

Estudo do polimorfismo -31C/T do gene da interleucina 1-beta em pacientes dispépticos funcionais

TÁSSIA FLORES RECH¹
MARÍLIA CORREA OSÓRIO²
LUCIANO BASSO DA SILVA³
GUILHERME BECKER SANDER⁴
CARLOS FERNANDO FRANCESCONI⁴
LUIZ EDMUNDO MAZZOLENI⁴
DANIEL SIMON⁵

RESUMO

O papel de fatores genéticos na suscetibilidade à dispepsia funcional (DF) ainda não está esclarecido. A interleucina 1-beta (IL-1 β) é uma citocina que induz e amplifica a resposta inflamatória, sendo que a inflamação na mucosa gástrica pode estar envolvida com os sintomas dispépticos. O objetivo do presente estudo foi analisar a associação entre o polimorfismo -31C/T do gene da IL-1 β e a DF. Foram analisados 73 pacientes dispépticos, positivos para a infecção pelo *Helicobacter pylori*. Os resultados preliminares indicam que o polimorfismo pode estar associado ao sucesso da terapia de erradicação do *H. pylori*.

Palavras-chave: Dispepsia funcional, interleucina 1-beta, polimorfismo genético, sintomas dispépticos, *Helicobacter pylori*.

¹ Acadêmica do Curso de Biologia/ULBRA

² Mestranda do PPG Diagnóstico Genético e Molecular/ULBRA

³ Professor do Centro Universitário FEEVALE

⁴ Médico Gastroenterologista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

⁵ Professor-Orientador do Curso de Biologia/ULBRA e do PPG Diagnóstico Genético e Molecular/ULBRA (daniel.simon@ulbra.br)

ABSTRACT

The role of genetic factors in susceptibility to functional dyspepsia (FD) remains unknown. The interleukin-1 beta (IL-1 β) is a cytokine which induces and amplifies the inflammatory response. Inflammation of the gastric mucosa may be related to dyspeptic symptoms. The aim of the present study was to ascertain if the polymorphism -31C/T in the promoter of the IL-1B gene is associated with FD. Seventy three dyspeptic patients, positive for *Helicobacter pylori* infection, were analyzed. Preliminary results indicate that the polymorphism may be associated with the success of the therapy for eradication of *H. pylori*.

Key words: Functional dyspepsia, interleukin 1-beta, genetic polymorphism, dyspeptic symptoms, *Helicobacter pylori*.

INTRODUÇÃO

A dispepsia funcional é definida como a presença de sintomas que têm origem na região gastroduodenal, na ausência de qualquer doença orgânica, sistêmica ou metabólica, que os justifique. Os pacientes dispépticos apresentam pelo menos um desses sintomas: plenitude pós-prandial, saciedade precoce, queimação ou dor epigástrica. Os sintomas devem estar presentes nos últimos três meses e com o aparecimento dos sintomas seis meses antes do diagnóstico (TACK et al., 2006).

Estudos confirmam a heretogeneidade da dispepsia funcional, através da observação da associação entre distúrbios fisiopatológicos específicos e sintomas dispépticos (TACK e LEE, 2005). A fisiopatologia da dispepsia funcional não é totalmente conhecida, envolvendo um grande número de mecanismos, que podem incluir o esvaziamento gástrico atrasado, hipersensibilidade visceral, capacidade gástrica diminuída, anormalidade motora, infecção pelo *Helicobacter pylori* e disfunções do sistema nervoso central (BAKER, FRASER e YOUNG, 2006).

A infecção pelo *H. pylori* e a sua relação com a dispepsia funcional ainda é contraditória (TACK e

LEE, 2005). Existem algumas evidências de que a estimulação da secreção de ácido pela bactéria pode causar sintomas dispépticos. Pacientes positivos para a infecção pelo *H. pylori* têm a estimulação da secreção de ácido aumentada em duas vezes e meia quando comparados com indivíduos controle que não têm infecção pela bactéria (O'MORAIN, 2006).

A prevalência da dispepsia funcional varia consideravelmente entre as diferentes populações. O uso de diferentes definições de dispepsia funcional também pode contribuir para essa discrepância. Estudos populacionais utilizando o Consenso Roma II observam uma prevalência de dispepsia funcional variando entre 11% e 29% (MAHADEVA e GOH, 2006).

Há poucos dados relativos à epidemiologia da dispepsia funcional no Brasil. Estudo transversal realizado por Oliveira et al. (2006) com 3.934 indivíduos moradores da cidade de Pelotas-RS, entre os anos de 1999 e 2000, demonstrou que a prevalência da dispepsia funcional foi de 44% e de dispepsia freqüente 27%. Um estudo de base populacional de abrangência nacional avaliou a prevalência de dispepsia não investigada no Brasil (SANDER, FRANCESCONI e MAZZOLENI, 2007). Nessa pesquisa foram entrevistados, por telefone, 1.510

indivíduos em todo o Brasil, através de aplicação de questionário de sintomas dispépticos. Através de amostras foram avaliados indivíduos de 223 cidades brasileiras, que representaram 83,5 milhões de habitantes, ou aproximadamente 51% da população de todo o país. A idade média da população avaliada foi de 37,6 anos e a prevalência de sintomas dispépticos foi de 40,9%. A prevalência em homens foi de 33,2% e nas mulheres de 45,6%. Indivíduos mais jovens, do sexo feminino e com menor escolaridade apresentaram maiores prevalências de dispepsia.

Existem moléculas responsáveis pela indução e amplificação da resposta imune e inflamatória, chamadas de citocinas, que são produzidas pelas células do sistema imune adquirido (linfócitos) e também pelas células do sistema imune inato (macrófagos, mastócitos, monócitos) (GORCZYNSKI e STANLEY, 2001). Duas citocinas de vertebrados são especialmente importantes na indução de respostas inflamatórias – o fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e a interleucina-1 (IL-1) (ALBERTS et al., 2004).

O agrupamento gênico da IL-1 está localizado no cromossomo 2q e contém três genes: IL-1 alfa (IL-1A), IL-1 beta (IL-1B) e IL-RN, que codificam, respectivamente, as citocinas pró-inflamatórias IL-1 α , IL-1 β e o seu receptor antagonista endógeno, IL-1ra (EL-OMAR et al., 2000). A IL-1 β é uma das mais importantes citocinas pró-inflamatórias e tem como principal função mediar a resposta imune e inflamatória do hospedeiro na imunidade inata, sendo produzida principalmente pelos macrófagos (ABBAS, LICHTMANN e POBER, 2000).

Estudos associaram os polimorfismos -511T/C e -31C/T, localizados na região promotora do gene da IL-1 β , com o aumento de risco de desenvolver gastrite, úlcera péptica, câncer gástrico, outros cânceres na região não cárdia e infecção pelo *H.*

pylori (EL-OMAR et al., 2000; MACHADO et al., 2001; HWANG et al., 2002; FURUTA et al., 2004; KAMANGAR et al., 2006). Não existem estudos que associam esses polimorfismos com os sintomas dispépticos.

A IL-1 β possui um papel muito importante na indução e amplificação da resposta inflamatória. A inflamação na mucosa gástrica pode estar envolvida na geração dos sintomas dispépticos. O alelo C do polimorfismo -31 C/T do gene IL-1B foi associado com o aumento da expressão da IL-1 β , podendo ter como consequência o aumento da resposta inflamatória (EL-OMAR et al., 2000). O objetivo do presente estudo foi analisar se existe associação entre o polimorfismo -31 C/T do gene IL-1B e os sintomas dispépticos, bem como correlacionar os genótipos do polimorfismo com o sucesso da terapia de erradicação do *H. pylori* em pacientes com dispepsia funcional.

MATERIAL E MÉTODOS

Pacientes

Foram analisados pacientes com dispepsia funcional participantes do estudo clínico “Evolução dos sintomas da dispepsia funcional após a erradicação do *Helicobacter pylori* em pacientes com diferentes achados endoscópicos: ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, com 12 meses de seguimento HEROES Trial (Helicobacter Eradication Relief Of Dyspeptic Symptoms)” do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Este estudo clínico possui como autores os médicos Luis Edmundo Mazzoleni, Carlos Fernando Francesconi e Guilherme Becker Sander. Os pacientes do estudo foram avaliados no momento de inclusão (basal), 4, 8 e 12 meses após término dos medicamentos

da pesquisa. A avaliação basal já foi realizada em todos os pacientes, sendo que as reconsultas estão em andamento.

Delineamento do estudo e randomização

Foram estudados dois extratos de pacientes, que foram divididos pelos achados endoscópicos e uso de medicações:

Extrato A – pacientes dispépticos funcionais *H. pylori* positivos que apresentavam exames endoscópicos normais ou com apenas gastrites ou duodenites enantematosas, e que não eram usuários de AINES/AAS

Extrato B – pacientes dispépticos funcionais *H. pylori* positivos que apresentavam exames endoscópicos com gastrites/duodenites erosivas e/ou que eram considerados usuários de AINES/AAS.

Os pacientes dos dois extratos (A e B) que preenchem os critérios de seleção foram randomizados em blocos de dez em proporção de 1:1 para cada um dos extratos de pacientes, de acordo com lista de computador, para receberem um dos seguintes esquemas:

EXTRATO A dividido em:

GRUPO A1 (Grupo Antibiótico): omeprazol 30mg, amoxicilina 1000mg, claritromicina 500mg (Omepramix)

GRUPO A2 (Grupo Controle): omeprazol 30mg e placebos dos antibióticos.

EXTRATO B dividido em:

GRUPO B1- (Grupo Antibiótico): omeprazol 30mg, amoxicilina 1000mg, claritromicina 500mg (Omepramix)

GRUPO B2 (Grupo Controle): omeprazol 30mg e placebos dos antibióticos.

Análise genética

Amostras de sangue total foram coletadas dos pacientes com dispepsia funcional e utilizadas para extração de DNA conforme descrito por Lahiri e Nurnberger (1991).

A genotipagem do polimorfismo -31 C/T da IL-1 β foi realizada através da reação em cadeia de polimerase (PCR, do inglês, *Polymerase Chain Reaction*), utilizando os 'primers' 5'-AGAAGCT-TCCACCAATACTC-3' e 5'-AGCACCTAGT-TGTAAGGAAG-3', conforme descrito por Yang et al. (2004). As condições de amplificação da PCR consistiram na desnaturação inicial da dupla fita de DNA a 94°C por 3 minutos, seguido de 35 ciclos de 94°C por 10 segundos, 55°C por 30 segundos e 72°C por 30 segundos e uma extensão final à 72°C por 5 minutos. As concentrações utilizadas nas reações foram MgCl₂ 1,5mM, 'primers' 0,5 uM, dNTPs 0,17 mM e *Taq* DNA polimerase 1U.

Após a PCR, as amostras foram clivadas com a enzima *AluI*. O tamanho dos fragmentos gerados após a clivagem foram de 234 e 5 pares de bases (pb) para o genótipo CC, 137, 97 e 5 pb para o genótipo TT e 234, 137, 97 e 5 pb para genótipo CT. Os fragmentos foram separados em gel de poliacrilamida 10%, corado com nitrato de prata.

Aspectos éticos

Este projeto foi submetido à avaliação ético-legal e de mérito dos Comitês de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e

da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA). O estudo clínico foi aprovado pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA (protocolo número 05-422). Os estudos moleculares foram aprovados pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA (protocolo número 07-590) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da ULBRA (protocolo número 2007-376H).

Análises estatísticas

Variáveis contínuas foram expressas como médias e desvios padrão. Variáveis qualitativas foram expressas como porcentagens e comparações realizadas usando o teste exato de Fisher ou o teste de qui-quadrado, conforme indicação. Todos os testes foram bi-caudais. $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Esse trabalho apresenta resultados parciais das análises moleculares dos 407 pacientes participantes do ensaio clínico HEROES. Até o momento 73 pacientes foram genotipados para o polimorfismo -31C/T do gene IL-1B. O ensaio clínico encontra-se em andamento e será finalizado no mês de maio de 2009, com a revelação do tratamento prescrito a cada paciente. As análises moleculares serão realizadas para todos os pacientes e a partir do seu encerramento serão realizadas correlações com os dados clínicos. Na Tabela 1 são apresentados os dados clínicos e demográficos dos 73 pacientes analisados até o momento.

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas da população estudada.

	PACIENTES DISPÉPTICOS FUNCIONAIS
IDADE, MÉDIA ± DESVIO PADRÃO	49 ± 13 ANOS
SEXO, N (%)	MASCULINO 17 (23,3) FEMININO 56 (76,7)
ESCOLARIDADE, N (%)	FUNDAMENTAL 26 (36,1) MÉDIO 24 (33,3) SUPERIOR COMPLETO 22 (30,6)
TABAGISMO, N (%)	NUNCA FUMOU 43 (59,7) FUMA ATUALMENTE 9 (12,5) EX-FUMANTE 20 (27,8)
BEBIDAS ALCOÓLICAS, N (%)	NUNCA BEBEU 66 (91,7) BEBE ATUALMENTE 0 (0) BEBIA 6 (8,3)
PADYQ, MÉDIA ± DESVIO PADRÃO	10,7 ± 8,2
TIPO DE DISPEPSIA, N (%)	SÍNDROME DO DESCONFORTO PÓS-PRANDIAL 30 (41,7) SÍNDROME DE DOR EPIGÁSTRICA 36 (50) OUTROS 6 (8,3)
PRINCIPAL SINTOMA, N (%)	DOR 36 (50) NÁUSEAS 4 (5,5) VÔMITO 1 (1,4) DISTENSÃO 29 (40,3) SACIEDADE PRECOCE 1 (1,4) OUTROS 1 (1,4)

Os sintomas dispépticos foram analisados através do questionário PADYQ (do inglês, Porto Alegre Dyspeptic Symptoms Questionnaire) que avalia os sintomas de dor no abdômen superior, inchaço no abdômen superior e náusea quanto à intensidade, duração e frequência (SANDER *et al.*, 2004). Sintomas como vômito e saciedade precoce foram avaliados quanto à frequência. O índice do PADYQ foi comparado entre os pacientes com genótipos CC + CT versus pacientes com genótipo TT. A média e desvio padrão obtida entre os genótipos CC + CT foi de $11,2 \pm 9,0$, não diferindo significativamente dos pacientes com o genótipo TT ($10,0 \pm 11,0$; $p > 0,05$).

Com relação aos achados endoscópicos observou-se que nos pacientes analisados 27 (37%) apresen-

tavam gastrite enantematosa, 17 (23,3%) gastrite erosiva plana, 13 (17,8%) gastrite erosiva elevada, 2 (2,7%) duodenite enantematosa, 4 (5,5%) duodenite erosiva, 1 (1,4%) úlcera gástrica e 22 (30,1%) apresentavam outras alterações. Nenhum dos pacientes apresentou alterações como gastrite hemorrágica, gastrite atrófica, pregas hiperplásicas e úlcera duodenal. Na Tabela 2 são apresentados os dados clínicos de 47 pacientes avaliados quanto o grau de inflamação, atividade inflamatória, atrofia, infecção pelo *H. pylori* e metaplasia intestinal. Foram analisadas 3 biópsias do antro, 2 da incisura angular e 3 do corpo gástrico. O número amostral de 47 pacientes avaliados quanto à inflamação está relacionado ao fato de que os dados aqui apresentados são aqueles relativos à avaliação realizada 4 meses após o início do tratamento (segunda consulta), e alguns pacientes ainda não tiveram todos os dados clínicos desta consulta analisados.

Tabela 2 - Características clínicas observadas nas endoscopias digestivas dos pacientes dispépticos funcionais estudados (n=47).

	INFLAMAÇÃO	ATIVIDADE	ATROFIA	DENSIDADE DE	METAPLASIA
		INFLAMATÓRIA		<i>H. PYLORI</i>	
ANTRO	12	25	30	28	AUSENTE
AUSENTE	17	11	16	10	5
LEVE MO-	16	10	1	5	PRESENTE
DERADA	2	1	-	4	42
SEVERA					
CORPO	13	29	43	26	AUSENTE
AUSENTE	24	13	4	16	47
LEVE MO-	10	4	-	4	PRESENTE
DERADA	0	1	-	1	-
SEVERA					
INCISURA					
ANGULAR	9	25	36	28	AUSENTE
AUSENTE	19	12	11	12	42
LEVE	17	10	-	6	PRESENTE
MODERADA	2	0	-	1	5
SEVERA					

As freqüências alélicas e genótípicas do polimorfismo -31C/T do gene IL-1B analisadas na amostra estão representadas na Tabela 3. A população encontra-se em equilíbrio de Hardy-Weinberg e as freqüências alélicas e genótípicas encontradas

são semelhantes às freqüências encontradas em estudos em populações caucasóides (KAMANGAR et al., 2006).

Tabela 3 - Freqüências alélicas e genótípicas do polimorfismo -31C/T do gene IL-1B nos 73 pacientes dispépticos funcionais estudados.

FREQÜÊNCIAS ALÉLICAS	N	%
C	43	36
T	59	64
FREQÜÊNCIAS GENÓTIPICAS	N	%
CC	14	19
CT	29	40
TT		41

A proporção de pacientes que eliminou o *H. pylori* e apresentou os genótipos CC e CT foi de 65,1% enquanto 40,0% dos pacientes que apresentaram o genótipo TT também eliminaram a bactéria. Esta diferença foi tangencial ao limite de significância (P=0,055; OR=2,8; 95% CI 0,97-8,21), indicando que o polimorfismo parece estar associado ao sucesso da terapia de erradicação da bactéria. Estudo realizado por Wang et al. (1999) demonstrou que antes do terapia para a erradicação do *H. pylori* foi observada uma relação significativa positiva entre a quantidade de RNA mensageiro da IL-1 β na mucosa gástrica dos pacientes que tinham a infecção pela bactéria. Após o tratamento, reduções significativas na quantidade de RNAm da IL-1 β foram observados nos pacientes que erradicaram o *H. pylori*, enquanto não foram observadas mudanças significativas nos pacientes sem erradicação. Outro estudo sobre a erradicação do *H. pylori* demonstrou que o polimorfismo -511T/C no gene da IL-1B está associado com o sucesso da terapia (FURUTA et al., 2004). Estudos prévios mostram que os polimorfismos -511T/C e -31C/T estão em completo desequilíbrio de ligação de uma forma reversa, ou seja, o alelo -511T sempre é encontrado associado ao alelo -31C e o alelo -511C sempre é observado na presença do alelo -31T (EL-OMAR

et al., 2000; HAMAJIMA et al., 2001; HWANG et al., 2002). Desta forma, a análise de apenas um polimorfismo é suficiente para determinar os genótipos de ambos os polimorfismos.

Estudos reportam a existência de predisposição genética na geração dos sintomas dispépticos. O principal gene estudado é o gene GNB3, que codifica a subunidade $\beta 3$ da proteína-G heterotrimérica (composta de três subunidades - β , α , e γ). Este gene apresenta o polimorfismo C825T, localizado no éxon 10, no qual o alelo T foi associado com o splicing alternativo e aumento da transdução de sinal intracelular, o que intensifica a ativação da proteína-G e aumenta a resposta celular e fisiológica (BAUMGART et al., 1999). Os indivíduos homocigotos 825C são caracterizados pela diminuição da resposta de transdução de sinal celular, o que pode levar a anormalidades como alterações na função sensorial e motora, observadas em pacientes com dispepsia não investigada ou síndrome do intestino irritável (HOLTMANN et al., 2000). Outros genes estudados foram os genes da ciclooxigenase (COX-1), do receptor CD14, da colecistoquinina (CCK) e da subunidade A do receptor 5-HT₃ de serotonina (NIESLER et al., 2001; CAMILLERI et al., 2006; ARISAWA et al., 2008; LELYVELD et al., 2008; TAHARA et al., 2008). O pequeno número de estudos realizados indica a necessidade de maiores esforços visando a determinação das bases genéticas da dispepsia funcional.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados do presente estudo indicam que o polimorfismo -31C/T do gene IL-1B pode estar associado ao sucesso da terapia de erradicação do *Helicobacter pylori* em pacientes com dispepsia fun-

cional. O estudo encontra-se em andamento e será finalizado com a revelação do tratamento feito por cada paciente incluído no ensaio clínico. Correlações dos genótipos do polimorfismo com sintomas dispépticos e outras variáveis clínicas serão realizadas após o encerramento do ensaio clínico.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A.K.; LICHTMANN, A.H.; POBER, J.S. **Imunologia celular e molecular**. 3. ed.. Rio de Janeiro: Revinter, 2000.

ALBERTS, B. et al. **Biologia molecular da célula**. 4.ed.. Porto Alegre: Artmed, 2004.

ARISAWA, T. et al. Genetic polymorphisms of cyclooxygenase-1 (COX-1) are associated with functional dyspepsia in Japanese women. **Journal Women's Health**, v.17, p.1039-1043, 2008.

BAKER, G.; FRASER, R.J.; YOUNG, G. Subtypes of functional dyspepsia. **World Journal of Gastroenterology**, v.12, p.2667-2671, 2006.

BAUMGART, D. et al. Protein beta 3 subunit 825T allele and enhanced coronary vasoconstriction on alpha(2)-adrenoceptor activation. **Circulation Research**, v.85, p.965-969, 1999.

CAMILLERI, C.E. et al. A study of candidate genotypes associated with dyspepsia in a U.S. community. **American Journal of Gastroenterology**, v.101, p.581-592, 2006.

EL-OMAR, E.M. et al. Interleukin-1 polymorphism associated with increased risk of gastric cancer. **Nature**, v.401, p.398-402, 2000 (errata publicada em Nature 2001; 412:99).

- FURUTA, T. et al. Polymorphism of interleukin-1 β affects the eradication rates of *Helicobacter pylori* by triple therapy. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v.2, p.22-30, 2004.
- GORCZYNSKI, R.M.; STANLEY, J. **Imunologia clínica**. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso, 2001.
- HAMAJIMA, N. et al. Interleukin 1 polymorphisms, lifestyle factors, and *Helicobacter pylori* infection. **Japanese Journal of Cancer Research**, v.92, p.383-389, 2001.
- HOLTMANN, G. et al. Differences in gastric mechanosensory function after repeated ramp distensions in non-consulters with dyspepsia and healthy controls. **Gut**, v.47, p.332-336, 2000.
- HWANG, I.R. et al. Effect of interleukin 1 polymorphisms on gastric mucosal interleukin 1 β production in *Helicobacter pylori* infection. **Gastroenterology**, v.123, p.1793-1803, 2002.
- KAMANGAR, F. et al. Interleukin-1 β polymorphisms and gastric cancer risk - a meta-analysis. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v.15, p.1920-1928, 2006.
- LAHIRI, D.K.; NURNBERGER, J.I., JR. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. **Nucleic Acids Research**, v.19, p.5444, 1991.
- LELYVELD, N.V. et al. Candidate genotypes associated with functional dyspepsia. **Neurogastroenterology and Motility**, v.20, p.767-773, 2008.
- MACHADO, J.C. et al. Interleukin 1 β and interleukin 1RN polymorphisms are associated with increased risk of gastric carcinoma. **Gastroenterology**, v.121, p.823-829, 2001.
- MAHADEVA, S.; GOH, K.L. Epidemiology of functional dyspepsia: A global perspective. **World Journal of Gastroenterology**, v.12, p.2661-2666, 2006.
- NIESLER, B. et al. Association between the 5' UTR variant C178T of the serotonin receptor gene HTR3A and bipolar affective disorder. **Pharmacogenetics**, v.11, p.471-475, 2001.
- OLIVEIRA, S.S. et al. Prevalência de dispepsia e fatores sociodemográficos. **Revista de Saúde Pública**, v.40, p.420-427, 2006.
- O'MORAIN, C. Role of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia. **World Journal of Gastroenterology**, v.12, p.2677-2680, 2006.
- SANDER, G.B.; FRANCESCONI, C.F.; MAZZOLENI, L.E. An unexpected high prevalence of non-investigated dyspepsia in Brazil: a population-based study. **Gut**, v.56 (suppl III), p. A195, 2007.
- SANDER, G.B. et al. Development and validation of a cross-cultural questionnaire to evaluate nonulcer dyspepsia: the Porto Alegre Dyspeptic Symptoms Questionnaire (PADYQ). **Digestive Diseases and Sciences**, v.49, p.1822-1829, 2004.
- TACK, J.; LEE, K.J. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v.39, p.S211-S216, 2005.
- TACK, J. et al. Functional gastroduodenal disorders. **Gastroenterology**, v.130, p.1466-1479, 2006.
- TAHARA, T. et al. A genetic variant of the CD14 C-159T in patients with functional dyspepsia (FD) in Japanese subjects. **Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition**, v.42, p.104-110, 2008.

WANG, M. et al. Relation between interleukin-1beta messenger RNA in gastric fundic mucosa and gastric juice pH in patients infected with *Helicobacter pylori*. **Journal of Gastroenterology**, v.11, p.10-17, 1999.

YANG, J. et. al. Interleukin-1B gene promoter variants are associated with an increased risk of gastric cancer in a Chinese population. **Cancer Letters**, v.215, p.191-198, 2004.