



# Distúrbios psíquicos e doença ulcerosa péptica: uma revisão sistemática com metanálise

Beatriz Cristina de Moura Andrade <sup>1\*</sup>, Carlos Andreyson Galvão de Matos <sup>1</sup>, Thiago Marconi Cardoso <sup>2</sup>, Ronaldo Carneiro dos Santos <sup>1</sup>, Eduardo Lopes Oliveira Peixoto <sup>1</sup>, Juliana Cavalcanti de Andrade Silva <sup>1</sup>, Yara Viana Rodrigues da Silveira <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro Universitário FTC (UniFTC), Salvador, Bahia, Brasil

<sup>2</sup> Instituto Gonçalo Moniz – Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Salvador, Bahia, Brasil

## RESUMO

**Introdução:** Os Distúrbios Psíquicos (DP) são caracterizados por perturbações clinicamente significativas na cognição, enquanto a Doença Ulcerosa Péptica (DUP) é uma condição resultante da formação de erosões gástricas e/ou duodenais. O modelo multifatorial da etiologia da DUP mostra um caminho para análises dos aspectos psíquicos sobre a patogênese dessa doença. **Objetivo:** Avaliar a associação entre DP e DUP. Discutir os possíveis mecanismos fisiopatológicos influentes no desenvolvimento da DUP em indivíduos com DP; Identificar a relação entre os DP e os fatores de risco ambientais da DUP. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática com metanálise de artigos científicos consultados através de busca no banco de dados do PubMed no dia 09 de outubro de 2019. Foram selecionados documentos de revistas escritos em língua inglesa, adotadas estratégias de seleção de estudo, com identificação, filtro inicial, aplicação dos critérios de inclusão-exclusão e controle de qualidade, para a realização da extração e síntese de dados dos trabalhos elegíveis. **Resultados:** Identificou-se um total de 534 artigos, obtendo-se 10 estudos elegíveis (4 estudos transversais incluídos para composição da síntese qualitativa e 6 estudos de coorte para a síntese quantitativa da metanálise). Os resultados demonstraram que pacientes com DP têm maior chance de desenvolver DUP (OR= 1,642; IC95%: 1,369-1,968; z=5,361; p< 0,001). **Conclusão:** O presente estudo demonstrou a associação entre DP e DUP, com uma maior prevalência e forte associação na direção de DP levando à DUP.

**Palavras-Chave:** Distúrbio Psíquico; Doença Ulcerosa Péptica; Metanálise.

## ABSTRACT

**Introduction:** Psychological Disorders (PD) are characterized by clinically significant cognitive disorders, while Peptic Ulcer Disease (PUD) is a resulting condition of gastric and/or duodenal erosions formations. The multifactorial model of PUD's etiology shows a way to analyze the psychic aspects about the pathology of this disease. **Objective:** To evaluate the correlation between PD and PUD. To discuss the possible influence of pathophysiological efts in the PUD development, of patients with PD; To identify the association between PD and the PUD's environmental risk factors. **Methods:** This is a systematic review with meta-analysis of scientific articles consulted through research in PubMed database on October 9,

\*Correspondência:

Avenida Luís Viana, 8812, Salvador, Bahia, Brasil. CEP 41.741-590.

E-mail: beatrizndrade@gmail.com

Received: Nov 1, 2021 Approved: Dec 27, 2021

2019. We selected documents from journals written in English, and studied selection strategies were adopted, with identification, initial filter, application of inclusion-exclusion criteria and quality control, to perform the extraction and data collection of the eligible articles. **Results:** A total of 534 articles were identified and we found obtained 10 eligible studies (cross-sectional studies included for qualitative sample composition and 6 cohort studies for quantitative analysis of the meta-analysis). The results demonstrated that the patients with PD are more likely to develop DUP (OR = 1,642; 95% CI: 1,369-1,968;  $z = 5,361$ ;  $p < 0.001$ ). **Conclusion:** The present study demonstrated an association between PD and DUP, with a higher prevalence and strong association in the PD's direction leading to DUP.

**Keywords:** Psychic Disorder; Peptic Ulcer Disease; Meta-analysis.

## INTRODUÇÃO

A associação entre os Distúrbios Psíquicos (DP) e a Doença Ulcerosa Péptica (DUP) é uma questão em análise há tempos por pesquisadores, apresentando-se o elemento psíquico como fator importante no desenvolvimento da DUP, elevando-o como possível agente etiológico [1,2].

A DUP é definida como afecção resultante da formação de soluções de continuidade erosivas da mucosa gástrica e/ou duodenal, mantidas por meio de um equilíbrio sinérgico entre fatores nocivos e protetores de barreira de defesa e reparação tecidual, e quando ocorre um desequilíbrio com predomínio de elementos agressivos, inicia-se o processo de injúria gástrica e/ou duodenal [3,4]. É válido destacar que a DUP se apresenta como importante problema de saúde pública, que afeta 5 a 10% da população mundial [5]. Observa-se uma tendência na diminuição da incidência e mortalidade dessa patologia devido às melhores terapias de erradicação da bactéria *Helicobacter pylori* e a maior disponibilidade de antissecretores gástricos potentes. Ainda assim, a DUP permanece com alta prevalência e morbimortalidade, destacando-se também em virtude de seus onerosos custos [5,6].

A patogênese da DUP é complexa, sendo frequentemente associada à infecção por *Helicobacter pylori* e ao uso indiscriminado de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) [7]. Destaca-se que as úlceras duodenais (UD) são mais comuns em relação às úlceras gástricas (UG), com a infecção pelo *Helicobacter pylori* como principal causa das UD e os AINEs como principal fator causal das UG [8,9]. O estresse emocional e os aspectos psicológicos também são frequentemente identificados como contribuintes importantes no início e no curso da DUP [10, 11]. Assim, o conhecimento sobre um modelo multifatorial da etiologia da DUP, mostra-se mais útil do que uma via causal singular na compreensão dessa doença, fato que abre caminho para análises de associação de aspectos psíquicos na sua patogênese [12].

Nesse contexto, os DP são caracterizados por perturbações clinicamente significativas na cognição, na regulação emocional ou no comportamento de um indivíduo, que reflete disfunções nos processos psicológicos, biológicos ou de desenvolvimento subjacente ao funcionamento mental [13]. Os DP são um dos principais contribuintes para carga global de doenças, sendo altamente incidentes,

prevalentes e incapacitantes, com quase metade da população com idade entre 16 e 85 anos acometida por um DP em algum momento de suas vidas [14].

Em busca de elucidar a interdependência entre DUP e DP, ressalta-se que a acidificação gástrica da mucosa com menor produção de muco protetor, leva à injúria gastroduodenal, cujo sistema nervoso tem papel de regular a secreção ácida, entre outros fatores, com a produção de acetilcolina, gastrina e histamina, e no estímulo das células parietais [15,16]. Além disso, fatores como ansiedade e estresse inibem a produção de células e glândulas responsáveis pela síntese e secreção do muco protetor, constatando-se que grandes variações emocionais interferem na funcionalidade do trato gastrointestinal (TGI) [16,17]. Evidencia-se também que os efeitos do estresse no TGI não estão associados apenas à DUP, mas também às doenças funcionais gastrointestinais, uma vez que na ausência de substrato anatomopatológico, o indivíduo pode apresentar sintomatologia orgânica [18].

O presente estudo, portanto, objetivou investigar uma possível relação entre os distúrbios psíquicos e a presença e/ou desenvolvimento da DUP, além de discutir os possíveis mecanismos fisiopatológicos que corroboram para a relação do desenvolvimento de DUP em indivíduos com DP, identificar a relação entre os DP e os fatores de risco ambientais da DUP. Em função da ainda alta prevalência da DUP como um óbice na saúde pública, torna-se pertinente avaliar a associação entre essas comorbidades. Assim, os dados aqui gerados poderão contribuir para melhor entendimento, tratamento e, principalmente, profilaxia da DUP.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo classificado como revisão sistemática com metanálise, que busca estabelecer associação entre os DP e a DUP. Optou-se por realizar este tipo de estudo por permitir uma avaliação crítica das evidências, assim como quantificar os resultados de vários documentos independentes para uma métrica-padrão que permita o uso de técnicas estatísticas como meio de análise [19].

Inicialmente, definiu-se o protocolo do estudo que busca descrever os procedimentos de coleta de dados adotados para a elaboração do trabalho. Estabeleceu-se uma *string* de busca para realização automática da pesquisa dos trabalhos, a qual foi definida através da extração de palavras-chave em que foram identificados sinônimos e termos derivados para a montagem de *string* mais seletiva: associação (correlação) entre distúrbios psíquicos (transtornos mentais, ansiedade, depressão) e doença ulcerosa péptica (úlceras pépticas). Selecionou-se artigos de revistas indexadas utilizando as palavras-chave, sinônimos e termos derivados correspondentes às combinações das sequências em inglês: (“*association between*” ou “*correlation between*”) + (“*psychiatric disorders*” ou “*mental disorder*” ou “*anxiety*” ou “*depression*”) + (“*peptic ulcer disease*” ou “*ulcer peptic*”), com a utilização dos operadores booleanos “and” e “or”.

Estabeleceu-se uma identificação dos registros com exclusão dos trabalhos duplicados e foi realizado um filtro inicial com os trabalhos remanescentes. Adotou-se estratégias de seleção dos estudos, que consistem no estabelecimento e aplicação dos critérios de inclusão (tabela 1) e dos critérios de exclusão (tabela 2).

**Tabela 1.** Critérios de inclusão.

- 
- I. Estudos publicados nos últimos 10 anos (2009-2019) com reconhecimento científico
  - II. Artigo publicado integralmente (texto completo) em uma publicação revista por pares (e não apenas resumo)
- 

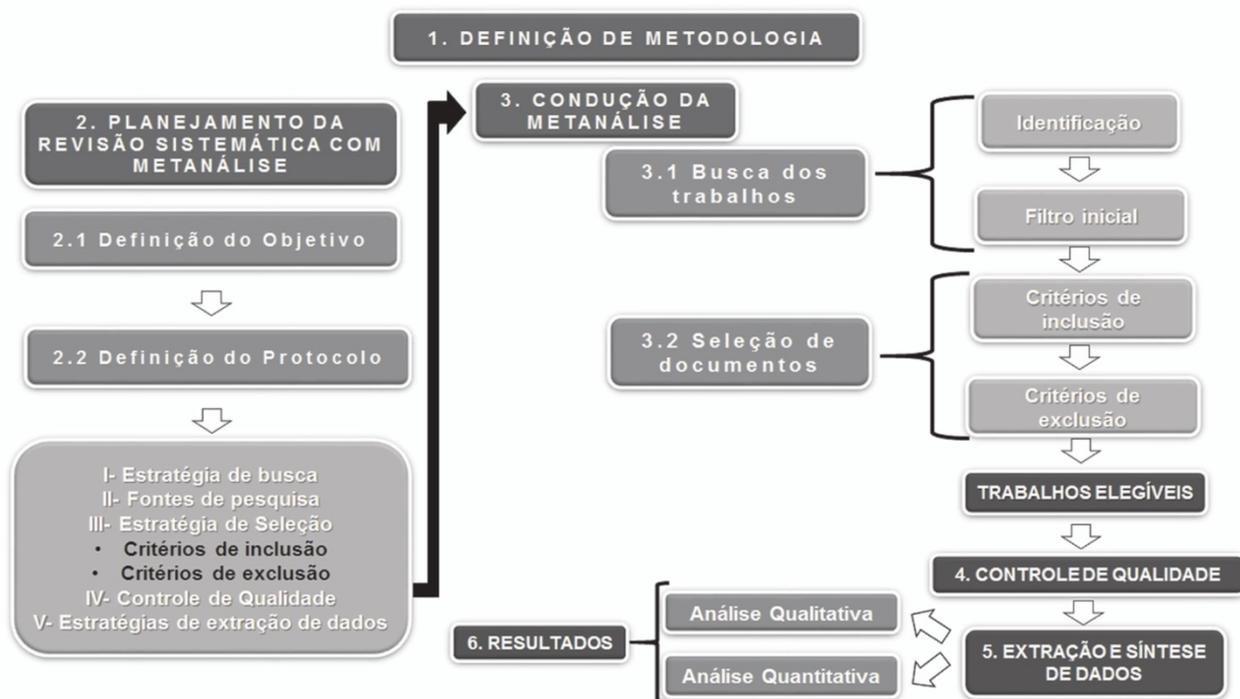
Fonte: Os autores.

**Tabela 2.** Critérios de exclusão.

- 
- I. Documentos que não apresentam relação ou não possuem dados quantitativos que respondem ao objetivo da pesquisa
  - II. Documentos com menos de 4 páginas (resumos expandidos, por exemplo)
  - III. Estudos de revisão bibliográfica
- 

Fonte: Os autores

A condução da pesquisa ocorreu por meio da busca automática no banco de dados bibliográfico PubMed, seleção e análise dos trabalhos coletados. Desenvolve-se a identificação dos primeiros documentos, com utilização da combinação dos componentes da *string* de busca. Dois pesquisadores buscaram os trabalhos no dia 09 de outubro de 2019 e na discrepância de opinião, a escolha dos artigos foi definida em consenso com um terceiro avaliador especialista. Após a identificação com exclusão dos trabalhos duplicados, rastreou-se documentos a partir do filtro inicial, que consiste na leitura atenta dos títulos e palavras-chave de cada documento, sendo possível eliminar artigos que não contemplavam abordagens importantes para explicar as questões de pesquisa desta revisão de literatura médica. Em seguida, foi realizada a leitura dos resumos, onde se aplicou os critérios de inclusão. No segundo passo da seleção dos documentos, foram desclassificados os artigos que estavam dentro dos critérios de exclusão, obtendo-se os documentos elegíveis para este estudo. Os trabalhos classificados como bom-excelente no controle de qualidade compuseram o escopo da pesquisa, sendo que os estudos transversais compuseram a síntese qualitativa e os estudos de coorte a síntese quantitativa da metanálise. Essa execução foi realizada através das etapas expostas no fluxograma da figura 1.



**Figura 1.** Planejamento e condução da revisão sistemática com metanálise.

Fonte: Os autores.

Os trabalhos selecionados passaram por um controle de qualidade com avaliação metodológica e da eficácia por meio da Escala de Avaliação de Qualidade Newcastle-Ottawa [20], sendo adaptada para a avaliação dos estudos transversais.

A partir da obtenção dos trabalhos elegíveis para o estudo, foram extraídas as seguintes informações: título do documento, autor, ano de publicação, método de estudo, país, tamanho da amostra, idade e sexo dos indivíduos da amostra, tipo de população, definição de DUP, definição de DP, período de estudo, fonte de dados, critérios diagnósticos de DP, critérios diagnósticos de DUP, critérios de inclusão, critérios de exclusão, fatores de confusão, limitações, resultados (nº de pacientes com DP, nº de pacientes sem DP, nº de pacientes com DUP, nº de pacientes sem DUP, mensuração de associações, OR bruto, OR ajustado, valor de p) e conclusão.

A metanálise foi realizada através do programa MedCalc versão 19.3.1, utilizando a análise estatística de Efeito Aleatório de DerSimonian-Laird [21], por considerar a possibilidade de heterogeneidade dos estudos. Os trabalhos incluídos para avaliação quantitativa (coorte) foram agrupados para obter a associação entre DP e DUP, por meio do cálculo do Odds Ratio (OR), medida de associação que se avalia a chance da DUP ocorrer em indivíduos com DP. A partir desses valores, será possível calcular o Intervalo de Confiança de 95% (IC95%), obter o *p-value* e aplicar o Teste de

Heterogeneidade. Gráficos “*forest plots*” foram utilizados para facilitar a exibição dos resultados e de maiores interpretações.

## RESULTADOS

A busca no banco de dados identificou um total de 534 registros e destes trabalhos, após as combinações da *string* com os sinônimos, obteve-se um refinamento (com exclusão de 287 trabalhos duplicados) reduzindo-se o número de artigos para 247 registros remanescentes. Após a identificação, foram excluídos pelo filtro inicial, mediante análise de título e palavras-chave, 196 artigos por não fazerem relação com o objetivo do presente estudo, sobrando 51 registros aferidos.

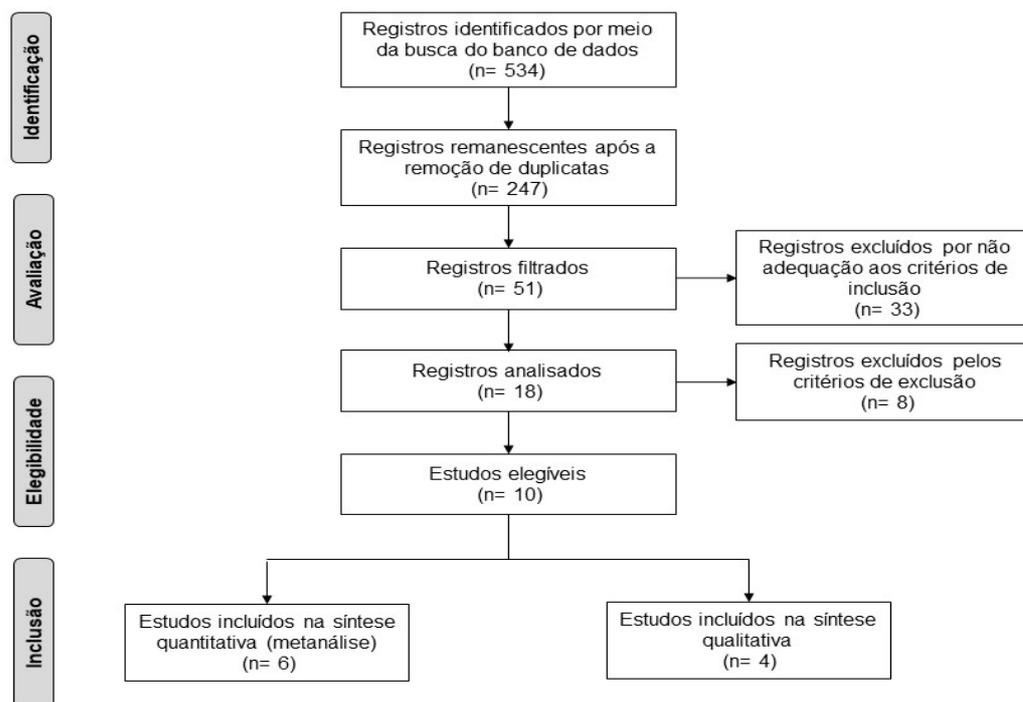
Aplicou-se os critérios de inclusão para seleção dos documentos, sendo 23 artigos incluídos no critério I e descartados 28 trabalhos. Em seguida, na execução do critério II, mais 5 artigos foram preteridos, sendo então retirados 33 trabalhos do escopo do mapeamento por inadequação aos critérios de inclusão, restando 18 registros. Ao empregar os critérios de exclusão, dos 18 artigos, 5 foram excluídos através do critério I, 1 pelo critério II e mais 2 trabalhos foram descartados pelo critério III. Dessa forma, obteve-se 10 estudos elegíveis [22-31] para leitura na íntegra e análise, sendo 6 estudos coorte [22-27] e 4 estudos transversais [28-31]. Após essa etapa, realizou-se a avaliação de qualidade, na qual entre os estudos de coorte apenas um artigo [23] foi categorizado como bom e os outros cinco [22,24,25,26,27] como excelentes e entre os estudos transversais apenas um artigo [30] foi classificado como bom e os outros três [28,29,31] como excelentes. Sendo assim, todos os dez estudos foram categorizados com bom/excelente pelos avaliadores. A avaliação do controle de qualidade dos registros incluídos está exposta no quadro 1.

0-3 Estrelas = Fraco	4-5 Estrelas = Justo		6-7 Estrelas = Bom	8-10 Estrelas = Excelente	
Estudos Coorte	Selection	Comparability	Outcome	Total	Classificação
Fang et al. (2019)	★★★★	★	★★★★★	9	Excelente
Goodwin et al. (2013)	★★★	★★	★	6	Bom
Hsu et al. (2015)	★★★★	★★	★★★	9	Excelente
Hsu et al. (2015)	★★★★	★★	★★★	9	Excelente
Hsu et al. (2016)	★★★★	★★	★★★	9	Excelente
Liao et al. (2014)	★★★★	★★	★★★	9	Excelente
Estudos Transversais	Selection	Comparability	Outcome	Total	Classificação
Lee et al. (2017)	★★★	★★	★★★★★	9	Excelente
Lim et al. (2014)	★★★★	★★	★★	8	Excelente
Messias et al. (2009)	★★	★★	★★	6	Bom
Schuster et al. (2010)	★★★★	★★	★★	8	Excelente

**Quadro 1.** Avaliação do controle de qualidade.

Fonte: Os autores.

Iniciou-se o processo de extração das informações dos artigos e síntese dos dados com construção de uma tabela para explanação das informações obtidas. Sendo assim, foi possível estabelecer uma análise qualitativa e quantitativa dos estudos selecionados. Todo o processo de condução deste trabalho foi detalhado na figura 2.



**Figura 2.** Seleção dos documentos.

Fonte: Os autores.

Tratando-se dos estudos que compõem o escopo do presente trabalho, todos estavam redigidos em inglês, sendo que cinco deles foram conduzidos na China [22,24-27], um na Alemanha [23], um na Coreia do Sul [28], um em Singapura [29] e dois nos Estados Unidos da América (EUA) [30,31]. Os trabalhos apresentaram uma população representativa adulta-senil, sendo exclusivamente composta por idosos em dois estudos [22,26]. As amostras da maioria dos estudos tiveram predominância feminina, com exceção de dois trabalhos [22,27] em que a maioria dos indivíduos eram homens. Destaca-se a presença de três estudos [24-26] com os mesmos autores, sendo dois [24,25] realizados em 2015 e um [26] realizado em 2016 em população representativa de residentes em Taiwan (China), nos quais se correlacionou a DUP com diferentes tipos de DP (depressão, bipolaridade e demência).

Dos artigos que compõem a presente revisão, seis são estudos de coorte [22-27] e quatro são estudos transversais [28-31]. Os trabalhos observacionais correlacionaram a presença de DP com o

desenvolvimento e/ou presença de DUP, sendo que nos estudos de coorte essa avaliação foi realizada de forma prospectiva. Os estudos de prevalência foram avaliados e descritos de maneira pontual no período, uma vez que a exposição (DP) e o efeito (DUP) são avaliados simultaneamente na mesma ocasião. Os critérios diagnósticos de DP foram caracterizados em quatro estudos [24-27] através de autorrelato baseado nos Critérios de Classificação Internacional de Doenças (CID-9), três estudos [23,29,31] levando como referência os critérios definidos pelo DSM-IV, um estudo [22] através da Escala de Depressão Geriátrica, um trabalho [28] usou a Escala Likert e outro artigo [30] através de entrevista estruturada em seções de traços de personalidade e condições de saúde com avaliação subjetiva. Os critérios diagnósticos de DUP de parte dos estudos [24-27] foi descrita por meio de entrevista por profissionais da saúde treinados para aplicar critérios da classificação internacional de doenças. Em outros cinco estudos [23,28-31], a DUP foi diagnosticada a partir de entrevista em que o paciente relatava já ter tido diagnóstico da doença previamente por um médico. Por fim, um estudo [22] estabeleceu a DUP por meio do exame de endoscopia digestiva alta (EDA) positivo para *Helicobacter pylori*, confirmada por teste da urease positivo e análise histológica. As características dos estudos incluídos no presente trabalho foram sintetizadas no quadro 2.

Estudos	País	Tamanho da amostra	Idade	Sexo	Tipo de População
Fang et al. (2019)	China	2.850	Idade ≥ 60 anos	M= 48%; H= 52%	População representativa de idosos vivendo sozinhos, residentes na República Popular da China
Goodwin et al. (2013)	Alemanha	4.181	18-65 anos	M= 54,8%; H= 45,2%	População representativa de indivíduos com idade entre 18-79 anos vivendo na Alemanha no ano de 1997
Hsu et al. (2015)	China	70.705	Idade ≥ 20 anos	M= 61,3%; H= 38,7%	População representativa randomizada de residentes em Taiwan
Hsu et al. (2015)	China	105.300	Idade < 35 anos; 35-64 anos; ≥ 65 anos	M= 54,4%; H= 45,6%	População representativa dos residentes em Taiwan
Hsu et al. (2016)	China	23.844	65 anos	M= 52,2%; H= 47,8%	População representativa de residentes em Taiwan
Lee et al. (2017)	Coreia do Sul	14.266	> 19 anos	M=55,3%; H=44,7 %	População representativa da Coreia do Sul coletada pela Divisão de Vigilância de Doenças Crônicas, uma divisão dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças da Coreia
Liao et. al (2014)	China	7.480	Idade ≤ 20 anos; 21-64 anos; ≥ 65 anos	M= 45%; H= 55%	População representativa de residentes em Taiwan
Lim et. al (2014)	Singapura	6.616	Idade ≥ 18 anos	M= 50,3%; H= 49,7%	População representativa de adultos de 18 anos não-institucionalizados residentes em Singapura
Messias et al. (2009)	EUA	9.882	Idade ≥ 18 anos	M= 56,7%; H= 43,3%	População representativa de residentes nos EUA falantes da língua inglesa com 18 anos de idade ou mais
Schuster et al. (2010)	EUA	43.093	Idade ≥ 18 anos	M= 52,1%; H= 47,9%	População civil não institucionalizada que reside nos Estados Unidos, incluindo o Distrito de Columbia, Alasca e Havaí

**Quadro 2.** Características dos dez estudos incluídos na presente metanálise. Fonte: Os autores.

Os resultados obtidos com os trabalhos transversais e coorte totalizam 288.217 indivíduos. Com uma análise quantitativa encontrada na metanálise a partir dos estudos de coorte, demonstrou-se que a chance da DUP ocorrer em pacientes com DP é quase duas vezes maior do que aqueles sem DP (OR = 1,642; IC95%: 1,369-1,968;  $z=5,361$ ;  $p < 0,001$ ). O modelo de efeitos aleatórios foi usado devido à heterogeneidade considerável ( $Q=152,0129$ ;  $I^2= 96,71\%$ ;  $p < 0,0001$ ). Os cálculos estatísticos dos estudos coorte estão expostos na tabela 3.

**Tabela 3.** Cálculos estatísticos.

Estudo (autor,ano)	DP+ DUP+	DP-DUP+	OR	IC(95%)	PESO
Fang et al. (2019)	132/1311	81/1539	2,015	1,512 – 2,685	13,11
Goodwin et al. (2013)	222/2530	64/1641	2,37	1,782 – 3,153	13,17
Hsu et al. (2015)	4312/23536	4808/47069	1,972	1,886 – 2,061	19,32
Hus et al. (2015)	4339/21060	11987/84240	1,564	1,505 – 1,626	19,38
Hsu et al (2016)	1120/6014	2859/17830	1,198	1,110 – 1,293	18,89
Liao et al (2014)	157/1496	507/5984	1,267	1,049 – 1,530	16,13

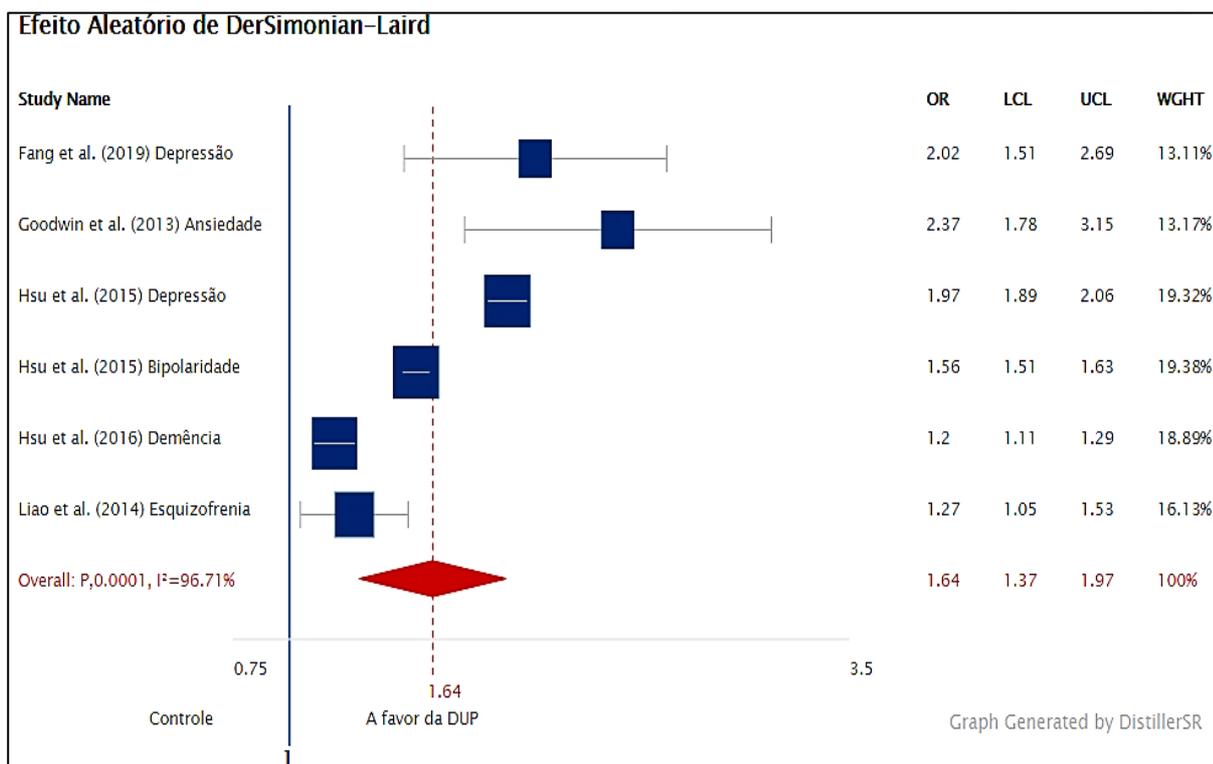
**Teste de heterogeneidade:**  $Q=152,0129$ ;  $df=5$ ;  $p < 0,0001$ ;  $I^2=96,71\%$ ; IC (95%)  $p/I^2=94,77-97,93$ .

Fonte: Os autores

A partir do gráfico *forest-plot* (figura 3), observa-se que o estudo [23] com OR=2,370 apresenta a maior associação entre DUP e DP, enquanto o estudo [26] com OR=1,267 apresenta a menor associação de razão de chance entre essas duas patologias. Isso pode ser explicado por uma combinação de fatores, como faixa etária abrangendo jovens-adultos, ser um país europeu e uma amostra populacional menor (4.181 indivíduos) no primeiro estudo [23], em comparação com uma faixa etária restrita a idosos, ser um país oriental com uma amostra populacional maior (23.844 indivíduos) no segundo estudo [26]. Observa-se também que as associações mais próximas do mesmo valor ocorrem entre dois estudos [22,24], respectivamente com OR= 2,02 e OR= 1,97, em que o DP analisado é a depressão e o país estudado foi a China.

Constata-se que os estudos de maior peso [25,24,26] para metanálise (19,38%, 19,32% e 18,89%, respectivamente) ou seja, com maior tamanho amostral, foram realizados na China, tiveram longo tempo de acompanhamento populacional e seus dados foram ajustados ao uso de medicamentos. Um desses estudos [26] é o que apresenta menor força de associação (OR=1,2), o que pode ser atribuído ao tipo de DP analisado (demência). Já os estudos com menores pesos [23,22] representados no gráfico (13,17% e 13,11%, respectivamente) são também os trabalhos de maior força de associação (OR= 2,02 e OR= 2,37, respectivamente) entre transtornos de ansiedade [23] e da depressão [22] com a DUP. Ressalta-se que o artigo de maior força de associação [23] ao realizar entrevista com médicos que consideraram o autorrelato de úlcera, bem como testes diagnósticos,

sintomas específicos e qualquer outra informação clínica relevante tornou esses diagnósticos diferentes do autorrelato direto, aumentando a confiabilidade desses dados. Por fim, o artigo de menor relevância estatística [27], (IC 95% [1,05-1,53]), expôs que pacientes com esquizofrenia têm maior chance de serem diagnosticados com DUP, devido ao maior consumo de ansiolíticos e hipnóticos ou antidepressivos e AINEs. Incluí-lo na metanálise, portanto, reduz viés de resultado e agrega importância ao desfecho geral de associação positiva entre DP e DUP.



**Figura 3.** Forest plot dos estudos incluídos na metanálise.

Fonte: Os autores.

Os estudos que compõem a análise quantitativa associam diferentes DP com a DUP em cada artigo, não realizando uma exposição agregada para a categorização dos DP. As diferentes características clínicas dos estudos também podem ser um importante fator de heterogeneidade [41], uma vez que os critérios diagnósticos usados para estabelecer a presença de DUP e DP na maior parte dos estudos [23-27] foram por meio de entrevistas, com diferentes escalas e critérios, com exceção de um estudo [22] em que o diagnóstico da DUP por meio da EDA é altamente confiável. A heterogeneidade existente, entretanto, não impacta na síntese final, já que os trabalhos estão na mesma direção de efeito positivo, o que indica consistência e precisão da estimativa global do efeito avaliado. Ademais, esta metanálise possui um  $p < 0,0001$ , o que garante alta significância na correlação entre DUP e DP.

## DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática com metanálise demonstrou que em pacientes portadores de diferentes DP, a chance do desenvolvimento da DUP é maior em comparação ao grupo controle sem DP. Essa observação é constatada tanto nos estudos transversais [28-31] com uma análise qualitativa, quanto nos estudos coorte [22-27] com uma análise quantitativa através da metanálise.

Trabalhos anteriores recentes [32,33,36,38] sugeriram diversas relações através das quais os DP podem ter um impacto na ocorrência de DUP, sendo que a explicação mais plausível envolve os sistemas nervoso autônomo e entérico. Nesse sentido, o eixo intestino-cérebro, que funciona através de mecanismos como permeabilidade intestinal e sinalização enteroendócrina, é fundamental para regular o TGI e o sistema imunológico do intestino [32,33]. Assim, o estresse prolongado relacionado aos DP pode interferir no funcionamento fisiológico do eixo intestino-cérebro, potencializando a susceptibilidade gastrointestinal a agentes ulcerogênicos como a bactéria *Helicobacter pylori* [34]. Pode-se inferir também que os DP contribuem para que exacerbações se tornem mais propícias naqueles que já possuem DUP.

Os DP podem afetar os mecanismos de resposta ao estresse simpático-adrenal e causar desregulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) [35]. Tais alterações neuroendócrinas podem afetar ainda mais a função gastroduodenal, aumentando o nível de cortisol e a secreção de ácido gástrico, elevando o risco de DUP [28]. Além disso, o estresse pode ativar a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como as interleucinas IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8, que são capazes de ativar células inflamatórias agentes da patogênese das úlceras [36-38].

Indivíduos com DP também têm maior probabilidade de desenvolver hábitos de risco à saúde, como tabagismo, consumo excessivo de álcool e automedicação [24,28]. O tabagismo foi identificado como um fator de risco para o desenvolvimento de DUP [39], uma vez que a nicotina atua como um ulcerogênico, aumentando a acidificação gastroduodenal, a secreção sérica de pepsinogênio-1 e a produção de radicais livres [40]. Da mesma forma, a ingestão excessiva de álcool pode prejudicar a barreira mucosa, estimulando a liberação de moléculas vasoativas e inflamatórias [28,29]. Assim, nota-se a relação entre os DP e os hábitos de vida que se apresentam como fatores de risco ambientais para DUP.

Nos trabalhos de prevalência [28-31] as informações foram colhidas em um corte pontual de tempo e relacionaram a presença de DP e da DUP nos pacientes. Um estudo transversal [28] avaliou a presença de DUP e de problemas mentais, incluindo a presença de estresse severo, humor deprimido, ideação suicida e histórico de aconselhamento psicológico. De forma semelhante, um outro trabalho [29] descreveu a prevalência da patologia ulcerosa com as doenças mentais, sendo incluso depressão maior, distímia, transtorno bipolar, transtorno de humor limítrofe, transtorno de ansiedade generalizada e transtorno obsessivo compulsivo. Nessa perspectiva, um artigo [31] associou especificamente a presença de transtornos de personalidade, incluindo antissocial, esquivo,

dependente, obsessivo-compulsivo, paranoide, esquizoide, histriônico, com a doença ulcerosa gastroduodenal. Diferente dos outros estudos [28,29,31], a presente revisão apresenta um estudo [30] que relacionou a presença de rancores como fator preditivo para DP e DUP. Na pesquisa, verificou-se uma associação significativa da prevalência de DUP e DP.

No estudo [28] realizado com 14.266 indivíduos maiores de 19 anos na Coreia do Sul, identificou-se que aqueles com DUP tiveram maior risco de estresse, humor deprimido e ideação suicida em comparação com os sem DUP. Ainda nesse estudo [28] se realizou uma análise multivariada de regressão logística ajustada para diferentes variáveis e esses dados corroboraram para o fato de excluídos os fatores ambientais existe a associação dos DP como provável fator etiológico da DUP. Paralelo a isso, um estudo transversal [29] realizado com 6.616 indivíduos com idade maior ou igual a 18 anos de Singapura ratificou a associação dos DP com DUP, com destaque para os transtornos de ansiedade, sendo que essa associação não foi atenuada com o ajuste para dependência de nicotina ou transtorno por uso de álcool. A DUP foi associada ao abuso e dependência de álcool, mas não ao tabagismo ou dependência de nicotina. O ajuste para nicotina e álcool atenuou a associação de transtornos do humor com DUP, mas não o de transtorno de ansiedade. Assim, tanto o abuso e a dependência de álcool podem diretamente se relacionar à patogênese da DUP, quanto é possível verificar uma relação entre DP e os fatores de risco ambientais da DUP. Um achado comum aos estudos transversais, portanto, é que há maior prevalência dos DP em pacientes com DUP do que naqueles sem essa patologia.

Um trabalho [31] realizado com 43.093 indivíduos de uma população civil não institucionalizada que reside nos Estados Unidos mostrou que todos os transtornos de personalidade avaliados no Inquérito Epidemiológico Nacional sobre Álcool e Condições Relacionadas foram associados à DUP. Os participantes com úlcera tiveram cinco vezes mais chances de apresentar mais de três transtornos de personalidade do que os participantes sem úlcera. A relação entre úlcera e transtornos de personalidade foi atenuada apenas, ligeiramente, após ajuste de condições sociodemográficas, distúrbios físicos e psiquiátricos e viés de relato. Com isso, verifica-se que DP são fortemente associados à DUP autorreferida e que a úlcera está associada ao aumento das taxas de transtornos de personalidade.

Além de avaliar DP, a análise de sentimentos precursores da sua sintomatologia é importante para correlação com outras patologias. Foi exatamente isso que um estudo transversal [30] realizado nos Estados Unidos com 9.882 indivíduos verificou, apontando relações positivas e estatisticamente significantes entre rancores e úlceras estomacais. Embora não excluída a possibilidade de fatores associados como a infecção por *Helicobacter pylori* e o uso de AINEs, pode-se levantar hipóteses a respeito da relação prevalente. Dessa forma, os resultados apontam para a relevância da pesquisa médica psicossomática como parte de um esforço para construir um melhor modelo etiológico para DUP e para DP.

Com a análise quantitativa, através dos estudos [22-27] da metanálise, é possível detectar que a razão de chance de desenvolver DUP é quase duas vezes maior em comparação ao grupo controle, o que representa a existência de uma associação entre DUP e DP. Um estudo chinês [22] demonstrou não só que a depressão é um preditor proeminente da DUP em idosos com idade maior ou igual a 60 anos que moravam sozinhos, como também que a sociabilidade alterava o impacto da depressão na DUP. Corroborando com isso, um outro estudo [24] no mesmo país mostrou, num acompanhamento prospectivo de doze anos, que o risco de desenvolver DUP era elevado em pacientes com depressão, tendo a perturbação do eixo HPA pelo estresse como hipótese para o mecanismo observado neste grupo.

Esta revisão sistemática com metanálise apresenta algumas limitações, dentre as quais o uso de critérios diagnósticos baseados em autorrelato e não em testes mais específicos pela maioria dos artigos elegíveis, com exceção de um estudo [22] que realizou endoscopia para determinar a DUP. Neste mesmo estudo, o DP em questão era depressão e a amostra abrangia apenas pessoas com mais de 60 anos, logo, há a possibilidade de idosos com humor depressivo relatarem uma classificação super pessimista do seu estado de saúde mental. Além disso, alguns estudos não ajustaram seus dados para fatores de confusão, como eventos estressantes [22,23], história familiar [23,25,26,28], variáveis demográficas [23,24,26], estilos de vida [24-27], status socioeconômico [22,24,25,26,29,31] e o uso de medicamentos [22,23,28,31], o que poderia explicar também a heterogeneidade. No entanto, essas diferenças permitem uma validação da inferência dos resultados, desde que as limitações do estudo e a metodologia sejam expostas. Nesse sentido, a presente pesquisa procurou abranger artigos que evidenciam ou não a associação de DP com DUP.

## **CONCLUSÃO**

Esta revisão sistemática com metanálise evidencia a associação entre DP e DUP, com uma maior prevalência e forte associação na direção de DP levando à DUP. Mostrou-se uma relação direta dos DP como prováveis fatores etiológicos para o desenvolvimento dos mecanismos fisiopatológicos da DUP, excluídos fatores ambientais. Essas evidências demonstram a importância de uma visão holística sobre os pacientes, com uma pesquisa psicossomática como modelo etiológico da DUP. Os resultados desse estudo, portanto, criam novos caminhos para que estudos prospectivos, multicêntricos e randomizados maiores possam determinar estratégias como tratamento e intervenções precoces nos DP para reduzir ou controlar o desenvolvimento ou exacerbações sintomáticas da DUP.

**Agradecimentos:** À pesquisadora María Arriaga Gutiérrez, pelo auxílio no embasamento teórico.

**Contribuição dos Autores:** Conceituação: B. C. M. A., C. A. G. M., T. M. C. e R. C. S.; Metodologia: B. C. M. A., C. A. G. M. e T. M. C.; Análise formal: B. C. M. A., C. A. G. M., T. M. C. e R. C. S.; Coleta: B. C. M. A. e C. A. G. M.; Curadoria de dados: B. C. M. A. e C. A. G. M.; Redação – Preparação original do rascunho: B. C. M. A., C. A. G. M., T. M. C., R. C. S., E. L. O. P., J. C. A. S. e Y. V. R. S.; Redação- Revisão e edição: B. C. M. A., C. A. G. M., T. M. C., R. C. S., E. L. O. P., J. C. A. S. e Y. V. R. S.; Supervisão: T. M. C.; Administração do projeto: B. C. M. A. Todos os autores leram e concordam com a versão publicada do manuscrito.

**Financiamento:** Este estudo não recebeu financiamento externo.

**Conflito de Interesse:** Os autores não possuem conflitos de interesse a declarar.

## REFERÊNCIAS

1. Rezende, JM. À sombra do plátano: crônicas de história da medicina [online]. São Paulo: Editora Unifesp, 2009. Úlcera péptica e a ilusão do conhecimento: um exemplo de falácia das evidências em medicina. pp. 201-220. ISBN 978-85-61673-63-5.
2. Pires, Nelson, Pinho, Alvaro Rubim de e Pinto Filho, Heitor Psicogênese das úlceras pépticas. Arquivos de Neuro-Psiquiatria [online]. 1955, v. 13, n. 3 [Acessado 11 Janeiro 2022] , pp. 203-216. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0004-282X1955000300002>>. Epub 08 Abr 2014. ISSN 1678-4227. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1955000300002>.
3. Hsia, N. et al. Increased risk of peptic ulcer in patients with early-onset cataracts?: A nationwide population-based study. PLoS ONE, v. 13, n. 11, p. 1–8, 2018.
4. Malfertheiner, P.; Chan, F. K. L.; Mccoll, K. E. L. Peptic ulcer disease. The Lancet, v. 374, n. 9699, p. 1449–1461, 2009.
5. Tonolini, M. et al. Non-perforated peptic ulcer disease?: multidetector CT findings , complications, and differential diagnosis. Insights Imaging, v. 8, p. 455–469, 2017.
6. Sonnenberg, A. Time Trends of Ulcer Mortality in Europe. GASTROENTEROLOGY, v. 132, p. 2320–2327, 2007.
7. Di Mario F, Goni E. Gastric acid secretion: changes during a century. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2014;28:953–65.
8. Sierra, D. et al. Pediatric Gastritis, Gastropathy , and Peptic Ulcer Disease. Pediatrics in Review, v. 39, n. 1, p. 542-549, 2018.
9. Ramakrishnan, K.; Salinas, R.C. Peptic Ulcer Disease. Am Fam Physician, v. 76, n. 7, p. 1005-12, 2007.
10. Alp MH, Court JH, Grant AK. Personality pattern and emotional stress in the genesis of gastric ulcer. Gut 1970;11:773–7.

11. Levenstein, S. et al. Psychological stress increases risk for peptic ulcer, regardless of Helicobacter pylori infection or use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Gastroenterol Hepatol*, v. 13, p. 498, 2015.
12. Jones MP. The role of psychosocial factors in peptic ulcer disease: beyond Helicobacter pylori and NSAIDs. *J Psychosom Res* 2006;60:407–12.
13. American Psychiatry Association (2013). *DSM-V: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (5ª Ed.)*. Porto Alegre: Artmed, 2014.
14. Williams, L. et al. (2016). The prevalence and age of onset of psychiatric disorders in Australian men. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 50(7), 678–684. doi: 10.1177/0004867415614105.
15. Hayashi, S. et al. Endoscopic features of lymphoid follicles in Helicobacter pylori-associated chronic gastritis. *Dig. Endosc.*, ago. 2014.
16. Lopez-Medina, G. et al. Gastric emphysema a spectrum of pneumatosis intestinalis: a case report and literature review. *Case Rep. Gastrointest. Med.*, v. 2014, ID 891360, 5p. 2014.
17. Peixoto, Leonardo. Estresse afeta saúde gastrointestinal e causa sintomas como azia e diarreia. *Minhavidade.com.br*, 2020. <<https://www.minhavidade.com.br/saude/materias/17657-estresse-afeta-saude-gastrointestinal-e-causa-sintomas-como-azia-e-diarreia>>.
18. Ribeiro, L. et al. Influência da resposta individual ao estresse e comorbidades psiquiátricas na síndrome do intestino irritável. *Rev. psiquiatr. clin.* [Internet]. 2011 [citado 2020 abr 08]; 38 (2): 77-83.
19. T. Jerry et al. *Métodos de Pesquisa em atividade física*. 6ª ed. Porto Alegre: Artmed 2012.
20. GA Wells. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses; ohri.ca, 2020. [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).
21. MedCalc Statistical Software versão 19.3.1 (MedCalc Software bv, Ostend, Bélgica; <https://www.medcalc.org>; 2020).
22. Fang B, Yang S, Liu H, Zhang Y, Xu R, Chen G. Association between depression and subsequent peptic ulcer occurrence among older people living alone: A prospective study investigating the role of change in social engagement. *J Psy Res*. 2019, April; 122; 94-103.
23. Goodwin R, Talley N, Hotopf M, Cowles R, Galea S, Jacobi F. A link between physician-diagnosed ulcer and anxiety disorders among adults. *Annals Epidem*. 2013, Jan; 23; 189-192.
24. Hsu C, Hsu Y, Chang K, Lee C, Chong L, Lin C et al. Depression and the Risk of Peptic Ulcer Disease: A Nationwide Population-Based Study. *Medicine*. 2015, Dec; 94 (51): e2333.
25. Hsu C, Hsu Y, Chang K, Lee C, Chong L, Lin C et al. Increased Subsequent Risk of Peptic Ulcer Diseases in Patients With Bipolar Disorders. *Medicine*. 2015, Jul; 94 (29): e1203.

26. Hsu C, Hsu Y, Chang K, Lee C, Chong L, Lin C et al. Association of Dementia and Peptic Ulcer Disease: A Nationwide Population-Based Study. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*. 2016, Jan. 31 (5); 389-394.
27. Liao C, Chang C, Chang S, Muo C, Lane H, Sung F et al. The association of peptic ulcer and schizophrenia: A population-based study. *J Psy Res*. 2014, Aug;77; 541-546.
28. Lee Y, Yu J, Chol H, Jeon B, Kim H, Kim S et al. The association between peptic ulcer diseases and mental health problems. *Medicine*. 2017, Jul. 96 (34): e7828.
29. Lim W, Subramanian M, Abdin E, Vaingankar J, Chong S. Peptic ulcer disease and mental illnesses. *GHPJ*. 2014, Sep. 36; 63-67
30. Messias E, Saini A, Sinato P, Welch S. Bearing grudges and physical health: relationship to smoking, cardiovascular health and ulcers. *Soc Psy Epidem*. 2010, 45; 183-187.
31. Schuster J, Limosin F, Levenstein S, Strat Y. Association Between Peptic Ulcer and Personality Disorders in a Nationally Representative US Sample. *American Psy Soc*. 2010, Jul. 72; 941-946.
32. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: Interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of Gastroenterology*. 2015;28 (2):203-209.
33. Ma, Q., Xing, C., Long, W. et al. Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: the gut-brain axis. *J Neuroinflammation* 16, 53 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1434-3>.
34. Liu WZ, et al. Fifth Chinese National Consensus Report On the Management of Helicobacter Pylori Infection. *Helicobacter*. 2018;23(2):e12475. PubMed PMID: 29512258.
35. Scott KM, Alonso J, de Jonge P, Viana MC, Liu Z, O'Neill S et al. Associations between DSM-IV mental disorders and onset of self-reported peptic ulcer in the World Mental Health Surveys. *Journal of Psychosomatic Research*. 2013 Aug; 75 (2):121-127. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2013.04.007>.
36. L.S. Pyo, S. In-Kyung, K.J. Hwan, et al., The effect of emotional estress and depression on the prevalence of digestive diseases, *J. Neurogastroenterol. Motil*. 21 (2) (2015) 273-282.
37. D. Oliveira Miranda, Soares de Lima, Taís Aparecida, L. Ribeiro Azevedo, et al., Proinflammatory cytokines correlate with depression and anxiety in colorectal câncer patients, *Biomed. Res. Int.* (2014) 1-5.
38. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, et al. Effects of interleukin-10 gene polymorphism on the development of gastric cancer and peptic ulcer in Japanese subjects. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2007 Sep; 22 (9):1443-1449. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04613.x.

39. Goodwin, D, Keyes, M, Stein, B et al. Peptic ulcer and mental disorders among adults in the community: the role of nicotine and alcohol use disorders. *Psychosomatic medicine* vol. 71, 4 (2009): 463-8. doi:10.1097/PSY.obo13e3181988137.
40. Maity, P., Biswas, K., Roy, S., Banerjee, R. K., & Bandyopadhyay, U. Smoking and the pathogenesis of gastroduodenal ulcer--recent mechanistic update. 2013. *Molecular and cellular biochemistry*, 253(1-2), 329–338. <https://doi.org/10.1023/a:1026040723669>.
41. Berwanger O, Suzumura E, Buehler A, Oliveira J. Como avaliar criticamente revisões sistemáticas e metanálises?. *Rev. bras. ter. intensiva* [Internet]. 2007 Dez [citado 2020 Jun 30] ; 19( 4 ): 475-480. <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2007000400012>.