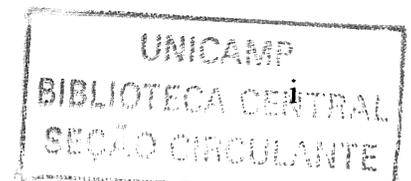


**Sonia Letícia Silva Lorena**

**Estudo da motilidade gastrointestinal e da função  
autonômica em pacientes com dispepsia funcional.  
Influência do gênero e de fatores psicológicos**

**Campinas  
2005**



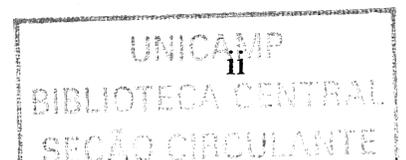
**Sonia Letícia Silva Lorena**  
**RA 750976**

**Estudo da motilidade gastrointestinal e da função  
autônômica em pacientes com dispepsia funcional.  
Influência do gênero e de fatores psicológicos**

**Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação da  
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade  
Estadual de Campinas para obtenção do título de  
doutor em Clínica Médica.**

**ORIENTADORA:**  
**PROF. DRA. MARIA APARECIDA MESQUITA**

**Campinas**  
**2005**



UNIDADE	BC
Nº CHAMADA	UNICAMP L886e
V	EX
TOMBO BC	64165
PROC.	16-P-00086-05
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	11,00
DATA	10/06/05
Nº CPD	Bib.18351622

## Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas

L886e Lorena, Sonia Letícia Silva  
 Estudo da motilidade gastrointestinal e da função autonômica em pacientes com dispepsia funcional. Influência do gênero e de fatores psicológicos / Sonia Letícia Silva Lorena. Campinas, SP : [s.n.], 2005.

Orientador : Maria Aparecida Mesquita  
 Tese ( Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Esvaziamento gástrico. 2. Trânsito gastrointestinal. 3. Ansiedade. 4. Dispepsia.  
 I. Mesquita, Maria Aparecida. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

(CT/fcm)

---

**Banca Examinadora da Defesa de Tese de Doutorado**

---

---

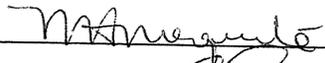
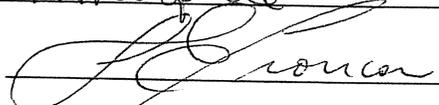
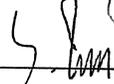
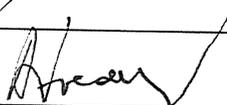
**Orientador(a): *Profa. Dra. Maria Aparecida Mesquita***

---

---

**Membros:**

---

1. Prof(a). Dr(a) Maria Aparecida Mesquita 
2. Prof(a). Dr(a). Luiz Ernesto de Almeida Troncon 
3. Prof(a). Dr(a). Schlioma Zaterka 
4. Prof(a). Dr(a). Antônio Frederico Novais de Magalhães 
5. Prof(a). Dr(a). José Murilo Robilotta Zeitune 

---

**Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica, área de concentração Clínica Médica, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.**

---

**Data: 25/02/2005**

---

A meus pais Nilza e Vicente,

Ao Paulo meu companheiro de todas as horas,

À Letícia e ao Paulo Henrique, meus grandes tesouros, com muito amor.

# **Agradecimientos**

---

# Agradecimentos

Primeiramente a Deus e a Nossa Senhora Aparecida.

À Profa. Dra. Maria Aparecida Mesquita pela orientação, amizade e confiança. Sua ajuda e incentivo foram imprescindíveis na realização e finalização deste estudo.

Ao Paulo meu marido, pelo carinho, paciência, apoio e ajuda na realização e editoração deste trabalho.

Aos pacientes do Ambulatório de Doenças Funcionais do HC/ UNICAMP que participaram deste estudo.

Aos docentes e médicos da Disciplina de Gastroenterologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas/ UNICAMP, Profs. Drs. Antonio Frederico N. Magalhães, Rogério A. Pereira, Elza Cotrim Soares, José Murilo R. Zeitune, Ademar Yamanaka e Drs. Ciro Garcia Montes, Jazon R. S. Almeida, Fábio Guerrazi e Tiago Sevá Pereira, pela colaboração e incentivo.

Aos residentes da Disciplina de Gastroenterologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas/ UNICAMP.

Às biólogas Helena M. I. Akasaka e Cinthia M. P. Villa e à auxiliar de enfermagem Célia M. Pereira, do Laboratório Especializado de Gastroenterologia do Gastrocentro/ UNICAMP, pela ajuda na realização dos exames de motilidade intestinal.

Às Dras Adriana Sevá Pereira e Rita de Cássia M. A. Silva pela ajuda no Laboratório Especializado de Gastroenterologia do Gastrocentro/ UNICAMP.

Aos Drs. Edwaldo Eduardo Camargo e ao serviço de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas/ Unicamp, pela ajuda e apoio na padronização e realização dos exames de esvaziamento gástrico por cintilografia.

Aos físicos Sérgio Q. Brunetto e Eduardo Tinois do Centro de Engenharia Biomédica da Unicamp, pela grande ajuda na interpretação dos exames de cintilografia.

Ao Dr. Márcio Jansen de O. Figueredo pela valiosa ajuda na interpretação dos dados nos exames de *holter*.

Ao Helimar da Costa Machado, da Comissão de Pesquisa e Estatística da FCM/UNICAMP por toda a análise estatística dos dados deste trabalho.

À minha grande amiga Dra. Rosângela de Almeida F. Wyszomirska, docente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Alagoas, pelo incentivo.

Ao físico da Universidade Estadual de Maringá, Prof. Dr. Mauro Luciano Baesso, pela grande colaboração.

A todos os funcionários do Gastrocentro / Unicamp.

Um agradecimento especial aos amigos Profs. Drs. Elza Cotrim Soares, José Murilo R. Zeitune e Rogério A. Pereira pelo grande apoio, confiança e incentivo.

À comissão de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas/ UNICAMP pelo apoio financeiro na compra dos materiais usados neste estudo.

Às pessoas que me auxiliaram durante a realização deste estudo, que involuntariamente possa ter esquecido de mencionar.

# Sumário

---

---

# Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>26</b>
<b>1.1 ALTERAÇÕES DA MOTILIDADE GÁSTRICA NA DF</b>	<b>27</b>
1.1.1 ASSOCIAÇÃO ENTRE AS ALTERAÇÕES DA MOTILIDADE GÁSTRICA E OS SINTOMAS DISPÉPTICOS	31
1.1.2 INFLUÊNCIA DO GÊNERO NAS ALTERAÇÕES DO ESVAZIAMENTO GÁSTRICO PRESENTES NOS PACIENTES COM DF	31
<b>1.2 ALTERAÇÕES DA MOTILIDADE INTESTINAL NOS PACIENTES COM DF</b>	<b>33</b>
<b>1.3 HIPERSENSIBILIDADE VISCERAL E DISPEPSIA FUNCIONAL</b>	<b>34</b>
<b>1.4 INFECÇÃO PELO <i>HELICOBACTER PYLORI</i> E DISPEPSIA FUNCIONAL</b>	<b>35</b>
<b>1.5 ALTERAÇÕES DA FUNÇÃO DO SISTEMA NERVOSO AUTONÔMICO EM PACIENTES COM DISPEPSIA FUNCIONAL</b>	<b>36</b>
<b>1.6 DISPEPSIA FUNCIONAL E FATORES PSICOSOCIAIS</b>	<b>38</b>
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>41</b>
<b>3. CASUÍSTICA E MÉTODOS</b>	<b>43</b>
3.1 PACIENTES	43
3.2 DIAGNÓSTICO DE DISPEPSIA FUNCIONAL	43
3.3 GRUPOS-CONTROLE	44
3.4 PROTOCOLO DO ESTUDO	44
3.5 ASPECTOS ÉTICOS	45
3.6 PESQUISA DA INFECÇÃO PELO <i>HELICOBACTER PYLORI</i>	45

<b>3.7</b>	<b>AVALIAÇÃO DO HUMOR</b>	<b>45</b>
<b>3.8</b>	<b>ESTUDO DO ESVAZIAMENTO GÁSTRICO POR CINTILOGRAFIA</b>	<b>46</b>
3.8.1	GRUPO- CONTROLE	46
3.8.2	DIETA-TESTE	46
3.8.3	ESTUDO DO ESVAZIAMENTO GÁSTRICO	46
3.8.4	DISTRIBUIÇÃO INTRAGÁSTRICA DA DIETA	47
<b>3.9</b>	<b>ESTUDO DO TEMPO DE TRÂNSITO OROCECAL PELO TESTE DO H<sub>2</sub> NO AR EXPIRADO APÓS A INGESTÃO DE LACTULOSE.</b>	<b>49</b>
3.9.1	GRUPO- CONTROLE	49
3.9.2	TESTE DO H <sub>2</sub> EXPIRADO	49
3.9.3	ANÁLISE DOS RESULTADOS	50
3.9.4	AVALIAÇÃO DA REPRODUTIBILIDADE DO TTOC	50
<b>3.10</b>	<b>AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMICO</b>	<b>50</b>
3.10.1	GRUPO- CONTROLE	51
3.10.2	TESTES DE REFLEXOS CARDIOVASCULARES	51
3.10.3	ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM 24 HORAS	53
3.10.3.1	Análise dos Resultados	56
<b>3.11</b>	<b>ANÁLISE ESTATÍSTICA</b>	<b>56</b>
<b>4.</b>	<b><u>RESULTADOS</u></b>	<b>58</b>
<b>4.1</b>	<b>QUADRO CLÍNICO DOS PACIENTES COM DF</b>	<b>58</b>
<b>4.2</b>	<b>PRESENÇA DA INFECÇÃO PELO <i>HELICOBACTER PYLORI</i></b>	<b>58</b>
<b>4.3</b>	<b>DISTÚRBIOS DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO NOS PACIENTES COM DF QUANDO AVALIADOS PELA ESCALA HAD</b>	<b>59</b>
<b>4.4</b>	<b>ESTUDO DO ESVAZIAMENTO GÁSTRICO</b>	<b>60</b>
4.4.1	ESVAZIAMENTO GÁSTRICO TOTAL	60
4.4.1.1	Grupo-controle	60
4.4.1.2	Pacientes com DF	60
4.4.1.3	Pacientes com dispepsia funcional: homens x mulheres	61
4.4.1.4	Pacientes com dispepsia funcional x grupo-controle do mesmo sexo	61
4.4.2	DISTRIBUIÇÃO INTRAGÁSTRICA DA DIETA	62
4.4.2.1	Estômago proximal	62
4.4.2.1.1	Grupo-controle	62

4.4.2.1.2	Pacientes com DF: homens x mulheres	62
4.4.2.1.3	Pacientes com DF x grupo controle do mesmo sexo	63
4.4.2.2	Estômago distal	63
4.4.2.2.1	Grupo-controle: homens x mulheres	63
4.4.2.2.2	Pacientes com DF: homens x mulheres	64
4.4.2.2.3	Pacientes com DF x grupo controle do mesmo sexo	64
4.4.2.2.4	Parâmetros do EG correlacionados com a retenção da dieta no compartimento gástrico distal	65
4.4.3	ASSOCIAÇÃO ENTRE PARÂMETROS DO ESVAZIAMENTO GÁSTRICO E ANSIEDADE	73
4.4.4	AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE A INFECÇÃO PELO <i>HELICOBACTER PYLORI</i> E OS PARÂMETROS DO ESVAZIAMENTO GÁSTRICO	73
<b>4.5</b>	<b>ESTUDO DO TEMPO DE TRÂNSITO OROCECAL (TTOC)</b>	<b>73</b>
4.5.1	GRUPO-CONTROLE	74
4.5.2	PACIENTES COM DF	74
4.5.3	TTOC E ANSIEDADE	74
4.5.4	TTOC E INFECÇÃO PELO <i>HELICOBACTER PYLORI</i>	75
4.5.5	AVALIAÇÃO DA CORRELAÇÃO ENTRE TTOC E ESVAZIAMENTO GÁSTRICO	75
<b>4.6</b>	<b>ESTUDO DA FUNÇÃO AUTONÔMICA</b>	<b>79</b>
4.6.1	ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA (HRV)	79
4.6.1.1	Domínio da Frequência	79
4.6.1.2	Domínio do Tempo	79
4.6.1.3	Análise da atividade autonômica diurna e noturna	81
4.6.2	TESTES DE REFLEXOS CARDIOVASCULARES	83
4.6.3	AVALIAÇÃO DA CORRELAÇÃO ENTRE A ATIVIDADE AUTONÔMICA, ESVAZIAMENTO GÁSTRICO E TTOC	83
4.6.4	AVALIAÇÃO DA CORRELAÇÃO ENTRE A ATIVIDADE AUTONÔMICA E ANSIEDADE	83
<b>5.</b>	<b><u>DISCUSSÃO</u></b>	<b>85</b>
<b>5.1</b>	<b>ESTUDO DO ESVAZIAMENTO GÁSTRICO E DA DISTRIBUIÇÃO INTRAGÁSTRICA POR CINTILOGRAFIA</b>	<b>85</b>
<b>5.2</b>	<b>ESTUDO DO TEMPO DE TRÂNSITO OROCECAL</b>	<b>90</b>
<b>5.3</b>	<b>FUNÇÃO AUTONÔMICA NOS PACIENTES COM DF</b>	<b>91</b>

<b>5.4</b>	<b>DISTÚRBIOS DO HUMOR, ANORMALIDADES DA MOTILIDADE GASTROINTESTINAL E DISFUNÇÃO AUTONÔMICA</b>	<b>93</b>
<b>5.5</b>	<b><i>HELICOBACTER PYLORI</i> E ALTERAÇÕES DA MOTILIDADE GASTROINTESTINAL</b>	<b>95</b>
<b>6.</b>	<b><u>CONCLUSÕES</u></b>	<b><u>98</u></b>
<b>7.</b>	<b><u>SUMMARY</u></b>	<b><u>101</u></b>
<b>8.</b>	<b><u>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u></b>	<b><u>104</u></b>
<b>9.</b>	<b><u>ANEXOS</u></b>	<b><u>122</u></b>

# **Lista de Abreviaturas**

---

---

## Lista de Abreviaturas

ASC	Área sob a curva
ASC <sub>40</sub>	Área sob a curva distal nos primeiros 40 minutos após a ingestão da dieta
IC	Intervalo de Confiança
CO <sub>2</sub>	Gás Carbônico
DF	Dispepsia Funcional
DP	Desvio Padrão
ECG	Eletrocardiograma
EG	Esvaziamento gástrico
FC	Frequência Cardíaca
Hp	<i>Helicobacter pylori</i>
H <sub>2</sub>	Hidrogênio
HAD	Escala hospitalar de ansiedade e depressão
HF	Banda de alta frequência (High Frequency)
HRV	Variabilidade da frequência cardíaca de 24 horas
LF	Banda de baixa frequência (Low Frequency)
mmHg	Milímetros de mercúrio
NN	Intervalo entre os complexos QRS adjacentes
P <sub>0</sub>	Porcentagem da contagem total no estômago proximal imediatamente após ingestão da dieta
P <sub>10</sub>	Porcentagem da contagem total no estômago proximal após 10 minutos da ingestão da dieta
PA	Pressão arterial

# **Lista de Tabelas**

---

---

# Lista de Tabelas

TABELA 1. PARÂMETROS DE NORMALIDADE DOS TESTES DOS REFLEXOS CARDIOVASCULARES, SEGUNDO EWING E CLARKE. ....	53
TABELA 2. QUADRO CLÍNICO DOS 23 PACIENTES COM DISPEPSIA FUNCIONAL E FREQUÊNCIA DA INFECÇÃO PELO <i>HELICOBACTER PYLORI</i> .....	59
TABELA 3. PONTUAÇÃO MÉDIA (E INTERVALO DE VARIAÇÃO) OBTIDA PELOS PACIENTES COM DF QUANDO APLICADA A ESCALA HAD, DIVIDIDA EM SUBESCALAS PARA ANSIEDADE (HAD-A) E PARA DEPRESSÃO (HAD-D).....	60
TABELA 4. PARÂMETROS DO ESVAZIAMENTO GÁSTRICO E DA DISTRIBUIÇÃO INTRAGÁSTRICA DA DIETA NOS PACIENTES COM DISPEPSIA FUNCIONAL EM COMPARAÇÃO COM OS CONTROLES DO MESMO SEXO .....	66
TABELA 5. VALORES DE TTOC PARA O GRUPO-CONTROLE E PARA OS PACIENTES COM DF DE ACORDO COM SEXO, INFECÇÃO POR <i>HELICOBACTER PYLORI</i> E PRESENÇA DE ANSIEDADE.....	77
TABELA 6. VALORES DOS PARÂMETROS DA ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA (MEDIANAS) NOS DOMÍNIOS DO TEMPO E DA FREQUÊNCIA NOS PACIENTES COM DF E CONTROLES. ....	80
TABELA 7. VALORES DIURNOS E NOTURNOS DOS PARÂMETROS DA ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA NO DOMÍNIO DA FREQUÊNCIA NOS PACIENTES COM DF E NOS CONTROLES.....	82

# **Lista de Figuras**

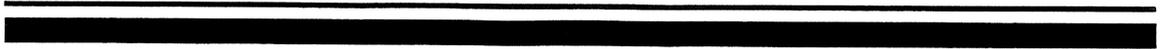
---

---

# Lista de Figuras

FIGURA 1. ESTÔMAGO DIVIDIDO EM REGIÃO PROXIMAL E DISTAL.....	48
FIGURA 2. RETENÇÃO DA DIETA SÓLIDA NO ESTÔMAGO, NOS PACIENTES COM DISPEPSIA FUNCIONAL, COMPARADOS COM SEUS RESPECTIVOS CONTROLES DO MESMO SEXO. ....	67
FIGURA 3. VALORES INDIVIDUAIS DE $T_{1/2}$ (MIN) ENCONTRADOS PARA OS PACIENTES E CONTROLES, DE ACORDO COM O SEXO.....	68
FIGURA 4. RETENÇÃO DA DIETA SÓLIDA NO ESTÔMAGO PROXIMAL EM HOMENS E MULHERES COM DISPEPSIA FUNCIONAL, COMPARADOS COM SEUS RESPECTIVOS CONTROLES DO MESMO SEXO. ....	69
FIGURA 5. VALORES INDIVIDUAIS DA ATIVIDADE PROXIMAL INICIAL ( $P_0$ , EM %) EM PACIENTES E CONTROLES, DIVIDIDOS POR SEXO.....	70
FIGURA 6. RETENÇÃO DA DIETA SÓLIDA NO COMPARTIMENTO DISTAL DO ESTÔMAGO EM HOMENS E MULHERES COM DISPEPSIA FUNCIONAL, COMPARADOS COM SEUS RESPECTIVOS CONTROLES DO MESMO SEXO.....	71
FIGURA 7. VALORES INDIVIDUAIS DE $ASC_{40}$ , REPRESENTANDO A RETENÇÃO GÁSTRICA DISTAL NOS PRIMEIROS 40 MINUTOS DO EXAME, EM PACIENTES E CONTROLES DIVIDIDOS POR SEXO. ....	72
FIGURA 8. ESTUDO DO TTOC DE UM VOLUNTÁRIO.....	76
FIGURA 9. VALORES DE TTOC (EM MINUTOS) EM PACIENTES COM DF E NO GRUPO-CONTROLE.....	78

# Resumo



## Resumo

Os objetivos deste estudo foram investigar, em um grupo de pacientes com dispepsia funcional do tipo dismotilidade, o esvaziamento e a distribuição intragástrica de uma dieta sólida, o trânsito intestinal pela determinação do tempo de trânsito orocecal, e a função autonômica simpática e parassimpática, avaliando ainda a influência do gênero nestes parâmetros. Além disso, foi investigada uma possível correlação entre as anormalidades motoras encontradas nestes pacientes com a presença de alterações da função do sistema nervoso autonômico, com os distúrbios do humor, e com a infecção pela bactéria *Helicobacter pylori*.

Foram estudados vinte e três pacientes com dispepsia funcional (17 do sexo feminino) que tinham como sintoma predominante a plenitude gástrica pós-prandial. O estudo do esvaziamento gástrico e da distribuição intragástrica da dieta sólida padronizada foi realizado pela cintilografia gástrica, e o estudo do tempo de trânsito orocecal foi realizado pelo teste do H<sub>2</sub> no ar expirado, após ingestão de lactulose. A função autonômica foi avaliada através de testes de reflexos cardiovasculares padronizados e da análise da variabilidade da frequência cardíaca em 24 horas. A pesquisa da infecção da mucosa gástrica pelo *Helicobacter pylori* foi realizada através do exame histológico, do teste da urease e do teste respiratório com uréia marcada com <sup>14</sup>C. Para a avaliação do humor foi aplicada a Escala Hospital de Ansiedade e Depressão (HAD).

Como resultados encontramos que sete pacientes (32%) apresentaram esvaziamento gástrico prolongado da dieta, considerando-se os valores de normalidade de T<sub>1/2</sub> para cada sexo. Foi também observado que a maior parte dos dispépticos apresentavam anormalidades na distribuição intragástrica da dieta, com menor retenção inicial no estômago proximal e maior

retenção no compartimento gástrico distal. Não houve diferença significativa entre os valores do tempo de trânsito orocecal encontrados neste grupo de pacientes em comparação com os observados no grupo-controle ( $p=0,85$ ). A avaliação autonômica demonstrou função parassimpática diminuída em 30,4% dos pacientes.

O esvaziamento gástrico lento foi correlacionado com o sexo feminino ( $p = 0,03$ ), enquanto que as anormalidades da distribuição intragástrica da dieta foram encontradas tanto em homens quanto em mulheres dispépticas. Não foi evidenciada a influência do gênero no tempo de trânsito orocecal ou na função autonômica.

A avaliação pela escala HAD mostrou a presença de ansiedade em 17 pacientes (73%), sendo que este distúrbio foi associado com a retenção anormal da dieta no compartimento gástrico distal desses pacientes ( $p=0,04$ ).

Em conclusão, nossos resultados demonstraram que mesmo quando se avalia um grupo selecionado de pacientes com dispepsia funcional caracterizados pelo sintoma predominante de plenitude gástrica pós-prandial, apenas uma parcela apresenta esvaziamento gástrico prolongado, o que indica que outros fatores, como por exemplo as anormalidades da distribuição intragástrica da dieta, também tenham igual ou até mesmo maior relevância para a produção dos sintomas de dismotilidade gástrica. O esvaziamento gástrico lento na dispepsia funcional está associado ao sexo feminino, enquanto que as anormalidades da distribuição intragástrica da dieta ocorrem nos dois sexos. A ansiedade é um achado freqüente nos pacientes dispépticos, e parece estar associada à maior retenção da dieta na porção distal do estômago. Apesar de nossos achados de atividade vagal diminuída em uma parte dos pacientes estudados, a análise de nossos dados não permitiu confirmar estatisticamente a hipótese de que a disfunção autonômica seja o fator

mediador entre os distúrbios do humor e as alterações da motilidade gástrica presentes nestes pacientes.

# 1. Introdução

---

# 1. INTRODUÇÃO

A dispepsia é definida, de acordo com o consenso de Roma II (TALLEY et al., 1999a), como dor ou desconforto localizados no epigástrico. A sensação de desconforto inclui um conjunto de sintomas, como plenitude epigástrica, saciedade precoce, distensão epigástrica e náuseas. As queixas dispépticas podem ser intermitentes ou contínuas, podendo ou não estar relacionadas com as refeições.

A dispepsia pode ter causas orgânicas, como a úlcera péptica e a neoplasia gástrica. Quando não se encontram causas estruturais ou bioquímicas que expliquem os sintomas dispépticos, a dispepsia é classificada como dispepsia funcional (DF).

Ainda de acordo com os critérios de Roma II, a dispepsia funcional é definida pela presença dos sintomas de dor ou desconforto no epigástrico, durante pelo menos doze semanas não necessariamente consecutivas em um período de um ano, na ausência de doença orgânica que explique o quadro clínico. É importante que seja excluída a Síndrome do Intestino Irritável como a causa da dor ou desconforto na região epigástrica.

Apesar de investigadores (TALLEY et al., 1993) terem questionado a relevância clínica de dividir-se a DF em subgrupos de acordo com a apresentação clínica predominante, o consenso de Roma II manteve a classificação nos seguintes subgrupos:

1. Dispepsia tipo-úlcera: quando o sintoma predominante é a dor epigástrica;
2. Dispepsia do tipo dismotilidade: quando as queixas predominantes são plenitude pós-prandial, saciedade precoce, distensão epigástrica ou náuseas;

3. Inespecífica: quando o quadro clínico não preenche os critérios para os subgrupos acima.

A exata prevalência da dispepsia funcional é difícil de ser estimada, uma vez que os dados variam de acordo com a população estudada, com a idade, com o tipo de investigação e com o tempo de seguimento. Vários trabalhos demonstraram que a DF representa de 20% a 25% de todas as consultas com gastroenterologistas (COLIN-JONES et al., 1988).

A fisiopatologia da DF ainda não foi completamente estabelecida, mas é provavelmente multifatorial (MALAGELADA,1996; KELLOW et al., 1999; TACK et al., 2004). A DF pode ser considerada, do ponto de vista atual, como um distúrbio biopsicossocial. Desta forma, os sintomas podem ser o resultado de alterações e falhas de integração ao longo do eixo cérebro-intestino. A maior parte dos autores aceita que os seguintes fatores devem contribuir para a fisiopatologia da DF: alterações da motilidade gastrointestinal, hipersensibilidade visceral e distúrbios psicossociais. Apesar da investigação extensa, existem controvérsias quanto ao papel exercido pelo *Helicobacter pylori* na etiologia deste distúrbio.

É importante ressaltar que nenhuma das anormalidades citadas está presente em todos os pacientes com DF e, mesmo quando presentes, a sua participação na produção dos sintomas dispépticos é discutível.

### **1.1 Alterações da motilidade gástrica na DF**

A motilidade gástrica na dispepsia funcional tem sido investigada através de uma variedade de técnicas. Esta diversidade de técnicas reflete, na verdade, as dificuldades para o

desenvolvimento de um único método que seja capaz de medir e visualizar todas as etapas do esvaziamento gástrico.

Na avaliação da função motora gástrica, o estudo isolado do esvaziamento gástrico não é suficiente, uma vez que este órgão, do ponto de vista funcional, divide-se em dois compartimentos: o estômago proximal, que compreende o fundo e o terço superior do corpo gástrico, e o estômago distal, representado pelo antro e os dois terços restantes do corpo gástrico (BARKER et al., 1979; READ et al., 1989; WINGATE et al., 1994; KELLY, 1980; HOROWITZ et al., 1994). O estômago proximal é capaz de acomodar grande quantidade de alimento pelo alongamento de suas fibras musculares, muito distensíveis nesta região, o que caracteriza o relaxamento adaptativo da parede gástrica. Esta propriedade de acomodação permite a retenção do alimento no fundo gástrico até sua distribuição para o antro. A porção proximal do estômago, além da função de armazenamento, colabora ainda no processo de esvaziamento. O relaxamento gástrico depende do conteúdo de nutrientes da dieta e é modulado através de mecanismo vagal não adrenérgico e não colinérgico, envolvendo a liberação do peptídeo vasoativo intestinal (VIP) e do óxido nítrico (AZPIROZ, 1994; DOCKAY, 1994). O padrão pós-prandial da motilidade da região distal do estômago, por sua vez, caracteriza-se pela presença de contrações rítmicas que seguem a periodicidade do marcapasso gástrico. São cerca de três contrações por minuto, que se iniciam na porção média do corpo e à medida que progridem até o antro tornam-se fortes, de caráter constritivo, empurrando o conteúdo antral através do esfíncter pilórico. No caso do componente sólido da dieta, estas contrações são responsáveis pelo processo de trituração, que reduz o tamanho das partículas sólidas (menor que 1mm de diâmetro) para que estas possam passar pelo piloro.

Nos estudos em pacientes com dispepsia funcional, os principais métodos utilizados para avaliar o esvaziamento gástrico (EG) são a cintilografia, o ultra-som e testes respiratórios. A cintilografia, introduzida por GRIFFITH (1966), é o método mais empregado para o estudo do esvaziamento gástrico, sendo considerada como padrão-ouro para este estudo (FORD et al., 1992; TOTHILL et al., 1978; URBAIN et al., 1995b).

A utilização de dietas-teste adequadas, o aperfeiçoamento das técnicas de aquisição de imagens e a disponibilidade de substâncias rádio-farmacêuticas não absorvíveis no trato gastrointestinal tornaram possível uma ampla difusão deste método (MEYER et al., 1976; HEADING et al., 1976). O exame consiste na ingestão de uma dieta padronizada, líquida ou sólida, na qual é agregada uma determinada quantidade de marcador radioativo. A seguir são obtidas imagens gástricas estáticas anteriores e posteriores, a intervalos de tempo pré-definidos. Desta forma é possível medir-se a quantidade de alimento que sai do estômago em um dado período como também calcular o tempo que o estômago leva para esvaziar 50% da refeição ingerida, chamado de  $T_{1/2}$  na prática clínica.

Um avanço recente no estudo do esvaziamento gástrico por cintilografia foi a possibilidade de também analisar, separadamente, a distribuição da dieta nos compartimentos proximal e distal do estômago, abrindo novas perspectivas para o melhor conhecimento tanto da fisiologia, quanto da fisiopatologia dos distúrbios da motilidade gástrica (URBAIN et al., 1990, 1993, 1995b).

Os vários estudos que investigaram o esvaziamento gástrico na DF demonstram a presença de esvaziamento gástrico lento em 25 a 50% dos pacientes com este distúrbio (TACK et al., 2004; MAES et al., 1997; QUIGLEY, 2004). Em uma meta-análise de 17 estudos de

esvaziamento gástrico por cintilografia envolvendo 868 pacientes com DF e 397 controles, QUARTERO e colaboradores (1998) descreveram a presença de esvaziamento gástrico lento de sólidos em aproximadamente 40% dos pacientes. STANGHELLINI e colaboradores em 1996 estudaram o esvaziamento gástrico por cintilografia em 343 pacientes com DF, encontrando tempo de esvaziamento gástrico prolongado em 33,5% dos pacientes.

Nos últimos anos as alterações motoras dos compartimentos gástricos vêm ganhando importância na fisiopatologia da dispepsia funcional. TRONCON (1994) demonstrou que estes pacientes apresentam anormalidades da distribuição intragástrica do bolo alimentar, com menor retenção no compartimento gástrico proximal e maior retenção no compartimento distal. Estes achados foram confirmados por outros estudos, tanto por cintilografia (URBAIN et al., 1995a), quanto por avaliação com ultra-som (BORTOLOTTI et al., 1995; HAUSKEN et al., 1992), estes últimos demonstrando a distensão do antro gástrico nestes pacientes. Estes achados sugerem a presença de anormalidades na acomodação pós-prandial do estômago proximal. De fato, os estudos que investigaram a acomodação gástrica na DF usando o barostato gástrico (TACK et al., 1998; THUMSHIRN et al., 1999) confirmaram a presença de acomodação gástrica alterada em cerca de 40% dos pacientes.

Além das anormalidades descritas, estudos manométricos demonstraram a presença de hipomotilidade do antro gástrico em até 60% dos pacientes com DF (MALAGELADA, 1996; STANGHELLINI et al., 1992). Também existem evidências da presença de arritmias nos pacientes com queixas de náuseas, quando investigados pela eletrogastrografia (GELDOF et al., 1986; REZENDE-FILHO, 1995).

### **1.1.1 Associação entre as alterações da motilidade gástrica e os sintomas dispépticos**

A real importância do esvaziamento gástrico prolongado na gênese dos sintomas dispépticos ainda está por ser definida. Vários autores demonstraram que as alterações do esvaziamento gástrico são encontradas em apenas uma parte dos pacientes com dispepsia funcional (MALAGELADA, 1991; TALLEY et al., 1989, 2001). Além disso, a normalização do esvaziamento gástrico pode não levar a uma melhora significativa dos sintomas dispépticos (CORINALDESI et al., 1987)

STANGHELLINI e colaboradores (1996) no estudo já citado anteriormente encontraram uma associação significativa entre esvaziamento gástrico lento e os sintomas de plenitude pós-prandial e vômitos com intensidade grave (influenciando as atividades habituais). Em contraste, TALLEY (2001) estudando 551 pacientes, concluiu que nem a presença dos sintomas nem sua gravidade permitem prever a presença de esvaziamento gástrico prolongado nestes pacientes.

### **1.1.2 Influência do gênero nas alterações do esvaziamento gástrico presentes nos pacientes com DF**

O esvaziamento gástrico prolongado na dispepsia funcional foi associado ao sexo feminino em alguns estudos (STANGHELLINI et al., 1996; TALLEY et al., 2001). MAES e colaboradores (1997) ao contrário, estudando 344 pacientes com dispepsia funcional, não observaram correlação entre o gênero dos pacientes e as alterações do esvaziamento gástrico.

Embora as técnicas de estudo do esvaziamento gástrico já estejam bastante difundidas, observa-se na literatura que ainda existem controvérsias quanto aos parâmetros de normalidade dos estudos, especialmente no que se refere às possíveis diferenças entre os sexos masculino e feminino. Enquanto alguns autores não observaram influência do gênero no esvaziamento

gástrico (HOROWITZ et al., 1984, 1985; MACCALUM et al., 1985; SHAY et al., 1987; MADSEN, 1992), estudos posteriores demonstram que o sexo feminino apresenta esvaziamento gástrico mais lento que o masculino (GRYBACK et al., 1986; GILL et al., 1987; HUTSON et al., 1989; KNIGHT et al., 1997; BENNINK et al., 1998). Estas últimas observações foram confirmadas em um estudo recente de nosso grupo (LORENA et al., 2000), em que observamos que mulheres assintomáticas não menopausadas apresentam esvaziamento gástrico de sólidos mais lento que homens de faixa etária semelhante.

É relativamente comum que os valores de normalidade dos testes de esvaziamento gástrico sejam obtidos pelo estudo de grupos-controle constituídos predominantemente por voluntários do sexo masculino, ou por proporções variadas de homens e mulheres, o que poderia influenciar a interpretação dos exames realizados por pacientes com gastroparesias ou com dispepsia funcional, que em grande parte são do sexo feminino. Valores de normalidade derivados de grupos-controle mistos ou predominantemente masculinos podem levar a diagnósticos errôneos de gastroparesias, quando as anormalidades são simplesmente variações normais relacionadas ao gênero. Baseados nestas evidências, tem sido sugerido que os valores de normalidade dos estudos de esvaziamento gástrico sejam diferenciados para cada sexo.

No caso da dispepsia funcional, faltam dados na literatura comparando os dados do EG dos pacientes dispépticos com os encontrados em grupos-controle do mesmo sexo, o que permitiria comprovar que a associação descrita, entre sexo feminino e esvaziamento gástrico lento na DF, não representa uma variação da normalidade, já que mulheres assintomáticas também apresentam esvaziamento gástrico mais lento que os homens. Ainda com relação à influência do gênero na dismotilidade gástrica, não existem estudos investigando uma possível

relação entre o gênero dos pacientes e as anormalidades da distribuição intragástrica da dieta, como foi descrito para o esvaziamento gástrico.

## **1.2 Alterações da Motilidade Intestinal nos Pacientes com DF**

A prevalência de alterações da motilidade intestinal na DF é ainda um tema controverso na literatura. MALAGELADA (1996) considera que a frequência de alterações motoras intestinais na maior parte dos pacientes que freqüentam os ambulatórios é baixa, e que as anormalidades motoras estariam presentes apenas naqueles quadros mais graves e incapacitantes. Outros autores, entretanto, descreveram alterações de motilidade intestinal em uma parcela dos pacientes com DF (WILMER et al., 1998).

O principal método de avaliação da motilidade do intestino delgado é a manometria. As alterações mais freqüentes encontradas no exame manométrico dos pacientes com DF foram: ausência de propagação ou propagação retrógrada da fase III do Complexo Motor Migratório; ausência de atividade do Complexo Motor Migratório; períodos curtos de contrações de grande amplitude e frequência. No período pós-prandial, foram descritas tanto hipo como hiperomotilidade jejunal (BASSOTTI et al., 1990; JEBBINK et al., 1996).

O tempo de trânsito intestinal é um outro parâmetro importante para a avaliação da função motora intestinal. O estudo do tempo de trânsito orocecal (TTOC) através do teste do hidrogênio no ar expirado (PERMAN et al., 1984; BRUMMER et al., 1985; LADAS et al., 1989; READ, 1991) é uma medida indireta do trânsito intestinal que tem sido bastante utilizada. A descoberta de que o gás H<sub>2</sub> poderia ser gerado de carboidratos não absorvidos no cólon e o desenvolvimento de equipamentos para a medida do H<sub>2</sub> expirado permitiram a realização de medidas simples e confiáveis do tempo de trânsito do intestino delgado sem exposição à

radiação. Quando carboidratos não absorvidos entram no cólon são rapidamente fermentados para ácidos graxos voláteis pelas bactérias anaeróbias do cólon, liberando CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub> e, em algumas pessoas, metano. O H<sub>2</sub> é difundido no sangue e exalado na respiração. Portanto, depois da ingestão de uma refeição ou bebida contendo lactulose ou outros carboidratos não absorvíveis, um aumento mantido na concentração de H<sub>2</sub> no ar expirado sinaliza a chegada da comida ou bebida ao ceco, dando a medida do tempo de trânsito orocecal.

Existem poucos estudos investigando o TTOC nos pacientes com DF, e os resultados são também contraditórios: este parâmetro foi descrito como normal (WEGENER et al., 1989) ou prolongado (WALDRON et al., 1991); dependente (MINOCHA et al., 1994) ou independente (PIERAMICÒ et al., 1991) da infecção por *Helicobacter pylori*.

Um outro fator a ser considerado é que, de forma similar ao observado com relação a dismotilidade gástrica, a presença de alterações motoras intestinais não é garantia de que as mesmas participem na gênese dos sintomas dispépticos.

### **1.3 Hipersensibilidade visceral e Dispepsia Funcional**

A importância da hipersensibilidade visceral na fisiopatologia da dispepsia funcional vem sendo cada vez mais reconhecida. Vários estudos sugerem que pacientes com doenças funcionais do trato gastrointestinal, incluindo a DF, percebem de forma anormal os estímulos viscerais que normalmente não são percebidos conscientemente (MEARIN et al., 1991; TACK et al., 2001). Em estudos de percepção das sensações gástricas (BRADETTE et al., 1991; MERTZ et al., 1998; SARNELLI et al., 2004; TACK et al., 2004), durante distensões graduais de balões intragástricos, observou-se que 30 a 50% dos pacientes com dispepsia funcional apresentam um limiar mais baixo para a percepção das sensações de dor e desconforto, além de tolerarem

menores volumes de distensão. Ainda não foi esclarecido completamente o nível (ou níveis) em que estas alterações da percepção visceral ocorrem, uma vez que as sensações viscerais são moduladas em vários níveis do eixo cérebro-intestino. A hipersensibilidade visceral observada nos pacientes dispépticos estaria relacionada, portanto, com alterações do sistema nervoso aferente, que faz a conexão entre o tubo digestivo alto e o cérebro, e/ou com alterações do próprio processamento central dos impulsos periféricos (VANDENBERGHE et al., 2002).

#### **1.4 Infecção pelo *Helicobacter pylori* e Dispepsia Funcional**

A associação causal entre o *Helicobacter pylori* e a dispepsia funcional é um tema bastante investigado, mas ainda controverso na literatura (BLUM et al, 1998 e 2000; McCOLL et al, 1998 e 2000; TALLEY et al, 1998; BAZZOLI, 2002). Em uma revisão recente (DANESH et al., 2000) não foram encontradas evidências epidemiológicas de uma relação entre *Helicobacter pylori* e DF, embora os autores considerem que muitos estudos apresentam deficiências nos métodos utilizados, não podendo, portanto, ser descartada uma modesta associação entre esta infecção e a DF.

A relação entre a infecção pelo *Helicobacter pylori* e as alterações da motilidade gástrica em pacientes com DF tem sido investigada por vários autores. Embora tenha sido sugerido que os pacientes com esta infecção apresentam esvaziamento gástrico mais lento que aqueles não infectados (WEGENER et al., 1988), a maioria dos estudos mais recentes não observaram esta associação (BARNETT et al., 1989; TUCCI et al., 1992; MINOCHA et al., 1994; PERRI et al., 1998; THUMSHIRN et al., 1999).

## **1.5 Alterações da função do Sistema Nervoso Autônomo em pacientes com Dispepsia Funcional**

A motilidade gastrointestinal é controlada pelo sistema nervoso entérico, que é modulado por mecanismos humorais e por impulsos do SNC, transmitidos pelo sistema nervoso simpático e parassimpático (THOMPSON, 1994). Portanto uma disfunção do sistema nervoso autônomo pode levar ao desenvolvimento de anormalidades motoras do trato gastrointestinal (O'BRIEN et al., 1987, 1989). A inervação vagal tem grande importância no controle da motilidade gástrica, sendo responsável pelo relaxamento do estômago proximal e pela mudança do padrão de atividade motora do jejum para pós-prandial (THOMPSON, 1991).

### ***Métodos de avaliação da função autonômica***

A avaliação dos reflexos cardiovasculares (EWING et al., 1982) foi o método mais empregado nos primeiros estudos que investigaram a função autonômica em várias condições clínicas, inclusive desordens gastrointestinais (CAMILLETTI et al., 1990; CUNNINGHAM et al., 1991; BHARUCHA et al., 1993; HAUSKEN et al., 1993; RUTTER et al., 1998). Observações prévias em pacientes diabéticos (BUYSSCHAERT et al., 1985) demonstraram uma forte associação entre neuropatia autonômica cardíaca e neuropatia gástrica vagal, dando suporte ao conceito de que respostas autonômicas cardiovasculares também refletem a função do vago abdominal. Apesar de largamente aplicados, estes testes apresentam alguns inconvenientes, tais como a necessidade da cooperação ativa dos pacientes, e o fato de fornecerem apenas informações sobre o curto período de tempo durante o qual a frequência cardíaca é medida (CUNNINGHAM et al., 1991; BHARUCHA et al., 1993).

Nos últimos anos tem crescido o uso da técnica da análise da variabilidade da frequência cardíaca em 24 horas (HRV) na investigação das atividades simpática e parassimpática em diferentes populações (TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY, 1996; PETRETTA et al., 1997; HATHAWAY et al., 1998; RUTTER et al., 1998; TAMURA et al., 1998). Esta técnica, além de não ser invasiva, parece ser mais sensível do que os testes cardiovasculares convencionais (EWING et al., 1991; DILLON et al., 1994), com a vantagem de exigir uma colaboração mínima do paciente. Além disso, a análise dos registros contínuos de 24 horas permite observar separadamente as variações da frequência cardíaca ocorridas durante o dia e a noite.

No caso particular dos distúrbios do aparelho digestivo, este método foi aplicado em pacientes com síndrome do intestino irritável (HEITKEMPER et al., 1998) demonstrando que mulheres com este distúrbio apresentam tônus vagal diminuído. Não existem ainda estudos utilizando a análise da variabilidade da frequência cardíaca em 24 horas na investigação da função autonômica em pacientes com DF.

#### *Disfunção autonômica na DF*

TRONCON e colaboradores (1995), considerando as similaridades de sintomas entre pacientes com DF do tipo dismotilidade e pacientes com vagotomia troncular, sugeriram que uma alteração vagal poderia explicar a alteração de acomodação gástrica e os sintomas de dismotilidade observados em pacientes com DF.

A função autonômica na DF foi investigada de forma sistemática em poucos trabalhos. Em dois estudos (GREYDANUS et al., 1991; HOLTSMANN et al., 1998) com casuísticas

pequenas, a atividade autonômica foi avaliada através da resposta do polipeptídeo pancreático (PP), tendo sido demonstrada diminuição da função eferente vagal em alguns dos pacientes dispépticos estudados. Disfunção vagal também foi descrita em uma porcentagem de pacientes com DF investigados através de testes de reflexos cardiovasculares (CAMILLERI et al., 1990; BHARUCHA et al., 1993; HAUSKEN et al., 1993).

## **1.6 Dispepsia Funcional e Fatores Psicossociais**

Estudos prévios demonstraram que os pacientes com DF apresentam mais distúrbios psicológicos do que a população saudável em geral. MAGNI e colaboradores (1987) observaram que 87% dos pacientes com DF tinham um diagnóstico psiquiátrico, principalmente distúrbios de ansiedade. As avaliações com testes psicométricos demonstraram que os pacientes com DF são mais neuróticos, hipocondríacos, ansiosos e deprimidos, quando comparados a controles assintomáticos (WHITEHEAD, 1996). CHENG (2000), mostrou que pacientes com DF que procuraram ajuda médica têm níveis de ansiedade e depressão mais elevados, associados com alterações do mecanismos de percepção e adaptação a situações de stress.

A influência destes fatores na fisiopatologia da DF, entretanto, ainda não foi esclarecida. Existem dúvidas se os fatores psicossociais participariam na gênese das anormalidades motoras presentes nestes pacientes, ou se atuariam na percepção das sensações viscerais, fazendo com que os mesmos percebessem como dor ou desconforto sensações que normalmente são ignoradas por pessoas sem distúrbios psicológicos (WHITEHEAD, 1996; JONES et al., 2004). Em um estudo recente, a hipersensibilidade à distensão gástrica foi associada com uma alta prevalência de distúrbios psicossociais, como somatizações, tendências neuróticas e abuso na infância (FISCHLER et al., 2003).

A influência do SNC na regulação da motilidade gastrointestinal já foi claramente demonstrada em estudos em laboratórios que evidenciaram os efeitos do stress na atividade motora gastrointestinal (THOMPSON et al., 1982; THOMPSON et al., 1983; CAMILLERI et al., 1986), principalmente inibindo o esvaziamento gástrico e a motilidade antral, além de alterar o padrão intestinal de resposta motora pós-prandial. Assim, parece ser provável que fatores psicológicos como a ansiedade e a depressão afetem a motilidade gastrointestinal. Esta hipótese foi avaliada por GORARD e colaboradores (1996) em um estudo com pacientes psiquiátricos, em que foi demonstrado que a ansiedade estava associada à aceleração do trânsito intestinal. No caso particular da DF, embora os distúrbios psicológicos sejam frequentes, existem poucas evidências de que estes possam estar relacionados com as alterações da motilidade gástrica encontradas nestes pacientes (HAUG et al, 1994). Além disso, não existem ainda estudos investigando a influência dos distúrbios psicológicos sobre o trânsito intestinal dos pacientes com DF.

Uma outra área ainda pouco explorada na DF refere-se à influência dos distúrbios do humor na atividade vagal. Sabe-se que a inervação vagal, que é parcialmente responsável pela motilidade gastrointestinal, sofre a modulação do SNC. Seria de se esperar, portanto, que os distúrbios de humor presentes em grande parte dos pacientes com DF afetassem de alguma maneira a função eferente vagal nestes pacientes.

Como pode ser observado, muito ainda há que ser investigado com relação à motilidade gastrointestinal na dispepsia funcional, tanto no que se refere às alterações dos fatores relacionados à modulação da atividade motora descritos acima, como também com relação às próprias anormalidades motoras encontradas nestes pacientes.

## **2. Objetivos**

---

## 2. OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo foram:

- 1) Estudar, em um grupo selecionado de pacientes com dispepsia funcional:
  - O esvaziamento e a distribuição intragástrica de uma dieta sólida;
  - O trânsito intestinal, pela determinação do tempo de trânsito orocecal;
  - A função autonômica, introduzindo a técnica da “Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca em 24 horas”;
- 2) Avaliar a influência do gênero nos parâmetros relacionados acima;
- 3) Correlacionar as anormalidades motoras encontradas nestes pacientes com a presença de alterações da função do sistema nervoso autonômico, distúrbios do humor e infecção pela bactéria *Helicobacter pylori*.

# **3. Casuística e Métodos**

---

### **3. CASUÍSTICA E MÉTODOS**

#### **3.1 Pacientes**

Foram estudados vinte e três pacientes com o diagnóstico de dispepsia funcional acompanhados no Ambulatório de Doenças Funcionais da Disciplina de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Unicamp. Dezesete pacientes eram do sexo feminino e seis do sexo masculino, com a idade média de  $38 \pm 7$  anos, todos com sintoma predominante de plenitude gástrica, de moderada a grave intensidade, classificados usando-se a escala de Likert que define a intensidade dos sintomas em quatro níveis. Foram utilizados os pacientes cujos sintomas se classificavam nos níveis II (problema moderado, não pode ser ignorado, mas influencia pouco suas atividades diárias); III (problema grave, influenciando suas atividades diárias alguns dias da semana) e IV (problema grave, influenciando muito suas atividades diárias, necessitando repouso).

Nenhum dos pacientes era tabagista, obeso, etilista ou usuário crônico de antiinflamatórios não hormonais. Nenhuma das mulheres era menopausada.

#### **3.2 Diagnóstico de Dispepsia Funcional**

A caracterização clínica dos pacientes foi feita por uma avaliação clínica padronizada (anexo 1). O diagnóstico de dispepsia funcional foi baseado nos seguintes critérios:

- Sintoma predominante de plenitude gástrica pós-prandial por pelo menos 12 semanas não necessariamente consecutivas, no último ano;
- Sintomas de intensidade moderada ou grave;
- Avaliação endoscópica normal ou presença de gastrite crônica enantematosa;

- Ultra-som abdominal excluindo colecistopatia crônica calculosa;
- Glicemia normal, e três amostras de exames protoparasitológicos seriados negativas para parasitoses.
- Ausência de sinais clínicos de síndrome do intestino irritável e de doença do refluxo gastroesofágico.

Estes pacientes, segundo os critérios de Roma II, foram classificados como portadores de dispepsia funcional do tipo dismotilidade.

### **3.3 Grupos-controle**

O presente estudo utilizou-se de diversas técnicas, algumas delas já implementadas anteriormente, e outras implementadas como parte do projeto. Os grupos-controle foram constituídos por voluntários assintomáticos recrutados entre os funcionários e estudantes do Hospital das Clínicas da Unicamp. Todos os participantes eram assintomáticos e apresentavam hábito intestinal normal. Nenhum deles era obeso, portador de doença cardíaca, tinha antecedentes de cirurgia abdominal, ou tinha feito uso de qualquer medicação nos últimos dois meses antes do estudo.

Na descrição das técnicas utilizadas neste estudo serão incluídas as características dos sujeitos avaliados como grupos-controle para a determinação dos parâmetros de normalidade dos métodos.

### **3.4 Protocolo do Estudo**

Todos os pacientes foram submetidos às seguintes avaliações:

- Pesquisa da infecção da mucosa gástrica pela bactéria *Helicobacter pylori*: realizada através do exame histológico e teste da urease, em fragmentos da mucosa gástrica colhidos durante a endoscopia, e através do teste respiratório com Carbono 14.

- Avaliação do humor: realizada através da aplicação da Escala de Ansiedade e Depressão (HAD)
- Estudo cintilográfico do esvaziamento gástrico de uma dieta sólida padronizada
- Estudo do tempo de trânsito orocecal pelo teste do H<sub>2</sub> no ar expirado.
- Estudo da função do sistema nervoso autonômico simpático e parassimpático: realizado através de testes de reflexos cardiovasculares e da análise da variabilidade da frequência cardíaca em 24 horas.

### **3.5 Aspectos Éticos**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas - Unicamp e todos os participantes assinaram o termo de consentimento informado.

### **3.6 Pesquisa da infecção pelo *Helicobacter pylori***

Durante a endoscopia digestiva alta foram colhidos fragmentos da mucosa gástrica por biópsia, três do corpo e três do antro, sendo duas amostras para histologia e uma para o teste de urease. A presença do *Helicobacter pylori* também foi investigada através do teste respiratório com Carbono 14. Considerou-se que não havia infecção por *Helicobacter pylori* quando os três testes foram negativos.

### **3.7 Avaliação do Humor**

A presença de ansiedade e depressão foi avaliada através da versão em português da escala HAD (Hospital Anxiety and Depression - ZIGMOND et al., 1983), previamente validada no Brasil (BOTEGA et al., 1995). Esta escala é dividida em subescalas para ansiedade e depressão. A pontuação dessas subescalas varia de 0 a 21, e foi considerado que valores superiores a 8 em cada subescala indicam ansiedade ou depressão, respectivamente (anexo 2).

## **3.8 Estudo do esvaziamento gástrico por cintilografia**

### **3.8.1 Grupo- controle**

Foram estudados dezoito voluntários, sendo nove do sexo feminino com idade média de  $41 \pm 11$  anos, e nove do sexo masculino com idade média de  $35 \pm 9$  anos. As mulheres, tanto as pacientes quanto as voluntárias assintomáticas, foram estudadas na primeira fase do ciclo menstrual.

### **3.8.2 Dieta-teste**

A dieta-teste foi uma omelete feita com três ovos misturados com 185 MBq de enxofre coloidal- $^{99m}\text{Tc}$ , cozida em forno microondas até adquirir uma consistência firme, e ingerida com 100 ml de água, em 5 minutos.

### **3.8.3 Estudo do Esvaziamento gástrico**

Os participantes foram estudados pela manhã, após jejum de pelo menos 10 horas. Após ingestão da dieta-teste, sentavam-se em uma cadeira colocada entre as duas cabeças da câmara de cintilação (Sopha DST), equipadas com colimadores de baixa energia e uso genérico. A região epigástrica foi colocada no centro do campo de visão das cabeças anterior e posterior. Imagens simultâneas das regiões anterior e posterior do estômago foram adquiridas por 60 segundos, imediatamente após a ingestão da dieta e a cada 10 minutos, por 120 minutos.

Para o processamento das imagens, foi determinada a área gástrica de interesse (ROI) nas projeções anterior e posterior de cada imagem adquirida. Após correção para o decaimento radioativo, para cada aquisição foi determinada a média geométrica das contagens anterior e posterior, e os valores foram expressos como porcentagem da maior contagem. Com estes dados

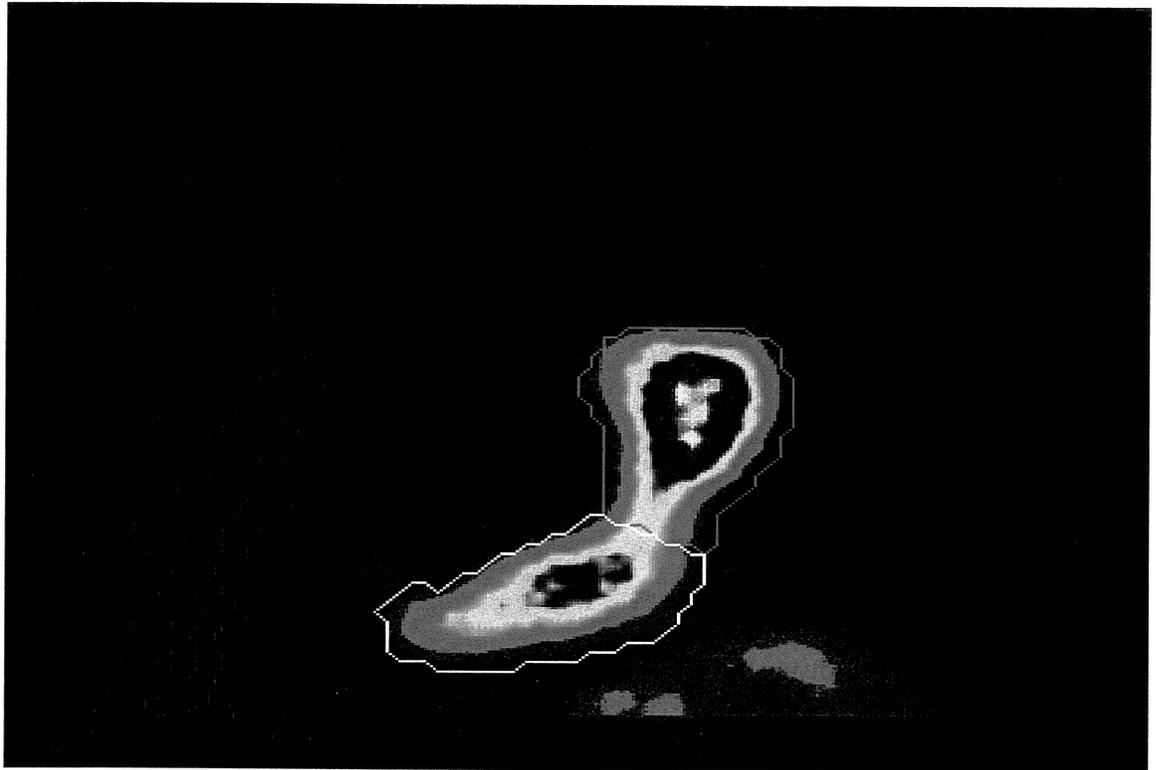
foram obtidas curvas de atividade radioativa vs tempo para o estômago total. Os dados foram então ajustados usando a função exponencial modificada  $y(t)=1-(1-e^{-kt})^\beta$  (URBAIN, 1995 a, b). Onde  $y(t)$  é a fração da refeição retida no tempo  $t$ ;  $k$  é a taxa de esvaziamento gástrico em  $\text{min}^{-1}$ , e  $\beta$  a interseção extrapolada no eixo y da porção terminal da curva. Os parâmetros  $k$  e  $\beta$  são determinados por um algoritmo dos mínimos quadrados utilizando as medidas de fração retida  $y(t)$  e o tempo  $t$  como entradas.

Os seguintes parâmetros foram então determinados:

- $T_{1/2}$ , (em minutos): tempo de esvaziamento de 50% do conteúdo gástrico;
- Taxa de esvaziamento gástrico: porcentagem de conteúdo gástrico esvaziado por minuto;
- *lag phase* ou fase de latência: definida como a parte da curva do EG anterior ao aparecimento do conteúdo radiativo no intestino delgado proximal, e calculada como  $T_{\text{lag}}=1_n \beta / k$  (em minutos).

#### 3.8.4 Distribuição intragástrica da dieta

Para a análise separada das curvas de esvaziamento gástrico proximal e distal, o estômago foi dividido nas duas regiões através de uma linha reta passando na região da *incisura angularis* (figura 1). Para cada aquisição, as médias geométricas das contagens radioativas nas projeções anterior e posterior foram expressas como porcentagem da maior contagem encontrada no estômago total, construindo-se, então, curvas de porcentagem das contagens radioativas vs tempo para os dois compartimentos gástricos.



**Figura 1. Estômago dividido em região proximal e distal**

A distribuição da dieta entre os compartimentos proximal e distal do estômago foi avaliada através dos seguintes parâmetros:

- Atividade proximal inicial, calculada como o porcentual da contagem total contida no estômago proximal imediatamente após a ingestão da dieta ( $P_0$ ) e 10 min depois disso ( $P_{10}$ );
- Conteúdo gástrico distal, obtido a partir da área sob a curva de retenção gástrica (ASC) para o estômago distal;
- Conteúdo gástrico distal inicial, obtido a partir da área sob a curva de retenção gástrica para o estômago distal nos primeiros 40 min após a ingestão da dieta-teste ( $ASC_{40}$ ).

### **3.9 Estudo do Tempo de Trânsito Orocecal pelo Teste do H<sub>2</sub> no ar expirado após a ingestão de lactulose.**

#### **3.9.1 Grupo- controle**

Foram estudados vinte e quatro voluntários, sendo onze mulheres e treze homens, com idade média de 34±8 anos.

#### **3.9.2 Teste do H<sub>2</sub> expirado**

Os estudos foram realizados pela manhã, após jejum de pelo menos 10 horas. No dia anterior ao exame todos ingeriram uma dieta isenta de carboidratos e fibras, exceto arroz. As mulheres foram orientadas a fazer o exame na primeira fase do ciclo menstrual.

Para a realização do teste foram coletadas inicialmente, em jejum, três amostras do ar expirado, com intervalo de 5 minutos entre cada coleta.

Baseados em estudos recentes que demonstraram que a ingestão concomitante de um alimento diminui a variabilidade intra-individual encontrada quando se administra apenas a lactulose (LA BROOY et al., 1983; LADAS et al., 1989; DI LORENZO et al., 1991), após a coleta basal os pacientes e voluntários ingeriram dois ovos mexidos e 200ml de chá misturado com 20g de lactulose. Foram então coletadas novas amostras do ar expirado a intervalos de 10 minutos, durante os primeiros 90 minutos, e posteriormente a cada 15 minutos até no máximo 240 minutos.

A coleta do ar expirado foi realizada com um dispositivo que consiste num intermediário contendo uma válvula interna que permite a passagem do ar em um só sentido, e que tem em uma das suas extremidades um bocal adaptado ao intermediário que se acopla à boca do paciente

(ou voluntário) e na outra um intermediário que se adapta a uma bolsa de polietileno, totalmente fechado a não ser por uma saída por onde 50 ml de ar eram retirados com uma seringa.

As amostras de ar foram então injetadas em um aparelho de cromatografia gasosa Quintron Microlyser modelo 12i (Quintron Instrument Co. Inc., Menomonee Falls, Wisconsin, EUA). A concentração de hidrogênio em cada amostra foi fornecida em partes por milhão (ppm). Durante o exame os pacientes permaneciam sentados, sem fumar, beber ou dormir.

### **3.9.3 Análise dos resultados**

- Valor basal: média das concentrações de H<sub>2</sub> obtidas nas três amostras basais colhidas antes da ingestão da lactulose.
- Tempo de trânsito orocecal: definido como o tempo decorrido até que houvesse um aumento sustentado da concentração de H<sub>2</sub> de pelo menos 10 ppm acima do valor basal.

### **3.9.4 Avaliação da reprodutibilidade do TTOC**

Para avaliar a reprodutibilidade do teste, treze voluntários foram estudados em duas ocasiões diferentes com intervalo de 7 dias, para que as variações intra-individuais fossem analisadas.

### **3.10 Avaliação da Função do Sistema Nervoso Autônomo**

A avaliação autonômica foi realizada pelos testes de reflexos cardiovasculares e pela análise da variabilidade da frequência cardíaca em 24 horas. Os testes de reflexos cardiovasculares foram realizados pela manhã. Após o término destes foi instalado um aparelho

de *holter* de 24 horas, e os pacientes e voluntários liberados para executarem suas atividades normais diárias.

### **3.10.1 Grupo- controle**

Foram estudados doze voluntários, sendo sete mulheres e cinco homens, com idade média de  $34 \pm 4$  anos, todos com exame de eletrocardiograma (ECG) e pressão arterial normais.

### **3.10.2 Testes de reflexos cardiovasculares**

Os reflexos cardiovasculares foram avaliados de acordo com técnicas previamente padronizadas por EWING e CLARKE (1982).

#### **➤ *Testes que avaliam o SN parassimpático:***

##### *1. Variação da frequência cardíaca (FC) durante manobra de Valsalva*

Era solicitado ao paciente que expirasse em uma sonda conectada a um esfigmomanômetro, mantendo a coluna de mercúrio na pressão de 40mmHg por 15 segundos enquanto era realizado o ECG. O resultado expresso pela razão entre o maior intervalo R-R após a manobra e o menor intervalo R-R durante a manobra.

##### *2. Variação do Intervalo R-R durante respiração profunda*

Neste exame, o paciente sentava-se tranqüilamente em uma cadeira e respirava profundamente no ritmo de 6 respirações por minuto (inspira 5 segundos, expira 5 segundos, durante 1 minuto). Durante o exame era realizado um ECG, marcando-se o início de cada inspiração e expiração. A cada ciclo respiratório detectava-se o maior e o menor intervalo R-R.

O resultado expresso como a média (em batimentos por minuto) da diferença entre o maior e o menor intervalo R-R obtidos nos 6 ciclos respiratórios.

### *3. Resposta imediata da FC à mudança postural (levantar-se rapidamente)*

Era solicitado ao paciente que se levantasse rapidamente da maca. Durante a mudança de decúbito ocorre um aumento imediato da FC que é máximo em torno do 15º batimento após levantar-se. Segue-se então uma relativa bradicardia, que é máxima em torno do 30º batimento. Durante todo o teste, é feito ECG. O resultado do teste é expresso pela razão 30:15.

## ➤ **Testes que avaliam o SN Simpático:**

### *1. Resposta da Pressão Arterial (PA) à mudança postural*

O teste consiste na medida da PA enquanto o paciente estava deitado tranquilamente e de novo quando ele se levantava rapidamente. O resultado era a diferença entre estas medidas.

### *2. Resposta da PA ao esforço mantido da mão*

Inicialmente determinou-se a máxima contração voluntária da mão, utilizando-se um dinamômetro de mão. Mantinha-se então a aplicação da força em torno de 30% do valor máximo por 5 minutos. O resultado era expresso pela diferença entre a maior pressão diastólica obtida durante o esforço e a pressão diastólica verificada antes do teste.

Os valores de normalidade dos testes estão padronizados na literatura, e podem ser observados na tabela 1.

De acordo com os critérios estabelecidos, os resultados podem ser classificados em:

- Normal: todos os testes normais ou 1 teste *borderline*
- Envolvimento parassimpático inicial: 1 teste anormal ou 2 testes *borderline*
- Envolvimento parassimpático definido: 2 ou mais testes anormais
- Envolvimento parassimpático e simpático: todos os testes alterados

**Tabela 1. Parâmetros de normalidade dos testes dos reflexos cardiovasculares, segundo EWING e CLARKE.**

Testes Cardiovasculares	Normal	<i>Borderline</i>	Anormal
Resposta da FC à manobra de Valsalva	$\geq 1,21$	1,11-1,20	$\leq 1,10$
Varição do intervalo R-R durante respiração profunda	$\geq 15$ bat/min	11-14bat/min	$\leq 10$ bat/min
Resposta da FC à mudança postural	$\geq 1,04$	1,01-1,03	$\leq 1$
Resposta da PA à mudança postural	$\leq 10$ mmHg	11-29mmHg	$\geq 30$ mmHg
Resposta da PA ao esforço mantido da mão	$\geq 16$ mmHg	11-15mmHg	$\leq 10$ mmHg

### 3.10.3 Análise da variabilidade da frequência cardíaca em 24 horas

A análise da variabilidade da frequência cardíaca foi realizada a partir dos registros do ECG ambulatorial, gravados por um período de 24 horas em um aparelho *holter* de três canais (Dynamics R 300, Cardios Sistemas, São Paulo, Brasil), enquanto os participantes desempenhavam suas atividades normais no decorrer do dia.

Os aparelhos de *holter* eram colocados pela manhã e retirados 24 horas depois. Os participantes eram orientados a anotar os horários das refeições, assim como os horários de sono e despertar, e qualquer sintomatologia apresentada no decorrer do dia.

A análise da variabilidade da frequência cardíaca foi feita através de um software comercial (DMI Cardios Sistemas, São Paulo, Brasil) que analisa os dados registrados nas 24 horas. Esta análise foi feita utilizando os métodos do domínio do tempo e domínio da frequência.

### ***Domínio do tempo***

Neste método são determinados tanto a frequência cardíaca em qualquer momento como os intervalos entre os complexos QRS sucessivos. Num registro contínuo do ECG, cada complexo QRS é identificado, e os intervalos NN (intervalos entre QRS adjacentes) determinados. Neste estudo foram analisados os seguintes índices no domínio do tempo:

- NN médio: médias dos intervalos NN (ou R-R), em milisegundos (ms);
- SDNN, que é o desvio padrão de todos os intervalos NN nas 24 horas;
- rMSSD, que é a raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre intervalos NN sucessivos;
- pNN50, calculado pela divisão do número de intervalos NN adjacentes maiores que 50 ms pelo número total de intervalos NN.

O índice SDNN estima o poder espectral completo; rMSSD e pNN50 refletem a atividade vagal eferente.

### *Domínio da frequência*

Este método, chamado de análise espectral, decompõe o sinal da FC em uma soma finita de sinusóides com frequências espaçadas igualmente, cada um com amplitude e fase distintos. A análise espectral de três blocos de cinco minutos a cada hora, em um total de 72 blocos nas 24 horas, foi feita utilizando o método da transformada de Fourier. Neste estudo, nosso interesse se concentrou em dois picos do espectro: a banda de baixa frequência (LF), entre 0,04-0,15 Hz, que é associada com a regulação vasomotora; e a banda de alta frequência (HF), entre 0,15-0,40 Hz, associada com a respiração.

Para cada bloco de 5 minutos, foram computados o poder espectral de LF e HF. Para a análise das 24 horas, foram calculados os valores médios de LF, HF e LF/HF a partir dos dados dos 72 segmentos de cinco minutos. Também foram analisados estes dados separando por períodos: diurno (7:00 às 19:00h, período em que todos os voluntários e pacientes estavam acordados), e noturno (23:00 às 6:00h, período em que todos os participantes estavam dormindo).

HF representa a atividade eferente vagal, enquanto LF reflete a influência do SN simpático e parassimpático. LF/HF representa então o balanço entre estas duas influências. Previamente foi demonstrado que HF se correlaciona com rMMSD e pNN50 (PETRETTA et al., 1997; TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY, 1996).

### **3.10.3.1 Análise dos Resultados**

Todos os valores foram expressos como medianas. LF e HF foram expressos em valores absolutos, percentuais e em escala logarítmica. Para as análises individuais dos parâmetros a faixa normal para cada medida foi considerada como sendo a média  $\pm$  2 desvios padrão (DP).

Consideramos que a função parassimpática estava diminuída quando pelo menos um dos seguintes parâmetros estava fora dos limites da normalidade: rMSSD, pNN50, HF e razão LF/HF.

### **3.11 Análise estatística**

Os resultados foram expressos como médias $\pm$ DP, medianas e variação dos valores, ou medianas e intervalos de confiança de 95% (IC), no caso dos dados do TTOC.

A análise estatística foi realizada pelos testes de Mann-Whitney, Wilcoxon, chi-quadrado ou teste exato de Fischer (HULLEY et al., 1998), quando apropriado. A análise da correlação foi realizada utilizando-se o coeficiente de correlação de Spearman. O nível de significância adotado foi de 5%, ou seja,  $p < 0,05$ .

Como nosso estudo anterior mostrou que em voluntários assintomáticos o esvaziamento gástrico e a retenção antral de alimento eram diferentes entre homens e mulheres (LORENA et al., 2000) os pacientes foram separados por sexo e todas as comparações foram realizadas com os respectivos subgrupos de controles.

O poder estatístico do estudo do TTOC foi de 80%, considerando-se uma diferença de TTOC de 15 min e uma probabilidade de erro tipo 2 de 0,05.

## **4. Resultados**

---

## **4. RESULTADOS**

### **4.1 Quadro clínico dos pacientes com DF**

O tempo médio de história de sintomas dispépticos nos vinte e três pacientes estudados foi de  $9\pm 5$  anos. Na tabela 2 estão descritos os principais sintomas apresentados pelos pacientes. Todos tinham como sintoma predominante a plenitude gástrica, que foi acompanhada pela sensação de saciedade precoce em todos os casos. Outros sintomas relatados pela maior parte dos pacientes foram: sensação de distensão do abdome superior, eructação e náuseas. Onze deles (47%) apresentavam também queixas de dor epigástrica em queimação. Por ocasião dos exames todos os pacientes apresentavam hábito intestinal normal, pois os nove pacientes (39%) que apresentavam queixas de obstipação intestinal na primeira consulta foram orientados a fazer uso de fibras e aumentar a ingestão de água, tendo então seu hábito intestinal normalizado.

### **4.2 Presença da infecção pelo *Helicobacter pylori***

Em todos os casos os três exames realizados para a pesquisa do *Helicobacter pylori* foram concordantes. Quinze dos 23 pacientes (65%) apresentavam a infecção pela bactéria.

**Tabela 2. Quadro clínico dos 23 pacientes com dispepsia funcional e freqüência da infecção pelo *Helicobacter pylori***

Sintomas	Nº de Pacientes	%
Plenitude Gástrica	23	100
Saciedade precoce	23	100
Distensão Epigástrica	19	86
Náuseas	15	65
Eructação	16	69
Epigastralgia em queimação	11	47
Vômitos	3	13
Infecção pelo <i>Helicobacter pylori</i>	15	65

#### **4.3 Distúrbios de ansiedade e depressão nos pacientes com DF quando avaliados pela escala HAD**

Dezessete pacientes (73%) com DF apresentaram alterações do humor pela avaliação com a escala HAD. Oito pacientes (34,8%) tinham somente ansiedade, enquanto nove (39,1%) apresentavam ansiedade e depressão (tabela 3). Não houve nenhum caso de depressão isolada.

**Tabela 3. Pontuação média (e intervalo de variação) obtida pelos pacientes com DF quando aplicada a escala HAD, dividida em subescalas para ansiedade (HAD-A) e para depressão (HAD-D).**

	<b>Ansiedade</b> (n=8)	<b>Ansiedade e depressão</b> (n=9)	<b>Normal</b> (n=6)
HAD-A	11,6 (10-15)	14,3 (10-20)	5,3 (0-8)
HAD-D	5,6 (0-8)	13,4 (9-18)	4,2 (2-7)

#### **4.4 Estudo do Esvaziamento Gástrico**

##### **4.4.1 Esvaziamento gástrico total**

Na tabela 4 são mostrados os valores (média±DP, mediana e variação) dos parâmetros referentes ao esvaziamento gástrico e à distribuição intragástrica da dieta para os pacientes e voluntários assintomáticos, separados por sexo.

##### **4.4.1.1 Grupo-controle**

O T½ do esvaziamento gástrico foi de 96±17 minutos para as voluntárias do sexo feminino, e de 80±18 minutos para os voluntários do sexo masculino. Esta diferença foi estatisticamente significativa (p=0,02).

##### **4.4.1.2 Pacientes com DF**

Em 22 dos 23 pacientes foi possível a obtenção de todos os dados relativos aos exames. Uma das pacientes apresentou esvaziamento gástrico tão prolongado que não foi possível

calcular seu  $T_{1/2}$ , sendo portanto excluída da análise estatística. Considerando os limites de normalidade para o  $T_{1/2}$  como a  $média \pm 2DP$ , a análise dos dados individuais mostrou que sete (32%) dos pacientes com DF (6 mulheres) apresentaram esvaziamento gástrico retardado considerando os valores de normalidade para cada sexo. Na figura 2 são mostradas as curvas médias do esvaziamento gástrico total para os pacientes e grupos-controle divididos por sexo, e na figura 3 são mostrados os valores individuais de  $T_{1/2}$ .

#### **4.4.1.3 Pacientes com dispepsia funcional: homens x mulheres**

Como pode ser observado nas Figura 2 e 3, as pacientes do sexo feminino apresentaram esvaziamento gástrico mais lento que os pacientes do sexo masculino. Assim, a mediana dos valores de  $T_{1/2}$  para mulheres dispépticas (111 minutos) foi significativamente maior que a mediana dos valores observados no grupo masculino (73 minutos;  $p < 0,05$ ).

#### **4.4.1.4 Pacientes com dispepsia funcional x grupo-controle do mesmo sexo**

As mulheres dispépticas apresentaram esvaziamento gástrico total mais lento que as participantes do grupo-controle, como mostram os valores de  $T_{1/2}$  significativamente maiores (111 min vs 90 min;  $p = 0,03$ ) e as taxas de esvaziamento gástrico com menores valores (0,9%/min vs 1,2%/min;  $p = 0,02$ ) para estas pacientes em relação aos controles. Em contraste, não foram encontradas diferenças significativas nos valores de  $T_{1/2}$  ou da taxa de esvaziamento gástrico entre os homens com DF e os participantes do grupo-controle do sexo masculino.

Também não houve diferença significativa entre os pacientes dos dois sexos e os respectivos grupos-controle em relação à *lag phase*.

## **4.4.2 Distribuição intragástrica da dieta**

### **4.4.2.1 Estômago proximal**

As curvas médias de atividade vs tempo para o estômago proximal dos pacientes e grupo-controle são mostradas na figura 4, enquanto que os dados individuais de  $P_0$  são apresentados na figura 5.

#### **4.4.2.1.1 Grupo-controle**

Observamos que as curvas de retenção gástrica proximal de homens e mulheres do grupo controle são muito semelhantes, indicando que o esvaziamento da dieta no compartimento proximal do estômago foi similar para os dois sexos. Comprovando esta observação, não houve diferenças entre os dois sexos quanto aos valores do  $T_{1/2}$  do estômago proximal (homens:  $34 \pm 14$ ; mulheres:  $34 \pm 22$  min;  $p=0,98$ ).

#### **4.4.2.1.2 Pacientes com DF: homens x mulheres**

A comparação das curvas de retenção gástrica do estômago proximal entre os pacientes dispépticos do sexo masculino e feminino mostra que as mesmas são similares durante os primeiros 40-50 minutos após a ingestão dos alimentos. Depois disso as curvas começam a divergir, sugerindo uma maior retenção da dieta no estômago proximal das pacientes do sexo feminino. Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores do  $T_{1/2}$  do estômago proximal dos pacientes do sexo masculino ( $46 \pm 9$  min) e feminino ( $48 \pm 29$  min;  $p=0,63$ ).

#### **4.4.2.1.3 Pacientes com DF x grupo controle do mesmo sexo**

A tabela 4 mostra que, imediatamente depois da ingestão da dieta, 59% e 58% da dieta-teste permaneceram no estômago proximal das mulheres e homens dispépticos, respectivamente, em comparação com os 83% e 91% retidos no estômago proximal dos participantes dos respectivos grupos-controle do sexo feminino e masculino. Além destes valores representativos da atividade proximal inicial ( $P_0$ ) significativamente mais baixos ( $p < 0,05$ ) nos pacientes com DF (homens e mulheres) quando comparados com os respectivos grupos controle, observou-se também que depois de 10 min da ingestão da dieta a retenção do radioisótopo no estômago proximal das mulheres dispépticas ( $P_{10}$ ) continuava significativamente menor do que aquela observada no grupo-controle feminino. Considerando os limites de normalidade de  $P_0$  como a média  $\pm 2DP$ , encontramos que 62% das mulheres dispépticas e 67% dos homens dispépticos apresentaram redução da atividade proximal inicial.

#### **4.4.2.2 Estômago distal**

Na figura 6 são mostradas as curvas médias de retenção gástrica do estômago distal no grupo-controle e nos pacientes com DF.

##### **4.4.2.2.1 Grupo-controle: homens x mulheres**

Tanto para homens como para mulheres do grupo-controle, as curvas de retenção gástrica distal apresentaram duas fases. Inicialmente o conteúdo radioativo foi aumentando até um valor máximo de 30 a 40%, atingido em torno de 40-50 minutos após a ingestão da dieta. Após este período inicia-se a fase de esvaziamento do antro, em que se observou que a retenção da dieta no

estômago distal foi maior para as mulheres, conforme demonstram os valores da ASC, que foram significativamente maiores no grupo feminino ( $3380 \pm 1070$  vs  $2620 \pm 1040$ ;  $p < 0,05$ ).

#### **4.4.2.2 Pacientes com DF: homens x mulheres**

Assim como foi observado no grupo-controle, houve uma tendência para maior retenção da dieta no compartimento gástrico distal das mulheres dispépticas ( $p=0,08$ ) em comparação com os homens com DF, de acordo com os valores da ASC.

#### **4.4.2.3 Pacientes com DF x grupo controle do mesmo sexo**

Diferentemente do observado para os voluntários assintomáticos, em que o valor máximo do conteúdo distal foi atingido aos 40-50 minutos, o pico de retenção no compartimento distal foi alcançado quase que imediatamente após a ingestão da dieta pelos pacientes dispépticos de ambos os sexos, e o conteúdo do estômago distal permaneceu praticamente o mesmo durante os próximos 40-50 min. Depois desse ponto as curvas de retenção distal de homens e mulheres com DF foram muito similares àquelas dos grupos-controle, e não foram observadas diferenças significativas nas taxas de esvaziamento distal. A retenção gástrica distal inicial, representada pelo  $ASC_{40}$  da curva de retenção gástrica distal, foi significativamente maior para as pacientes do sexo feminino quando comparadas com as participantes do grupo controle. No caso dos homens dispépticos, embora os padrões das curvas de retenção gástrica distal também sugerissem um aumento na retenção gástrica distal inicial, a comparação com os valores do  $ASC_{40}$  observados nos homens do grupo-controle não atingiu significância estatística.

A figura 7 mostra os dados individuais da  $ASC_{40}$  calculados para pacientes e controles, divididos por sexo.

#### **4.4.2.2.4 Parâmetros do EG correlacionados com a retenção da dieta no compartimento gástrico distal**

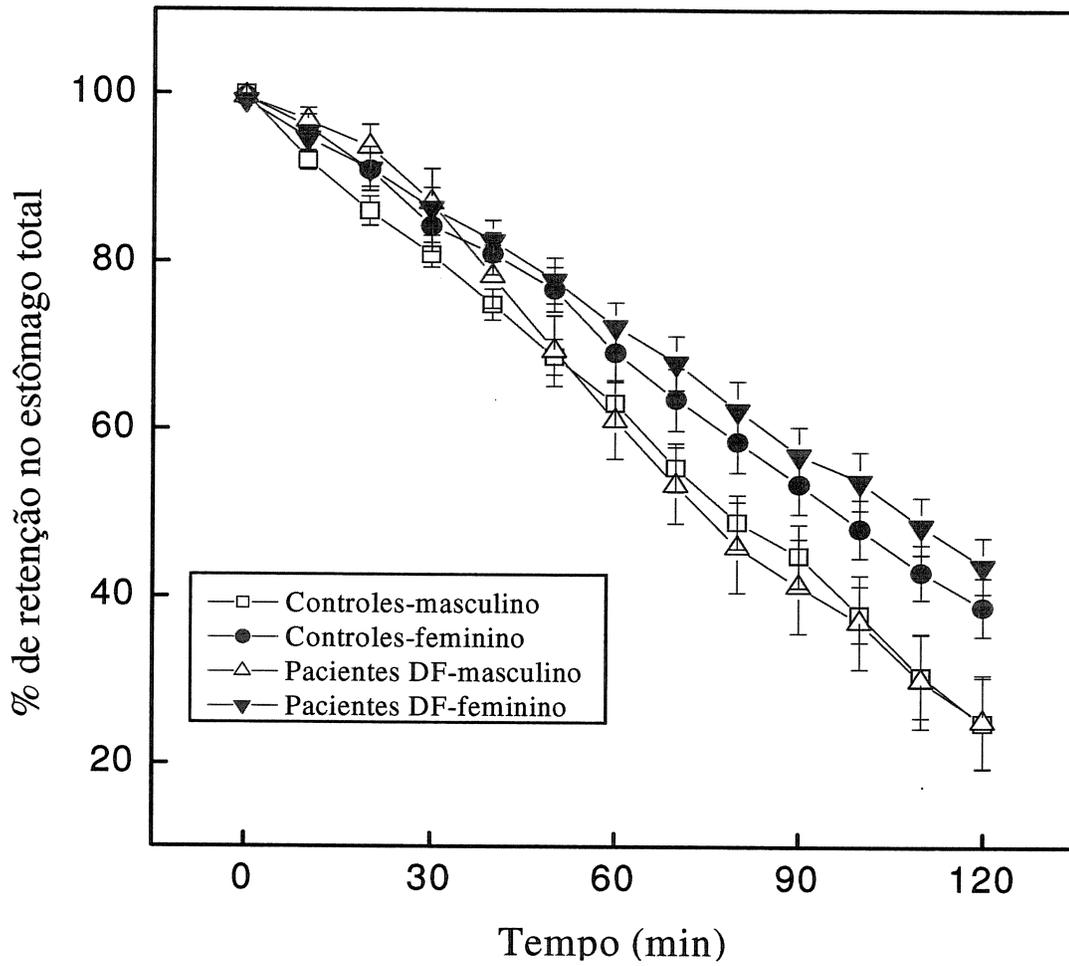
Os seguintes parâmetros derivados dos estudos do esvaziamento gástrico foram diretamente correlacionados com a retenção da dieta no compartimento gástrico distal:  $T_{1/2}$  ( $p=0,0007$ ) e *lag phase* ( $p=0,04$ ). Além disso, a retenção de sólidos no antro foi inversamente correlacionada ( $p=0,002$ ) com a retenção gástrica proximal inicial (P0).

**Tabela 4. Parâmetros do esvaziamento gástrico e da distribuição intragástrica da dieta nos pacientes com dispepsia funcional em comparação com os controles do mesmo sexo**

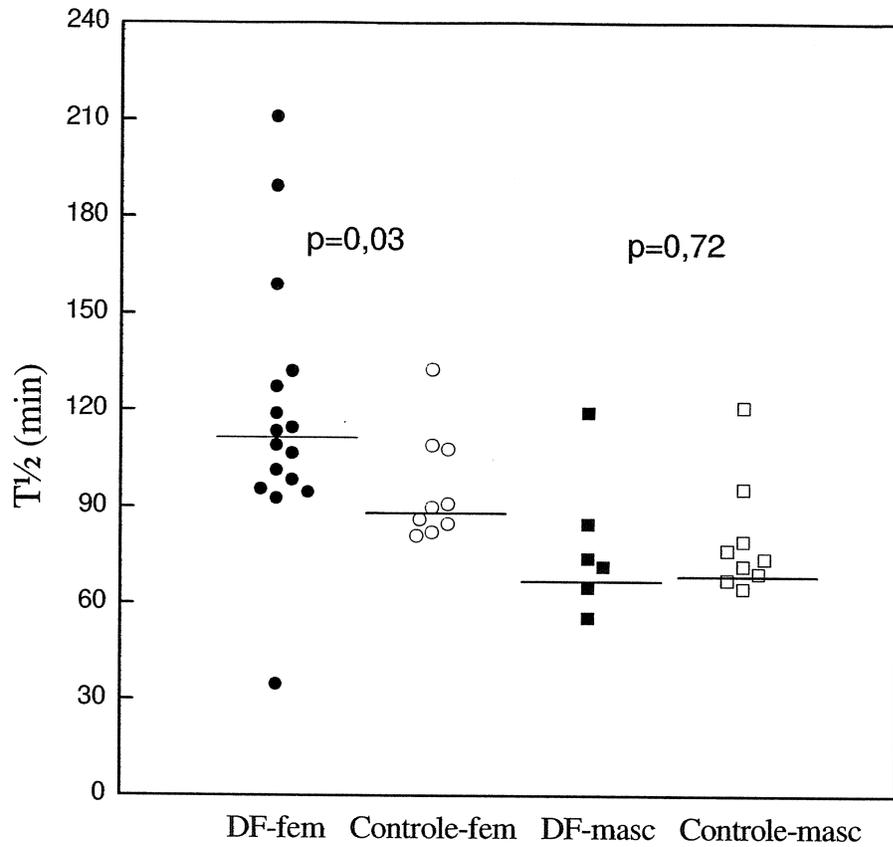
Parâmetros	Mulheres			Homens		
	DF (n=16)	Controles (9)	p	DF (n=6)	Controles (9)	p
T <sub>1/2</sub> (min)	111(54-211)* 119±41	90(81-133) 96±17	0,03	73(55-119) 78±22	74(65-121) 80±18	0,72
Taxa de EG (%/min)	0,9 (0,8-1,1)* 1,0±0,1	1,2 (1-1,5) 1,3±0,1	0,02	1,8(1,4-2,2) 1,8±0,3	1,3(1-1,8) 1,4±0,2	0,21
Lag phase (min)	56 (39-46) 54±5	48 (36-54) 51±9	0,30	48 (31-60) 47±6	33 (19-41) 31±4	0,09
P <sub>0</sub> (%)	59 (52-76) 61±7	83 (66-99) 82±11	0,0002	58 (51-97) 67±19	91 (77-98) 89±7	0,05
P <sub>10</sub> (%)	61 (40-76) 60±9	73 (38-88) 70±16	0,04	59 (51-90) 65±14	75 (57-85) 71±9	0,37
ASC Distal (x 10)	362(230-600) 376±103	307(179-526) 338±107	0,44	263(180-510) 296±116	265(94-450) 262±104	0,70
ASC <sub>40</sub> Distal (x10)	146 (86-230) 144±35	94 (26-166) 98±38	0,01	129 (52-182) 124±45	79(27-160) 84±39	0,11

\*p<0,05 para homens x mulheres com DF

Os valores são expressos como mediana e intervalo de variação, e média±DP; P<sub>0</sub>: % da contagem total no estômago proximal imediatamente depois da ingestão da dieta; P<sub>10</sub>: % da contagem total contida no estômago proximal depois de 10 min da ingestão da dieta; ASC: área sob a curva distal; ASC<sub>40</sub>: área sob a curva distal nos primeiros 40 minutos após a ingestão da dieta.

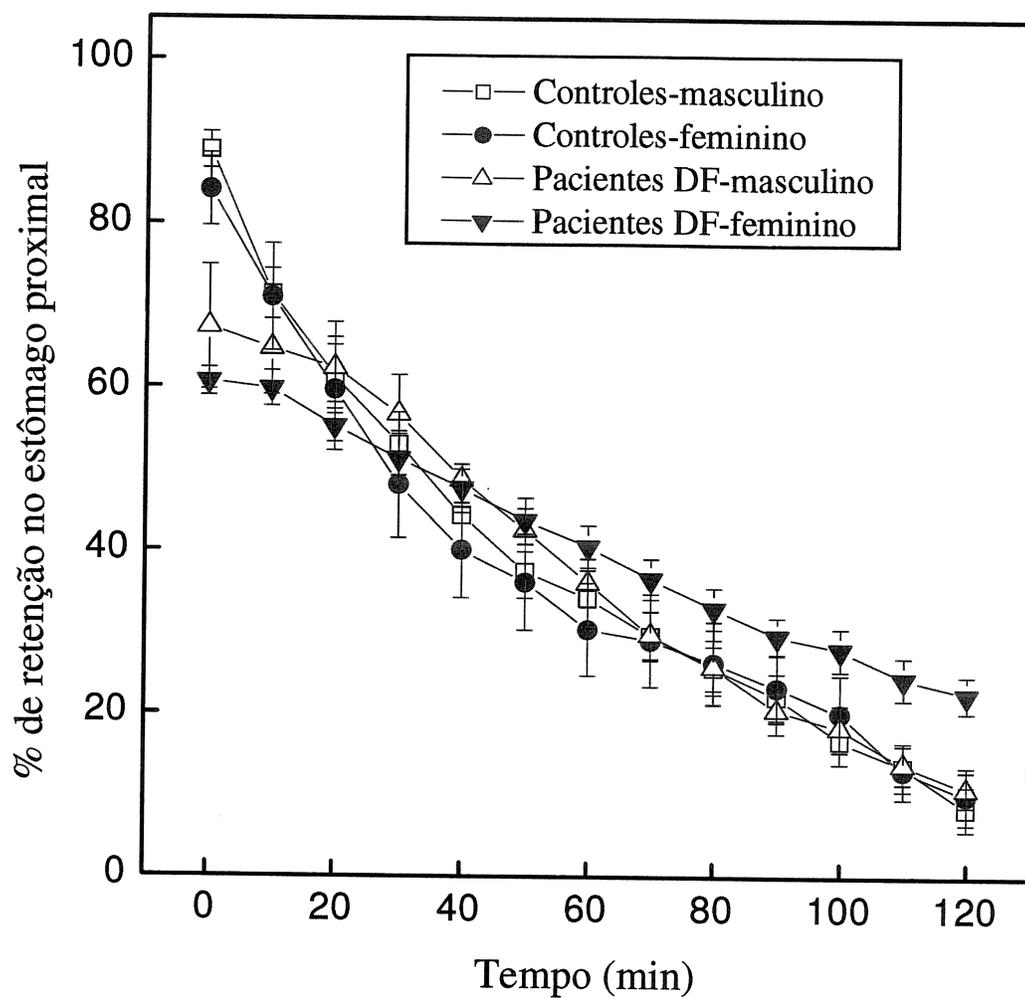


**Figura 2. Retenção da dieta sólida no estômago, nos pacientes com dispepsia funcional, comparados com seus respectivos controles do mesmo sexo.**

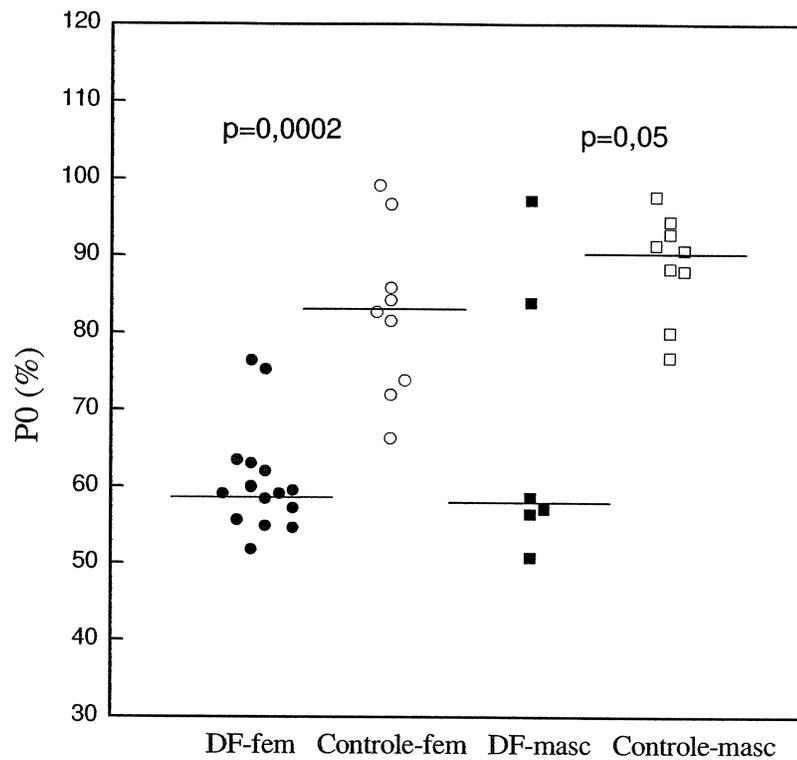


**Figura 3. Valores individuais de  $T_{1/2}$  (min) encontrados para os pacientes e controles, de acordo com o sexo.**

**As linhas horizontais representam as medianas destes valores para cada grupo.**

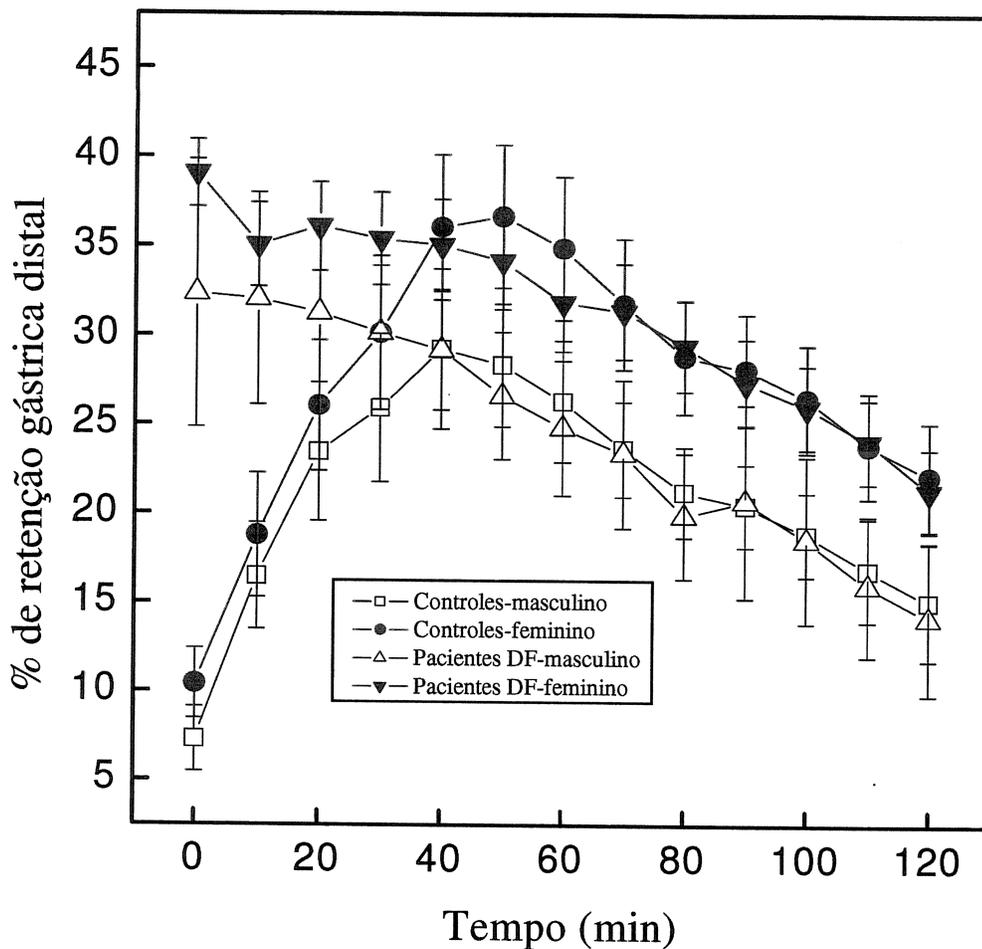


**Figura 4. Retenção da dieta sólida no estômago proximal em homens e mulheres com dispepsia funcional, comparados com seus respectivos controles do mesmo sexo.**

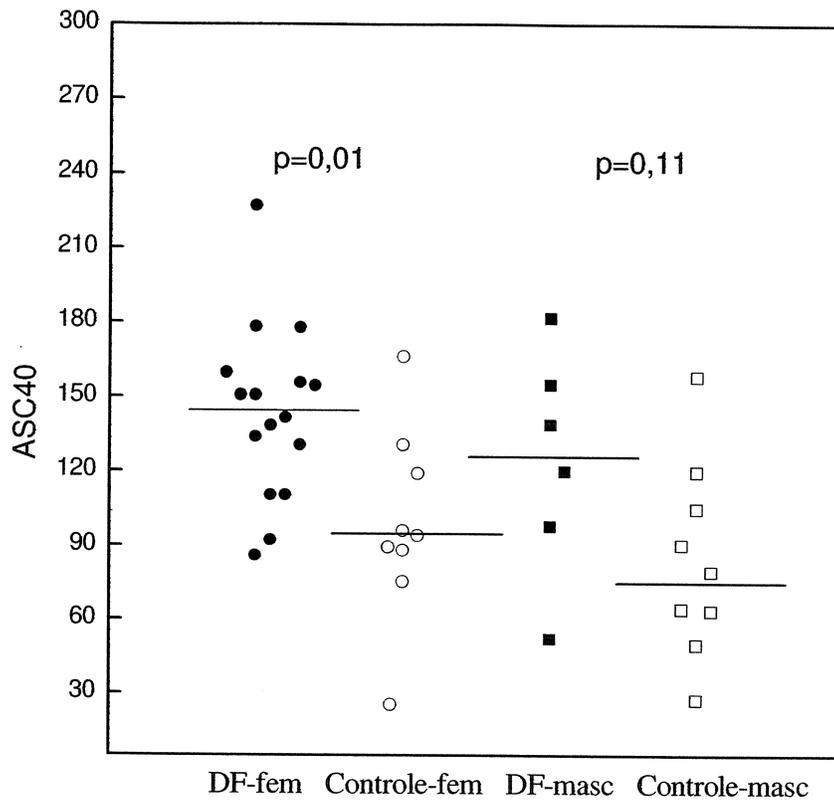


**Figura 5. Valores individuais da atividade proximal inicial ( $P_0$ , em %) em pacientes e controles, divididos por sexo.**

**As linhas horizontais representam as medianas destes valores para cada grupo.**



**Figura 6. Retenção da dieta sólida no compartimento distal do estômago em homens e mulheres com dispepsia funcional, comparados com seus respectivos controles do mesmo sexo.**



**Figura 7. Valores individuais de  $ASC_{40}$ , representando a retenção gástrica distal nos primeiros 40 minutos do exame, em pacientes e controles divididos por sexo.**

**As linhas horizontais representam as medianas destes valores para cada grupo.**

#### **4.4.3 Associação entre parâmetros do esvaziamento gástrico e ansiedade**

Depois das correções para a idade e sexo, somente a retenção gástrica distal foi correlacionada significativamente com a presença de ansiedade ( $p=0,04$ ). O valor médio da  $ASC_{40}$  distal apresentou-se significativamente mais alto para pacientes com ansiedade ( $1503\pm 330$ ) do que para os pacientes sem ansiedade ( $1067\pm 330$ ;  $p=0,01$ ).

Não houve diferença nos valores de  $T_{1/2}$  entre os pacientes ansiosos e aqueles sem ansiedade.

#### **4.4.4 Avaliação da associação entre a infecção pelo *Helicobacter pylori* e os parâmetros do esvaziamento gástrico**

Catorze pacientes (64% dos 22 estudados) apresentaram a infecção pelo *Helicobacter pylori*. Não houve associação entre a infecção pela bactéria e qualquer dos parâmetros de esvaziamento gástrico ou de distribuição intragástrica nos pacientes dispépticos avaliados no estudo corrente.

#### **4.5 Estudo do Tempo de Trânsito Orocecal (TTOC)**

Dois dos 24 voluntários estudados e um dos pacientes com DF não apresentaram elevação da concentração do  $H_2$  no ar expirado em relação ao valor basal. Eles foram, portanto, excluídos da nossa análise estatística. A figura 8 mostra o resultado de um exame realizado em um dos voluntários, e a figura 9 os valores individuais de TTOC nos pacientes com DF e nos controles. A tabela 5 mostra os valores de TTOC no grupo controle e nos pacientes com DF divididos por sexo, infecção por *Helicobacter pylori* e presença de ansiedade.

#### **4.5.1 Grupo-controle**

O valor médio do TTOC encontrado nos voluntários foi de  $54 \pm 17$  minutos (mediana=50 minutos, IC 95%: 40-60 minutos). Não houve diferença significativa entre os valores encontrados para o sexo feminino ( $55 \pm 21$  min) e o masculino ( $54 \pm 12$  min;  $p=0,85$ ).

A avaliação da reprodutibilidade do teste, em que 13 voluntários assintomáticos foram estudados em duas ocasiões, mostrou não haver diferença significativa entre os resultados dos dois estudos (primeiro estudo: mediana 50 minutos; segundo estudo: 60 minutos;  $p=0,3$ ). O coeficiente médio de variação do teste foi de  $12,8\% \pm 4,1\%$ .

#### **4.5.2 Pacientes com DF**

O valor de TTOC no grupo de pacientes com DF foi de  $59 \pm 31$  minutos (mediana=55, IC 95%, 40-60 minutos). Não houve, portanto, diferença significativa nos valores de TTOC entre o grupo controle e o grupo de pacientes dispépticos ( $p=1$ ). Quando comparamos por sexo, não houve, também, diferença significativa no valor de TTOC entre os pacientes do sexo masculino ( $50 \pm 10$  min) e feminino ( $62 \pm 36$  min;  $p=0,41$ ).

A análise individual mostrou que apenas 2 pacientes tinham valores de TTOC maiores que o limite superior do método, considerando a faixa de normalidade como a média  $\pm 2$  DP.

#### **4.5.3 TTOC e Ansiedade**

Não houve diferença estatisticamente significante ( $p=0,77$ ) nos valores de TTOC observados nos pacientes com ansiedade (mediana:45 min, variação de 40-68 min) em comparação com aqueles sem ansiedade (mediana: 60 min; variação 40-63 min). Também não houve diferenças nos valores de TTOC entre os pacientes ansiosos e o grupo controle ( $p>0,05$ ).

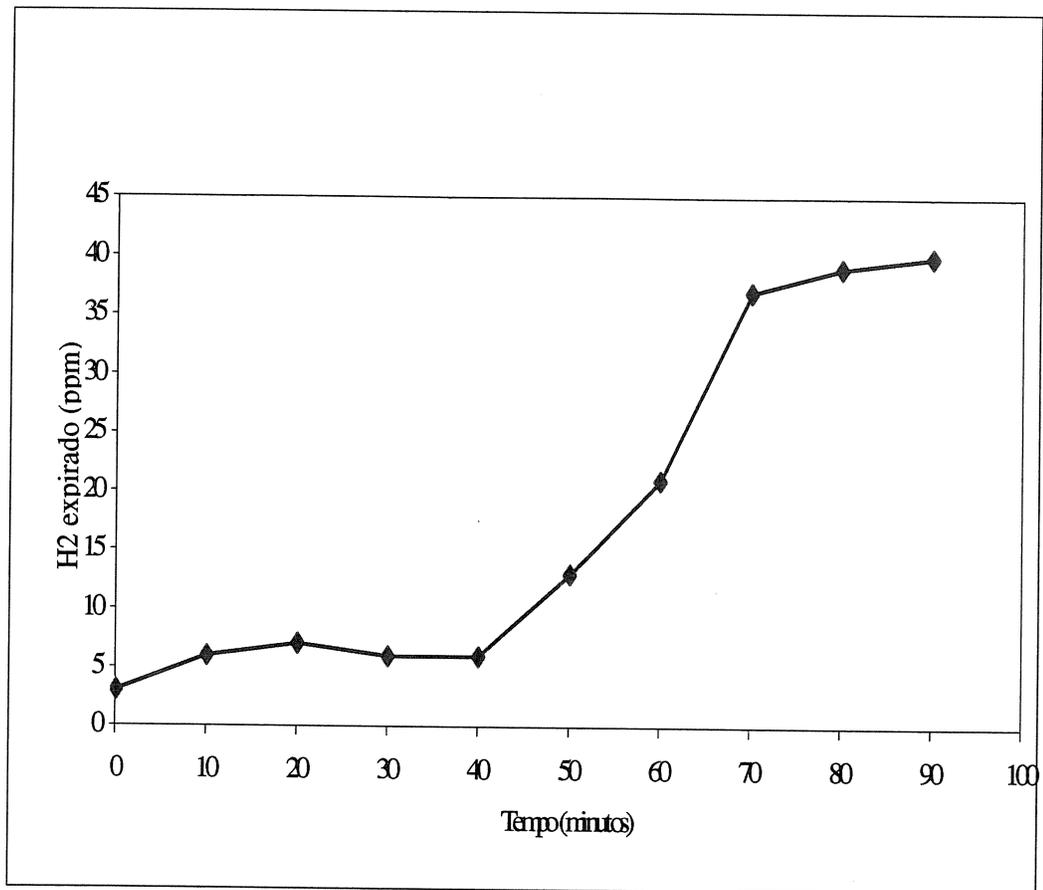
Além disso, não houve correlação significativa entre os valores de TTOC e a pontuação para ansiedade na escala HAD ( $p=0,7$ ).

#### **4.5.4 TTOC e infecção pelo *Helicobacter pylori***

Nos pacientes com DF e infecção pelo *Helicobacter pylori*, o TTOC encontrado foi de  $63\pm 38$  min (mediana: 55), enquanto que nos pacientes *Helicobacter pylori*-negativos o TTOC foi de  $52\pm 14$  min (mediana: 50;  $p=0,85$ ).

#### **4.5.5 Avaliação da correlação entre TTOC e esvaziamento gástrico**

A análise de correlação utilizando o coeficiente de correlação de Spearman mostrou que não houve correlação significativa entre os valores de TTOC e de  $T^{1/2}$ .



**Figura 8. Estudo do TTOC de um voluntário**

**Tabela 5. Valores de TTOC para o grupo-controle e para os pacientes com DF de acordo com sexo, infecção por *Helicobacter pylori* e presença de ansiedade.**

	<b>Média±DP (min)</b>	<b>Mediana (IC) (min)</b>	<b>p</b>
<b>Pacientes com DF</b>			
Total de pacientes(n=22)	59±31	55 (40-60)	1 (vs controle)
Sexo feminino (n=16)	62±36	50 (43-82)	
Sexo masculino (n=6)	50±10	40 (40-60)	0,41
<i>H. pylori</i> pos (n=13)	63±38	55	
<i>H. pylori</i> neg (n=9)	52±14	50	0,85
Com ansiedade (n=16)	61±36	45 (40-68)	
Sem ansiedade (n=6)	55±12	60 (40-63)	0,77
<b>Controles (n=22)</b>	54±17	50 (40-60)	
Sexo feminino (n=11)	55±21	55 (41-69)	
Sexo masculino (n=11)	54±12	50 (45-62)	0,85



## **4.6 Estudo da Função Autonômica**

### **4.6.1 Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca (HRV)**

Os resultados da análise dos dados da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo e da frequência obtidos a partir dos registros de *holter* de 24 horas nos pacientes com dispepsia funcional e no grupo controle são apresentados na tabela 6.

#### **4.6.1.1 Domínio da Frequência**

A atividade de alta frequência (HF), expressa na tabela em valores absolutos, percentagem e em base logarítmica (ln), foi menor ( $p < 0,05$ ) nos pacientes com DF que no grupo controle. Houve também uma tendência estatística ( $p = 0,05$ ) indicando que os valores de LF/HF eram maiores nos pacientes com DF do que no grupo controle. Estes dados indicam atividade parassimpática diminuída neste grupo de pacientes.

#### **4.6.1.2 Domínio do Tempo**

Na análise no domínio do tempo o valor do índice rMSSD foi significativamente mais baixo para os pacientes com DF do que no grupo controle ( $p = 0,02$ ) e houve uma tendência estatística de valores mais baixos de pNN50 ( $p = 0,08$ ) confirmando a menor atividade vagal nestes pacientes.

A análise dos dados individuais mostrou que sete pacientes (30,4%) apresentavam valores anormais de pelos menos um dos parâmetros que refletem a função parassimpática.

**Tabela 6. Valores dos parâmetros da análise da variabilidade da frequência cardíaca (medianas) nos domínios do tempo e da frequência nos pacientes com DF e controles.**

	DF	Controles	p
<b>Domínio da frequência</b>			
LF(ms <sup>2</sup> )	1035,4	1287,6	0,41
LF(%)	30	34,3	0,28
LnLF	6,6	6,9	0,24
HF	380,6	796,8	0,04*
HF(%)	12,7	19,9	0,01*
LnHF	5,3	6,3	0,01*
LF/HF	4,3	3,5	0,05
<b>Domínio do Tempo</b>			
NN média(ms)	801,1	813,9	0,88
SDNN(ms)	148	151	0,79
rMSSD	36	51,7	0,02*
SDNN (ms)	62	70,5	0,20
PNN50(%)	12,2	21,6	0,08

\*comparação estatisticamente significativa.

Média NN: média dos intervalos R-R; SDNN: desvio padrão de todos os intervalos NN nas 24 horas; rMSSD: raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre intervalos NN sucessivos; pNN50: número de intervalos NN adjacentes maiores que 50ms dividido pelo número total de intervalos NN; LF: banda de baixa frequência; HF: banda de alta frequência; lnLF e lnHF: transformadas em base neperiana destes parâmetros.

#### **4.6.1.3 Análise da atividade autonômica diurna e noturna**

A tabela 7 mostra os valores diurnos e noturnos das medidas da variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência no grupo controle e nos pacientes com DF. Conforme esperado, no grupo controle a atividade LF foi mais alta durante o dia e HF mais elevada durante o sono, indicando maior atividade parassimpática durante o sono. Pacientes com DF também mostraram atividade HF elevada durante o sono, mas os valores desse parâmetro foram inferiores aos do grupo controle, independentemente do período do dia. A razão LF/HF durante o sono foi significativamente mais elevada entre os pacientes com DF do que no grupo controle.

Nossos dados indicam, portanto, que o ritmo circadiano da atividade autonômica está mantido nos pacientes com DF.

**Tabela 7. Valores diurnos e noturnos dos parâmetros da análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência nos pacientes com DF e nos controles.**

	Diurno	Noturno	p
<b>Controles</b>			
LF(%)	42,3	29,1	0,002
lnLF	7,2	6,8	0,18
HF(%)	12,3	26,4	0,02
lnHF	5,8	6,6	0,02
LF/HF	4,9	1,6	0,02
<b>Pacientes com DF</b>			
LF(%)	34,9*	28,8	0,07
lnLF	6,4*	6,6	0,14
HF(%)	8,9*	16,3*	0,0001
lnHF	4,9*	5,8*	0,0001
LF/HF	5,5	2,9	0,0004

\*: controles vs DF; p<0,05

LF: banda de baixa frequência; HF: banda de alta frequência; lnLF e lnHF: transformadas em base neperiana destes parâmetros

#### **4.6.2 Testes de Reflexos Cardiovasculares**

Todos os voluntários responderam aos testes de reflexos cardiovasculares dentro dos parâmetros de normalidade descritos anteriormente, de acordo com EWING e CLARKE (1982). No grupo dos dispépticos, cinco pacientes (21,7%) tiveram pelo menos um teste cardiovascular anormal, sendo que quatro apresentaram dano parassimpático inicial, com resposta anormal somente ao teste da respiração profunda, e um paciente apresentou dano parassimpático definitivo com resultados anormais para os testes de respiração profunda e manobra de Valsalva. Todos os pacientes com resposta cardiovascular anormal também apresentaram pelo menos um parâmetro anormal para a atividade vagal na análise da variabilidade da frequência cardíaca em 24 horas.

Os resultados dos dois métodos de avaliação da função autonômica demonstraram, portanto a presença de atividade vagal eferente diminuída em uma parcela dos pacientes com DF.

#### **4.6.3 Avaliação da correlação entre a atividade autonômica, esvaziamento gástrico e TTOC**

Não houve associação significativa entre os parâmetros de avaliação da atividade autonômica e os do esvaziamento gástrico. Também não houve associação significativa entre as variáveis da avaliação autonômica e o tempo de trânsito orocecal.

#### **4.6.4 Avaliação da correlação entre a atividade autonômica e ansiedade**

Também não houve correlação entre a presença de ansiedade e as variáveis da avaliação autonômica.

## **5. Discussão**

---

## 5. DISCUSSÃO

### 5.1 Estudo do esvaziamento gástrico e da distribuição intragástrica por cintilografia

No presente estudo, em que avaliamos um grupo de pacientes com dispepsia funcional cujas características clínicas eram compatíveis com a classificação corrente de DF do tipo dismotilidade, observamos que 32% dos pacientes apresentaram esvaziamento gástrico lento de uma dieta sólida padronizada quando estudados pela cintilografia. Esta proporção é similar àquela reportada por QUARTERO et al. em 1998 em uma meta-análise, e em outros estudos (WEGENER et al., 1989; MAES et al., 1997; FISCHLER et al., 2003). Além disso, nossos resultados demonstraram que as alterações do esvaziamento gástrico estavam significativamente associadas com o sexo feminino, uma vez que como grupo, as mulheres com DF apresentaram esvaziamento gástrico mais lento que os homens dispépticos.

Nossas observações estão em concordância com o estudo de STANGHELLINI e colaboradores (1996), que avaliaram o esvaziamento gástrico através da cintilografia em 343 pacientes com DF, encontrando tempo de esvaziamento gástrico prolongado em 33,5% dos pacientes. Neste mesmo estudo, os autores correlacionaram o EG lento com os sintomas de plenitude pós-prandial e vômitos com intensidade suficiente para perturbar as atividades usuais. Em nosso estudo, apesar de termos selecionado um grupo de pacientes cujo principal sintoma era a plenitude gástrica de intensidade moderada ou grave, encontramos as alterações de EG em apenas uma parcela dos pacientes, ainda que considerássemos apenas as dispépticas do sexo feminino. Assim, como os sintomas foram independentes da presença de gastroparesia, não é

possível com nossos dados definir uma relação de causa e efeito entre o retardo do esvaziamento gástrico e o sintoma de plenitude gástrica.

A análise dos dados da literatura nos mostra que o real papel desempenhado pelos distúrbios do esvaziamento gástrico na gênese dos sintomas dispépticos ainda não foi esclarecido. Ao contrário das observações de STANGHELLINI (1996), outros estudos em pacientes com DF e em pacientes com gastroparesia mostraram uma correlação fraca entre os sintomas e o retardo no esvaziamento gástrico (TALLEY et al., 1989; HOROWITZ et al., 1995). TALLEY e colaboradores (2001) avaliaram 551 pacientes com DF, e não confirmaram a associação entre sintomas de dismotilidade e esvaziamento gástrico lento. É bastante provável, portanto, que além da gastroparesia, outros fatores sejam tão importantes, ou até mesmo mais importantes para a geração dos sintomas na dispepsia funcional.

No mesmo trabalho citado acima, STANGHELLINI também observou uma associação significativa entre o esvaziamento gástrico lento e o sexo feminino nos pacientes com DF. A associação entre EG lento e sexo feminino na DF também foi descrita por WEGENER e colaboradores (1989) e TALLEY e colaboradores (1989, 2001). Outros autores, entretanto, não encontraram tal associação. MAES e colaboradores (1997) avaliaram o esvaziamento gástrico de 344 pacientes com DF através do teste respiratório com ácido C-octanóico, e não encontraram diferenças significativas entre os sexos feminino e masculino.

Nos últimos anos, vem sendo cada vez mais reconhecida a influência do gênero no esvaziamento gástrico. Estudos realizados com voluntários saudáveis mostraram que mulheres pré-menopausadas e mulheres pós-menopausadas em tratamento de reposição hormonal

apresentam esvaziamento gástrico mais lento do que homens assintomáticos (HERMANSSON et al., 1996).

O mecanismo pelo qual esse efeito ocorre ainda não foi completamente elucidado. Estudos experimentais com ratos (CHEN et al., 1995; LIU et al., 2002) mostraram os efeitos inibidores da progesterona e do estrogênio no esvaziamento gástrico. Considerando os possíveis efeitos dos hormônios sexuais femininos na motilidade gastrointestinal, que são mais pronunciados na fase lútea do ciclo menstrual (WALD et al., 1981), muitos autores adotaram o procedimento de realizar os testes durante os 10 primeiros dias do ciclo menstrual. Mesmo tendo seguido esse procedimento no presente estudo, ainda assim encontramos o resultado de que o esvaziamento gástrico nas mulheres, tanto as assintomáticas quanto as dispépticas, é mais lento do que nos homens.

Com grande frequência os valores normais de referência para os testes cintilográficos de esvaziamento gástrico são baseados no estudo de grupos-controle cujos participantes são predominantemente do sexo masculino, o que pode levar a falhas na interpretação dos resultados dos exames realizados em pacientes do sexo feminino, que poderiam assim receber o diagnóstico errôneo de gastroparesia. Para evitar esta situação, no presente estudo os dados foram analisados separadamente para homens e mulheres, e comparados a grupos-controle do mesmo sexo. Nossos resultados mostraram que as mulheres dispépticas, além de apresentarem EG mais lento que o dos homens dispépticos, também apresentam EG prolongado em comparação com o das mulheres do grupo-controle, o que claramente mostra que a anormalidade observada não é uma variação normal do gênero.

Nossas observações referentes à distribuição da dieta entre os compartimentos gástricos proximal e distal estão de acordo com estudos cintilográficos (TRONCON et al., 1994) e ultrasonográficos (BORTOLOTTI et al., 1995; HAUSKEN et al., 1992) previamente realizados em pacientes com DF, que mostram uma retenção inicial diminuída da dieta ingerida no compartimento gástrico proximal, e um preenchimento precoce do compartimento distal, com a conseqüente distensão deste segmento. No presente estudo, a menor retenção do alimento no estômago proximal foi observada na maior parte dos pacientes dispépticos, tanto nos homens quanto nas mulheres, e foi inversamente correlacionada à retenção gástrica distal nesses pacientes. Uma possível explicação para essa anormalidade da retenção gástrica proximal da dieta pode ser uma acomodação gástrica pós-prandial alterada do estômago proximal em nossos pacientes. Em estudos com o barostato gástrico (TACK et al., 1998; THUMSHIRN et al., 1999) foi demonstrado que o relaxamento gástrico proximal em resposta a uma refeição estava reduzido em pacientes com DF.

TACK e colaboradores (1998) associaram a acomodação gástrica anormal com o sintoma de saciedade precoce. Os autores sugerem que a acomodação insuficiente do fundo gástrico durante e após a ingestão da dieta possa ser acompanhada por um aumento da pressão intragástrica e conseqüente ativação dos receptores mecânicos da parede gástrica, produzindo então os sintomas. Neste caso, a distensão da parede gástrica distal, que é menos complacente, pode ter um papel relevante na geração dos sintomas. É possível portanto, que a acomodação gástrica alterada, acompanhada pela distribuição preferencial da dieta no compartimento gástrico distal, contribua para o sintoma de saciedade precoce reportado por todos os nossos pacientes. Uma análise detalhada das curvas de esvaziamento gástrico distal demonstra que a retenção

anormal da dieta ocorre predominantemente durante os primeiros 40-50 min após a ingestão do alimento, o que também pode contribuir para esta manifestação sintomática.

Ao contrário dos estudos relacionados com o esvaziamento gástrico, a influência do gênero no padrão da distribuição intragástrica da dieta foi pouco explorada na literatura. Nossas observações de que voluntárias assintomáticas do sexo feminino apresentaram uma maior retenção gástrica da dieta no compartimento gástrico distal em comparação com voluntários assintomáticos do sexo masculino estão em concordância com os resultados de um estudo anterior (KNIGHT et al., 1997). No que é de nosso conhecimento, ainda faltam estudos que investiguem a influência do gênero na distribuição intragástrica de alimentos em pacientes com DF. Nossos resultados mostraram que, de forma similar às nossas observações no grupo controle, a retenção da dieta no compartimento gástrico distal em mulheres dispépticas foi maior do que nos pacientes do sexo masculino. Além disso, a retenção do bolo alimentar no compartimento gástrico distal das pacientes dispépticas foi ainda maior do que nas mulheres do grupo controle. Embora a comparação dos parâmetros que refletem a retenção gástrica distal entre os homens dispépticos e o grupo controle correspondente não tenha atingido significância estatística, o padrão das curvas de atividade vs tempo para o estômago distal também sugere que os homens dispépticos apresentam uma retenção aumentada da dieta no compartimento distal do estômago. Estudos posteriores com um número maior de pacientes com DF do sexo masculino são necessários para corroborar estas observações.

Em resumo, a análise dos testes de esvaziamento gástrico em pacientes com DF usando valores de referência normais diferentes para homens e mulheres, confirmou que o esvaziamento gástrico prolongado na DF está relacionado com o sexo feminino, enquanto que as

anormalidades da distribuição intragástrica do alimento aparentemente ocorrem tanto em homens quanto em mulheres dispépticas.

## **5.2 Estudo do Tempo de Trânsito Orocecal**

Nosso estudo mostrou que o tempo de trânsito orocecal é normal em pacientes com DF do tipo dismotilidade. A investigação do TTOC em pacientes com DF tem se limitado a poucos estudos, que apresentaram resultados conflitantes. WEGENER e colaboradores (1989), usando o teste de H<sub>2</sub> expirado com lactulose e THUMSHIRN e colaboradores (1999) utilizando a cintilografia demonstraram que pacientes com DF apresentavam valores de TTOC dentro da faixa de normalidade, enquanto que WALDRON e colaboradores (1991) e PIERAMICÒ e colaboradores (1991), encontraram que o TTOC era prolongado nesses pacientes.

Como ocorre em qualquer estudo clínico em que não se detectam diferenças estatísticas significativas, não é possível excluir a possibilidade de um erro tipo 2 neste estudo. Entretanto, a similaridade entre os intervalos de confiança para os valores de TTOC tanto em pacientes quanto em controles sugere que um aumento do número de pacientes estudados provavelmente não alteraria os resultados do estudo.

O teste do H<sub>2</sub> expirado utilizado neste trabalho tem sido largamente empregado na literatura para medir o TTOC. Estudos anteriores (LA BROOY et al., 1983; LADAS et al., 1989; DI LORENZO et al., 1991) mostraram que a variabilidade intra e interindividual do teste são reduzidas quando se administra a lactulose com um alimento, para que todos os investigados estejam no padrão pós-prandial de motilidade. No presente estudo nós adotamos esse procedimento, tendo observado um baixo coeficiente de variação quando repetimos o teste em um subgrupo de voluntários.

A importância da dismotilidade intestinal na fisiopatologia da DF não está bem estabelecida. Estudos manométricos mostraram evidências de dismotilidade intestinal em alguns pacientes com DF. As anormalidades reportadas incluíam a redução ou ausência dos ciclos de complexo motor migratório, uma alta prevalência de atividade em surtos, propagação simultânea ou retrógrada da fase III do complexo motor migratório, fase II com maior duração, e resposta pós-prandial anormal (BASSOTTI et al., 1990; JEBBINK et al., 1990; WILMER et al., 1998). Nossos achados de valores normais de TTOC em pacientes com DF não estão em contradição com esses estudos, uma vez que observações anteriores que avaliaram simultaneamente o trânsito intestinal e a atividade contrátil tanto em pacientes em jejum (DI LORENZO et al., 1991) como alimentados (READ et al., 1984) mostraram que esses dois parâmetros não são fortemente correlacionados. Outros fatores além da contratilidade intestinal, tais como as taxas de absorção e secreção (GO et al., 1983), são também conhecidos como importantes determinantes do trânsito intestinal.

Diferentemente do observado com o estudo do esvaziamento gástrico, não houve diferença nos valores de TTOC entre homens e mulheres do grupo controle ou do grupo de pacientes com DF, indicando que o gênero não influencia o TTOC.

### **5.3 Função autonômica nos pacientes com DF**

Neste estudo, introduzimos a técnica da análise da variabilidade da frequência cardíaca em 24 horas para a avaliação da função autonômica em pacientes com dispepsia funcional. A atividade autonômica foi também avaliada pelos testes dos reflexos cardiovasculares. A análise da variabilidade da frequência cardíaca de 24 horas provou ser uma ferramenta útil e prática, apresentando uma boa concordância com os testes de reflexos cardiovasculares. Os resultados

obtidos através da técnica HRV mostraram que pelo menos um parâmetro representativo da atividade vagal estava diminuído em cerca de 30% dos pacientes com DF. Todos os pacientes com diminuição na atividade parassimpática, detectada através dos testes de reflexos cardiovasculares, também apresentaram resultados anormais na análise do HRV. No entanto, em dois pacientes com reflexos cardiovasculares aparentemente normais a análise HRV indicou diminuição da função vagal. Discrepâncias similares entre os dois métodos foram previamente reportadas (EWING et al., 1991), tendo sido sugerido que a análise da HRV de 24 horas pode revelar precocemente anormalidades da função cardíaca parassimpática não detectadas por testes cardiovasculares.

A proporção da disfunção vagal encontrada em nossos pacientes com DF é similar à prevalência de 35% de baixo tônus vagal (HEITKEMPER et al., 1998) observada em pacientes com a síndrome do intestino irritável (SII) utilizando a análise HRV. É bem sabido que a SII pode ocorrer concomitantemente com a DF (TALLEY, 1991, 1999). No presente estudo, no entanto, nenhum paciente apresentou sintomas intestinais concomitantes e portanto, a combinação com SII não pode explicar as anormalidades autonômicas observadas em nossos pacientes.

A análise das variações dia-noite da potência LF e HF em nosso grupo controle é consistente com as observações de um ritmo circadiano nas medições da variabilidade da frequência cardíaca em voluntários assintomáticos (TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY, 1996). Foi previamente demonstrado que a atividade parassimpática predomina durante a noite, enquanto que ambos os componentes, simpático e parassimpático, são ativos durante o dia. Uma vez que essas variações foram associadas com o sono, mais do que

à postura ou horário do dia (EWING et al., 1991), nós selecionamos os períodos dia-noite como sendo os intervalos em que todos os participantes estavam acordados ou dormindo, respectivamente. Os valores aumentados de HF e reduzidos da razão LF/HF durante o sono, encontrados em nosso grupo controle, estão de acordo com as observações de atividade parassimpática aumentada durante o sono. Apesar do nível geral inferior de tônus vagal, nossos dados demonstram que o ritmo circadiano está preservado nos pacientes com DF, os quais também mostraram valores maiores de HF e razão LF/HF diminuída durante o sono.

A explicação para a disfunção parassimpática nos pacientes com DF ainda está para ser encontrada. Desordens da função eferente vagal podem estar relacionadas com alterações no sistema nervoso central, no próprio nervo vago ou na modulação hormonal da neurotransmissão. Haug e colaboradores (HAUG et al., 1994) sugerem que o tônus vagal baixo na DF esteja relacionado com estresse mental e fatores de personalidade.

#### **5.4 Distúrbios do humor, anormalidades da motilidade gastrointestinal e disfunção autonômica**

Além de nossas observações sobre a influência do gênero no esvaziamento gástrico, também investigamos neste estudo uma possível associação entre os distúrbios do humor, as anormalidades da motilidade gastrointestinal e a disfunção autonômica encontradas em nossos pacientes.

A maior parte dos nossos pacientes com DF tinha ansiedade com ou sem depressão associada, conforme avaliação pela escala HAD. Estes resultados estão de acordo com observações prévias utilizando diferentes instrumentos psicométricos. MAGNI e colaboradores (1987) reportaram desordens de ansiedade em 66,7% dos pacientes com DF. Estudos que

utilizaram vários testes psicométricos mostraram que os pacientes com DF apresentavam mais ansiedade, depressão, e somatizações do que o grupo controle (TALLEY et al., 1986; BENNETT et al., 1991; WILHELMSSEN et al., 1995). No entanto, a importância exata desses fatores psicológicos no decorrer da doença e seu papel no desenvolvimento dos distúrbios de motilidade observados nesses pacientes ainda não foram determinados. TALLEY e colaboradores (1986) atribuem um significado clínico de menor importância para os fatores psicológicos na DF. Por outro lado HAUG e colaboradores (1994) mostraram que os fatores psicológicos se correlacionavam com a dismotilidade antral em pacientes dispépticos.

Depois da correção dos dados para a idade e o sexo das pacientes, nossos resultados mostraram que a ansiedade estava significativamente correlacionada com a retenção gástrica aumentada do compartimento gástrico distal desses pacientes. No caso dos valores de T $\frac{1}{2}$ , não foi possível observar uma diferença estatisticamente significativa entre os pacientes ansiosos e aqueles sem ansiedade. Um fator que pode ter contribuído para este resultado é o pequeno número de mulheres dispépticas sem ansiedade ou depressão em nosso grupo de pacientes.

Uma provável explicação para o mecanismo pelo qual a ansiedade e a depressão influenciariam a maior retenção gástrica distal da dieta em nossos pacientes poderia ser a presença de menor atividade vagal nestes pacientes, que atuaria assim como um mecanismo mediador entre os fatores psicológicos e retenção alterada do alimento no compartimento distal nestes pacientes.

A contribuição da atividade vagal diminuída para a produção das disfunções motoras encontradas na DF ainda não foi determinada. GREYDANUS e colaboradores (1991) encontraram evidências de desordens do controle neural extrínseco em pacientes com DF com ou

sem anormalidades do trânsito gastrointestinal, enquanto HAUSKEN e colaboradores (1993) sugerem uma relação entre o baixo tônus eferente vagal e a dismotilidade antral nesses pacientes. A análise estatística de nossos resultados não permitiu demonstrar uma correlação significativa entre a atividade vagal diminuída e as alterações da motilidade antral. É possível que o número de pacientes estudados não tenha sido suficiente para demonstrar tal associação. Estudos futuros com um maior número de pacientes para confirmar nossa hipótese são portanto necessários.

Apesar da evidência de ansiedade na maioria dos nossos pacientes dispépticos, não foram identificadas alterações de TTOC no grupo estudado. Nossas observações estão em contraste com aquelas de GORARD e colaboradores (1996), que reportou TTOC diminuído em pacientes com ansiedade. Diferenças metodológicas não podem ser responsabilizadas pelas discrepâncias entre os estudos, uma vez que a avaliação da ansiedade foi realizada de maneira similar nas duas investigações. A explicação pode ser o critério de seleção de nossos pacientes, que excluiu pacientes com sintomas da síndrome do intestino irritável. No estudo conduzido por Gorard, ao contrário, 57% dos pacientes tinham sintomas compatíveis com a síndrome do intestino irritável, o que poderia explicar as alterações de TTOC, conforme relatado em estudos prévios que demonstraram trânsito intestinal acelerado em pacientes com a SII com predomínio de diarreia (McKEE et al., 1993).

## **5.5 *Helicobacter pylori* e alterações da motilidade gastrointestinal**

A prevalência da infecção por *Helicobacter pylori* em nossos pacientes está em acordo com as observações em estudos populacionais realizados no Brasil (SOUTO et al., 1998; LYRA et al., 2003; MITCHELL et al., 2003).

Nossos resultados não demonstraram uma associação entre a infecção por *Helicobacter pylori* e as anormalidades do esvaziamento gástrico e da distribuição intragástrica da dieta observadas em nossos pacientes. Apesar do tamanho de nossa amostra de pacientes não infectados por *Helicobacter pylori* ser pequeno, nossas observações estão de acordo com vários estudos que demonstraram não haver uma associação significativa entre a infecção por *Helicobacter pylori* e anormalidades motoras gástricas (CABALLERO-PLASENCIA et al., 1995; RHEE et al., 1999; TALLEY et al., 2001; SARNELLI et al., 2003a). Em um estudo recente em que foram avaliados 326 pacientes com DF, SARNELLI e colaboradores (2003b) concluíram que a infecção pela bactéria não parece influenciar o quadro clínico, a motilidade gástrica ou a sensibilidade visceral.

Nosso estudo também não evidenciou a influência da infecção por *Helicobacter pylori* no TTOC dos pacientes com DF, lembrando novamente que nossa amostra de pacientes sem a infecção pelo *Helicobacter pylori* foi pequena. Este resultado está de acordo com outras investigações que também não demonstraram qualquer associação entre a infecção por *Helicobacter pylori* e a função intestinal (PIERAMICÒ et al., 1993; MANES et al., 1999). Apenas um estudo (MINOCHA et al., 1994) reportou a diminuição do TTOC em pacientes infectados por *Helicobacter pylori* com DF quando comparados com aqueles sem a infecção.

## **6. Conclusões**

---

---

## 6. CONCLUSÕES

- O estudo do esvaziamento gástrico por cintilografia demonstrou que o esvaziamento gástrico prolongado é encontrado em apenas uma parcela dos pacientes com dispepsia funcional cujo sintoma predominante é a plenitude gástrica, o que indica que outros fatores também tenham uma participação importante na geração dos sintomas de dismotilidade gástrica.
- Nossos resultados confirmaram a presença de alterações da distribuição intragástrica da dieta, com menor retenção inicial no estômago proximal, que foi observada na maior parte dos pacientes, e conseqüente maior retenção no compartimento gástrico distal.
- Não foram observadas alterações no tempo de trânsito orocecal neste grupo de pacientes, o que indica que o trânsito intestinal é normal na DF.
- A análise da variabilidade da frequência cardíaca em 24 horas mostrou ser uma técnica útil e prática para avaliar a atividade autonômica em pacientes com DF, identificando atividade eferente vagal diminuída em um subgrupo destes pacientes.
- O esvaziamento gástrico lento na DF está relacionado com o sexo feminino, enquanto que as anormalidades da distribuição intragástrica do alimento ocorrem tanto em homens quanto em mulheres dispépticas. Não foi evidenciada a influência do gênero no TTOC e na função autonômica dos nossos pacientes.
- Nossos resultados confirmaram a grande frequência de ansiedade, associada ou não à depressão, em pacientes com DF referenciados a um centro terciário. A presença de

ansiedade foi associada à retenção anormal da dieta no compartimento gástrico distal desses pacientes.

- Não foi demonstrada correlação entre as alterações autonômicas e os distúrbios de motilidade encontrados nestes pacientes. Portanto, a análise de nossos dados não permitiu confirmar estatisticamente a hipótese de que a disfunção autonômica poderia ser o fator mediador entre os distúrbios do humor e as alterações da motilidade gástrica presentes em nossos pacientes.
- A infecção pelo *Helicobacter pylori* não parece influenciar a motilidade gastrointestinal na DF.

# 7. Summary

---

## 7. SUMMARY

The aims of this study were to investigate the gastric emptying and intragastric distribution of a solid meal, the orocecal transit time, and the function of the autonomic nervous system in patients with dysmotility like functional dyspepsia, and the influence of gender on these parameters. In addition, a possible association between the motor abnormalities observed in these patients with the presence of autonomic dysfunction, humor alterations, and *H. pylori* infection was also assessed.

Twenty-three patients with functional dyspepsia (female sex: 17) all complaining of epigastric fullness were studied. Total and compartmental gastric emptying of a solid meal were assessed by gastric emptying scintigraphy. Orocecal transit time was measured by the lactulose hydrogen breath test. The sympathetic and parasympathetic autonomic function was assessed by analysis of 24-hr heart rate variability and a battery of standardized cardiovascular reflex tests. The presence of *H. pylori* in dyspeptic patients was assessed by histological examination, the urease test, and the <sup>14</sup>C urea breath test. The presence of anxiety and depression was assessed by the Hospital Anxiety and Depression (HAD) scale.

Delayed gastric emptying was observed in seven (32%) patients, considering the respective normal ranges of T<sub>1/2</sub> values for men and women. In addition, most dyspeptic patients presented an abnormal intragastric food distribution, as shown by the significant decrease in the initial activity in the proximal stomach, and increased meal retention in the distal stomach. Orocecal transit time was within the normal range in these patients (p=0,85 vs controls). Autonomic evaluation detected disturbed parasympathetic function in 30.4% of patients.

Delayed gastric emptying was related to female sex, while the abnormalities of intragastric meal distribution were observed in both men and women with functional dyspepsia. There was no evidence of gender influence in both orocecal transit time and autonomic function.

Seventeen (73%) patients had anxiety when evaluated by the HAD scale. Anxiety was significantly correlated to greater meal retention in the distal gastric compartment in dyspeptic patients ( $p=0.04$ ).

In conclusion, our results showed that delayed gastric emptying occurs only in a subgroup of functional dyspepsia patients, even among those characterized by the predominant symptom of epigastric fullness, indicating that other factors, such as the abnormalities of intragastric meal distribution, play an important role in the production of dysmotility symptoms. Our study showed that prolonged gastric emptying in patients with functional dyspepsia is related to the female sex, while the abnormalities of the meal intragastric distribution appear to occur in dyspeptic males and females. Anxiety is frequent in functional dyspepsia and seems to be related to abnormal antral retention of food in these patients. Despite our findings of impaired efferent vagal function in a subgroup of dyspeptic patients, the analysis of our data did not reach statistical significance to confirm the hypothesis that the autonomic dysfunction is the mediating factor between anxiety and the observed gastric motor abnormalities in these patients.

## **8. Referências Bibliográficas**

---

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AZPIROZ, E. Control of gastric emptying by gastric tone. **Dig Dis Sci**, 39(suppl), 1994.
- BARKER, M.C.J.; COBDEN, I.; AXON, A.T.R. Proximal stomach and antrum in stomach emptying. **Gut**, 20:309-11, 1979.
- BARNETT, J.L.; BEHLER, E.M.; APPELMAN, H.D.; ELKA, G.H. Campylobacter pylori is not associated to gastroparesis. **Dig Dis Sci**, 34:1677-80, 1989.
- BASSOTTI, G.; PELLI, M.A.; MORELLI, A. Duodenojejunal motor activity in patients with chronic dyspeptic symptoms. **J Clin Gastroenterol**, 12:17-21, 1990.
- BAZZOLI, F.; DE LUCA, L.; POZZATO, P.; ZAGARI, R.M.; FOSSI, S.; RICCIARDIELLO, L. et al. Helicobacter pylori and functional dyspepsia: review of previous studies and commentary on new data. **Gut**, 50 (suppl IV): 33-35, 2002.
- BENNETT, E.; BEAUREPAIR, J.; LANGELUDDECKE, P. Life stress and nonulcer dyspepsia: a case-control study. **J Psychosomatic Res**, 35:579-90, 1991.
- BENNINK, R.; PEETERS, M.; VAN DEN MAEGDENBERGH, V.; GEYPENS, B.; RUTGEERTS, P.; DE ROO, M. et al. Comparison of total and compartmental gastric emptying and antral motility between healthy men and women. **Eur J Nucl Med**, 25:1293-9, 1998.
- BHARUCHA, A.E.; CAMILLERI, M.; LOW, P.A.; ZINSMEISTER, A.R. Autonomic dysfunction in gastrointestinal motility disorders. **Gut** 34:397-401, 1993.

- BLUM, A.L.; ARNOLD, R.; STOLTE, M. Short course acid suppressive treatment for patients with functional dyspepsia: results depend on Helicobacter pylori status. **Gut**, 47: 473-80, 2000.
- BLUM, A.L.; TALLEY, N.J.; O'MORAIN, C.; VAN ZANTEN, S.V.; 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 (OCAAY) study group. **N Engl Med**, 339(26):1875-81, 1998.
- BORTOLOTTI, M.; BOLONDI, L.; SANTI, V. Patterns of gastric emptying in dysmotility-like dyspepsia. **Scand J Gastroenterol**, 30:408-10, 1995.
- BOTEGA, N.J.; BIO, M.R.; ZOMIGNANI, M.A.; GARCIA, Jr., C.; PEREIRA, W.A.B. Transtornos do humor em enfermagem de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. **Rev. Saúde Pública** 29:355-63, 1995.
- BRADETTE, M.; PARE, P.; DOUVILLE, P.; MORIN, A. Visceral perception in health and functional dyspepsia. Crossover study of gastric distensions with placebo and domperidone. **Dig Dis Sci**, 36:52-8, 1991.
- BRUMMER, R.J.M.; ARMBRECHT, V.; BOSAEUS, I.; DOTEVALL, G.; STOCKBRUEGGER, R.W. The hydrogen breath test. **Scand. J. Gastroenterol**, 20:1007-13, 1985.
- BUYSSCHAERT, M.; DONCKIER, J.; DIVE, A.; KETELSLEGERS, J.M.; LAMBERT, A.E. Gastric acid and pancreatic polypeptide responses to sham feeding are impaired in diabetic subjects with autonomic neuropathy. **Diabetes** 34:1181-5, 1985.
- CABALLERO-PLASENCIA A.M.; MUROS-NAVARRO M.C.; MARTINS-RUIZ J.L.; VALE BARRANCO M.; DE LOS REYES-GARCIA M.C.; CASADO-CABALLERO F.J., et al.

- Dyspeptic symptoms and gastric emptying of solids in patient functional dyspepsia. Role of Helicobacter pylori infection. **Scan J Gastroenterol**, 30: 745-51, 1995.
- CAMILLERI, M.; FEALEY, R.D. Idiopathic autonomic denervation in eight patients presenting with functional gastrointestinal disease: a causal association? **Dig Dis Sci** 35:609-16, 1990.
- CAMILLERI, M.; MALAGELADA, J-R.; KAO, P.C. Gastric and autonomic responses to stress in functional dyspepsia. **Dig Dis Sci**, 31:1169-77, 1986.
- CHEN, T.S.; DOONG, M.L.; CHANG, F.Y. Effects of sex steroid hormones on gastric emptying and gastrointestinal transit in rats. **Am J Physiol**, 268: 171-6, 1995.
- CHENG, C. Seeking medical consultation: perceptual and behavioral characteristics distinguishing consulters and nonconsulters with functional dyspepsia. **Psychosom Med**, 62: 844-52, 2000.
- COLIN-JONES, D.G.; BLOOM, B.; MALAGELADA, J-R.; PIPER, D. Management of dyspepsia: Report of a working party. **Lancet**, 1: 576-79, 1988.
- CORINALDESI, R.; STANGUELLINI, V.; RAITI, C.; REA, E.; SALGEMINI, R.; BARBARA, L. Effect of chronic administration of cisapride on gastric emptying of a solid meal and on dyspeptic symptoms in patients with idiopathic gastroparesis. **Gut**, 28: 300-05, 1987.
- CUNNINGHAM, K.M.; HOROWITZ, M.; RIDDELL, P.S.; MADDERN G.J.; MYERS J.C.; HOLLOWAY R.H. et al. Relations among autonomic nerve dysfunction, oesophageal motility, and gastric emptying in gastro-oesophageal reflux disease. **Gut**, 32:1436-40, 1991.

- DANESH, J. M.; LAWRENCE, M.; MURPHY M.; ROBERTS S.; COLLINS R. Systematic Review of the Epidemiological Evidence on Helicobacter pylori Infection and Nonulcer or Uninvestigated Dyspepsia. **Arch Intern Med**, 160: 1192-98, 2000
- DI LORENZO, C.; DOOLEY, C.P.; VALENZUELA, J.E. Role of fasting gastrointestinal motility in the variability of gastrointestinal transit time assessed by hydrogen breath test. **Gut**, 32:1127-30, 1991.
- DILLON, J.F.; PLEVRIS, J.N.; NOLAN, J.; EWING, D.J.; NEILSON, J.M.M.; BOUCHIER, I.A.D. et al. Autonomic function in cirrhosis assessed by cardiovascular reflex tests and 24-hour heart rate variability. **Am J Gastroenterol** 89:1544-7, 1994.
- DOCKAY, G.J. Neurochemical basis of reflex relaxation in gastric corpus. **Dig Dis Sci**, 39(suppl), 1994.
- EWING, D.J.; CLARKE, B.F. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. **BMJ**, 285:916-18, 1982.
- EWING, D.J.; NEILSON, J.M.M.; SHAPIRO, C.M.; STEWART, J.A.; REID, W. Twenty four hour heart rate variability: effects of posture, sleep, and time of day in healthy controls and comparison with bedside tests of autonomic function in diabetic patients. **Br Heart J** 65:239-44, 1991.
- FISCHLER, B.; TACK, J.; DE GUCHT, V.; SHKEDY, Z.; PERSOONS, P.; BROEKAERT, D. et al. Heterogeneity of symptom pattern, psychosocial and pathophysiological mechanisms in severe functional dyspepsia. **Gastroenterology**, 124:903-10, 2003.
- FORD, P.V.; KENNEDY, R.L.; VOGEL, J.M. Comparison of left anterior oblique, anterior and geometric mean methods for determining gastric emptying times. **J Nuclear Med**, 33:127-30, 1992.

- GELDOF, H.; VAN DER SCHEE, E. J.; VAN BLANKENSTEIN, M. Electrogastrographic study of gastric myoelectrical activity in patients with unexplained nausea and vomiting. **Gut**; 27:799-808, 1986
- GILL, R.C.; MURPHY, P.D.; HOOPER, H.R. Effect of menstrual cycle on gastric emptying. **Digestion** 36:168-74, 1987.
- GO, V.L.M.; MILLER, L.P. The role of gastrointestinal hormones in the control of postprandial and interdigestive gastrointestinal function. **Scan J Gastroenterol**, 18 (suppl 82):135-42, 1983.
- GORARD, D.A.; GOMBORONE, J.E.; LIBBY, G.W.; FARTHING, M.J.G. Intestinal transit in anxiety and depression. **Gut** 39:551-5, 1996.
- GREYDANUS, M.P.; VASSALLO, M.; CAMILLERI, M.; NELSON, D.K.; HANSON, R.B.; THOMFORDE, G.M. Neurohormonal factors in functional dyspepsia: Insights on pathophysiological mechanisms. **Gastroenterology**, 100:1311-18, 1991.
- GRIFFITH G. H.; OWEN G.M.; KIRKMAN S. Measurement of rate of gastric emptying using Chromium-51. **Lancet**, 1: 1244-45, 1966.
- GRYBACK, P.; NASLUND, E.; HELLSTROM, P. M.; JACOBSSON, H.; BACKMAN, L. Gastric emptying of solids in humans: improved evaluation by Kaplan-Meyer plots, with special reference to obesity and gender. **Eur J Nucl Med**, 23:1562-7, 1996.
- HATHAWAY, D.K.; CASHION, A.K.; MILSTEAD, E.J.; WINSETT, R.; COWAN, P.A.; WICKS, M.N. et al. Autonomic dysregulation in patients awaiting kidney transplantation. **Am J Kidney Dis** 32:221-9, 1998.

- HAUG, T.T.; SVEBAK, S.; HAUSKEN, T.; WILHELMSSEN, I.; BERSTAD, A.; URSIN, H.  
Low vagal activity as mediating mechanism for the relationship between personality factors and gastric symptoms in functional dyspepsia. **Psychosomatic Med**, 56:181-6, 1994.
- HAUSKEN, T.; BERSTAD, A. Wide gastric antrum in patients with non-ulcer dyspepsia. Effect of cisapride. **Scand J Gastroenterol**, 27:427-432, 1992.
- HAUSKEN, T.; SVEBAK, S.; WILHELMSSEN, I.; HAUG, T.T.; OLAFSEN, K.; PETTERSSON, E. et al. Low vagal tone and antral dysmotility in patients with functional dyspepsia. **Psychosom Med**, 55:12-22, 1993.
- HEADING R.C.; TOTHILL P.; McLOUGHLIN G.P. Gastric emptying rate measurement in man. **Gastroenterology**, 71: 45-50, 1976.
- HEITKEMPER, M.; BURR, R.L.; JARRETT, M.; HERTIG, V.; LUSTYK, M.K.; BOND, E.F.  
Evidence for autonomic nervous system imbalance in women with irritable bowel syndrome. **Dig Dis Sci** 43:2093-8, 1998.
- HERMANSSON, G.; SILVERTSSON, R. Gender-related differences in gastric emptying rate of solid meals. **Dig Dis Sci**, 41:1994-98, 1996.
- HOLTMANN, G.; GOEBELL, H.; JOCKENHOEVEL, F.; TALLEY, N.J. Altered vagal and intestinal mechanosensory function in chronic unexplained dyspepsia. **Gut**, 42:501-6, 1998.
- HOROWITZ, M.; DENT, J.; FRASER, R.; SUN, W.; HEBBARD, G. Role and integration of mechanisms controlling gastric emptying. **Dig Dis Sci**, 39 Suppl:7S-13S, 1994.

- HOROWITZ, M.; FRASER, R.J.L. Gastroparesis: diagnosis and management. **Scand J Gastroenterol**, 213:7-16, 1995.
- HOROWITZ, M.; MADDERN, G.J.; CHATTERTON, B.E. The normal menstrual cycle has no effect on gastric emptying. **Br J Obstet Gynecol**, 92:743-6, 1985.
- HOROWITZ, M.; MADDERN, G.J.; CHATTERTON, B.E.; COLLINS, P.J.; HARDING, P.E.; SHERARMAN, D.J.C. Changes in gastric emptying rates with age. **Clin Sci**, 67:213-8, 1984.
- HULLEY, S.B.; CUMMINGS, S.R. **Designing Clinical Research**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.
- HUTSON, W.R.; ROEHRKASSE, R.L.; WALD, A. Influence of gender and menopause on gastric emptying and motility. **Gastroenterology**, 96:11-7, 1989.
- JEBBINK, H.J.A.; VAN BERGE-HENEGOUWEN, G.P.; AKKERMANS, L.M.A.; SMOUT, A.J.P.M. Small intestinal motor abnormalities in patients with functional dyspepsia demonstrated by ambulatory manometry. **Gut**, 38:694-700, 1996.
- JONES, M.P.; MAGANTI, K. Symptoms, gastric function, and psychosocial factors in functional dyspepsia. **J Clin Gastroenterol**, 38:866-72, 2004.
- KELLOW, J.E.; DELVAUX, M.; AZPIROZ, F.; CAMILLERI, M.; QUIGLEY, E. M., THOMPSON, D.G. Principles of applied neurogastroenterology: physiology/motility-sensation. **Gut**, 45 (suppl II):17-24, 1999.
- KELLY, K.A. Gastric emptying of liquids and solids: roles of proximal and distal stomach. **Am J Physiology**, 239:71-6, 1980.

- KNIGHT, L.C.; PARKMAN, H.P.; BROWN, K.L.; MILLER, M.A.; TRATE, D.C.; MAURER, A.H et al. Delayed gastric emptying and decrease of antral contractility in normal premenopausal women compared with men. **Am J Gastroenterol**, 92:968-75, 1997.
- LA BROOY, S. J.; MALE P. J.; BEAVIS A. K.; MISIEWICZ J.J. Assessment of the reproducibility of the lactulose H<sub>2</sub> breath test as a measure of mouth to caecum transit time. **Gut**, 24:893-6, 1983.
- LADAS, S.D.; LAUTOFIS, C.; GIANNOUPOULOU, H.; HATZIIOANNOU, J.; RAPTIS, S.A. Reproducible lactulose hydrogen breath test as a measure of mouth-to-cecum transit time. **Dig Dis Sci**, 34:919-24, 1989.
- LIU, C.Y.; CHEN, L.B.; LIU, P.Y.; XIE, D.P.; WANG, P.S. Effects of progesterone on gastric emptying and intestinal transit in male rats. **World J Gastroenterol**, 8:338-41, 2002.
- LORENA, L.S.L.; TINOIS, E.; HIRATA, E.S.; BRUNETO, S.Q.; CAMARGO, E.E.; MESQUITA, M.A.; et al. Estudo do Esvaziamento Gástrico e da Distribuição Intragástrica de uma dieta sólida através da cintilografia: diferenças entre os sexos. **Arq Gastroenterol**, 37(2):102-5, 2000.
- LYRA, A.C.; SANTANA, G.; SANTANA, N.; SILVANY-NETO, A.; MAGALHAES E.; ZATERKA S.; et al. Seroprevalence and risk factors associated with Helicobacter pylori infection in blood donors in Salvador, northeast-Brazil. **Braz J Infect Dis**, 7:339-45, 2003.
- MACCALUM, R.W.; GULL, B.B.; LANGE, R.; PLANTEY, M.; GLASS, E.E.; GREENFIELD, D.G. Definition of a gastric emptying abnormality in patients with anorexia nervosa. **Dig Dis Sci**, 30:713-22, 1985.
- MADSEN, J.L. Effects of gender, age and body mass index on gastrointestinal transit times. **Dig Dis Sci**, 37:1548-53, 1992.

- MAES, B.D.; GHOOS Y.F.; HIELE M.I.; RUTGEERTS P.J. Gastric Emptying of Solids in Patients with Nonulcer Dyspepsia. **Dig Dis Sci**, 42 (6): 1158-62, 1997.
- MAGNI, G.; DI MARIO, F.; BERNASCONI, G.; MASTROPAOLO, G. DSM-III diagnoses associated with dyspepsia of unknown cause. **Am J Psychiatry**, 144:1222-3, 1987.
- MALAGELADA, J-R. Functional dyspepsia. Insights on mechanisms and management strategies. **Gastroenterol Clin North Am**, 25:103-13, 1996.
- MALAGELADA, J-R. Gastrointestinal motor disturbances in functional dyspepsia. **Scand.J.Gastroenterol.**, 26(supp182):29-32, 1991.
- MANES, G.; MALFERTHEINER, P. Relationship of *Helicobacter pylori* with gastrointestinal motility. **Ital J Gastroenterol Hepatol**, 8:705-12, 1999.
- McCOLL. No H pylori: less dyspepsia? **Gut**, 47:461-2, 2000.
- 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**, 339(26):1869-74, 1998.
- McKEE, D.P.;QUIGLEY,E.M.M. Intestinal motility in irritable bowel syndrome: Is IBS a motility disorder? **Dig Dis Sci**, 38:1773-82, 1993.
- MEARIN, F.; CUCALA M.; AZPIROZ F.; MALAGELADA J.R. The origin of symptoms on the brain - gut axis in functional dyspepsia. **Gastroenterology**, 101:999-1006, 1991.
- MERTZ, H.; FULLERTON. S.; NALIBOFF B.; MAYER, E.A. Symptoms and visceral perception in severe functional and organic dyspepsia. **Gut**, 42:814-22, 1998.

- MEYER J.H.; MacGREGOR I.L.; GUELLER. 99mTc-tagged chicken liver as a marker of solid food in human stomach. **Am J Dig Dis**, 21: 296-304, 1976.
- MINOCHA, A.; MOKSHAGUNDAM, S.; GALLO, S.H.; RAHAL, O.S. Alterations in upper gastrointestinal motility in *Helicobacter pylori*-positive nonulcer dyspepsia. **Am.J.Gastroenterol.** 89:1797-1800, 1994.
- MITCHELL, A.; SILVA, T.M.J.; BARRETT, L.J. Age-specific *Helicobacter pylori* seropositivity rates of children in an impoverished urban area of northeast Brazil. **J Clin Microbiol** 41:1326-8, 2003.
- O'BRIEN, J.D.; THOMPSON, D.G.; BURNHAM, W.R. Action of centrally mediated autonomic stimulation on human upper gastrointestinal transit: a comparative study of two stimuli. **Gut**, 28:960-9, 1987.
- O'BRIEN, J.D.; THOMPSON, D.G.; DAY, S.J.; BURNHAM, W.R.; WALKER, E. Perturbation of upper gastrointestinal transit and antroduodenal motility by experimentally applied stress: the role of beta-adrenoreceptor mediated pathways. **Gut**, 30:1530-9, 1989.
- PERMAN, J.A.; MODLER, S.; BARR, R.G.; ROSENTHAL, P. Fasting breath hydrogen concentration: normal values and clinical application. **Gastroenterology** 87:1358-63, 1984.
- PERRI, F; CLEMENTE, R.; FESTA, V.; ANNESE, V.; QUITADAMO, M.; RUTGEERTS, P.; ANDRIULLI, A.. Patterns of symptoms in functional dyspepsia: role of *Helicobacter pylori* infection and delayed gastric emptying. **Am J. Gastroenterol**, 93:2082-88, 1998.
- PETRETTA, M.; BONADUCE, D.; SCALFI, L.; FILIPPO, E.; MARCIANO, F.; MIGAUX, M-L. et al. Heart rate variability as a measure of autonomic nervous system function in anorexia nervosa. **Clin Cardiol**, 20:219-24, 1997.

- PIERAMICÒ, O.; DITSCHUNEIT, H.; MALFERTHEIMER, P. Gastrointestinal motility in patients with non-ulcer dyspepsia: a role for *Helicobacter pylori*? **Am J Gastroenterol**, 88:364-68, 1993.
- PIERAMICÒ, O.; DITSCHUNEIT, H.; MALFERTHEINER, P. Orocecal transit time in patients with nonulcer dyspepsia: role of chronic gastritis and *Helicobacter pylori* infection. **Eur J Gastroenterol Hepatol** 3:627-31, 1991.
- QUARTERO, A.O.; DE WIT, N.J.; LODDER, A.C.; NUMANS, M.E.; SMOUT, A.J.P.M.; HOES, A.W. Disturbed solid-phase gastric emptying in functional dyspepsia. A meta-analysis. **Dig Dis Sci**, 43:2028-33, 1998.
- QUIGLEY, E.M.M. Review article: Gastric emptying in functional gastrointestinal disorders. **Aliment Pharmacol Ther**, 20(suppl7):56-60, 2004.
- READ, N.W. Measurement of small bowel transit in humans. In: KAMM M. A.; LENNARD-JONES J.E., **Gastrointestinal transit: pathophysiology and pharmacology**. Hampshire: Wrightson Biomedical Publishing, 97-108, 1991.
- READ, N.W.; AL-JANABI, M.N.; BATES, T.E.; HOLGATE, A.M.; CANN, P.A.; KINSMAN, R.I et al. Interpretation of the breath hydrogen profile obtained after ingesting a solid meal containing unabsorbable carbohydrate. **Gut**, 26:834-42, 1985.
- READ, N.W.; AL-JANABI, M.N.; EDWARDS, C.A.; BARBER, D.C. Relationship between postprandial motor activity in the human small intestine and the gastrointestinal transit of food. **Gastroenterology**, 86:721-7, 1984.
- READ, N.W.; HOUGHTON, L.A. Physiology of gastric emptying and pathophysiology of gastroparesis. **Gastroenterol Clin North Am**, 18:359-71, 1989.

- REZENDE-FILHO, J. Estudo da atividade mioelétrica gástrica por eletrogastrografia cutânea – eletrogastrograma. **Arq Gastroenterol**, 32 (2): 54-65, 1995
- RHEE P.L.; KIM Y.H.; SON H.J.; KIM J.J.; KOH K.C.; PAIK S.W. et al. Lack of association of *Helicobacter pylori* infection with gastric hypersensitivity or delayed gastric emptying in functional dyspepsia. **Am J Gastroenterol**, 94: 3165-9, 1999.
- RUTTER, M.K.; McCOMB, J.M.; BRADY, S.; MARSHALL, S.M. Autonomic neuropathy in asymptomatic subjects with non-insulin dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. **Clin Auton Res**, 8:251-7, 1998.
- SARNELLI, G.; CAENEPEEL, P.; GEYSENS, B.; JANSSENS, J.; TACK, J. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. **Am J Gastroenterol**, 98:783-8, 2003a.
- SARNELLI, G.; CUOMO, R.; JANSSENS, J.; TACK, J. Symptom patterns and pathophysiological mechanisms in dyspeptic patients with and without *Helicobacter pylori*. **Dig Dis Sci**, 48:2229-36, 2003b.
- SARNELLI, G.; VANDENBERGHE, J.; TACK, J. Visceral hypersensitivity in functional disorders of the upper gastrointestinal tract. **Dig Liver Dis**, 36:371-76, 2004.
- SHAY, S.; EGGLI, D.; McDONALD, C.; JOHNSON, L. Gastric emptying of solid food in patients with gastroesophageal reflux. **Gastroenterology**, 92:459-65, 1987.
- SOUTO, F.J.; FONTES, C.J.; ROCHA, G.A. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* in a rural area of state of Mato Grosso, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, 93:171-4, 1998.
- STANGHELLINI, V.; GHIDDINI, C.; MACCARINI, M.R. Fasting and postprandial gastrointestinal motility in ulcer and non-ulcer dyspepsia. **Gut**, 33:184-190, 1992.

- STANGHELLINI, V.; TOSETTI, C.; PATERNICÒ, A.; BARBARA, G.; MORSELLI-LABATTE, A.M.; MONETTI, N. et al. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia. **Gastroenterology**, 110:1036-42, 1996.
- TACK, J.; BISSCHOPS, R.; SARNELLI, G. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. **Gastroenterology**, 127:1239-55, 2004.
- TACK, J.; CAENEPEEL, P.; CORSETTI, M.; JANSSENS, J. Role of tension receptors in dyspeptic patients with hypersensitivity to gastric distention. **Gastroenterology**, 127:1058-66, 2004.
- TACK, J.; CAENEPEEL, P.; FISCHLER, B.; PIESSEVAUX, H.; JANSSENS, J. Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia. **Gastroenterology**, 121:526-35, 2001.
- TACK, J.; PIESSEVAUX, H.; COULIE, B. CAENEPEEL, P.; JANSSENS, J. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. **Gastroenterology**, 115:1346-52, 1998.
- TALLEY, N.J. Spectrum of chronic dyspepsia in the presence of the irritable bowel syndrome. **Scand J Gastroenterol (Suppl)** 182:7-10, 1991.
- TALLEY, N.J.; FUNG, L.H.; GILLIGAN, I.J.; MCNEIL, D.; PIPER, D.W. Association of anxiety, neuroticism, and depression with dyspepsia of unknown cause a case-control study. **Gastroenterology**, 90:886-92, 1986.
- TALLEY, N.J.; MEINECHE-SCHMIDT, V.; PARE, P., et al. Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia: double-blind, randomized, placebo-controlled trials (the BOND and OPERA studies). **Aliment Pharmacol Ther**, 12: 1055-65, 1998.

- TALLEY, N.J.; SHUTER, B.; McCRUDDEN, G.; JONES, M.; HOSCHL, R.; PIPER, D.W..  
Lack of association between gastric emptying of solids and symptoms in nonulcer  
dyspepsia. **J Clin Gastroenterol**, 11:625-30, 1989.
- TALLEY, N.J.; STANGHELLINI, V.; HEADING, R.C. KOCH, K.L.; MALAGELADA, J-R.;  
TYTGAT, G.N. Functional gastrointestinal disorders. **Gut**, 45(suppl II):37-42, 1999a.
- TALLEY, N.J.; STANGHELLINI, V.; HEADING, R.C., et al. Funcional gastroduodenal  
disordes. **Gut**, 11:163-8, 1999b.
- TALLEY, N.J.; VERLINDEN, M.; JONES, M. Can symptoms discriminate among those with  
delayed or normal gastric emptying in dysmotility-like dyspepsia? **Am J Gastroenterol**,  
96:1422-8, 2001.
- TALLEY, N.J; WEAVER, A.L.; TESMER, D.L.; ZINSMEISTER, A.R.. Functional  
gastrointestinal disorders value of dyspepsia subgroups in patients referred for upper  
endoscopy. **Gastroenterology**, 105:1378-86, 1993.
- TAMURA, K.; TSUJI, H.; NISHIUE, T.; YAJIMA, I.; HIGASHI, T.; IWASAKA, T.  
Determinants of heart rate variability in chronic hemodialysis patients. **Am J Kidney Dis**  
31:602-6, 1998.
- TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH  
AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY. Heart rate  
variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. **Eur  
Heart J** 17:354-81, 1996.
- THOMPSON, D. G.; RICHELSON, E.; MALAGELADA, J-R. Perturbation of gastric emptying  
and duodenal motility through the central nervous system. **Gastroenterology**, 83:1200-6,  
1982.

- THOMPSON, D. G.; RICHELSON, E.; MALAGELADA, J-R. Perturbation of upper gastrointestinal function by cold stresses. *Gut*, 24:277-83, 1983.
- THOMPSON, D.G. Extrinsic autonomic control of human gastrointestinal transit. In: KAMM M. A.; LENNARD-JONES J.E., **Gastrointestinal transit: pathophysiology and pharmacology**. Hampshire: Wrightson Biomedical Publishing, 1991.
- THOMPSON, D.G. Modulation of gastric perception and motility in man. Current concepts and correlation with symptoms. *Dig.Dis.Sci.*, 39(suppl12)48S-50S, 1994.
- THUMSHIRN, M.; CAMILERI, M.; SASLOW, S.B.; WILLIAMS, D.E.; BURTON, D.D.; HANSON, R.B. Gastric accommodation in nonulcer dyspepsia and the roles of *Helicobacter pylori* infection and vagal function. *Gut*, 44:55-64, 1999.
- TOTHILL, P.; McLOUGHLIN, G.P.; HEADING, R.C. Techniques and errors in scintigraphic measurements of gastric emptying. *J Nuclear Med*, 19:256-61, 1978.
- TRONCON, L.E.A.; BENNETT, R.J.M.; AHLUWALIA, N.K.; THOMPSON, D.G. Abnormal intragastric distribution of food during gastric emptying in functional dyspepsia patients. *Gut*, 35:327-332, 1994.
- TRONCON, L.E.A.; THOMPSON, D.G.; AHLUWALIA, N.K.; BARLOW, J.; HEGGIE, L. Relations between upper abdominal symptoms and gastric distension abnormalities in dysmotility-like functional dyspepsia and after vagotomy. *Gut* 37:17-22, 1995.
- TUCCI, A.; CORINALDESI, R.; STANGHELLINI, V.; TOSETTI, C.; DI FEBBO, G.; PAPARO, G.F. et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric function in patients with chronic idiopathic dyspepsia. *Gastroenterology*, 103:768-74, 1992.

- URBAIN, J. L. C.; VEKEMANS, M.C.; PARKMAN, H. VAN CAUTEREN, J.; MAYEUR, S.M.; DE ROO, M. et al. Dynamic antral scintigraphy to characterize gastric antral motility in functional dyspepsia. **J Nucl Med**, 36:1579-86, 1995.
- URBAIN, J.L.C.; CHARLES, N.D. Recent advances in gastric emptying scintigraphy. **Sem Nucl Med**, 25:318-25, 1995.
- URBAIN, J.L.C.; VAN CUTSEM, E.; SIEGEL, J.A.; MAYEUR, S.; VANDECRUYS, A.; VANTRAPPEN, G. Visualization and characterization of gastric contractions using a radionuclide technique. **Am J Physiology**, 259:1062-67, 1990.
- URBAIN, J.L.C.; VEKEMANS, M.C.; MALMUD, L.S.; DE ROO, M. Characterization of gastric antral motility disturbances in diabetes using a scintigraphic technique. **J Nuclear Med**, 34:576-81, 1993.
- VANDENBERGHE, J.; VOS, R.; JANSSENS, J.; TACK, J. Visceral hyperalgesia in functional dyspepsia (FD): Pain-specific or multimodal afferent pathways? **Gastroenterology**, 122(Suppl.1):A34, 2002.
- WALD, A.; VAN THIEL, D.H.; HOECHSTETTER, L.; GAVALER, J.S.; EGLER, K.M.; VERM, R. et al. Gastrointestinal transit: the effect of the menstrual cycle. **Gastroenterology**, 80:1497-500, 1981.
- WALDRON, B.; CULLEN, P.T.; KUMAR, R.; SMITH, D.; JANKOWSKI, J.; CAMPBELL, F.C. et al. Evidence for hypomotility in nonulcer dyspepsia: a prospective multifactorial study. **Gut**, 32:246-251, 1991.
- WEGENER, M.; BORSCH, G.; SCHAFFSTEIN, J.; REUTER, C. Are dyspeptic symptoms in patients with *Campylobacter pylori*-associated type B gastritis linked to delayed gastric emptying? **Am J Gastroenterol**, 83:737-40, 1988.

- WEGENER, M.; BORSCH, G.; SCHAFFSTEIN, J.; REUTER, C.; LEVERKUS, F. Frequency of idiopathic gastric stasis and intestinal transit disorders in essential dyspepsia. **J Clin Gastroenterol**, 11:163-8, 1989.
- WHITEHEAD, W.E. Psychosocial aspects of functional gastrointestinal disorders. **Gastroenterology Clinics of North America** 25:21-34, 1996.
- WILHELMSSEN, I.; HAUG, T.T.; URSIN, H.; BERSTAD, A.. Discriminant analysis of factors distinguishing patients with functional dyspepsia from patients with duodenal ulcer: significance of somatization. **Dig Dis Sci**, 40:1105-11, 1995.
- WILMER, A.; VAN CUTSEM, E.; ANDRIOLI, A.; TACK, J.; COREMANS, G.; JANSSENS, J. Ambulatory gastrojejunal manometry in severe motility-like dyspepsia: lack of correlation between dysmotility, symptoms, and gastric emptying. **Gut**, 42:235-42, 1998.
- WINGATE, D.L.; STACHER, G.; KREISS, C. Role and integration of mechanism controlling gastric emptying. **Dig Dis Sci** , 39(suppl), 1994.
- ZIGMOND, A.S.; SNAITH, R.P. The hospital anxiety and depression scale. **Acta Psychiatr Scand**, 67:361-70, 1983.

## **9. Anexos**

---



### 3. EXAMES

#### 3.1 Endoscopia

1 SIM  2 NÃO

Data: \_\_\_\_\_  
Resultado: \_\_\_\_\_

#### 3.2 Pesquisa de H.P.

Urease  
Histologia  
Teste respiratório

1 POS.  2 NEG.  
 1 POS.  2 NEG.  
 1 POS.  2 NEG.

#### 3.3 Protoparasitológico

Data: \_\_\_\_\_  
Resultado: \_\_\_\_\_

#### 3.4 Ultrassom abdominal

Data: \_\_\_\_\_  
Resultado: \_\_\_\_\_

#### 3.5 Teste de tolerância à lactose

1 POS.  2 NEG.

#### 3.6 Glicemia

1 NL  2 ALT.

#### 3.7 Avaliação psiquiátrica (escala HAD)

0 Ausente  
 2 Ans/Depr leve, clin. significativa  
 4 Ans/Depr grave

1 Ans/Depr subclínica  
 3 Ans/Depr moderada

#### 3.8 Testes neuroautonômicos

Prova de clino-ortostatismo  
Manobra de Valsalva  
Medida da F.C. após respiração profunda

1 POS.  2 NEG.  
 1 POS.  2 NEG.  
 1 POS.  2 NEG.

#### 3.9 Estudo do esvaziamento gástrico

Valor do T1/2: \_\_\_\_\_  
Valor do Lag Phase : \_\_\_\_\_  
Área debaixo da curva Freq. X Amplitude  
Proximal: \_\_\_\_\_  
Distal: \_\_\_\_\_

#### 3.10 Estudo da motilidade antral

Frequência: \_\_\_\_\_  
Amplitude : \_\_\_\_\_

#### 3.11 TTOC: \_\_\_\_\_

#### 3.12 Testes de percepção gástrica

Máximo volume tolerado: \_\_\_\_\_  
Limiar de percepção: \_\_\_\_\_  
Aparecimento dos sintomas: \_\_\_\_\_

## Anexo 2

### ESCALA DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO PARA HOSPITAL GERAL (HAD)

Este questionário ajudará o seu médico a saber como você está se sentindo. Leia todas as frases. Marque com um "X" a resposta que melhor corresponder a como você tem se sentido na última semana.

Não é preciso ficar pensando muito em cada questão. Neste questionário as respostas espontâneas têm mais valor do que aquelas em que se pense muito.

Marque apenas uma resposta para cada pergunta.

- |   |  |
|---|--|
| A | Eu me sinto tenso ou contraído:  |
| 3 | ( ) A maior parte do tempo.  |
| 2 | ( ) Boa parte do tempo.  |
| 1 | ( ) De vez em quando.  |
| 0 | ( ) Nunca  |
| D | Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes:                       |
| 0 | ( ) Sim, do mesmo jeito que antes  |
| 1 | ( ) Não tanto quanto antes   |
| 2 | ( ) Só um pouco  |
| 3 | ( ) Já não sinto mais prazer em nada                                     |
| A | Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer: |
| 3 | ( ) Sim, e de um jeito muito forte                                       |
| 2 | ( ) Sim, mas não tão forte   |
| 1 | ( ) Um pouco, mas isso não me preocupa                                   |
| 0 | ( ) Não sinto nada disso   |
| D | Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:                   |
| 0 | ( ) Do mesmo jeito que antes   |
| 1 | ( ) Atualmente um pouco menos  |
| 2 | ( ) Atualmente bem menos   |
| 3 | ( ) Não consigo mais   |

A  
3  
2  
1  
0

Estou com a cabeça cheia de preocupações:  
( ) A maior parte do tempo  
( ) Boa parte do tempo  
( ) De vez em quando  
( ) Raramente

D  
3  
2  
1  
0

Eu me sinto alegre:  
( ) Nunca  
( ) Poucas vezes  
( ) Muitas vezes  
( ) A maior parte do tempo

A  
0  
1  
2  
3

Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado:  
( ) Sim, quase sempre  
( ) Muitas vezes  
( ) Poucas vezes  
( ) Nunca

D  
3  
2  
1  
0

Eu estou lendo para pensar e fazer as coisas:  
( ) Quase sempre  
( ) Muitas vezes  
( ) De vez em quando  
( ) Nunca

A  
0  
1  
2  
3

Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:  
( ) Nunca  
( ) De vez em quando  
( ) Muitas vezes  
( ) Quase sempre

D  
3  
2  
1  
0

Eu perdi o interesse em cuidar de minha aparência:

- ( ) Completamente
- ( ) Não estou mais me cuidando como eu deveria
- ( ) Talvez não tanto quanto antes
- ( ) Me cuido do mesmo jeito que antes

A  
3  
2  
1  
0

Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum:

- ( ) Sim, demais
- ( ) Bastante
- ( ) Um pouco
- ( ) Não me sinto assim

D  
0  
1  
2  
3

Fico esperando animado as coisa boas que estão por vir:

- ( ) Do mesmo jeito que antes
- ( ) Um pouco menos do que antes
- ( ) Bem menos do que antes
- ( ) Quase nunca

A  
3  
2  
1  
0

De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:

- ( ) A quase todo momento
- ( ) Várias vezes
- ( ) De vez em quando
- ( ) Não sinto isso

D  
0  
1  
2  
3

Consigo sentir prazer quando assisto um bom programa de televisão, de rádio, ou quando leio alguma coisa:

- ( ) Quase sempre
- ( ) Várias vezes
- ( ) Poucas vezes
- ( ) Quase nunca

## Anexo 3

**Infecção pelo *Helicobacter Pylori*, valores na escala HAD e resultado dos testes cardiovasculares dos pacientes com DF.**

N	Pacientes	Sexo	Idade	H pylori	HAD	Testes cardiovasculares
1	AJML	F	51	POS	A10D10	normal
2	ZCS	F	29	NEG	A11 D4	normal
3	ALR	F	31	POS	A7 D4	normal
4	ARQ	F	23	POS	A12 D8	normal
5	BPS	F	42	POS	A11 D9	alterado
6	CG	F	35	POS	A12 D7	normal
7	EST	F	30	NEG	A11 D8	alterado
8	IFC	F	37	POS	A17 D12	alterado
9	LAL	F	45	POS	A11 D6	normal
10	MDPB	F	38	POS	A13 D11	normal
11	MLO	F	42	NEG	A15D17	normal
12	MMP	F	43	NEG	A7 D2	normal
13	MPR	F	48	POS	A15 D13	normal
14	DL	F	38	POS	A20 D15	normal
15	NCC	F	41	POS	A15D5	normal
16	RS	F	30	POS	A11 D7	normal
17	CBM	F	39	NEG	A11D18	alterado
18	PM	M	43	POS	A7D3	normal
19	ZGS	M	26	POS	A3 D3	normal
20	AAC	M	46	NEG	A0 D6	normal
21	ALL	M	38	POS	A8 D7	normal
22	JFSF	M	38	NEG	A17 D16	normal
23	LFL	M	41	NEG	A10 D0	alterado

## Anexo 4

**Parâmetros de esvaziamento gástrico e distribuição intragástrica e valores de TTOC nos pacientes com DF.**

<b>N</b>	<b>Pacientes</b>	<b>T1/2 (min)</b>	<b>LagPhase (min)</b>	<b>P0 (%)</b>	<b>P10 (%)</b>	<b>ASC40</b>	<b>TTOC (min)</b>
1	AJML	101,3	26,3	52%	40%	2300	40
2	ZCS	113,6	32	60%	53%	1800	60
3	ALR	109,1	22,8	58%	62%	1400	40
4	ARQ	119	33,6	59%	54%	1600	60
5	BPS	211	42,6	76%	78%	860	70
6	CG	189,5	16,4	59%	57%	1400	NÃO
7	EST	127,4	35,3	63%	67%	1500	40
8	IFC	92,7	33,8	57%	59%	1600	60
9	LAL	106,7	24,7	55%	70%	1100	105
10	MDBP	95,5	26,7	56%	54%	1500	180
11	MLO	132,2	36,8	60%	62%	1300	40
12	MMP	94,6	18,3	62%	62%	920	70
13	MPR	159	47,5	64%	60%	1500	40
14	DL						50
15	NCC	114,6	47,3	55%	63%	1800	40
16	RS	34,8	0,5	75%	50%	1100	40
17	CBM	98,5	21,9	60%	66%	1300	70
18	PM	73,9	25,2	56%	60%	1400	60
19	ZGS	55,4	14,4	84%	71%	980	40
20	AAC	71,5	18,7	57%	58%	1200	60
21	ALL	64,9	28,2	97%	90%	520	60
22	JFSF	84,7	31,8	59%	59%	1500	40
23	LFL	119,3	38	51%	51%	1820	40

## Anexo 5

**Parâmetros da Análise da variabilidade da frequência cardíaca em 24 horas nos pacientes com DF.**

N	Pacientes	rMSSD	p NN50(%)	LF%	HF%	LF/HF	NN média
1	AJML	38	6	22	6	5	973
2	ZCS	36	15	29	8	6	774
3	ALR	36	7	24	8	5	779
4	ARQ	48	22	21	14	4	836
5	BPS	42	18	17	17	1	820
6	CG	31	10	29	10	6	754
7	EST	95	43	26	23	5	908
8	IFC	38	16	35	9	18	778
9	LAL	31	10	25	6	11	869
10	MDPB	33	24	44	5	24	756
11	MLO	27	7	25	7	5	799
12	MMP	27	3	14	6	5	700
13	MPR	23	3	36	7	9	801
14	DL	58	31	25	17	4	864
15	NCC	32	5	21	9	3	741
16	RS	49	15	50	8	32	729
17	CBM	31	9	28	15	3	702
18	PM	52	26	24	22	6	852
19	ZGS	26	6	35	6	13	659
20	AAC	32	4	27	15	3	808
21	ALL	46	18	22	10	10	899
22	JFSF	37	12	28	4	12	922
23	LFL	52	18	29	12	4	864