

Dispepsia Funcional e *Helicobacter Pylori*

Autoria: Federação Brasileira de Gastroenterologia

Elaboração Final: 31 de janeiro de 2011

Participantes: Carvalhaes A, Eisig JN, Magalhães AF, Zaterka S, Mazzoleni LE, Coelho LGV, Maguilnik I, Núcleo Brasileiro para o Estudo do *Helicobacter Pylori*

As Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar, iniciativa conjunta Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

A coleta de trabalhos foi realizada no PubMed durante o mês de julho de 2008, com estratégia de pesquisa baseada no “PICO” (Paciente, Intervenção ou Indicador, Controle, Outcome ou Desfecho), utilizando diferentes combinações dos seguintes grupos de descritores:

- *dyspepsia, uninvestigated, functional;*
- *Helicobacter pylori, helicobacter infections, cagA protein;*
- *diagnosis, diagnostic techniques and procedures, laboratory techniques and procedures;*
- *urease, digestive system endoscopy, biopsy;*
- *therapeutics, therapeutic test, eradication, anti-bacterial agents, anti-ulcer agents, dose-response relationship, treatment outcome, treatment failure, bacterial drug resistance, randomized controlled trials;*
- *prognosis, recurrence, time factors, disease progression, clinical evolution;*
- *epidemiologic studies, prevalence, epidemiology;*
- *English, Portuguese, Spanish;*
- *humans.*

Foram recuperados 4.096 artigos, dos quais os do tipo *review, guideline, case reports, letter, editorial, comment e news* foram excluídos, bem como artigos que não preencheram os critérios de elegibilidade quanto ao tema estudado, permanecendo 773 artigos que foram cuidadosamente avaliados utilizando os critérios do Centro de Medicina Baseada em Evidências de Oxford, Inglaterra. Estudos dirigidos exclusivamente para fisiologia, fisiopatologia, aspectos microbiológicos, desenvolvimento de técnicas laboratoriais foram excluídos. Uma busca adicional com descritores “*Helicobacter pylori*” em qualquer campo com “Brasil ou Brazil” foi realizada, resultando em 256 trabalhos, dos quais 16 foram selecionados utilizando os mesmos critérios acima referidos.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
C: Relatos de casos (estudos não controlados).
D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Estabelecer o grau de correlação de variáveis pré-determinadas da Dispepsia Funcional (DF) com a infecção pelo *Helicobacter Pylori* (HP), em particular em relação ao diagnóstico e ao tratamento da infecção e sua repercussão nos sintomas da DF. Os trabalhos selecionados incluíam apenas pacientes adultos, desde que excluídas condições como gestação, comorbidades, abordagem psíquica ou práticas alternativas de tratamento.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

1. QUAL É PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO *HELICOBACTER PYLORI* EM DIFERENTES GRUPOS POPULACIONAIS BRASILEIROS?

Os trabalhos incluídos se referiam a grupos populacionais, muitos dos quais não diferenciavam indivíduos sintomáticos dos assintomáticos. A Tabela 1 nos informa quanto ao tipo de população estudada e a prevalência da infecção pelo HP.

Tabela 1			
Prevalência de infecção por <i>Helicobacter Pylori</i> em diferentes populações brasileiras assintomáticas, em valores percentuais e absolutos.			
Local	Prevalência		População
	%	N	
Recife ¹ (B)	31,4%	127/405	Estudantes de Medicina e residentes
São Paulo ² (B)	39,2%	406/1037	Japoneses voluntários saudáveis
4 cidades ³ (B) [¶]	48,1%	463/963	Japoneses voluntários saudáveis
Belo Horizonte ⁴ (B)	62,1%	191/308	Doadores de sangue assintomáticos
Fortaleza ⁵ (B)	63,0%	3848/610	População Geral
Pelotas ⁶ (B)	63,4%	230/363	Indivíduos voluntários [§]
São Paulo ⁷ (B)	65,6%	652/993	Doadores de sangue
Amazonas ⁸ (B)	78,8%	175/222	Indígenas
Belo Horizonte ⁹ (B)	81,7%	142/174	Voluntários
Mato Grosso ¹⁰ (B)	83,3%	170/204	Moradores da zona rural
Valor Médio	55,7%	2940/5279	
[¶] São Paulo, Curitiba, Mogi das Cruzes e Mirandópolis			
[§] teste respiratório, os outros nove estudos usaram métodos sorológicos			

Foram estabelecidas as seguintes conclusões, com os respectivos graus de evidência:

- A prevalência da infecção é semelhante em homens e mulheres^{1,2,7}(B);

- A prevalência da infecção aumenta com a idade^{3-5,7,8,10}(B);
- A prevalência da infecção é maior na classe socioeconômica mais baixa^{3,6,7,9,10}(B);
- Quanto maior a promiscuidade (número de indivíduos compartilhando a mesma casa ou cômodo), maior a prevalência da infecção⁸(B).

Em um dos trabalhos, a prevalência aumentou nos indivíduos com menor consumo de frutas e legumes³(B).

A transmissão mãe-filho foi investigada em um trabalho com correlação positiva²(B).

2. QUAL É A PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO *HELICOBACTER PYLORI* EM DISPEPSIA FUNCIONAL (DF) E EM DISPÉPTICOS COM DOENÇA ORGÂNICA?

O diagnóstico de DF se baseou nos critérios de Roma II e Roma III, nos quais a endoscopia digestiva alta foi utilizada para afastar doença orgânica. A Tabela 2 demonstra a prevalência na DF, úlcera gástrica (UG), úlcera duodenal (UD) e câncer gástrico (Ca).

Tabela 2								
Prevalência de infecção por HP na DF e na dispepsia orgânica em diferentes populações mundiais, valores percentuais e absolutos.								
Dispepsia		Úlcera		Úlcera		Câncer		Ref
Funcional		Gástrica		Duodenal		Gástrico		
%	N	%	n	%	n	%	n	
74	32/43	79	23/29			67	8/12	¹¹ (B)
56	56/101	76	93/122	87	104/119	60	97/161	¹² (B)
-	0/15	78	11/14	85	44/52	-	-	¹³ (B)
52	91/175	87	14/16	84	31/37	-	1/1	¹⁴ (B)
77	77/100	-	4/4	96	26/27	-	1/1	¹⁵ (B)
69	23/33	81	30/37			-	-	¹⁶ (B)
39	24/62	86	18/21	96	23/24	-	1/2	¹⁷ (B)
79	38/48	-	-	100	13/13	-	-	¹⁸ (B)
33	54/161	72	64/89	86	150/174	-	-	¹⁹ (B)
67	61/91	100	10/10	98	64/65	-	1/1	²⁰ (B)
35	30/86	-	-	96	90/94	-	-	²¹ (B)
57	157/275	85	103/121	-	-	-	1/9	²² (B)

Como podemos verificar, a prevalência média em dispépticos funcionais (55%) foi inferior à constatada nos ulcerosos (UG-82% e UD-90%). Como somente dois trabalhos se referiam ao adenocarcinoma gástrico, não foi estabelecida a média ponderal.

Recomendação

A prevalência em dispépticos funcionais é inferior à prevalência em pacientes com dispepsia orgânica.

3. QUAL É A PREVALÊNCIA DE CEPAS HP CAG A+ NA DISPEPSIA FUNCIONAL, ÚLCERA PÉPTICA E CÂNCER GÁSTRICO?

Cepas CagA+ são consideradas mais virulentas que as negativas. Em média, 57% das cepas analisadas nos pacientes com DF eram CagA+, variando entre 7% e 77%; em pacientes com úlcera péptica 76%, variando entre 60% e 98%; e em pacientes com câncer gástrico 84%, variando entre 83% e 86%^{9/23-27}(B).

Recomendação

A prevalência em dispépticos funcionais CagA em dispépticos funcionais é inferior à prevalência em pacientes com dispepsia orgânica.

4. A PRESENÇA DE *HELICOBACTER PYLORI* É FATOR DE RISCO PARA ADENOCARCINOMA GÁSTRICO?

Várias observações sugerem relação entre a infecção pelo HP e maior risco de desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico, em particular do tipo distal²⁸(A). Risco relativo em torno de 2 foi observado por diferentes investigadores em populações consideradas como de alto risco²⁹⁻³¹(B). O risco relativo para adenocarcinoma não cárdico

varia de 5 a 11^{34,35}(B). Maior magnitude na força de associação foi observada em pacientes mais jovens³²(B) e em estágio evolutivo mais avançado do tipo indiferenciado³³(B). Riscos relativos de 5 a 11 foram observados em pacientes com adenocarcinoma gástrico, acometendo outro local da cárdia^{34,35}(B).

Recomendação

Há associação entre HP e adenocarcinoma gástrico.

5. ALGUM SINTOMA DISPÉPTICO PODE SER CONSIDERADO COMO INDICATIVO DA INFECÇÃO PELO *HELICOBACTER PYLORI*?

Os dados obtidos por diferentes investigadores são conflitantes. Os sintomas tipo dor e tipo dismotilidade (ou tipo pós-prandiais) são igualmente observados em pacientes infectados e não infectados³⁶⁻³⁸(B).

Os sintomas tipo refluxo, dor e pós-prandiais são semelhantes nos casos infectados e não infectados (refluxo-73% vs. 76%, dor- 88% vs. 92% e pós- prandial- 81% vs. 82%)³⁶(B). A queixa de dor epigástrica pode ser predominante nos casos positivos, 81% vs. 59%, quando comparados aos negativos³⁹(B). Outros trabalhos mostraram, entretanto, que nos pacientes com DF, os diferentes tipos de sintomas não caracterizam a presença de infecção pelo HP^{37,38}(B).

Na DF, o tipo de sintoma não se correlaciona com a presença de infecção pelo HP^{37,38}(B).

Recomendação

Na DF, o tipo de sintoma não está correlacionado com a infecção por HP.

6. A ERRADICAÇÃO DO *HELICOBACTER PYLORI* MELHORA OS SINTOMAS DO PACIENTE COM DISPEPSIA FUNCIONAL?

Os resultados quanto à melhora dos sintomas do paciente com DF decorrente da erradicação do HP são controversos. Melhora dos sintomas ou qualidade de vida foram encontrados em nove artigos⁴⁰⁻⁴⁷(A)⁴⁸(B). Por outro lado, em 13 artigos não se encontrou diferença nos resultados quanto à melhora dos sintomas ou da qualidade de vida no grupo de pacientes com DF tratados da infecção, quando comparado ao grupo controle⁴⁹⁻⁵⁹(A)⁶⁰(B).

Recomendação

É controverso se a erradicação do HP melhora os sintomas do paciente com DF.

7. QUAL É O NNT PARA MELHORA DOS SINTOMAS RESULTANTES DO TRATAMENTO DE ERRADICAÇÃO DO *HELICOBACTER PYLORI* NO PACIENTE COM DISPEPSIA FUNCIONAL?

Foi necessária a erradicação da bactéria em sete pacientes com DF para melhorar a queixa dispéptica em um, comparado ao uso isolado do omeprazol, em avaliação realizada após um ano⁴⁰(A). Foi necessária a erradicação da bactéria em quatro pacientes com DF para melhorar a queixa dispéptica de um paciente, comparado ao placebo, em avaliação realizada após um ano⁴¹(A). Outro trabalho demonstrou que foi necessária a erradicação da bactéria em 12 pacientes com DF para melhorar a queixa dispéptica de um paciente, tratado isoladamente com lansoprazol, em avaliação realizada após um ano⁴²(A).

Recomendação

É controverso se a erradicação da bactéria produz melhora dos sintomas em pacientes com

DF. Nos estudos em que se obteve melhora de sintomas, o NNT variou entre 4 e 12. É necessário lembrar que 13 dos estudos selecionados não encontraram melhora dos sintomas com a erradicação do HP.

8. A MELHORA DOS SINTOMAS RESULTANTE DO TRATAMENTO COM INIBIDOR DE BOMBA DE PRÓTON NOS PACIENTES COM DISPEPSIA FUNCIONAL É DIFERENTE ENTRE OS *HELICOBACTER PYLORI* POSITIVO E NEGATIVO?

Embora o uso de inibidor de bomba de próton seja superior ao placebo no alívio dos sintomas do paciente com DF, não houve diferença na resposta quanto à ausência ou presença de infecção por HP tratada concomitantemente com a erradicação da bactéria⁶¹⁻⁶⁸(A).

Recomendação

A resposta sintomática ao uso de inibidor de bomba de próton não é diferente no paciente HP positivo em relação ao HP negativo.

9. NA DISPEPSIA FUNCIONAL, DEVE SER PESQUISADO O *HELICOBACTER PYLORI*?

A infecção pelo HP é fator de risco para o desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico não cardíaco. Mesmo considerando que apenas alguns trabalhos demonstraram melhora dos sintomas de DF em pequena porcentagem de pacientes, indivíduos dispépticos de comunidades com alto risco de Ca gástrico devem ser investigados quanto à presença do HP e se positivos, tratados.

Recomendação

Devido à associação entre adenocarcinoma e HP, este último deve ser pesquisado na DF.

10. O TESTE DA UREASE É SUFICIENTE PARA O DIAGNÓSTICO DE *HELICOBACTER PYLORI* NA DISPEPSIA FUNCIONAL?

Em pacientes com DF, o teste de urease apresenta sensibilidade entre 90% e 98% e especificidade entre 98% e 100%. Em população de pacientes com DF, na qual a prevalência do HP está próxima de 50%, o teste da urease positivo confere certeza diagnóstica de 97% a 99%. Por outro lado, quando o resultado é negativo, a certeza para exclusão do diagnóstico também é alta, entre 95% e 98%⁶⁹(A)^{70,71}(B).

Recomendação

O teste da urease está indicado no diagnóstico de HP na DF.

CONFLITO DE INTERESSE

Coelho LGV: Recebeu honorários das empresas EMS S/A, Medley S/A e Jansen Cilag Farmacêutica para participar de simpósios; recebeu honorários da Nycomed Pharma Ltda por participar de estudos clínicos.

REFERÊNCIAS

1. Melo ET, Lopes EP, Almeida JR, Albuquerque MF, Moura IM. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* antibodies in medical students and residents in Recife, Brazil. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:134-8.
2. Ito LS, Oba-Shinjo SM, Shinjo SK, Uno M, Marie SK, Hamajima N. Community-based familial study of *Helicobacter pylori* infection among healthy Japanese Brazilians. *Gastric Cancer* 2006;9:208-16.
3. Ito LS, Oba SM, Hamajima N, Marie SK, Uno M, Shinjo SK, et al. *Helicobacter pylori* seropositivity among 963 Japanese Brazilians according to sex, age, generation, and lifestyle factors. *Jpn J Cancer Res* 2001;92:1150-6.
4. Rocha GA, Queiroz DM, Mendes EN, Oliveira AM, Moura SB, Barbosa MT, et al. Indirect immunofluorescence determination of the frequency of anti-*H. pylori* antibodies in Brazilian blood donors. *Braz J Med Biol Res* 1992;25:683-9.
5. Rodrigues MN, Queiroz DM, Rodrigues RT, Rocha AM, Luz CR, Braga LL. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Fortaleza, Northeastern Brazil. *Rev Saude Publica* 2005;39:847-9.
6. Santos IS, Boccio J, Santos AS, Valle NC, Halal CS, Bachilli MC, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and associated factors among adults in Southern Brazil: a population-based cross-sectional study. *BMC Public Health* 2005;5:118.
7. Zaterka S, Eisig JN, Chinzon D, Rothstein W. Factors related to *Helicobacter pylori* prevalence in an adult population in Brazil. *Helicobacter* 2007;12:82-8.
8. Almeida Cunha RP, Alves FP, Rocha AM, Rocha GA, Camargo LM, Nogueira PO, et al. Prevalence and risk factors associated with *Helicobacter pylori* infection in native populations from Brazilian Western Amazon. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003;97:382-6.
9. Oliveira AM, Rocha GA, Queiroz DM, Moura SB, Rabello AL. Seroconversion for *Helicobacter pylori* in adults from Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999;93:261-3.
10. Souto FJ, Fontes CJ, Rocha GA, Oliveira AM, Mendes EN, Queiroz DM. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in a rural area of the state of Mato Grosso, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1998;93:171-4.
11. Baako BN, Darko R. Incidence of *Helicobacter pylori* infection in Ghanaian patients with dyspeptic symptoms referred for upper gastrointestinal endoscopy. *West Afr J Med* 1996;15:223-7.
12. Lin JT, Wang JT, Wu MS, Wang TH, Lee TK, Chen CJ. Seroprevalence study of *Helicobacter pylori* infection in patients with gastroduodenal diseases. *J Formos Med Assoc* 1994;93:122-7.
13. Kazi JI, Jafarey NA, Alam SM, Zuberi SJ, Kazi AM, Qureshi H, et al. Association of *Helicobacter pylori* with acid peptic disease in Karachi. *J Pak Med Assoc* 1990;40:240-1.

14. Fraser AG, Ali MR, McCullough S, Yeates NJ, Haystead A. Diagnostic tests for *Helicobacter pylori*: can they help select patients for endoscopy? *N Z Med J* 1996;109:95-8.
15. Bakka AS, El-Gariani AB, AbouGhrara FM, Salih BA. Frequency of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients in Libya. *Saudi Med J* 2002;23:1261-5.
16. Gabay G, Novis BH, Pomeranz IS, Bernheim J, Leichtmann G, Peri M, et al. *Helicobacter pylori* infection: its prevalence and diagnosis in Israel. *Isr J Med Sci* 1991;27:335-7.
17. Solari CA, Araruna RP, Reis EM, Hofer E, Dias G, Moraes G, et al. *Helicobacter pylori* in dyspeptic children and adults: endoscopic, bacteriologic and histologic correlations. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1994;89:581-6.
18. Magalhães AF, Almeida JR, Guerrazzi F, Yamanaka A, Mesquita MA, Trevisan MA, et al. Chronic gastritis associated to *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcerating dyspepsia and with duodenal ulcer. *Rev Paul Med* 1991;109:197-203.
19. Hashemi MR, Rahnavardi M, Bikdeli B, Dehghani Zahedani M. H pylori infection among 1000 southern Iranian dyspeptic patients. *World J Gastroenterol* 2006;12:5479-82.
20. Kolk H. Evaluation of symptom presentation in dyspeptic patients referred for upper gastrointestinal endoscopy in Estonia. *Croat Med J* 2004;45:592-8.
21. Wilhelmsen I, Haug TT, Ursin H, Berstad A. Discriminant analysis of factors distinguishing patients with functional dyspepsia from patients with duodenal ulcer. Significance of somatization. *Dig Dis Sci* 1995;40:1105-11.
22. Barenys M, Abad A, Pons JM, Moreno V, Rota R, Granados A, et al. Scoring system has better discriminative value than *Helicobacter pylori* testing in patients with dyspepsia in a setting with high prevalence of infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:1275-82.
23. Magalhães AF, Carvalhaes A, Natan-Eisig J, Paraíso-Ferraz JG, Trevisan M, Zaterka S. CagA status and *Helicobacter pylori* eradication among dyspeptic patients. *Gastroenterol Hepatol* 2005;28:441-4.
24. Peters TM, Owen RJ, Slater E, Varea R, Teare EL, Saverymuttu S. Genetic diversity in the *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island and effect on expression of anti-CagA serum antibody in UK patients with dyspepsia. *J Clin Pathol* 2001;54:219-23.
25. Faundez G, Troncoso M, Figueroa G. CagA and vacA in strains of *Helicobacter pylori* from ulcer and non-ulcerative dyspepsia patients. *BMC Gastroenterol* 2002;2:20.
26. Holtmann G, Talley NJ, Mitchell H, Hazell S. Antibody response to specific H. pylori antigens in functional dyspepsia, duodenal ulcer disease, and health. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1222-7.

27. Ali M, Khan AA, Tiwari SK, Ahmed N, Rao LV, Habibullah CM. Association between cag-pathogenicity island in *Helicobacter pylori* isolates from peptic ulcer, gastric carcinoma, and non-ulcer dyspepsia subjects with histological changes. *World J Gastroenterol* 2005;11:6815-22.
28. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998;114:1169-79.
29. Ma JL, Zhang L, Pan KF, Liu WD, Feng GS, You WC. *Helicobacter pylori* and the progression of gastric cancer: a 10-year cohort study. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2005;85:2758-61.
30. Wang RT, Wang T, Chen K, Wang JY, Zhang JP, Lin SR, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer: evidence from a retrospective cohort study and nested case-control study in China. *World J Gastroenterol* 2002;8:1103-7.
31. Yuan JM, Yu MC, Xu WW, Cockburn M, Gao YT, Ross RK. *Helicobacter pylori* infection and risk of gastric cancer in Shanghai, China: updated results based upon a locally developed and validated assay and further follow-up of the cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:621-4.
32. Kamangar F, Qiao YL, Blaser MJ, Sun XD, Katki H, Fan JH, et al. *Helicobacter pylori* and oesophageal and gastric cancers in a prospective study in China. *Br J Cancer* 2007;96:172-6.
33. Tatemichi M, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S; Japan Public Health Center Study Group. Different etiological role of *Helicobacter pylori* (Hp) infection in carcinogenesis between differentiated and undifferentiated gastric cancers: a nested case-control study using IgG titer against Hp surface antigen. *Acta Oncol* 2008;47:360-5.
34. Hansen S, Melby KK, Aase S, Jellum E, Vollset SE. *Helicobacter pylori* infection and risk of cardia cancer and non-cardia gastric cancer. A nested case-control study. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:353-60.
35. Simán JH, Forsgren A, Berglund G, Florén CH. Association between *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma in the city of Malmö, Sweden. A prospective study. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:1215-21.
36. Werdmuller BF, van der Putten AB, Loffeld RJ. Symptom clusters cannot be used in distinguishing *Helicobacter pylori* positive or negative patients with functional dyspepsia. *Neth J Med* 1998;53:164-7.
37. Lu CL, Chang FY, Chen TS, Chen CY, Jiun KL, Lee SD. *Helicobacter pylori* colonization does not influence the symptomatic response to prokinetic agents in patients with functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:500-4.
38. Glasbrenner B, Weiler S, Ellenrieder V, Müller P, Adler G. Relationship between

- Helicobacter pylori* infection, histological gastritis, and functional dyspepsia. *Hepatogastroenterology* 1998;45:2238-43.
39. Perri F, Clemente R, Festa V, Annese V, Quitadamo M, Rutgeerts P, et al. Patterns of symptoms in functional dyspepsia: role of *Helicobacter pylori* infection and delayed gastric emptying. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2082-8.
40. 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;339:1869-74.
41. Ruiz García A, Gordillo López FJ, Hermosa Hernán JC, Arranz Martínez E, Villares Rodríguez JE. Effect of the *Helicobacter pylori* eradication in patients with functional dyspepsia: randomised placebo-controlled trial. *Med Clin (Barc)* 2005;124:401-5.
42. 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;18:615-25.
43. Raghunath AS, Hungin AP, Mason J, Jackson W. *Helicobacter pylori* eradication in long-term proton pump inhibitor users in primary care: a randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:585-92.
44. Chiba N, Veldhuyzen Van Zanten SJ, Escobedo S, Grace E, Lee J, Sinclair P, et al. Economic evaluation of *Helicobacter pylori* eradication in the cadet-hp randomized controlled trial of h. pylori-positive primary care patients with uninvestigated dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:349-58.
45. Bruley Des Varannes S, Fléjou JF, Colin R, Zaïm M, Meunier A, Bidaut-Mazel C. There are some benefits for eradicating *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1177-85.
46. Goh KL, Parasakthi N, Peh SC, Wong NW, Lo YL, Puthucheary SD. *Helicobacter pylori* infection and non-ulcer dyspepsia: the effect of treatment with colloidal bismuth subcitrate. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:1123-31.
47. 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;32:535-40.
48. Suzuki H, Masaoka T, Sakai G, Ishii H, 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;20:1652-60.
49. Mazzoleni LE, Sander GB, Ott EA, Barros SG, Francesconi CF, Polanczyk CA, et al. 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;51:89-98.
50. 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;21:1231-9.
51. Koskenpato J, Farkkilä M, Sipponen P. *Helicobacter pylori* eradication and standardized 3-month omeprazole therapy in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2866-72.
52. Hsu PI, Lai KH, Tseng HH, Lo GH, Lo CC, Lin CK, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* prevents ulcer development in patients with ulcer-like functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:195-201.
53. Froehlich F, Gonvers JJ, Wietlisbach V, Burnand B, Hildebrand P, Schneider C, et al. *Helicobacter pylori* eradication treatment does not benefit patients with nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2329-36.
54. Whitehead MW, Phillips RH, Sieniawska CE, Delves HT, Seed PT, Thompson RP, et al. Double-blind comparison of absorbable colloidal bismuth subcitrate and nonabsorbable bismuth subnitrate in the eradication of *Helicobacter pylori* and the relief of nonulcer dyspepsia. *Helicobacter* 2000;5:169-75.
55. Blum AL, Talley NJ, O'Moráin 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;339:1875-81.
56. Veldhuyzen van Zanten SJ, Fedorak RN, Lambert J, Cohen L, Vanjaka A. Absence of symptomatic benefit of lansoprazole, clarithromycin, and amoxicillin triple therapy in eradication of *Helicobacter pylori* positive, functional (nonulcer) dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1963-9.
57. 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;14:317-24.
58. Talley NJ, Vakil N, Ballard ED 2nd, Fennerty MB. Absence of benefit of eradicating *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1999;341:1106-11.
59. Talley NJ, Janssens J, Lauritsen K, Rác 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;318:833-7.

60. Patchett S, Beattie S, Leen E, Keane C, O'Morain C. Eradicating *Helicobacter pylori* and symptoms of non-ulcer dyspepsia. *BMJ* 1991;303:1238-40.
61. Jarbol DE, Kragstrup J, Stovring H, Havelund T, Schaffalitzky de Muckadell OB. Proton pump inhibitor or testing for *Helicobacter pylori* as the first step for patients presenting with dyspepsia? A cluster-randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1200-8.
62. Moayyedi P, Delaney BC, Vakil N, Forman D, Talley NJ. The efficacy of proton pump inhibitors in nonulcer dyspepsia: a systematic review and economic analysis. *Gastroenterology* 2004;127:1329-37.
63. Delaney BC, Qume M, Moayyedi P, Logan RF, Ford AC, Elliott C, et al. *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;336:651-4.
64. Ford AC, Moayyedi P, Jarbol DE, Logan RF, Delaney BC. Meta-analysis: *H. pylori* 'test and treat' compared with empirical acid suppression for managing dyspepsia? *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:534-44.
65. Talley NJ, Lauritsen K. The potential role of acid suppression in functional dyspepsia: the BOND, OPERA, PILOT, and ENCORE studies. *Gut* 2002;50:iv36-41.
66. Talley NJ, Meineche-Schmidt V, Paré P, Duckworth M, Räisänen P, Pap A, et al. Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia: double-blind, randomized, placebo-controlled trials (the Bond and Opera studies). *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1055-65.
67. Wong WM, Wong BC, Hung WK, Yee YK, Yip AW, Szeto ML, et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of four weeks of lansoprazole for the treatment of functional dyspepsia in Chinese patients. *Gut* 2002;51:502-6.
68. Bolling-Sternevald E, Lauritsen K, Aalykke C, Havelund T, Knudsen T, Unge P, et al. Effect of profound acid suppression in functional dyspepsia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37:1395-402.
69. Chomvarin C, Kulsuntiwig P, Mairiang P, Sangchan A, Kulabkhow C, Chau-in S, et al. Detection of *H. pylori* in dyspeptic patients and correlation with clinical outcomes. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2005;36:917-22.
70. Yoosuf HM, Rao UA, Thyagarajan SP. A comparative study between rapid urease (modified), CLO test, culture and histopathological examination for *Helicobacter pylori* in patients with acid peptic diseases. *Indian J Pathol Microbiol* 1995;38:349-54.
71. Goh KL, Cheah PL, Navaratnam P, Chin SC, Xiao SD. HUITAI rapid urease test: a new ultra-rapid biopsy urease test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J Dig Dis* 2007;8:139-42.