):1097-1102.
90. Cremonini F, Di Caro S, Delgado-Aros S, Sepulveda A, Gasbarrini G, Gasbarrini A et al. Meta-analysis: The Relationship Between *Helicobacter pylori* Infection and Gastro-Oesophageal Reflux Disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18(3):279-289.
91. Vieth M, Masoud B, Meining A, Stolte M. *Helicobacter pylori* infection: protection against Barrett's mucosa and neoplasia? *Digestion* 2000; 62(4):225-231
92. Ott EA, Mazzoleni LE, Edelweiss MI, Sander GB, Wortmann AC, Theil AL, et al. *Helicobacter pylori* eradication does not cause reflux oesophagitis in functional dyspeptic patients: a randomized, investigator-blinded, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 May 15;21(10):1231-9.
93. Delaney B, Ford AC, Forman D, Moayyedi P, Qume M. Initial management strategies for dyspepsia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.

94. Corley DA, Kubo A, Levin TR, Block G, Habel L, Zhao W, Leighton P, Rumore G, Quesenberry C, Buffler P, and Parsonnet J. *Helicobacter pylori* infection and the risk of Barrett's oesophagus: a community-based study. *Gut* 2008 Jun; 57(6) 727-33.
95. Anderson LA, Murphy SJ, Johnston BT, Watson RG, Ferguson HR, Bamford KB, Ghazy A, McCarron P, McGuigan J, Reynolds JV, Comber H, and Murray LJ. *Relationship between Helicobacter pylori* infection and gastric atrophy and the stages of the oesophageal inflammation, metaplasia, adenocarcinoma sequence: results from the FINBAR case-control study. *Gut* 2008 Jun; 57(6) 734-9.
96. Koike T, Ohara S, Sehine H, Kawamura M et al. *Effect of Helicobacter pylori* status on intragastric pH during administration of lafutidine or famotidine. *Hepatogastroenterology* 2007 Jun;54(76):1280-4.
97. Yeomans ND. New data on healing of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated ulcers and erosions. Omeprazole NSAID Steering Committee. *Am J Med* 1998; 104(3A):56S-61S.
98. Archimandritis A, Souyioultzis S, Katsorida M, Tzivras M. Clostridium difficile colitis associated with a 'triple' regimen, containing clarithromycin and metronidazole, to eradicate Helicobacter pylori. *J Intern Med* 1998; 243(3):251-253.
99. Blaser MJ, Chen Y, and Reibman J. *Does Helicobacter pylori* protect against asthma and allergy?. *Gut* 2008 May; 57(5) 561-7.
100. Graham DY, Hepps KS, Ramirez FC, Lew GM, Saeed ZA. Treatment of Helicobacter pylori reduces the rate of rebleeding in peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28(11):939-942.
101. Labenz J, Borsch G. Role of Helicobacter pylori eradication in the prevention of peptic ulcer bleeding relapse. *Digestion* 1994; 55(1):19-23.
102. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Innes M, Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD001960.
103. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Innes M, and Forman D. *Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia*. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Oct 18 CD001960. doi:10.1002/14651858.CD001960.pub3 pmid:17054151.

104. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, Xia HH, Wong WM, Liu XG, Karlberg J, and Wong BC. *Effects of proton-pump inhibitors on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials*. Clin Gastroenterol Hepatol 2007 Feb; 5(2) 178-85; quiz 140.
105. Rabeneck L, Graham DY. Helicobacter pylori: when to test, when to treat. Ann Intern Med 1997; 126(4):315-316.
106. Danesh J, Pounder RE. Eradication of Helicobacter pylori and non-ulcer dyspepsia. Lancet 2000; 355(9206):766-767.
107. Stanghellini V, Barbara G, De Giorgio R, Tosetti C, Cogliandro R, Cogliandro L et al. Review article: Helicobacter pylori, mucosal inflammation and symptom perception--new insights into an old hypothesis. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15 Suppl 1:28-32.
108. McColl K, Murray L, El Omar E, Dickson A, El Nujumi A, Wirz A et al. Symptomatic benefit from eradicating Helicobacter pylori infection in patients with nonulcer dyspepsia. N Engl J Med 1998; 339(26):1869-1874.
109. Malfertheiner P, Mossner J, Fischbach W, Layer P, Leodolter A, Stolte M et al. Helicobacter pylori eradication is beneficial in the treatment of functional dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18(6):615-625.
110. Bruley D, V, Flejou JF, Colin R, Zaim M, Meunier A, Bidaut-Mazel C. There are some benefits for eradicating Helicobacter pylori in patients with non-ulcer dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15(8):1177-1185.
111. Gilvarry J, Buckley MJ, Beattie S, Hamilton H, O'Morain CA. Eradication of Helicobacter pylori affects symptoms in non-ulcer dyspepsia. Scand J Gastroenterol 1997; 32(6):535-540.
112. Koskenpato J, Farkkila M, Sipponen P. Helicobacter pylori and different topographic types of gastritis: treatment response after successful eradication therapy in functional dyspepsia. Scand J Gastroenterol 2002; 37(7):778-784.
113. Jin X and Li YM. *Systematic review and meta-analysis from Chinese literature: the association between Helicobacter pylori eradication and improvement of functional dyspepsia*. Helicobacter 2007 Oct; 12(5) 541-6.
114. Ruiz García A, Gordillo L FJ, Hermosa Hernández JC, Arranz Martínez E, and Villares Rodríguez JE. *Effect of the Helicobacter pylori eradication in patients with functional*

- dyspepsia: randomised placebo-controlled trial*]. *Med Clin (Barc)* 2005 Mar 26; 124(11) 401-5.
- 115.Suzuki H, Masaoka T, Sakai G, Ishii H, and Hibi T. *Improvement of gastrointestinal quality of life scores in cases of Helicobacter pylori-positive functional dyspepsia after successful eradication therapy*. *J Gastroenterol Hepatol* 2005 Nov; 20(11) 1652-60.
- 116.Jaakkimainen RL, Boyle E, Tudiver F. Is *Helicobacter pylori* associated with non-ulcer dyspepsia and will eradication improve symptoms? A meta-analysis. *BMJ* 1999; 319(7216):1040-1044. [110]
- 117.Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD002096.
- 118.Mazzoleni LE, Sander GB, Ott EA, Barros SG, Francesconi CF, Polanczyk CA et al. Clinical outcomes of eradication of *Helicobacter pylori* in non-ulcer dyspepsia in a population with high prevalence of infection: results of a 12-month randomized, double blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci* 2006 Jan;51(1):89-98.
- 119.Talley NJ, Janssens J, Lauritsen K, Racz I, Bolling-Sternevald E. Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomised double blind placebo controlled trial with 12 months' follow up. The Optimal Regimen Cures *Helicobacter Induced Dyspepsia (ORCHID)* Study Group. *BMJ* 1999; 318(7187):833-837.
- 120.Talley NJ, Vakil N, Ballard ED, Fennerty MB. Absence of benefit of eradicating *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1999; 341(15):1106-1111.
- 121.Blum AL, Talley NJ, O'Morain C, Van Zanten SV, Labenz J, Stolte M et al. Lack of effect of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. Omeprazole plus Clarithromycin and Amoxicillin Effect One Year after Treatment (OCAY) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339(26):1875-1881.
- 122.Passos MCF, Coelho LGV, Gloria ALF, Aguiar ROA, Correa MM, Bueno ML. H. *pylori* eradication for functional dyspepsia: a long-term, randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2000;A81.

- 123.Koskenpato J, Farkkila M, Sipponen P. Helicobacter pylori eradication and standardized 3-month omeprazole therapy in functional dyspepsia. Am J Gastroenterol 2001; 96(10):2866-2872.
- 124.Greenberg PD, Cello JP. Lack of effect of treatment for Helicobacter pylori on symptoms of nonulcer dyspepsia. Arch Intern Med 1999; 159(19):2283-2288.
- 125.Miwa H, Hirai S, Nagahara A, Murai T, Nishira T, Kikuchi S et al. Cure of Helicobacter pylori infection does not improve symptoms in non-ulcer dyspepsia patients-a double-blind placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14(3):317-324.
- 126.Laine L, Schoenfeld P, Fennerty MB. Therapy for Helicobacter pylori in patients with nonulcer dyspepsia. A meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Intern Med 2001; 134(5):361-369.
- 127.Danesh J, Lawrence M, Murphy M, Roberts S, Collins R. Systematic review of the epidemiological evidence on Helicobacter pylori infection and nonulcer or uninvestigated dyspepsia. Arch Intern Med 2000; 160(8):1192-1198.
- 128.Talley NJ, Vakil NB, and Moayyedi P. *American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia*. Gastroenterology 2005 Nov; 129(5) 1756-80.
- 129.Baron JH and Sonnenberg A. *Hospital admissions and primary care attendances for nonulcer dyspepsia, reflux oesophagitis and peptic ulcer in Scotland 1981-2004*. Eur J Gastroenterol Hepatol 2008 Mar; 20(3) 180-6.
- 130.Talley NJ and Vakil N. *Guidelines for the management of dyspepsia*. Am J Gastroenterol 2005 Oct; 100(10) 2324-37.
- 131.Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, and Kuipers EJ. *Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report*. Gut 2007 Jun; 56(6) 772-81.
- 132.Talley NJ, Lam SK, Goh KL, and Fock KM. *Management guidelines for uninvestigated and functional dyspepsia in the Asia-Pacific region: First Asian Pacific Working Party on Functional Dyspepsia*. J Gastroenterol Hepatol 1998 Apr; 13(4) 335-53.

133. Axon A. *Management of uninvestigated dyspepsia: review and commentary*. Gut 2002 May; 50 Suppl 4 iv51-5; discussion iv56-7.
134. Klauser AG, Schindlbeck NE, and M?Lissner SA. *Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease*. Lancet 1990 Jan 27; 335(8683) 205-8.]
135. Thomson AB, Barkun AN, Armstrong D, Chiba N, White RJ, Daniels S, Escobedo S, Chakraborty B, Sinclair P, and Van Zanten SJ. *The prevalence of clinically significant endoscopic findings in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian Adult Dyspepsia Empiric Treatment - Prompt Endoscopy (CADET-PE) study*. Aliment Pharmacol Ther 2003 Jun 15; 17(12) 1481-91.
136. Moayyedi P. *The health economics of Helicobacter pylori infection*. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007; 21(2) 347-61.
137. Bramble MG, Suvakovic Z, and Hungin AP. *Detection of upper gastrointestinal cancer in patients taking antisecretory therapy prior to gastroscopy*. Gut 2000 Apr; 46(4) 464-7.
138. Makris N, Crott R, Fallone CA, Bardou M, and Barkun A. *Cost-effectiveness of routine endoscopic biopsies for Helicobacter pylori detection in patients with non-ulcer dyspepsia*. Gastrointest Endosc 2003 Jul; 58(1) 14-22.
139. Muir LE, Kay BH, and Thorne MJ. *Aedes aegypti (Diptera: Culicidae) vision: response to stimuli from the optical environment*. J Med Entomol 1992 May; 29(3) 445-50.
140. Ford AC, Qume M, Moayyedi P, Arents NL, Lassen AT, Logan RF, McColl KE, Myres P, and Delaney BC. *Helicobacter pylori "test and treat" or endoscopy for managing dyspepsia: an individual patient data meta-analysis*. Gastroenterology 2005 Jun; 128(7) 1838-44.
141. Spiegel BM, Vakil NB, and Ofman JJ. *Dyspepsia management in primary care: a decision analysis of competing strategies*. Gastroenterology 2002 May; 122(5) 1270-85.
142. Delaney BC, Qume M, Moayyedi P, Logan RF, Ford AC, Elliott C, McNulty C, Wilson S, and Hobbs FD. *Helicobacter pylori test and treat versus proton pump inhibitor in initial management of dyspepsia in primary care: multicentre randomised controlled trial (MRC-CUBE trial)*. BMJ 2008 Mar 22; 336(7645) 651-4.

143. Niv Y and Hazazi R. *Helicobacter pylori* recurrence in developed and developing countries: meta-analysis of ¹³C-urea breath test follow-up after eradication. *Helicobacter* 2008 Feb; 13(1) 56-61.
144. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, Xia HH, Wong WM, Liu XG, Karlberg J, and Wong BC. *Effects of proton-pump inhibitors on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials*. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007 Feb; 5(2) 178-85; quiz 140.
145. Barton PM, Moayyedi P, Talley NJ, Vakil NB, and Delaney BC. *A second-order simulation model of the cost-effectiveness of managing dyspepsia in the United States*. *Med Decis Making* 2008 Jan-Feb; 28(1) 44-55.
145. Barton PM, Moayyedi P, Talley NJ, Vakil NB, and Delaney BC. *A second-order simulation model of the cost-effectiveness of managing dyspepsia in the United States*. *Med Decis Making* 2008 Jan-Feb; 28(1) 44-55.
146. van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA, and Lau J. *Short-term treatment with proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease*. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jul 19; 3 CD002095.
147. Ott EA, Mazzoleni LE, Edelweiss MI, Sander GB, Wortmann AC, Theil AL, Somm G, Cartell A, Rivero LF, Uch?M, Francesconi CF, and Prolla JC. *Helicobacter pylori* eradication does not cause reflux oesophagitis in functional dyspeptic patients: a randomized, investigator-blinded, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 May 15; 21(10) 1231-9.
148. Mazzoleni LE, Sander GB, Ott EA, Barros SG, Francesconi CF, Polanczyk CA, Wortmann AC, Theil AL, Fritscher LG, Rivero LF, Cartell A, Edelweiss MI, Uch?M, and Prolla JC. *Clinical outcomes of eradication of Helicobacter pylori in nonulcer dyspepsia in a population with a high prevalence of infection: results of a 12-month randomized, double blind, placebo-controlled study*. *Dig Dis Sci* 2006 Jan; 51(1) 89-98.
149. Hu WH, Lam SK, Lam CL, Wong WM, Lam KF, Lai KC, Wong YH, Wong BC, Chan AO, Chan CK, Leung GM, and Hui WM. *Comparison between empirical prokinetics, Helicobacter test-and-treat and empirical endoscopy in primary-care patients presenting with dyspepsia: a one-year study*. *World J Gastroenterol* 2006 Aug 21; 12(31) 5010-6.

150. Duggan AE, Elliott CA, Miller P, Hawkey CJ, and Logan RF. *Clinical trial: a randomised trial of early endoscopy, H.pylori testing and empirical therapy for the management of dyspepsia in primary care*. Aliment Pharmacol Ther 2008 Sep 17.
151. Delaney B, Ford AC, Forman D, Moayyedi P, and Qume M. *Initial management strategies for dyspepsia*. Cochrane Database Syst Rev 2005 Oct 19 CD001961.
152. Manes G, Menchise A, de Nucci C, and Balzano A. *Empirical prescribing for dyspepsia: randomised controlled trial of test and treat versus omeprazole treatment*. BMJ 2003 May 24; 326(7399) 1118.
153. Kjeldsen HC, Bech M, and Christensen B. *Cost-effectiveness analysis of two management strategies for dyspepsia*. Int J Technol Assess Health Care 2007 Summer; 23(3) 376-84.
154. Silverstein MD, Petterson T, and Talley NJ. *Initial endoscopy or empirical therapy with or without testing for Helicobacter pylori for dyspepsia: a decision analysis*. Gastroenterology 1996 Jan; 110(1) 72-83.
155. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Forman D, Mason J, Innes M, and Delaney B. *Systematic review and economic evaluation of Helicobacter pylori eradication treatment for non-ulcer dyspepsia*. Dyspepsia Review Group. BMJ 2000 Sep 16; 321(7262) 659-64.
156. Briggs AH, Sculpher MJ, Logan RP et al. *Cost effectiveness of screening for and eradication of Helicobacter pylori in management of dyspeptic patients under 45 years of age*. BMJ 1996 May 25; 312(7042):1321-5.
157. Laheij RJ, Severens JL, Jansen JB, van de Lisdonk EH, and Verbeek AL. *Management in general practice of patients with persistent dyspepsia. A decision analysis*. J Clin Gastroenterol 1997 Dec; 25(4) 563-7. pmid:9451663.
158. Ebell MH, Warbasse L, and Brenner C. *Evaluation of the dyspeptic patient: a cost-utility study*. J Fam Pract 1997 Jun; 44(6) 545-55.
159. Ebell MH, Warbasse L, and Brenner C. *Evaluation of the dyspeptic patient: a cost-utility study*. J Fam Pract 1997 Jun; 44(6) 545-55.

- 160.Sonnenberg A. *What to do about Helicobacter pylori? A decision analysis of its implication on public health.* Helicobacter 2002 Feb; 7(1) 60-6..
- 161.Ahmed KS, Khan AA, Ahmed I, Tiwari SK, Habeeb A, Ahi JD, Abid Z, Ahmed N, and Habibullah CM. *Impact of household hygiene and water source on the prevalence and transmission of Helicobacter pylori: a South Indian perspective.* Singapore Med J 2007 Jun; 48(6) 543-9.
- 162.Nurgalieva ZZ, Malaty HM, Graham DY, Almuchambetova R, Machmudova A, Kapsultanova D, Osato MS, Hollinger FB, and Zhangabylov A. *Helicobacter pylori infection in Kazakhstan: effect of water source and household hygiene.* Am J Trop Med Hyg 2002 Aug; 67(2) 201-6.

ANEXO I - QUESTIONÁRIO

O seguinte questionário será utilizado nas entrevistas telefônicas:

Bom Dia/Boa Tarde, meu nome é _____, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Estamos conduzindo uma pesquisa no Rio Grande do Sul sobre problemas digestivos e gostaríamos de contar com a sua colaboração.

QA. O(a) Sr(a). poderia me dizer quantas pessoas residem neste domicílio incluindo você?
(ANOTE A QUANTIDADE DE MORADORES)

Nº DE PESSOAS

QB. O(a) Sr(a). poderia dizer o nome, idade, dia e mês nascimento dessas pessoas?
(COLOCAR O NÚMERO DE CAMPO CORRESPONDENTE AO NÚMERO DE RESIDENTES DA CASA)

Nome	Idade 1	Dia 2	Mês 3

(ENCERRE SE NÃO RESPONDER NOME, IDADE, DIA E MÊS DE ANIVERSÁRIO)

QC. Eu poderia falar com o Sr(a). _____? **(INSERIR NOME DA CASA COM DATA DE ANIVERSÁRIO MAIS PRÓXIMA)**

1. Sim -1- **PROSSIGA EM Q1**
2. Não se encontra no momento -2- **AGENDE MELHOR HORÁRIO PARA ENCONTRÁ-LA**
3. Recusa -3- **ENCERRE**

“Bom dia. Meu nome é (*diga seu nome*). Estou ligando da Ufrgs e estamos realizando uma pesquisa cujo objetivo é proporcionar uma melhor compreensão de problemas relacionados a constipação intestinal/prisão de ventre e de problemas relacionados ao estômago. Sua participação é inteiramente voluntária e não serão obtidos dados de identificação pessoal. Este questionário levará aproximadamente 7 minutos para ser respondido.

SE VOCÊ NÃO CONSEGUIR LEMBRAR OU NÃO ESTÁ BEM CERTO DA RESPOSTA, APENAS ESCOLHA A MELHOR OPÇÃO. (IMPORTANTE FAZER ESTA REFERÊNCIA)

Vou ler alguns sintomas que qualquer pessoa pode sentir e gostaria que o(a) Sr(a). me dissesse se teve **FREQUENTEMENTE** algum ou alguns deles que o(a) incomodaram

nos últimos três meses por pelo menos dois dias em cada semana ou pelo

menos por três semanas, consecutivas ou não, dentro deste período de tempo (três meses).

POR FAVOR, NÃO SE SINTA CONSTRANGIDO(A) POIS ALGUMAS PERGUNTAS SÃO FEITAS COMO UM MÉDICO OU ENFERMEIRA FARIA A UM PACIENTE.

Q1. O(A) Sr.(a) sentiu dor ou sensação de vazio na zona do estômago?

Sim -1
Não..... -2

Q2. O(A) Sr.(a) sentiu algum tipo de desconforto no estômago, que não seja dor, como estufamento, empachamento, inchume ou sensação de estômago muito cheio após comer pouco?

Sim -1
Não..... -2

Q3. O(A) Sr.(a) sentiu náuseas ou vontade de vomitar ou vômitos ao longo do dia?

Sim -1
Não..... -2

Q4. Teve evacuações com fezes muito duras ou muito ressecadas?

Sim -1
Não..... -2

Q5. Sentiu que, após terminar uma evacuação, persistia ainda vontade de evacuar mais e que ainda havia fezes no intestino para serem eliminadas?

Sim -1
Não..... -2

Q6. Necessitou fazer muita força para conseguir evacuar?

Sim -1
Não..... -2

Q7. Teve a sensação de que, apesar de estar com vontade de evacuar, o seu ânus bloqueava a passagem das fezes?

Sim -1
Não..... -2

Q8. Necessitou auxiliar a evacuação com os dedos para ajudar a eliminação das fezes?

Sim -1
Não..... -2

Q9. Apresentou muco ou catarro junto com as fezes?

Sim -1
Não -2

Q10. Teve desconforto ou dor abdominal ?

Sim -1
Não -2 **PULE PARA Q14**

Q11. Este seu desconforto ou dor melhora ou cessa após a evacuação?

Sim -1
Não -2

Q12. Quando este seu desconforto ou dor abdominal inicia, você tem mudança no número usual de evacuações (tanto para mais quanto para menos)?

Sim -1
Não -2

Q13. Quando este seu desconforto ou dor abdominal inicia, você tem fezes mais duras ou amolecidas do que o usual?

Sim -1
Não -2

Q14. Sem utilizar laxantes você tem momentos que tem que ir ao banheiro para evacuar com sensação de urgência?

Sim -1
Não -2

Q15. Sem utilizar laxantes você apresenta evacuação de fezes pastosas ou líquidas?

Sim -1
Não -2

Q16. Sem utilizar laxantes você teve quatro ou mais evacuações por dia?

Sim -1
Não -2

Q17. Com que frequência evacuou menos que três vezes por semana nos últimos três meses?

Nunca -1
Pelo menos uma semana por mês -2
Sempre -2

Q18. Já procurou algum médico por causa dos problemas abordados até agora?

Sim -1
Não -2 **PULE PARA Q20**

Q19. Qual(is) o(s) especialista(s) e o número aproximado de consultas feitas com cada um deles, em função do problema?

		Número de consultas			
1	Clínico Geral	1	2	3	4 +
2	Ginecologista	1	2	3	4 +
3	Gastroenterologista	1	2	3	4 +
4	Proctologista	1	2	3	4 +
5	Pediatra	1	2	3	4 +
6	Outro (Especifique)	1	2	3	4 +
7	Nenhum	1	2	3	4 +

Q20. Já usou alguns dos tratamentos a seguir?

1	Modificação da Dieta
2	Exercícios físicos
3	Fibras (medicamentos)
4	Laxantes
5	Medicina Alternativa
6	NENHUMA

QE. Sexo

- Masculino..... -1
 Feminino -2

QF. Qual é o grau de educação mais alto que o(a) Sr(a) completou?

- Universitário completo -1
 Universitário incompleto/ Colegial completo -2
 Colegial incompleto./ Ginásio completo..... -3
 Ginásio incompleto./ Primário completo -4
 Primário incompleto/ Analfabeto -5
RECUSA -x

QH. O Sr.(a). pode me dizer a sua ocupação?

- Empresário/Cargos de Alta Direção -1
 Profissional Liberal de Nível Universitário -2
 Cargos de Gerência..... -3
 Operários/Trabalhos Manuais -4
 Cargos de Nível Técnico -5
 Profissionais de Vendas -6
 Cargos Administrativos -7
 Desempregado -8
 Dona de casa..... -9
 Aposentado..... -0
 Estudante..... -1
 OUTROS (**ESPECIFIQUE:**) -2

RECUSA -3

Q1. Qual é seu estado civil?

Casado(a) ou morando junto -1

Solteiro(a) -2

Separado(a) ou divorciado(a) -3

Viúvo(a) -4

ANEXO II – MODELO DE ANÁLISE DE DECISÃO – MANEJO DA DISPEPSIA NÃO INVESTIGADA