

Abordagem diagnóstica e terapêutica de dispepsia pelo Médico de Família e Comunidade

Autoria:

Erno Harzheim

Airton Tetelbom Stein

Supervisão:

Eno Dias de Castro Filho

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

Problema clínico: paciente adulto com queixa de dispepsia, sem investigação prévia, busca ambulatório de atenção primária para resolução dos sintomas. Qual abordagem diagnóstica e/ou terapêutica inicial mais adequada?

Esta diretriz refere-se à abordagem de dispepsia não-investigada, sem realização prévia de endoscopia digestiva alta. Portanto, não serão encontradas recomendações para doenças específicas como úlcera péptica, doença do refluxo gastroesofágico ou outras.

Método de coleta e evidências: Foram consultadas as bases de dados do Medline, através do Pubmed. A estratégia de busca foi baseada em perguntas estruturadas na forma de PICO (Paciente, Intervenção, Controle, *Outcome*) e utilizados termos MESH. Duas sintaxes de busca diferentes foram utilizadas. A primeira sintaxe de busca foi (“*Dyspepsia*” AND “*Diagnosis*” AND “*Therapy*”), com os seguintes limites: *All Adult: 19+ years, English, Spanish, Portuguese, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Humans*. Foram encontrados 210 artigos. Desses, pelo abstract, foram selecionados 33 artigos. A segunda sintaxe de busca utilizada foi “*Dyspepsia AND Diagnosis AND Therapy AND Primary Health Care*”, sem utilização de limites. Foram encontrados 34 artigos, dos quais 28 foram selecionados através do abstract. Todos os artigos

selecionados foram avaliados em relação a sua força de evidência pela classificação de *Oxford Centre for Evidence Based Medicine*. Também foi utilizada a base de dados da Cochrane de Revisões Sistemáticas (4 revisões encontradas e selecionadas) e, também, a base Cochrane de Revisões sobre Efetividade (1 revisão selecionada) através do BVS, utilizando-se o termo “dispepsia” como sintaxe de busca. Além disso, consultou-se o National Guideline Clearinghouse, através do site www.guidelines.gov, do qual foram selecionadas 5 diretrizes clínicas através do termo de busca “dyspepsia”. Por fim, foram definidos 36 artigos que pela sua maior força de evidência científica, consistência e relevância clínica embasaram as recomendações dessa diretriz. Não houve conflitos de interesse. Público alvo: Médicos de Família e Comunidade.

Critérios de inclusão de artigos:

Pacientes adultos ou idosos, com queixa clínica de dispepsia avaliados em atenção primária à saúde. Artigos com validade intrínseca e com potencial validade extrínseca para a realidade brasileira.

Grau de Recomendação e força de evidência (Projeto Diretrizes AMB/CFM):

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.

Definição

A dispepsia é uma síndrome clínica caracterizada pela presença persistente e/ou recorrente de dor ou desconforto epigástrico, com ou sem a presença dos seguintes sintomas: má digestão, pirose, regurgitação, náusea, vômitos, saciedade precoce, eructação excessiva e sensação de digestão lenta. Esses sintomas não podem ser relacionados ao uso de antiinflamatórios não-esteróides (AINEs). Caso os sintomas predominantes sejam pirose e regurgitação, abordar como doença do refluxo gastroesofágico. Já a dispepsia não-ulcerosa é definida pelos sintomas citados acima, mas após a exclusão de doença estrutural (esofagite, úlcera péptica) através da realização de endoscopia digestiva alta ou raio-X contrastado.

Epidemiologia

Estudo de base populacional realizado na cidade de Pelotas identificou uma prevalência de dispepsia de 44% na população adulta maior de 20 anos ¹. Dispepsia é uma queixa clínica freqüente em serviços de atenção primária à saúde. No diagnóstico de demanda de 1999 do Serviço de Saúde Comunitária do Hospital Nossa Senhora da Conceição, os motivos de consulta classificados dentro do grupo do sistema digestivo, incluindo dispepsia, corresponderam a 13% do total, representando o 3º grupo mais freqüente ². A prevalência de *Helicobacter pylori* em grandes centros urbanos brasileiros fica em torno de 62 e 81% ^{5,6,7,8}. Entretanto, o papel etiológico da infecção por *Helicobacter pylori* na dispepsia não-ulcerosa ainda não está claro. Por outro lado, as estratégias de tratamento de dispepsia não-investigada dirigidas à infecção por *Helicobacter* tem potencial efetividade por tratarem, empiricamente, uma parcela de pacientes que, à endoscopia, se mostrariam portadores de doenças pépticas relacionadas à infecção (ex: úlcera péptica duodenal).

Avaliação diagnóstica

Frente a um paciente com queixa clínica de dispepsia não-investigada é importante a identificação de sinais de alarme indicativos de doença orgânica grave, como úlcera péptica e câncer gástrico.

Os principais sinais / sintomas de alarme são:

- sangramento gastrointestinal agudo / crônico (melena / hematêmese)
- perda de peso involuntária progressiva
- disfagia progressiva
- vômitos persistentes
- anemia por deficiência de ferro
- massa epigástrica
- doença péptica ulcerosa prévia
- história familiar de Câncer de Gástrico

Da mesma forma, é importante identificar o uso de medicamentos que possam ser responsáveis pelos sintomas dispépticos. Os principais medicamentos relacionados são AINEs, antagonista do cálcio, nitratos, teofilina, bifosfonados, corticoesteróides.

Avaliações diagnósticas citadas nesta diretriz

EDA: é o método de escolha para o diagnóstico definitivo das causas orgânicas de dispepsia. Entretanto, menos de 40% dos pacientes com dispepsia apresentam doença orgânica detectável. Permite o diagnóstico precoce do câncer gástrico em pacientes de maior risco^{7,8,9,10}.

Teste respiratório com uréia marcada para detecção da infecção pelo *Helicobacter pylori*: identifica a infecção ativa pelo *Helicobacter pylori* a partir da produção de urease pelo microorganismo. O paciente ingere uréia marcada com isótopo de carbono 13 (não-radioativo) ou 14 (radioativo) e, na presença da bactéria no estômago, ocorre a produção de dióxido de carbono marcado, que pode ser detectado rapidamente na respiração do paciente. A sensibilidade do método varia de 95-100% e a especificidade de 91-98%, porém é um exame de alto custo^{8,11,12}.

Sorologia para detecção da infecção pelo *Helicobacter pylori*: detecta a presença de anticorpos IgG séricos específicos para *Helicobacter pylori*. Esses anticorpos estão presentes no sangue cerca de 21 dias após a infecção e podem permanecer por longo tempo, mesmo após a erradicação da bactéria. O método tem sensibilidade de 85% e especificidade de 79%, é de baixo custo e proporciona resultados rápidos, mas não está amplamente disponível em nosso meio. Além disso, não diferencia infecção ativa de infecções prévias¹².

1 – Está indicado realizar endoscopia digestiva alta (EDA) como abordagem inicial de pacientes adultos com dispepsia?

A EDA está indicada na abordagem inicial de pacientes com dispepsia não-investigada na presença de um ou mais dos sintomas de alarme citados anteriormente^{13,14,15,16,17}.

(D). Dentre estes sintomas, a presença de disfagia ou perda de peso significativa são os mais importantes para a suspeita de presença de câncer gástrico, devendo-se obter EDA com urgência¹³. Mas, apenas 10% dos pacientes com dispepsia em atenção primária terão presença de um ou mais sinais de alarme¹⁸. A EDA também está indicada em pacientes com dispepsia de início recente e idade ≥ 55 anos^{13,14,15,16,17} pelo risco aumentado de câncer gástrico. (D) Mesmo assim, alguns estudos demonstraram que a endoscopia digestiva alta não é a alternativa inicial mais custo-efetiva para esses pacientes, porém é a estratégia que detecta mais precocemente a maioria dos cânceres gástricos⁸. Pacientes encaminhados à EDA devem ficar 2 semanas sem receber

inibidores da bomba de prótons e/ou antagonistas H2 previamente ao exame para evitar dificuldades na identificação de câncer de esôfago e/ou estômago ¹³ (D).

Em pacientes < 55 anos a abordagem inicial da dispepsia não-investigada ainda é controversa. Os resultados de diversos ensaios clínicos ^{8,9,19,20,21,22,23}, de revisões sistemáticas e meta-análises ^{10,24,25} e de estudos de análise de decisão ²⁶ são contraditórios quanto à efetividade (melhora dos sintomas dispépticos em, no máximo, 12 meses) das 3 principais abordagens testadas: supressão ácida (inibidores da bomba de prótons), teste para presença de infecção por *Helicobacter pylori* e posterior tratamento dos casos positivos (“*test-and-treat*”) ou endoscopia digestiva alta com posterior tratamento das afecções diagnosticadas no procedimento. Entretanto, os estudos são concordantes quanto à menor custo-efetividade da endoscopia quando comparada à supressão ácida ou à abordagem “*test-and-treat*”, estratégias que reduzem a necessidade de endoscopia e de uso de drogas anti-secretoras. Resumidamente, em pacientes com idade inferior a 55 anos, apesar de alguns estudos terem excluído indivíduos acima de 45 ^{26,27,28,12}, a abordagem inicial com endoscopia não parece ser a melhor opção. Além disso, conforme revisão sistemática bastante consistente que incluiu muitos dos estudos previamente referidos, comparando as 3 abordagens principais, supressão ácida, endoscopia ou “*test-and-treat*”, a realização de endoscopia no manejo inicial de dispepsia não-investigada não tem efetividade clínica superior à supressão ácida, mas é ligeiramente mais efetiva que testar e tratar para o *Helicobacter pylori*. Adicionalmente, esta revisão confirmou que a endoscopia não é custo-efetiva quando comparada às duas opções anteriores, principalmente em pacientes com menos de 45 anos ²⁹. (A) A diretriz ¹⁶ do *National Institute for Clinical Excellence*, do Reino Unido, corrobora esta recomendação ao mostrar que os sintomas de dispepsia, isoladamente ou agrupados, tem baixo poder preditivo para auxiliar na triagem de pacientes que se beneficiariam de endoscopia a fim de detectar a presença de úlcera péptica.

2 - Qual a melhor forma de abordagem inicial de pacientes adultos com dispepsia sem sinais de alarme: tratamento empírico com antagonistas H2 ou inibidores da bomba de prótons ou através da estratégia de “test-and-treat” para infecção por *Helicobacter pylori*?

Primeiramente, é importante excluir a possibilidade de doenças cardíacas ou biliares como causa dos sintomas de dispepsia ¹³. **(D)** Em segundo lugar, antes de escolher uma das formas de tratamento acima citadas, é indispensável o aconselhamento do paciente e a identificação e suspensão, quando possível, de medicamentos de uso habitual que possam ser responsáveis pelos sintomas dispépticos (AINEs, antagonista do cálcio, nitratos, teofilina, bifosfonados, corticoesteróides)¹³. **(D)**. O aconselhamento inclui alimentação saudável, redução de peso e suspensão de tabagismo para todos pacientes. Orientar o paciente para evitar outros hábitos (uso de álcool, café, chocolate ou outros) que ele mesmo atribui fator precipitante da dispepsia pode promover resultados positivos. Além disso, é também importante informar e esclarecer o paciente quanto à grande probabilidade da origem benigna dos sintomas dispépticos na ausência de sinais de alarme e/ou de idade inferior a 55 anos ¹³. **(D)**

Atualmente, a melhor abordagem inicial em termos de efetividade e custo-efetividade de pacientes com dispepsia é realizar supressão ácida com o uso de inibidores da bomba de prótons ^{29,30}. **(A)** Ensaios clínicos recentes vêm mostrando efetividade e, em alguns estudos, custo-efetividade superior da abordagem “test-and-treat” sobre o uso de inibidores da bomba de prótons ou endoscopia como abordagem inicial ^{31,32,33}, mas a revisão sistemática que incluiu estes estudos ²⁹, não confirmou estes resultados. Além disso, muitos destes estudos não foram realizados no contexto da atenção primária, o que traz alguma incerteza quanto à efetividade superior da opção “test-and-treat” sobre a supressão ácida em APS. Além disso, os testes para detecção da infecção pelo *Helicobacter pylori* (teste respiratório com uréia marcada e sorologia) são pouco disponíveis em nosso meio.

Quanto às diferentes formas de se obter supressão ácida, os inibidores da bomba de prótons se mostraram superiores aos antagonistas H2 ^{29,34}. **(A)** Os inibidores também têm efetividade superior aos antiácidos ^{29,34}. **(A)** Drogas pró-cinéticas apresentaram resultados similares às anti-secretoras em uma das revisões sistemáticas referidas ³⁴, mas não foi possível excluir viés de publicação ou outros problemas metodológicos

nestes estudos. Assim, mais estudos são necessários para avaliar se há indicação do uso de pró-cinéticos para pacientes com dispepsia não-investigada.

3 – Qual a melhor abordagem para pacientes com dispepsia não- investigada e sem sinais de alarme que apresentam recorrência dos sintomas após uso de IBP por 4-6 semanas?

Se após 4-6 semanas de uso de inibidores da bomba de prótons não houve melhora dos sintomas dispépticos é chegada a hora de partir para a estratégia “*test-and-treat*” para *Helicobacter pylori*. Esta decisão é embasada por diversos estudos que demonstraram maior relação custo-efetividade da abordagem “*test-and-treat*” sobre a endoscopia^{31,32,33,35}. (A) Além disso, revisão sistemática incluindo pacientes com dispepsia não-ulcerosa, definida através de endoscopia ou raio-x contrastado, e presença inequívoca de *Helicobacter pylori*, comparou a efetividade de tratamentos efetivos para *Helicobacter pylori* (uso de antibióticos + inibidores da bomba de prótons) contra placebo ou outras drogas para dispepsia que não eliminam a bactéria, demonstrando redução dos sintomas dispépticos no grupo tratado para a infecção pelo *Helicobacter*³⁶. (A)

Assim, devido à evidência de superioridade na relação de custo-efetividade entre a opção “*test-and-treat*” sobre a endoscopia, esta deveria ser a estratégia de escolha neste momento. Entretanto, as duas melhores formas de detecção do *Helicobacter pylori* estão pouco disponíveis em nosso meio (teste respiratório com uréia marcada e sorologia). Por outro lado, aplicando um raciocínio clínico-epidemiológico é possível resolver este impasse. Em países desenvolvidos, a prevalência de infecção por *Helicobacter pylori* em pacientes com dispepsia, onde todos os estudos citados foram realizados, está em torno de 30%, enquanto a prevalência de infecção em pacientes dispépticos de países em desenvolvimento é de 80 a 90%. Se calcularmos a razão de verossimilhança de ambos testes teremos uma razão de 4,25 para a sorologia e de 10,6 para o teste respiratório. Aplicando a prevalência conhecida de *Helicobacter pylori* para países desenvolvidos (30%) como a probabilidade pré-teste de infecção é possível calcularmos a probabilidade pós-teste nestes países quando o resultado destes testes for positivo. A probabilidade pós-teste da sorologia positiva em países desenvolvidos seria de 70%, enquanto a do teste respiratório seria de aproximadamente 80%³⁷. Como nossa probabilidade pré-teste é superior a estes valores e não temos a disponibilidade dos exames, podemos tratar diretamente o *Helicobacter pylori* como 2º passo no manejo de

pacientes dispépticos não investigados, sem realização dos testes. Isto acarretará, probabilisticamente, a exposição a antibióticos desnecessários em 1 de cada 5 pacientes tratados. Por outro lado, reduziremos a necessidade de endoscopias, procedimento não isento de riscos, com economia de recursos financeiros, maior conforto do paciente e aumento da resolutividade no nível primário.

Se após o tratamento com esquema medicamentoso adequado para *Helicobacter pylori* houver recorrência dos sintomas dentro de um prazo de 12 meses de seguimento, estará indicada a realização de endoscopia digestiva alta para descartar uma possível causa estrutural para os sintomas referidos pelos pacientes^{13,14,15,17}. **(A)**

Principais Recomendações

Na abordagem inicial de pacientes com dispepsia você deve (ver fluxograma):

- 1- Encaminhar pacientes para endoscopia digestiva alta se presença de sinais de alarme (sangramento gastrointestinal agudo / crônico, perda de peso involuntária, disfagia, vômitos persistentes, anemia por deficiência de ferro, massa epigástrica, doença péptica ulcerosa prévia, história familiar de Ca Gástrico) e/ou idade ≥ 55 anos. **(D)**
- 2- Aconselhar o paciente a seguir uma alimentação saudável, reduzir o peso e suspender o fumo. **(D)**
- 3- Identificar e suspender, se possível, medicamentos de uso habitual que possam provocar sintomas dispépticos (AINEs, antagonista do cálcio, nitratos, teofilina, bifosfonados, corticoesteróides). **(D)**
- 4- Tratar por 4-6 semanas com inibidor da bomba de prótons. **(A)**
- 5- Tratar empiricamente a infecção por *Helicobacter pylori* se não houver melhora ou houver recorrência dos sintomas em 12 meses após 4-6 semanas de uso de inibidores da bomba de prótons. **(A)**
- 6- Encaminhar paciente para endoscopia digestiva alta se não houver melhora ou recorrência dos sintomas em 12 meses após tratamento para infecção por *Helicobacter pylori*. **(A)**

Algoritmo: Abordagem diagnóstica e terapêutica de dispepsia não-investigada (vide arquivo em anexo).

Referências

- 1) Oliveira SS, Santos IS, Silva JFP, Machado EC. Prevalência de dispepsia e fatores sócio-demográficos. *Rev Saúde Pública*, 2006;40(3):420-7.
- 2) Takeda S. A organização de serviços de atenção primária à saúde. In: Dunacan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ. *Medicina Ambulatorial: condutas clínicas em atenção primária*. 3.ed. Porto Alegre: Artmed, 2004.
- 3) Santos IS, Boccio J, Santos AS, Valle NC, Halal CS, Bachilli MC, 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; 10;5:118.
- 4) Rodrigues MN, Queiroz DM, Rodrigues RT, Rocha AM, Luz CR, Braga LL. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Fortaleza, Northeastern Brazil. *Rev Saúde Pública*, 2005; 39(5):847-9.
- 5) de Oliveira AM, Rocha GA, Queiroz DM, de Moura SB, Rabello AL. Trans R. Seroconversion for *Helicobacter pylori* in adults from Brazil. *Soc Trop Med Hyg*, 1999; 93(3):261-3.
- 6) Rocha GA, Queiroz DM, Mendes EN, Oliveira AM, Moura SB, Barbosa MT, Mendes CC, Lima Junior GF, Oliveira CA. Indirect immunofluorescence determination of the frequency of anti-*H. pylori* antibodies in Brazilian blood donors. *Braz J Med Biol Res*, 1992; 25(7):683-9.
- 7) Meineche-Schmidt V, Rubin G, Wit NJ. *Helicobacter pylori* infection: a comparative review of existing management guidelines. *Family Practice*, 2000;17; S2-S5.
- 8) Makris N, Barkun A, Crott R, Fallone CA. Cost-effectiveness of alternative approaches in the management of dyspepsia. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 2003; 19 (3): 446-464.

- 9) Lassen AT, Pedersen FM, Bytzer P, Muckadel OBS. Helicobacter pylori test-and-eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: a randomized trial. *Lancet*, 2000; 356: 455-460.
- 10) Delaney B, Moayyedi P, Deeks J, Innes M, Soo S, Barton P, et al. The management of dyspepsia: a systematic review. *Health Technology Assessment*, 2000; 4: 39.
- 11) Ables ZA, Simon I, Melton ER. Update on Helicobacter pylori treatment. *Am Fam Physician*, 2007; 75: 351-358.
- 12) Vakil N, Fendrick AM. How to test for Helicobacter pylori in 2005. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2005; 72 (2): S8-13.
- 13) Mason JM, Delaney B, Moayyedi P, Thomas M, Walt R. Managing dyspepsia without alarm signs in primary care: new national guidance for England and Wales. *Aliment Pharmacol Ther* 2005, 21:1135–1143.
- 14) Talley NJ, Vakil N. Guidelines for the Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol*, 2005; 100:2324–2337.
- 15) American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Evaluation of Dyspepsia. *Gastroenterology*, 2005; 129:1753–1755.
- 16) National Institute for Clinical Excellence. Dyspepsia: management of dyspepsia in adults in primary care. London, 2005. Disponível em: <http://guidance.nice.org.uk/CG17>, em 26 mar 2007.
- 17) Institute for Clinical Systems Improvement. Health Care Guideline: Initial Management of Dyspepsia and GERD, 2006. Disponível em: www.icsi.org, em 26 mar 2007.

- 18) Meininche-Schmidt V, Jorgensen T. Alarm symptoms in patients with dyspepsia: a three year prospective study from general practice. *Scan J Gastroenterol*, 2002; 37: 999-1007.
- 19) Delaney BC, Wilson S, Roalfe A, Roberts L, Redman V, Wearn A, et al. Cost effectiveness of initial endoscopy for dyspepsia in patients over age 50 years: a randomized controlled trial in primary care. *Lancet*, 2000; 356:1965-69.
- 20) Lassen AT, Hallas J, Muckadel OBS. Helicobacter pylori test-and-eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: 6.7 year follow up of a randomized trial. *Gut*, 2004; 53: 1758-1763.
- 21) Laheij RJF, Hermsen JTH, Jansen JBM, Horrevorts AM, Rongen RJ, Van Rossum LGM, et al. Empirical treatment followed by a test-and-treat strategy is more cost-effective in comparison with prompt endoscopy or radiography in patients with dyspeptic symptoms: a randomized trial in a primary care setting. *Family Practice*, 2004; 21: 238-243.
- 22) Cuddihy MT, Locke III GR, Wahner-Roedler D, Dierkhising R, Zinsmeister AR, Long KH, et al. Dyspepsia management in primary care: a management trial. *J Clin Pract*, 2005; 59 (2): 194-201.
- 23) Laheij RJF, Severens JL, Van de Lisdonk EH, Verbeek ALM, Jansen JBM. Randomized-controlled trial of omeprazole or endoscopy in patients with persistent dyspepsia: a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther*, 1998;12:1249-1256.
- 24) Childs SM, Roberts AP, Meineche-Schmidt V, De Wit NJ, Rubin GP. The management of Helicobacter pylori infection in primary care: a systematic review of the literature. *Family Practice*, 2000; 17: S6-S11.
- 25) Ford AC, Qume M, Moayyedi P, Arents NLA, Lassen AT, Logan RFA, McColl KE, Myres P, Delaney BC. Helicobacter pylori “test-and-treat” or endoscopy for managing dyspepsia: an individual patient data meta-analysis. *Gastroenterology*, 2005; 128:1838-1844.

- 26) Spiegel BMR, Vakil NB, Ofman JJ. Dyspepsia in Primary Care: A Decision Analysis of Competing Strategies. *Gastroenterology*, 2002; 122: 1270-1285.
- 27) Jarbol DE, Bech M, Kragstrup J, Havelund T, Muckadell OBS. Economic evaluation of empirical antisecretory therapy versus *Helicobacter pylori* test for management of dyspepsia: A randomized trial in primary care. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 2006; 22 (3): 362-371.
- 28) Jones RH, Baxter G. Lansoprazole 30mg daily versus ranitidine 150mg b.d. in the treatment of acid-related dyspepsia in general practice. *Aliment Pharmacol Ther*, 1997; 11: 541-546.
- 29) 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.
- 30) Laine L, Schoenfeld P, Fennerty MB. Therapy for *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of Internal Medicine*, 2001; 134 (5): 361-369.
- 31) Arents NLA, Thijs JC, Van Zwet AA, Pool MO, Götz JM, Van de Werf GT, et al. Approach to Treatment of Dyspepsia in Primary Care. A Randomized Trial Comparing “Test-and-Treat” With Prompt Endoscopy. *Arch Intern Med*, 2003;163:1606-1612.
- 32) Chiba N, Veldhuyzen van Zanten SJO, Sinclair P, Ferguson RA, Escobedo S, Grace E. Treating *Helicobacter pylori* infection in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian adult dyspepsia empiric treatment – *Helicobacter pylori* positive (CADET-Hp) randomised controlled trial. *BMJ*, 2002; 324(7344):1012-6
- 33) Manes G, Menchise A, Nucci C, Balzano A. Empirical prescribing for dyspepsia: randomised controlled trial of test and treat versus omeprazole treatment. *BMJ*, 2003;326(7399):1118.

34) Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Innes M, Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2006. Oxford: Update Software

35) Jarbol DE, Kragstrup J, Stovring H, Havelund T, de Muckadell Obs. Proton pump inhibitor or testing for *Helicobacter pylori* as first step for patients presenting with dyspepsia? A cluster randomized trial. *Am J Gastroenterol*, 2006; 101: 1200-1208.

36) Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M, Oakes R, Wilson S, Roalfe A, Bennett C, Forman D. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2006. Oxford: Update Software.

37) Ables AZ, Simon I, Elton ER. Update on *Helicobacter pylori* Treatment. *American Family Physician*, 2007; 75(3):351-358.