

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**LARISSA GURGEL MOTA SARAIVA**

**ESVAZIAMENTO GÁSTRICO, SINTOMAS GASTRODUODENAIS E  
QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1**

**FORTALEZA**

**2017**

**LARISSA GURGEL MOTA SARAIVA**

**ESVAZIAMENTO GÁSTRICO, SINTOMAS GASTRODUODENAIIS E  
QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará como requisito para o título de Mestre em Ciências Médicas. Área de concentração: Gastroenterologia.

Orientador: Prof. Dr. Marcellus Henrique Loiola Ponte de Souza.

**FORTALEZA**

**2017**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária  
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

- S246e Saraiva, Larissa Gurgel Mota.  
Esvaziamento gástrico, sintomas gastroduodenais e qualidade de vida em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 / Larissa Gurgel Mota Saraiva. – 2017.  
79 f. : il.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2017.  
Orientação: Prof. Dr. Marcellus Henrique Loliola Ponte de Souza.
1. Diabetes Mellitus. 2. Esvaziamento gástrico. 3. Dispepsia. 4. Gastroparesia. 5. Qualidade de vida. I. Título.

CDD 610

---

**LARISSA GURGEL MOTA SARAIVA**

**ESVAZIAMENTO GÁSTRICO, SINTOMAS GASTRODUODENAIIS E  
QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará como requisito para o título de Mestre em Ciências Médicas. Área de concentração: Gastroenterologia.

Orientador: Prof. Dr. Marcellus Henrique Loiola Ponte de Souza.

Aprovada em \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Prof. Dr. Marcellus Henrique Loiola Ponte de Souza (Orientador)**

**Universidade Federal do Ceará**

---

**Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Junior**

**Universidade Federal do Ceará**

---

**Prof. Dra. Gardenia Costa do Carmo**

**Centro Universitário Christus**

A Deus,  
autor da minha vida e dono de toda a ciência.

Aos meus pais, irmão e esposo,  
pelo incentivo, compreensão e amor diário.

Ao Jayro Filho (in memoriam),  
sempre olharei para o céu mais uma vez.

## AGRADECIMENTO

A **Deus**, pelo dom da vida, por tudo que tem me proporcionado, pela força de continuar seguindo e pelo amor que preenche as lacunas.

Aos meus pais **Zedequio Saraiva Queiroz Filho e Neuma Gurgel Mota Saraiva**, por nunca terem medido esforços para a minha felicidade e por me mostrarem o valor dos estudos.

Ao meu irmão **Lucas Gurgel Mota Saraiva**, pelo companheirismo e conselhos desperdiçados durante toda uma vida.

Ao meu esposo **Jardel Sudário Lima Moura**, pelo amor cotidiano, paciência, companheirismo e cumplicidade.

Aos **meus avós e familiares**, pelos fortes laços e torcida por esta importante vitória.

Ao meu orientador **Prof. Dr. Marcellus Henrique Loiola Ponte de Souza**, brilhante professor, pesquisador e médico, pela confiança em mim depositada, conhecimento, incentivo e paciência.

Ao **Prof. Dr. Renan Montenegro Junior**, por ser um exemplo de médico e ter me mostrado a beleza do universo da endocrinologia.

Aos colegas de pesquisa, **Ilana Marques e Kamila Oliveira**, pela ajuda, disponibilidade e compromisso durante este trabalho. Aos **colegas da UPC** por estarem sempre com sorriso no rosto e de braços abertos, em especial ao **Brazil** por toda a paciência.

A funcionária **Nadir**, pela ajuda técnica inestimável, dedicação e carinho ao longo deste estudo.

A **Érika Gondim Gurgel Ramalho Lima**, minha chefe e amiga, pelo exemplo de profissional, caráter, determinação, companheirismo, conversas diárias e incentivo desde o início desse projeto.

Aos meus **amigos e amigas**, pelas alegrias, tristezas e dores compartilhadas. Com vocês, as pausas entre um parágrafo e outro de produção melhora tudo o que tenho produzido na vida.

Aos **pacientes** que aceitaram participar desta pesquisa, muito obrigada pela confiança. A **todos** aqueles que de alguma forma estiveram e estão próximos de mim, fazendo a vida valer cada vez mais a pena.

**“Os sonhos existem para tornarem-se realidade”.**

**Walt Disney**

## RESUMO

As queixas gastrointestinais são comuns em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) de longa data e alguns destes sintomas estão intimamente ligados ao retardo do esvaziamento gástrico (EG). A gastroparesia diabética é uma condição clínica definida por atraso do esvaziamento gástrico. O objetivo do nosso estudo foi investigar a frequência e a associação do esvaziamento gástrico com os sintomas gastroduodenais e a qualidade de vida (QV) em pacientes com DM1. O estudo foi realizado no ambulatório de endocrinologia de um hospital do Estado do Ceará. A amostra foi constituída por 48 participantes. Foi realizada dosagem de hemoglobina glicada e glicemia de jejum, além de questionamentos sobre a presença de complicações crônicas. O EG de sólidos foi avaliado pelo teste respiratório com a utilização do ácido octanóico ligado ao  $^{13}\text{C}$  com o cálculo do tlag e  $t_{1/2}$ , onde o  $t_{1/2}$  representa a primeira metade do  $^{13}\text{C}$  ligada à refeição teste e o tlag representa a velocidade máxima do EG. Para avaliação de sintomas de gastroparesia foi utilizado o questionário “Gastroparesis Cardinal Symptom Index” (GCSI) e os sintomas dispépticos foram avaliados através do questionário de Porto Alegre de sintomas dispépticos (PADYQ). A qualidade de vida foi avaliada pelo questionário “The Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Questionnaire” (SF-36). No EG de sólidos, os pacientes portadores de DM1 tiveram um EG mais lento quando comparado aos controles saudáveis. A maioria dos pacientes com EG lento apresentaram sintomas dispépticos e/ou de gastroparesia. Os pacientes portadores de DM1 com EG lento apresentaram um total de escores de gastroparesia e de dispepsia significativamente maior quando comparado com os pacientes EG normal. Não foram observadas correlações estatisticamente significativas entre o EG com hemoglobina glicada, glicemia de jejum ou presença de complicações crônicas do diabetes. Seis dimensões de QV apresentaram escores menores entre os pacientes com EG lento comparados aos pacientes com EG normal, com destaque para a dimensão aspectos social. **CONCLUSÃO:** Os pacientes portadores de DM1 apresentaram um EG mais lento quando comparado aos controles saudáveis. Os escores totais dos sintomas de gastroparesia e dispépticos e alterações das dimensões da QV estão associados ao atraso no EG.

**Palavras-chave:** Diabetes mellitus. Esvaziamento gástrico. Dispepsia. Gastroparesia. Qualidade de vida.



## ABSTRACT

Gastrointestinal clinic complaints are common in patients with longstanding type 1 diabetes mellitus (DM1) and some of these symptoms are closely linked to delayed gastric emptying (GE). Diabetic gastroparesis is a clinical condition defined by delayed gastric emptying. The aim of our study was to investigate the frequency and association of gastric emptying with gastroduodenal symptoms and quality of life (QOL) in patients with DM1. The study was performed at the endocrinology clinic of a tertiary-level hospital in the State of Ceará. The sample consisted of 48 participants. Glycated hemoglobin and fasting glycemia were measured, as well as questions about the presence of chronic complications. GE of solids was evaluated by respiratory test with the use of octanoic acid bound to carbon with the calculation of tlag and t1 / 2. The questionnaire "Gastroparesis Cardinal Symptom Index" was used for evaluation of symptoms of gastroparesis and the dyspeptic symptoms were evaluated through the Porto Alegre questionnaire for dyspeptic symptoms (PADYQ). Quality of life was assessed by the questionnaire "The Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Questionnaire" (SF-36). In solids GE, patients with DM1 had a slower GE when compared to healthy controls. Most patients with slow GE had dyspeptic and / or gastroparesis symptoms. Patients with DM1 with slow GE had a significantly higher score of gastroparesis and dyspepsia when compared to normal GE patients. No statistically significant correlations were observed between GE with glycated hemoglobin, fasting glycemia or presence of chronic complications of diabetes. Six dimensions of QOL presented lower scores among patients with slow GE compared to patients with normal GE, with emphasis on the social aspects dimension. **CONCLUSION:** Patients with DM1 presented slower GE when compared to healthy controls. The overall scores of gastroparesis and dyspeptic symptoms and changes in QOL dimensions are associated with delayed GE.

**Keywords:** Diabetes mellitus. Gastric emptying. Dyspeptic. Gastroparesis. Quality of life.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas da amostra dos portadores de Diabetes Mellitus tipo 1 e controles saudáveis.....	31
Tabela 2 - Características demográficas e clínicas dos portadores de Diabetes Mellitus tipo 1 e o esvaziamento gástrico.....	34
Tabela 3 – Componentes do GCSI e o esvaziamento gástrico dos pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 1.....	37
Tabela 4 - Sintomas dispépticos e o esvaziamento gástrico dos pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 1.....	40
Tabela 5 - Qualidade de vida referente à saúde e o esvaziamento gástrico dos pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 1.....	41

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Esvaziamento gástrico em pacientes portadores de DM1 e controles saudáveis..... 32
- Figura 2 - Comparação do total de escores do questionário de gastroparesia e os grupos de pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 1 com esvaziamento gástrico lento e normal..... 35
- Figura 3 - Correlação linear entre os escores total de gastroparesia e o tempo em minutos do esvaziamento gástrico..... 36
- Figura 4 - Comparação entre o total de escores dos sintomas dispépticos avaliado pelo Questionário de Porto Alegre e os pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 1 com esvaziamento gástrico lento e normal..... 38
- Figura 5 - Correlação entre o total de escore de dispepsia e o tempo em minutos do esvaziamento gástrico..... 39

## **LISTA DE ANEXOS**

Anexo 1 – Formulário de entrevista .....	59
Anexo 2 – Questionário de Gastroparesia (GCSI).....	60
Anexo 3 - Questionário de Porto Alegre para Sintomas Dispépticos .....	61
Anexo 4 – Questionário de qualidade de vida (SF-36).....	64
Anexo 5 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	69
Anexo 6 – Parecer do Comitê de Ética.....	71



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CO <sub>2</sub>	Dióxido de carbono
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
EG	Esvaziamento gástrico
GCSI	Gastroparesis Cardinal Symptom Index
HbA <sub>1c</sub>	Hemoglobina glicada
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
IMC	Índice de Massa Corporal
LACT	Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas
PADYQ	Porto Alegre Dyspeptic Symptoms Questionnaire
PAGI-SYM	Patient Assessment of Gastrointestinal Disorders-Symptom Severity Index
QV	Qualidade de vida
SF-36	Medical Outcomes Study Questionnaire 36-Item Short Form Health Survey
SUS	Sistema Único de Saúde
T <sub>1/2</sub>	Tempo em minutos, quando a primeira metade do <sup>13</sup> C ligada à refeição teste já tenha sido metabolizada e expirada
T <sub>lag</sub>	Tempo em minutos onde a velocidade do esvaziamento gástrico é máxima
UFC	Universidade Federal do Ceará
UPC	Unidade de Pesquisa Clínica

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
<b>1.1 Gastroparesia</b> .....	<b>14</b>
<b>1.2 Gastroparesia diabética</b> .....	<b>15</b>
<b>1.3 Gastroparesia e qualidade de vida</b> .....	<b>19</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>21</b>
<b>2.1 Objetivo Geral</b> .....	<b>21</b>
<b>2.2 Objetivos específicos</b> .....	<b>21</b>
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	<b>22</b>
<b>3.1 Natureza do estudo</b> .....	<b>22</b>
<b>3.2 Locais do estudo</b> .....	<b>22</b>
<b>3.3 População do estudo</b> .....	<b>23</b>
<b>3.3.1 Critérios de inclusão</b> .....	<b>23</b>
<b>3.3.2. Critérios de exclusão</b> .....	<b>23</b>
<b>3.4 Delineamento do estudo</b> .....	<b>24</b>
<b>3.5 Teste respiratório</b> .....	<b>25</b>
<b>3.6 Exames laboratoriais</b> .....	<b>26</b>
<b>3.7 Questionários de avaliação</b> .....	<b>26</b>
<b>3.7.1 Questionário de gastroparesia</b> .....	<b>26</b>
<b>3.7.2 Questionário de sintomas dispépticos</b> .....	<b>27</b>
<b>3.7.3 Questionário de qualidade de vida</b> .....	<b>27</b>
<b>3.8 Análise de dados</b> .....	<b>28</b>
<b>3.9 Análise estatística</b> .....	<b>29</b>
<b>3.10 Considerações éticas</b> .....	<b>29</b>
<b>4 RESULTADOS</b> .....	<b>31</b>
<b>4.1 Características demográficas e clínicas da população</b> .....	<b>31</b>
<b>4.2 Características demográficas e clínicas dos pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 1 com esvaziamento gástrico normal e alterado</b> .....	<b>34</b>
<b>4.3 Sintomas de Gastroparesia e esvaziamento gástrico</b> .....	<b>35</b>
<b>4.4 Sintomas dispépticos e esvaziamento gástrico</b> .....	<b>38</b>
<b>4.5 Qualidade de vida e esvaziamento gástrico</b> .....	<b>40</b>
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	<b>42</b>
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	<b>54</b>

<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>55</b>
<b>ANEXO 1- FORMULÁRIO DE ENTREVISTA.....</b>	<b>60</b>
<b>ANEXO 2 - QUESTIONÁRIO DE GASTROPARESIA (GCSI).....</b>	<b>61</b>
<b>ANEXO 3 - QUESTIONÁRIO DE PORTO ALEGRE PARA SINTOMAS DISPÉPTICOS.....</b>	<b>62</b>
<b>ANEXO 4 - QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA (SF-36).....</b>	<b>65</b>
<b>ANEXO 5 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....</b>	<b>70</b>



## 1 INTRODUÇÃO

O esvaziamento gástrico normal reflete um processo complexo, envolvendo estruturas desde o fundo gástrico até o duodeno. Estes eventos motores são regulados por atividades elétricas gastrintestinais com envolvimento das células intersticiais de Cajal, conexões entre os nervos entéricos e as fibras vagais eferentes, além da sensibilidade a neuropeptídeos (acetilcolina, serotonina, substância P, calcitonina, colecistocinina, somatostatina, bombesina) (TACK et al., 2003).

A velocidade do esvaziamento gástrico depende das propriedades físicas e químicas do quimo e da interferência do fator psicológico. No momento em que o alimento chega ao estômago, ocorre o enchimento gástrico. A parede do estômago possui uma camada longitudinal externa e uma circular interna de músculo liso e uma camada oblíqua localizada dentro da camada circular que realiza movimentos peristálticos, a fim de degradar os alimentos para posteriormente serem metabolizados. Dessa forma, com a degradação de todo o alimento, ocorre o esvaziamento gástrico (HAUBRICH, 1996; REIS, 1997).

A razão para se avaliar o esvaziamento gástrico para sólidos, mediante o teste respiratório está baseado na retenção gástrica do ácido octanóico durante as fases de mistura e trituração do bolo alimentar. Bromer, Kantor e Wagner (2002) compararam o teste respiratório ao método cintilográfico em pacientes com sintomas dispépticos, onde o mesmo apresentou boa sensibilidade para identificar retardo ou aceleração no teste de esvaziamento gástrico. O teste respiratório presume que a taxa percentual da excreção do carbono 13 representa fielmente a dinâmica e a velocidade do esvaziamento gástrico (LEE; CAMILLERI; ZINSMEISTER, 2000). O teste respiratório para avaliação do esvaziamento gástrico, utilizando isótopos estáveis do carbono 13, sem exposição radioativa, é um método não invasivo, seguro, com liberdade para réplicas de acompanhamento clínico, útil da beira do leito até ao laboratório (BROMER; KANTOR; WAGNER, 2002).

A baixa correlação entre os sintomas dispépticos e esvaziamento gástrico, além do impacto dos sintomas gastrointestinais superiores na dispepsia funcional não é surpreendente. No entanto, estes resultados não implicam que o esvaziamento gástrico

retardado é relevante para a geração de sintomas ou que não é útil para documentar atraso do esvaziamento gástrico em pacientes com sintomas gastrointestinais. Contudo para Sfarti et al. (2010), a gastroparesia e/ou sintomas de dispepsia ocorrem em cerca de 50% dos pacientes diabéticos tipo 1. Assim, em seu estudo foi avaliada a prevalência de gastroparesia em pacientes com DM1 por meio do teste de respiração utilizando 13C-ácido octanóico e da relação entre os sintomas dispépticos e esvaziamento gástrico, a qual evidenciou o atraso do esvaziamento gástrico em pacientes diabéticos comparados a indivíduos saudáveis. Sendo os sintomas de desconforto abdominal e dor correlacionado ao atraso do esvaziamento gástrico.

Nos pacientes diabéticos e não diabéticos, Boltin et al. (2014) afirmam que foi encontrado que os sintomas vômitos e disfagia são preditivos de esvaziamento gástrico retardado estando assim, a diabetes associada com gastroparesia mais grave. Pacientes com esvaziamento gástrico acelerado apresentam mau controle da glicemia pós-prandial e sintomas como desconforto abdominal, náuseas com ou sem vômitos, e que muitas vezes são indistinguíveis (CAMILLERI et al, 2011). Devido há presença dos sintomas gastrointestinais, as recomendações dietéticas envolvem principalmente ajustes no teor do conteúdo e a frequência das refeições. As refeições à base de líquidos são bastante recomendadas, pois esses pacientes geralmente tem o esvaziamento gástrico de líquido preservado. No entanto, a ingestão de gorduras e fibras deve ser desencorajada devido a difícil absorção e ao esvaziamento gástrico retardado (ENWELUZO, 2013).

O esvaziamento gástrico, uma das principais funções do trato gastrintestinal, quando anormal, e em consequência do baixo valor preditivo dos sintomas a ele associados, torna cada vez mais necessário à realização de métodos laboratoriais diagnósticos que possuam praticidade, objetividade e segurança (RUTGEERTS; ANNESE, 1998). As modificações dietéticas desempenham um papel vital na redução dos sintomas e na melhora do controle glicêmico. As opções dietéticas sugeridas precisam ser individualizadas com base nas preferências alimentares do paciente. O acompanhamento frequente e a intervenção regular, não só melhora o estado nutricional do paciente, como também melhora o controle glicêmico. A seleção da intervenção nutricional baseia-se nos fatores que afetam o esvaziamento gástrico (SADIYA, 2012).

Portanto, Camilleri et al. (2011) afirma ainda que enquanto o tratamento não está bem definido, os pacientes requerem cuidados multidisciplinares que restaurem a nutrição, hidratação e que os sintomas permaneçam controlados.

## **1.1 Gastroparesia**

A gastroparesia é uma condição clínica definida por atraso do esvaziamento gástrico na ausência de obstrução mecânica da junção gastroduodenal. As manifestações clínicas da gastroparesia incluem sintomas gastrointestinais, principalmente náuseas, vômitos, dor abdominal, alterações nutricionais e metabólicas que podem surgir como resultado da forma anormal do esvaziamento gástrico (CAMILLERI et al., 2013).

Na literatura, observamos que a gastroparesia é reconhecida como uma complicação do diabetes mellitus. Segundo Camilleri e colaboradores (2011), o diabetes mellitus (DM) é responsável por quase um terço dos casos de gastroparesia, existindo uma relação entre autocontrole glicêmico, estresse psicológico e desenvolvimento de sintomas gastrointestinais. Os sintomas da gastroparesia em portadores de diabetes são semelhantes aos citados, porém com a gravidade de poder afetar o controle glicêmico (BHARUCHA et al., 2015).

Por ser uma doença caracterizada em reduzir a capacidade do estômago de esvaziar seu conteúdo, os sintomas gastrointestinais não são específicos da gastroparesia e não pode ser afirmado que o esvaziamento gástrico será retardado. Da mesma forma que é frequente um paciente com esvaziamento gástrico retardado ser assintomático. Assim, uma medida objetiva do esvaziamento gástrico é necessária para estabelecer a gastroparesia (SADIYA, 2012; BHARUCHA et al., 2015).

No entanto, Camilleri e colaboradores (2011) afirmam que a gastroparesia é diagnosticada pela demonstração de atraso do esvaziamento gástrico em um paciente sintomático após a exclusão de outras etiologias potenciais de sintomas e obstrução através da endoscopia ou exame radiológico. Quando o atraso é assintomático, o termo esvaziamento gástrico retardado deve ser usado no lugar de gastroparesia.

Atualmente, existem diversas fontes não invasiva de métodos para avaliação do esvaziamento gástrico e sintomas de gastroparesia, incluindo testes respiratórios não

invasivos que empregam uma variedade de substratos, ultrassonografia, ressonância magnética e cintilografia (REY et al., 2012). Poderia ser esperado que disfunções gástricas medidas pelos mais diferentes testes pudessem ser correlacionadas aos sintomas dispépticos específicos. Entretanto, nenhum teste ainda se mostrou capaz de associar sintomas dispépticos com mecanismos fisiopatológicos em particular devido às características individuais de cada paciente.

O diagnóstico apropriado de gastroparesia depende da gravidade da doença. Existem vários sistemas de pontuação disponíveis para acessar a gravidade da gastroparesia, mas um dos sistemas mais utilizados é o Gastroparesis Cardinal Symptom Index (GCSI). A pontuação GCSI é uma soma de três subescalas para os principais sintomas: plenitude pós-prandial/saciedade precoce, náuseas/vômitos e inchaço (ENWELUZO et al., 2013).

Existem diversas opções de tratamentos sem muita experiência comprovada para a gastroparesia como: agonistas do receptor da motilina (eritromicina, mitemincina, atilomotin), grelina, antagonista do receptor de dopamina (metoclopramida, domperidona, sulpirida), agonista 5-T4 (cisapride), toxina botulínica e estimulação elétrica gástrica (ENWELUZO et al., 2013).

## **1.2 Gastroparesia diabética**

O número de doenças crônicas tende a aumentar nos próximos anos, como resultado de um envelhecimento da população, a urbanização, o aumento da prevalência global de obesidade e sedentarismo, sendo a diabetes a doença de maior prevalência. A diabetes mellitus afeta praticamente todos os sistemas do corpo, sendo as complicações gastrointestinais presente nos portadores de longa data (KRISHNAN et al, 2013).

Na fase inicial da diabetes mellitus, o estômago aumenta significativamente a secreção de grelina no plasma e os níveis elevados de grelina no plasma estão correlacionados com a alimentação e aceleração da motilidade gastrointestinal. Na fase final da DM, os níveis de grelina no plasma podem ser menor, o que pode ser relacionada com anorexia/desperdício muscular, o retardo na motilidade intestinal e até mesmo gastroparesia.

A gastroparesia é uma condição clínica definida por atraso do esvaziamento gástrico após a exclusão de outras etiologias potenciais. As manifestações clínicas da gastroparesia incluem sintomas gastrointestinais, principalmente náuseas, vômitos, dor abdominal, alterações nutricionais e metabólicas que podem surgir como resultado da forma anormal do esvaziamento gástrico (CHENG et al., 2010; CAMILLERI et al., 2013).

A diabetes mellitus tem como uma de suas complicações, as alterações gastrointestinais. Para essas alterações utiliza-se o termo gastroparesia diabética. A gastroparesia é diagnosticada pela demonstração de atraso do esvaziamento gástrico em um paciente sintomático ou quando o atraso é assintomático, o termo esvaziamento gástrico retardado é mais utilizado (CAMILLERI et al., 2011).

A hiperglicemia, caracterizada pelos níveis de glicose superior a 200 mg/dL, é conhecida por piorar os sintomas de gastroparesia diabética. O objetivo mais importante para a intervenção nutricional da gastroparesia diabética é alcançar ou manter o controle ideal da glicose e aliviar os sintomas. Conseguisse isto com mais facilidade através da monitorização frequente dos níveis de glicose no sangue e do autoajuste de administração de insulina durante todo o dia. A ingestão nutricional é muitas vezes variada nos pacientes com gastroparesia, devido aos sintomas de saciedade precoce, distensão abdominal, anorexia e vômitos levando a níveis diferentes de glicose ao longo do dia (SADIYA, 2012). Embora a hiperglicemia aguda atrase o esvaziamento gástrico, a relação entre o controle a longo prazo da glicemia e o esvaziamento gástrico não é bem definido.

O esvaziamento gástrico retardado contribui para a falta de controle glicêmico e pode ser a primeira indicação de que o paciente está desenvolvendo gastroparesia (KRISHNAN et al., 2013). No entanto, Barucha (2015) relatou que os níveis aumentados de hemoglobina glicada (HbA1c) foram associados com um tempo de esvaziamento gástrico prolongado em DM1. Outro estudo afirma ainda que o elevado nível de hemoglobina glicada, o tempo de diabetes em mais de 10 anos e a presença de complicações macro e microvasculares também são sinais de complicações gastrointestinais no diabetes.

A incidência de gastroparesia em uma população com diabetes é declaradamente baixo (5,2% ao longo de 10 anos de tipo 1 e de 1% no diabetes tipo 2), porém ainda é maior do que na população em geral (0,2%). O esvaziamento gástrico retardado pode ser demonstrado em 27% a 65% dos pacientes com diabetes tipo 1 e cerca de 30% dos pacientes com diabetes do tipo 2. A incidência da gastroparesia é desconhecida, mas estima-se que afeta cerca de 4% a 5% da população, sendo prevalente no sexo feminino (KRISHMAN et al., 2013).

Outros autores relatam que cerca de 25% a 55% dos pacientes com diabetes dependente de insulina têm gastroparesia diabética, com uma incidência ligeiramente maior documentado em pacientes portadores de diabetes tipo 2. A maioria dos pacientes apresentam sintomas variados, mas os sintomas mais frequentes incluem náuseas, vômitos, inchaço e dor abdominal (ENWELUZO et al., 2013).

A prevalência de gastroparesia em pacientes portadores de diabetes tipo 1 (DM1) tem variado muito entre os estudos. Bharucha et al. (2015) relata que em estudos anteriores, em centros médicos terciários, até 60% dos participantes com DM1 de longa data e sintomas gastrointestinais apresentaram gastroparesia diabética estando associada a doenças cardiovasculares, disfunção autonômica e outras complicações microvasculares. Já nos estudos mais recentes, a incidência cumulativa de gastroparesia sintomática entre participantes com DM1 foi muito menor, apenas 5%. Essa diferença foi decorrente da terapia intensiva de insulina para DM1 com maior controle da glicemia durante o esvaziamento gástrico.

Os sintomas de gastroparesia pioram o controle glicêmico, juntamente com episódios de hipoglicemia frequentes ou episódios inexplicáveis de hiperglicemia alternada com hipoglicemia devido a uma incompatibilidade entre a ação da insulina e absorção de carboidratos (KRISHNAN et al., 2013). Em torno de 53% dos pacientes podem experimentar a perda de peso, mas 18% a 24% podem experimentar o ganho de peso. A hiperglicemia pós-prandial prolongada tem sido observada em pacientes com gastroparesia diabética em comparação com aqueles com esvaziamento gástrico normal. Na gastroparesia diabética, tanto o componente simpático quanto o parassimpático do sistema nervoso autônomo são afetados, sendo a neuropatia autonômica outro fator comumente encontrado (CAMILLERI et al., 2011).

A Associação Americana de Gastroenterologia recomenda a realização de uma avaliação inicial que consiste em anamnese e exame físico cuidadosos, seguido por hemograma, dosagem de hormônios, sendo opcional o painel metabólico, amilase e teste de gravidez. A anamnese deve ser baseada sobre as complicações macro e microvascular de diabetes, embora a gastroparesia possa ocorrer na sua ausência (KRISHNAN et al., 2013).

O diagnóstico apropriado de gastroparesia depende da gravidade da doença. Existem vários sistemas de pontuação disponíveis para acessar a gravidade da gastroparesia, mas os dois sistemas mais utilizados são o Gastroparesis Cardinal Symptom Index (GCSI), que é um sistema de pontuação validado e o Abell's scoring system, que ainda tem que ser validado. A pontuação GCSI é uma soma de três subescalas, cada um variando a pontuação de 1 a 5 pontos para os três principais complexos de sintomas: plenitude pós-prandial/saciedade precoce, náuseas/vômitos e inchaço (ENWELUZO et al., 2013).

De acordo com Shin et al (2013), em uma revisão para avaliação diagnóstica de gastroparesia diabética, foi afirmado que a cintilografia continua sendo o padrão ouro de avaliação do esvaziamento gástrico entre os pacientes com suspeita de gastroparesia. O teste respiratório e a cápsula de motilidade sem fio surgiram como abordagens razoáveis, outras técnicas como a ultrassonografia funcional e ressonância magnética pode fornecer uma avaliação mais abrangente da fisiopatologia gastrintestinal.

O tratamento da gastroparesia inclui modificações na dieta, medicamentos procinéticos e antieméticos, medidas para controlar a dor e problemas psicológicos, além de opções endoscópicas ou cirúrgicas. Portanto, as diferentes modalidades terapêuticas podem ser oferecidas sozinhas ou em combinações conforme ditadas pelas necessidades individuais de cada paciente. Os objetivos da terapia incluem o alívio dos sintomas, a normalização da nutrição e o estado de hidratação, a melhora do controle glicêmico e a melhora do esvaziamento gástrico quando apropriado (ABELL et al., 2006).

### 1.3 Gastroparesia e qualidade de vida

Entre as várias definições de qualidade de vida relacionada à saúde, Cleary et al. (1995) conceituam que “refere-se aos vários aspectos da vida de uma pessoa que são afetados por mudanças no seu estado de saúde”. Ademais, Camilleri et al. (2011) afirmam que a gastroparesia diabética reduz a qualidade de vida em todos os principais domínios avaliados incluindo funções físicas, emocionais, mentais, sociais e corporais.

Os sintomas gastrointestinais interferem na qualidade de vida dos indivíduos. Parkman et al. (2016) relatam que a saciedade precoce e a plenitude pós prandial são sintomas que parecem capturar diferentes aspectos fisiopatológico da gastroparesia, caracterizando-os como importantes, além de estarem relacionados com a qualidade de vida do indivíduo.

A identificação precoce e o tratamento apropriado de complicações gastrointestinais são importantes para melhorar o cuidado diabético e a qualidade de vida do indivíduo acometido (KRISHNAN et al., 2013). O impacto da gastroparesia em pacientes pode ser avaliado usando medidas de qualidade de vida e a utilização de cuidados de saúde.

Os pacientes com gastroparesia podem ter sintomas associados com a alimentação, resultando em aversão alimentar e ingestão oral inadequada. Alguns pacientes têm náuseas e vômitos constantes, o que torna difícil manter a hidratação e estado nutricional. Assim, pacientes com gastroparesia estão em risco de perda de peso, desnutrição e deficiências de vitaminas e minerais, além da piora da qualidade de vida (PARKMAN et al., 2011).

O objetivo da pesquisa de qualidade de vida é explorar os efeitos da doença e seu tratamento em uma variedade de experiências centradas no paciente. Isso é feito usando diversos métodos, principalmente algum tipo de instrumento de qualidade de vida (VELANOVICH, 2007).

Em revisão bibliográfica, Garratt et al. (2002) analisaram 3.921 artigos que descreviam e avaliavam instrumentos para medida de qualidade de vida, e detectaram como instrumentos genéricos mais citados, e em ordem decrescente: o Medical Outcomes Study Questionnaire 36-Item Short Form Health Survey (SF-36), o Sickness



Impact Profile (SIP) e o Nottingham Health Profile. No Brasil, Dantas, Sawada e Malerbo (2003) trabalharam em uma revisão literária sobre qualidade de vida e concluíram que o SF-36 foi o instrumento mais utilizado, correspondendo a 34 % dos estudos revisados.

Apesar do crescente interesse por diversos autores pela qualidade de vida, alguns problemas prejudicam a conceituação e avaliação da qualidade de vida na pesquisa e na clínica do diabetes, como a literatura de qualidade de vida em diabetes ser grande e desestruturada o que torna difícil obter uma visão geral coerente, a presença de várias medidas diferentes de qualidade de vida e os resultados das variáveis de qualidade de vida ser secundários ou mesmo terciários em ensaios clínicos (FISHER, TENG e POLONSKY, 2016).

A gastroparesia diabética reduz a qualidade de vida dos pacientes e coloca um fardo financeiro significativo no sistema de saúde. As estratégias de tratamento para pacientes com gastroparesia devem ser amplamente baseadas e incorporam o gerenciamento da dor, a avaliação e o gerenciamento psicológico e as estratégias para melhorar o bem-estar geral com retorno ao trabalho e atividades diárias (LACY et al., 2016). Manter o controle glicêmico adequado, reduzir os sintomas do trato gastrointestinal superior, corrigir eletrólitos e deficiências nutricionais e proporcionar o esvaziamento gástrico adequado. Além disso, a educação e melhorar a qualidade de vida desses pacientes são desafios do tratamento da gastroparesia.

Devido a exposição dos fatos acima descritos e a falta de clareza entre a associação dos sintomas gastrointestinais com o esvaziamento gástrico, observou-se a necessidade de investigar a associação e alterações do esvaziamento gástrico com os sintomas gastroduodenais e a qualidade de vida em pacientes com diabetes mellitus tipo 1.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Investigar a associação e alterações do esvaziamento gástrico com os sintomas gastroduodenais e a qualidade de vida em pacientes com diabetes mellitus tipo 1.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Correlacionar os valores de hemoglobina glicada, glicemia de jejum e complicações crônicas da doença com o esvaziamento gástrico de sólidos nos pacientes portadores de diabetes;

- Avaliar a correlação entre a intensidade dos sintomas de gastroparesia com o esvaziamento gástrico de sólidos nos pacientes portadores de diabetes;

- Avaliar a correlação entre a intensidade dos sintomas dispépticos com o esvaziamento gástrico de sólidos nos pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 1;

- Analisar a correlação entre as dimensões da qualidade de vida com o esvaziamento gástrico de sólidos nos pacientes portadores de diabetes;

### **3 METODOLOGIA**

#### **3.1 Natureza do estudo**

Tratou-se de um estudo transversal, analítico e quantitativo que avaliou o esvaziamento gástrico de sólidos em portadores de Diabetes Mellitus tipo 1, utilizando métodos diretos para avaliação de esvaziamento gástrico de sólidos e indiretos para avaliação sintomática.

#### **3.2 Locais do estudo**

A pesquisa foi realizada na Unidade de Pesquisa Clínica (UPC) e no Ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da Universidade Federal do Ceará (UFC), onde os pacientes foram selecionados, entrevistados, coletado amostras sanguíneas e de ar expirado para o exame do esvaziamento gástrico. Para leitura do teste de esvaziamento gástrico foi utilizado os equipamentos do Laboratório de Fisiologia Gastrointestinal do Centro de Biomedicina e as análises bioquímicas sanguíneas foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas (LACT) da Universidade Federal do Ceará (UFC).

O Hospital Universitário Walter Cantídio é de nível terciário localizado em Fortaleza, capital do estado do Ceará. Trata-se de um hospital de referência integrado ao Sistema Único de Saúde (SUS) e que atende à população de todo o estado. O ambulatório de Endocrinologia funciona de segunda à sexta-feira e atende aos portadores dessa doença dois dias por semana, provenientes da capital e do interior.

### **3.3 População do estudo**

Os voluntários participantes do estudo foram recrutados no período de maio de 2016 a março de 2017.

A amostra foi formada por 48 voluntários divididos em dois grupos. O primeiro grupo foi composto por 18 pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1 em atendimento no ambulatório de endocrinologia. O segundo grupo foi formado por 30 voluntários sadios e foi denominado de grupo controle.

Os voluntários portadores de diabetes foram convidados à medida que compareciam às consultas de rotina previamente agendadas no ambulatório. Durante o atendimento, eram avaliados quanto à presença de sintomas gastrointestinais tomando como parâmetros as queixas clínicas.

O grupo controle foi composto por trinta voluntários saudáveis que responderam a um questionário sobre os dados demográficos e clínicos, além de realizar o teste de esvaziamento gástrico como controle nos mesmos padrões daquele realizado pelos pacientes portadores de diabetes.

Um termo de consentimento livre e esclarecido foi preenchido por todos os participantes envolvidos no estudo antes de quaisquer procedimentos (Anexo 5).

#### ***3.3.1 Critérios de inclusão***

Os critérios de inclusão dos pacientes no estudo foram:

- Ser portador de diabetes mellitus tipo 1 com diagnóstico superior há cinco anos;
- Ter idade superior ou igual há dezoito anos;
- Ter acompanhamento regular no ambulatório de Endocrinologia;

#### ***3.3.2. Critérios de exclusão***

Os critérios de exclusão dos pacientes no estudo foram:

- Ser portador de insuficiência renal;

- Ter doença pulmonar obstrutiva;
- Ser alérgico à proteína do ovo;
- Ter úlcera péptica, obstrução gástrica e/ou neoplasia do trato digestório;
- Gravidez;
- Alteração cognitiva que dificulte a colaboração com o estudo.

Nenhum dos participantes recebeu medicações que possam interferir na motilidade (ex: omeprazol, domperidona, bromoprida, metoclopramida) ou ingeriram alimentos que naturalmente possuam grande quantidade de <sup>13</sup>Carbono (ex: farinha de milho, abacaxi) na semana que antecede os testes.

### **3.4 Delineamento do estudo**

Os pacientes eram convidados pessoalmente ou por contato telefônico para a investigação dos sintomas gastrointestinais, após as consultas ambulatoriais. Os exames aconteceram durante as sextas-feiras pela manhã com atendimento de no máximo dois pacientes por dia. Os pacientes receberam sua dose padrão de insulina matinal de forma individualizada e de acordo com o tipo de insulina antes da refeição teste.

Para reduzir o impacto da hipoglicemia ou hiperglicemia aguda durante o teste do esvaziamento gástrico, a glicemia capilar foi realizada antes e a cada 60 minutos após a refeição teste para garantir um valor entre 80 e 200mg/dl durante as 4 horas do exame. Quando os participantes tinham um evento hipoglicêmico antes ou durante o exame, definido como um nível de glicemia inferior a 80mg/dl, o paciente era alimentado e orientado a reagendar a avaliação. Quando o nível de glicemia era superior a 200mg/dl antes de iniciar o esvaziamento gástrico, a insulina de ação rápida usual do paciente era administrada com a dose individualizada, sendo aguardada a normalização para início do exame. Durante o esvaziamento gástrico, quando necessário, a insulina também foi administrada para garantir os níveis glicêmicos inferiores a 200mg/dl.

A coleta de amostras sanguíneas para dosagem de hemoglobina glicada e glicemia de jejum foi realizada antes da refeição teste, além da primeira amostra de ar expirado (basal). Após a ingestão da refeição teste, foram coletados em sacos aluminados amostras de ar expirado a cada 15 minutos nas duas primeiras horas e a cada 30 minutos nas duas horas restantes. Durante o esvaziamento gástrico, os participantes foram entrevistados sobre questões socioeconômicas, tempo de doença, complicações crônicas relacionadas ao diabetes, além de terem sido pesado e medido pelo entrevistador (Anexo 1) e responderam aos questionários de avaliação dos sintomas e de qualidade de vida. Após o teste de esvaziamento gástrico, as amostras de ar foram analisadas através do equipamento IRIS II.

### **3.5 Teste respiratório**

Um método para se avaliar o tempo de esvaziamento gástrico de sólidos é o teste respiratório. Os participantes, após uma noite de jejum (aproximadamente 8 horas), ingeriram um alimento sólido (nesse estudo foi utilizado um sanduíche preparado com pão e ovo) marcado com 100mg de ácido octanóico ( $^{13}\text{C}$ -octanoato de sódio) mais 200 ml de água às 8 horas da manhã.

Amostras do ar expirado foram então coletadas no interior de bolsas plásticas aluminadas, a primeira como basal, imediatamente antes da ingestão do alimento padrão, e em seguida após a refeição teste, a cada 15 minutos nas primeiras duas horas, e nas duas horas seguintes em intervalos de 30 minutos. Durante o exame, os pacientes foram orientados a permanecer constantemente sentados, em baixa atividade física, relaxando, com a finalidade de manter constante a produção de  $\text{CO}_2$ .

O teste respiratório presume que a taxa percentual de excreção do  $^{13}\text{CO}_2$  representa fielmente a dinâmica e a velocidade do esvaziamento gástrico. O tempo de esvaziamento gástrico pode ser caracterizado por dois parâmetros: primeiro pelo  $t_{1/2}$ , definido como o tempo em minutos, quando a primeira metade do  $^{13}\text{C}$  ligada à refeição teste já tenha sido metabolizada e expirada; e segundo pelo  $t_{\text{lag}}$ , tempo em minutos onde a velocidade do esvaziamento gástrico é máxima. A presença de retardo do esvaziamento gástrico foi definida como sendo um  $t_{1/2}$  acima de 200 minutos,

tomando-se como referência o manual do fabricante (<http://www.wagnerbremen.de>), bem como dados de estudos prévios (Ghoos et al., 1993). As amostras de ar foram analisadas por espectrometria infravermelha isótopo-seletiva não-dispersiva (equipamento IRIS II).

### **3.6 Exames laboratoriais**

No dia da realização do esvaziamento gástrico por teste respiratório foi dosado hemoglobina glicada pela técnica de resina de troca catiônica (kit Glicohemoglobina - INLAB) e glicemia de jejum pela técnica GOD-Trinder (sistema glicose GOD – Labtest) no Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas (LACT) da Universidade Federal do Ceará (UFC).

### **3.7 Questionários de avaliação**

#### ***3.7.1 Questionário de gastroparesia***

O Gastroparesis Cardinal Symptom Index (GCSI) foi desenvolvido para avaliar a gravidade dos sintomas de gastroparesia. O GCSI é composto por três subescalas do instrumento Patient Assessment of Gastrointestinal Disorders-Symptom Severity Index (PAGI-SYM) e classifica os escores de sintomas individuais, incluindo náuseas/vômitos, plenitude pós-prandial/saciedade precoce e distensão abdominal (CASSILLY et al., 2008). O escores da pontuação do GCSI varia entre 0 (nenhum) a 5 (muito grave). O questionário foi livremente traduzido pelos pesquisadores (Anexo 2).

Segundo Revicki et al. (2003), o GCSI é uma medida confiável da gravidade dos sintomas de gastroparesia, sendo observado em seu estudo que os resultados foram consistentes e de fácil interpretação. Huang et al. (2017) considerou em seu estudo, os pacientes com gastroparesia aqueles que apresentaram pontuação maior ou igual a 1,9.

### ***3.7.2 Questionário de sintomas dispépticos***

Durante o teste de esvaziamento gástrico, os pacientes preencheram um questionário previamente publicado e validado chamado Porto Alegre Dyspeptic Symptoms Questionnaire (PADYQ) (SANDER et al., 2004), que vem a ser um instrumento de análise quantitativa dos sintomas dispépticos (Anexo 3).

Através deste questionário, os pacientes foram questionados sobre a presença, frequência, duração e intensidade de cinco sintomas dispépticos (dor no andar superior do abdômen, náuseas, vômitos, distensão em abdômen superior e saciedade precoce) nos últimos trinta dias. Para cada resposta foi atribuída uma pontuação com possibilidade da soma total máxima de 44 pontos.

### ***3.7.3 Questionário de qualidade de vida***

O Medical Outcomes Study Questionnaire 36 – Item Short Form Health Survey (SF-36) é um instrumento genérico para medida da qualidade de vida relacionada à saúde (Anexo 4). Criado originalmente na língua inglesa, já foi traduzido para diversas línguas, inclusive para a língua portuguesa. No Brasil, Dantas et al. (2003) pesquisaram sobre qualidade de vida e concluíram que o SF-36 foi o instrumento mais utilizado, correspondendo a 34% dos estudos revisados. O SF-36 foi validado como capaz de detectar mudanças do nível de qualidade de vida que ocorrem ao longo do tempo (HEMINGWAY et al., 1997).

O SF-36 é constituído de 36 itens e fornece pontuação em oito dimensões de qualidade de vida, a saber: capacidade funcional, limitação por aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental.

A pontuação varia de 0 (pior resultado) a 100 (melhor resultado). Dez itens geram a pontuação para a dimensão denominada capacidade funcional, os quais graduam o desempenho nas atividades diárias, como capacidade de cuidar de si, vestir-se, tomar banho e subir escadas. Já a dimensão denominada de limitação por aspectos



físicos enfoca no impacto da saúde física sobre as atividades diárias, regulares e/ou profissionais, sendo derivada de quatro itens do instrumento.

A dimensão dor avalia o nível de dor e o seu impacto no desempenho das atividades diárias e/ou profissionais, constando de dois itens. Por sua vez, estado geral da saúde, engloba cinco itens relacionados à percepção subjetiva do estado de saúde atual, futuro e resistência/facilidade de ter problemas de saúde.

A pontuação da dimensão vitalidade é gerada a partir de quatro itens que refletem a percepção subjetiva quanto ao sentimento de energia e vitalidade, em contraste com sentimentos de cansaço e esgotamento.

A dimensão aspectos sociais refere ao reflexo da condição de saúde física nas atividades sociais habituais e corresponde a dois itens do instrumento. Aspectos emocionais tem o propósito de servir como reflexo das condições emocionais no desempenho das atividades diárias e/ou profissionais e é composto de três itens.

Por fim, a oitava dimensão, a de saúde mental, que se caracteriza como uma escala de humor e bem estar, que inclui a pesquisa de sentimentos depressivos e de ansiedade, cuja pontuação é gerada por cinco itens. As entrevistas foram conduzidas durante o teste de esvaziamento gástrico de sólidos.

### **3.8 Análise de dados**

A fim de analisar a relação entre o esvaziamento gástrico e os dados demográficos e clínicos, sintomas dispépticos, sintomas de gastroparesia e qualidade de vida em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1, subdividimos os pacientes de acordo com seu esvaziamento gástrico em dois grupos: um grupo com esvaziamento gástrico normal e outro com esvaziamento gástrico retardado, sendo considerado esvaziamento gástrico retardado os que apresentaram  $t_{1/2}$  maior que percentil 90 do grupo controle. No nosso estudo  $t_{1/2}$  foi 202 minutos.

### **3.9 Análise estatística**

Foi realizada análise descritiva (média, desvio padrão, mediana, mínimo, máximo e percentagem) para avaliar as características da amostra. As variáveis contínuas com distribuição normal foram comparadas pelo teste t de Student e aquelas que não aderiram à distribuição normal pelo teste de Mann Whitney. Na investigação de associação entre as variáveis categóricas utilizou-se teste de qui-quadrado de Pearson e teste exato de Fisher. Foi adotado um nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ). As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa estatístico GraphPad Prism versão 3.0, San Diego, Califórnia, EUA.

### **3.10 Considerações éticas**

Todos os participantes do estudo assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, que foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Walter Cantídio - UFC (número de protocolo: 1.345.074) (Anexo 6).



## 4 RESULTADOS

### 4.1 Características demográficas e clínicas da população

As características gerais da amostra foram expostas na tabela 1, a qual se apresentou os dados demográficos (idade, gênero e IMC) e na figura 1 observam-se os tempos esvaziamento gástrico de sólidos dos participantes.

Tomando para análise toda a amostra, dos 48 participantes do estudo, 18 eram portadores de Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) e 30 eram controles saudáveis. Observa-se que os pacientes apresentaram uma idade média um pouco maior quando comparado ao grupo controle, sendo prevalente o gênero feminino em ambos os grupos. Os voluntários portadores de diabetes tinham um sobrepeso em relação aos controles quando comparado o valor médio do IMC, porém não houve diferença estatística entre os grupos estudados no que diz respeito aos parâmetros analisados anteriormente.

O esvaziamento gástrico de sólidos foi mais lento, sendo demonstrados através de valores mais elevados de tlag e t1/2 nos pacientes portadores de diabetes ( $141,7 \pm 7,9$ ;  $202,4 \pm 11,8$ ) quando comparados ao grupo controle ( $117,7 \pm 4,3$ ;  $172,9 \pm 6,5$ ). O que demonstrou uma diferença estatística em tlag ( $p=0,0029$ ) e t1/2 ( $p=0,0107$ ) (Figura 1).

Tabela 1 - Características demográficas da amostra dos portadores de Diabetes Mellitus tipo 1 e controles saudáveis.

	<b>Controles n = 30</b>	<b>DM1 n = 18</b>	<b>Valor P</b>
<b>Idade</b>	34,2 ± 2,07	33,1 ± 2,44	0,3631 <sup>†</sup>
<b>Sexo (Feminino)</b>	16 (53%)	12 (66%)	0,2740 <sup>‡</sup>
<b>IMC</b>	24,8 ± 0,61	25,7 ± 0,97	0,2023 <sup>†</sup>

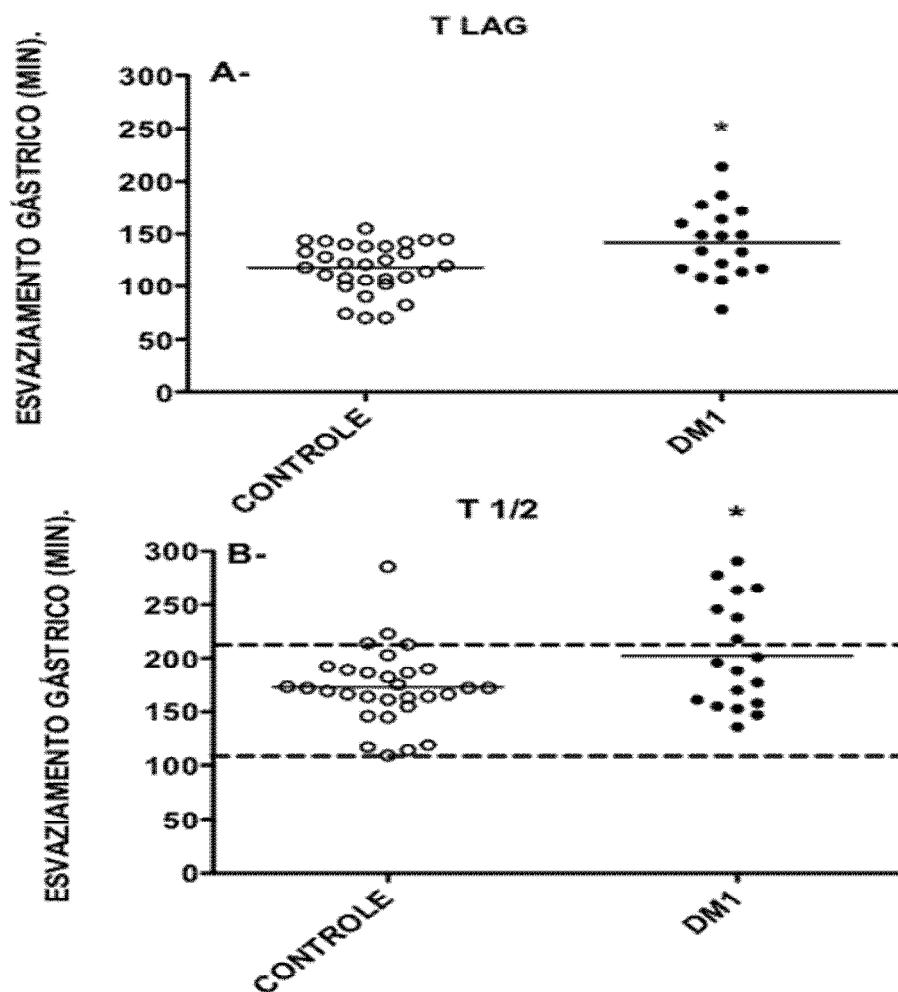
Fonte: Elaborada pelo autor.

Dados apresentados em média ± desvio padrão.

n: número de pacientes em cada grupo.

<sup>†</sup>Teste de t Student e <sup>‡</sup>Teste qui-quadrado de Pearson

Figura 1 - Esvaziamento gástrico em pacientes portadores de DM1 e controles saudáveis.



Nota: Paineil A - Comparação entre os grupos de pacientes controles e portadores de DM1 do tempo em minutos, onde tlag representa a velocidade máxima de esvaziamento gástrico. Paineil B - Comparação entre os grupos de pacientes do tempo em minutos, onde t1/2 representa que a metade da refeição foi esvaziada do estômago. As barras horizontais representam a média dos valores encontrados. As barras achurradas representam o os percentis 10% e 90% em relação ao grupo controle. (\*) valor de p (teste t de Student).

Fonte: Elaborada pelo autor

#### **4.2 Características demográficas e clínicas dos pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 1 com esvaziamento gástrico normal e alterado.**

A tabela 2 apresenta as características demográficas e clínicas dos pacientes portadores de diabetes. Após o teste do esvaziamento gástrico de sólidos, os participantes foram divididos em dois grupos, sendo denominados de grupo de pacientes com esvaziamento gástrico lento e grupo de pacientes com esvaziamento gástrico normal.

Os pacientes com esvaziamento gástrico lento apresentam a idade superior aos pacientes com esvaziamento gástrico normal, já o valor do índice de massa corporal foi semelhante entre os grupos. Os valores médios de glicemia de jejum e hemoglobina glicada no grupo dos pacientes portadores de DM1 foram menores quando comparado com os valores do grupo de esvaziamento gástrico normal. O grupo de pacientes com esvaziamento gástrico lento tinha maior tempo de diagnóstico da doença e apresentou mais complicações crônicas do diabetes em relação ao grupo de pacientes com esvaziamento gástrico normal.

As complicações crônicas citadas pelos pacientes durante a entrevista foram à retinopatia, neuropatia e nefropatia. Sendo a retinopatia presente em 4 pacientes, a neuropatia em 2 pacientes e a nefropatia em 1 paciente. Apesar dos pacientes com esvaziamento gástrico lento apresentarem um maior tempo de diagnóstico e uma maior frequência de complicações crônicas do diabetes. Os grupos dos pacientes com esvaziamento gástrico lento e normal não apresentam diferenças estatísticas em relação aos parâmetros citados anteriormente.

Tabela 2 - Características demográficas e clínicas dos pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 1 e o esvaziamento gástrico.

	<b>EG lento</b> <b>n = 7</b>	<b>EG normal</b> <b>n = 11</b>	<b>Valor P</b>
<b>Idade</b>	37,43 ± 4,05	30,36 ± 2,89	0,1382 <sup>†</sup>
<b>IMC</b>	25,60 ± 1,54	25,87 ± 1,30	0,4281 <sup>†</sup>
<b>Glicemia de jejum</b>	144,9 ± 18,14	163,3 ± 17,06	0,2631 <sup>†</sup>
<b>HbA1c</b>	6,44 ± 0,99	7,13 ± 0,67	0,2778 <sup>†</sup>
<b>Tempo de DM1</b>	20,71 ± 3,21	14,91 ± 2,74	0,1105 <sup>†</sup>
<b>Complicações crônicas do DM</b>	3 (42%)	1 (9%)	0,1373 <sup>‡</sup>

Fonte: Elaborada pelo autor.

Dados apresentados em média ± desvio padrão.

n: número de pacientes em cada grupo.

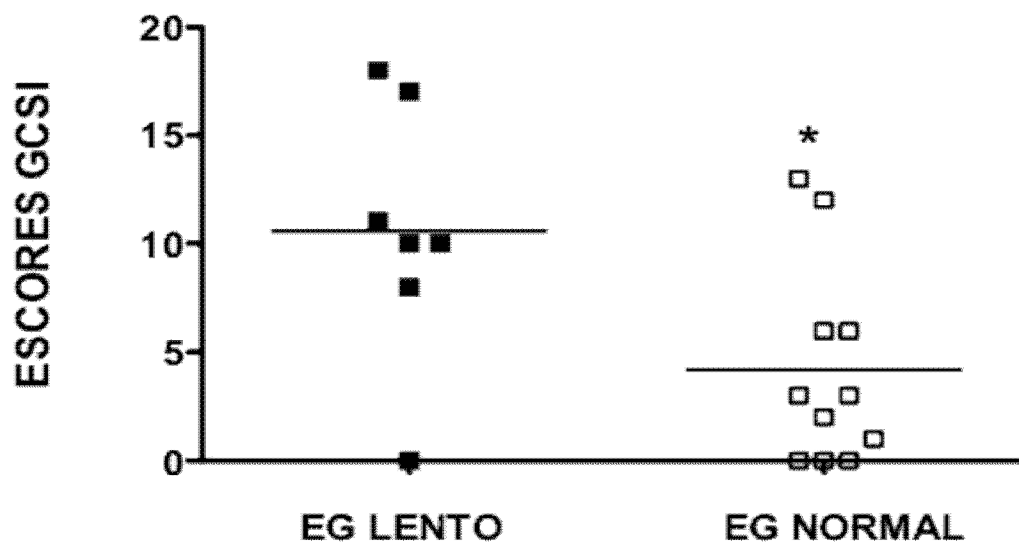
<sup>†</sup>Teste de t student e <sup>‡</sup>teste exato de Fisher.

### 4.3 Sintomas de Gastroparesia e esvaziamento gástrico

Ao correlacionar os pacientes portadores de diabetes com os sintomas de gastroparesia observaram-se que o valor do total de escores do Gastroparesis Cardinal Symptom Index (GCSI) no grupo dos pacientes com esvaziamento gástrico lento era maior em relação ao grupo dos pacientes com esvaziamento gástrico normal e demonstrou-se uma significância estatística (Figura 2), além de apresentar uma correlação linear positiva (Figura 3). Não se demonstrou significância estatística quando analisados os sintomas separadamente (Tabela 3).



Figura 2 – Comparação do total de escores do questionário de gastroparesia e os grupos de pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 1 com esvaziamento gástrico lento e normal.



Nota: A barra horizontal representa a mediana dos valores encontrados.

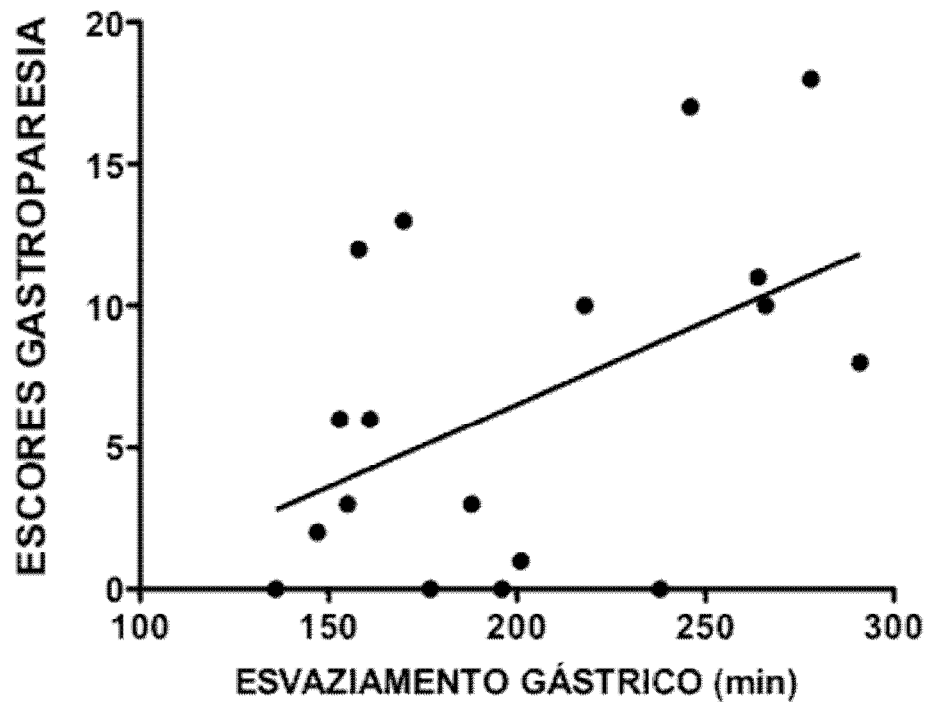
Legenda: (\*) valor de  $p < 0,05$

(GCSI) Gastroparesis Cardinal Symptom Index

Teste Mann Whitney

Fonte: Elaborada pelo autor

Figura 3 – Correlação linear entre os escores total de gastroparesia e o tempo em minutos do esvaziamento gástrico.



Nota: Observa-se uma correlação positiva entre o total dos escores de gastroparesia e o esvaziamento gástrico ( $p = 0,0481$ ,  $r = 0,4042$ ).

Teste de correlação linear de Spearman.

Fonte: Elaborada pelo autor

Tabela 3 – Componentes do GCSI e o esvaziamento gástrico dos pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 1.

	<b>EG lento</b> <b>n = 7</b>	<b>EG normal</b> <b>n = 11</b>	<b>Valor P</b>
<b>Náuseas</b>	0 (0-3)	0 (0-5)	0,918
<b>Esforço vômito</b>	0 (0-0)	0 (0-3)	0,315
<b>Vômitos</b>	0 (0-1)	0 (0-1)	0,887
<b>Plenitude estomacal</b>	2 (0-3)	0 (0-5)	0,263
<b>Não termina refeição</b>	0 (0-4)	0 (0-0)	0,364
<b>Excessivamente cheio</b>	2 (0-4)	0 (0-4)	0,088
<b>Perda de apetite</b>	2 (0-4)	0 (0-3)	0,133
<b>Inchaço</b>	2 (0-3)	0,5 (0-4)	0,364
<b>Estômago distendido</b>	2 (0-3)	0,5 (0-4)	0,364
<b>Total de escores GCSI</b>	10 (0-18)	3 (0-27)	0,0309*

Fonte: Elaborada pelo autor.

Dados apresentados em mediana (mínimo-máximo)

n: número de pacientes em cada grupo.

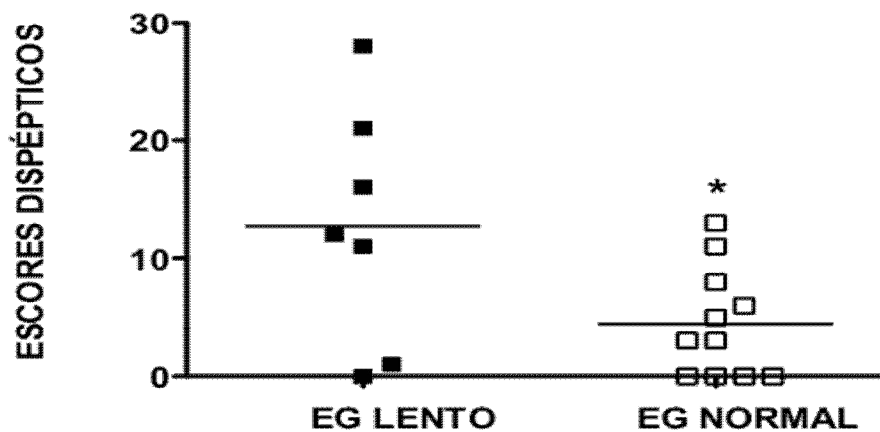
Teste Mann Whitney.

#### 4.4 Sintomas dispépticos e esvaziamento gástrico

Verificou-se que a pontuação de escores total dos sintomas dispépticos no grupo com esvaziamento gástrico lento foi maior do que no grupo com esvaziamento gástrico normal, o que demonstrou uma significância estatística (Figura 4). Porém quando analisado os sintomas de forma isolada, nenhum sintoma demonstra diferença estatística (Tabela 4).

Na figura 5 observa-se uma correlação linear positiva quando observado o total de escores dos sintomas dispépticos com o tempo de esvaziamento gástrico.

Figura 4 – Comparação entre o total de escores dos sintomas dispépticos avaliado pelo Questionário de Porto Alegre e os pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 1 com esvaziamento gástrico lento e normal.



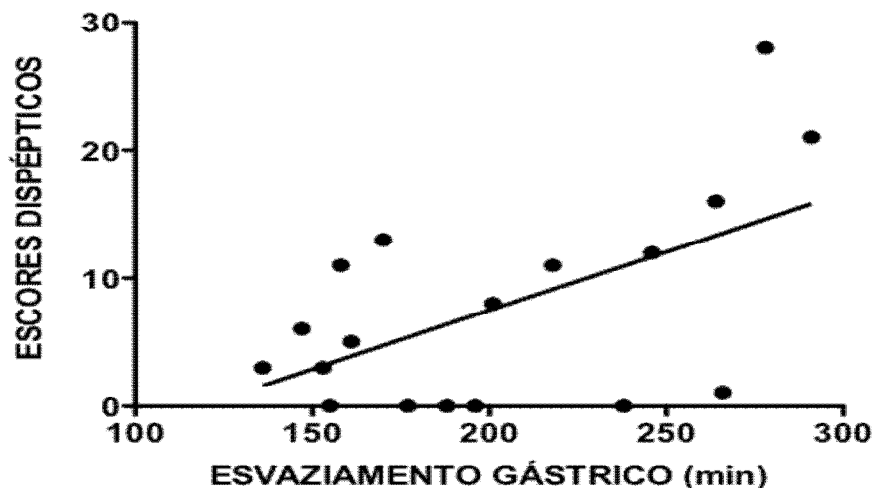
Nota: As barras horizontais representam a mediana dos valores encontrados.

Legenda: (\*) valor de p

Teste Mann Whitney

Fonte: Elaborada pelo autor

Figura 5 – Correlação entre o total de escore de dispepsia e o tempo em minutos do esvaziamento gástrico.



Nota: Observa-se uma correlação positiva entre os escores de sintomas dispépticos e o esvaziamento gástrico ( $p = 0,0477$ ,  $r = 0,4050$ ).

Teste de correlação linear de Spearman.

Fonte: Elaborada pelo autor

Tabela 4 - Sintomas dispépticos e o esvaziamento gástrico dos pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 1.

	<b>EG lento</b> <b>n = 7</b>	<b>EG normal</b> <b>n = 11</b>	<b>Valor P</b>
<b>Dor</b>	3(0-7)	0(0-10)	0,918
<b>Náusea/Vômito</b>	3(0-10)	0(0-12)	0,315
<b>Distensão abdominal/ Saciedade precoce</b>	7(0-11)	2(0-12)	0,887
<b>Total escores</b>	12(0-28)	3(0-33)	0,0371*

Fonte: Elaborada pelo autor.

Dados apresentados em mediana (mínimo-máximo)

n: número de pacientes em cada grupo.

Teste Mann Whitney.

#### 4.5 Qualidade de vida e esvaziamento gástrico

Ao correlacionar as dimensões do questionário de qualidade de vida com os pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 1 e esvaziamento gástrico, observou-se que os pacientes com esvaziamento gástrico lento quando comparados aos pacientes com esvaziamento gástrico normal apresentaram pontuações mais baixas referentes à dimensão aspectos sociais, apresentando uma significância estatística. Já as dimensões capacidade funcional, estado geral de saúde, dor, limitação por aspectos físicos e saúde mental não diferiram entre os pacientes com esvaziamento gástrico lento e normal.

A dimensão capacidade funcional apresentou uma aproximação do valor de p quando comparado os grupos dos pacientes portadores de diabetes. As demais dimensões vitalidade e limitação por aspectos emocionais apresentaram pontuação superiores entre os grupos de pacientes com esvaziamento gástrico lento em relação ao grupo dos pacientes com esvaziamento gástrico normal. As pontuações referentes às dimensões podem ser visualizadas na tabela 5.

Tabela 5 - Qualidade de vida referente à saúde e o esvaziamento gástrico dos pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 1.

	<b>EG lento</b> <b>n = 7</b>	<b>EG normal</b> <b>n = 11</b>	<b>Valor P</b>
<b>Capacidade Funcional</b>	79,29 ± 8,95	87,27 ± 7,84	0,0584
<b>Vitalidade</b>	69,29 ± 7,67	68,18 ± 5,88	0,4818
<b>Estado geral de saúde</b>	59,29 ± 7,59	68,64 ± 6,63	0,1693
<b>Dor</b>	64,57 ± 9,75	74,36 ± 6,96	0,1807
<b>Limitação por aspectos físicos</b>	85,71 ± 14,29	93,18 ± 4,87	0,5000
<b>Saúde Mental</b>	74,86 ± 4,67	79,64 ± 2,25	0,2325
<b>Limitação por aspectos emocionais</b>	100,0 ± 0,0	87,86 ± 6,78	1,0
<b>Aspectos Sociais</b>	82,14 ± 4,61	92,05 ± 2,54	0,0392*

Fonte: Elaborada pelo autor.

Dados apresentados em média ± desvio padrão.

n: número de pacientes em cada grupo.

Teste Mann Whitney.

## 5 DISCUSSÃO

No trabalho foi encontrado uma maior frequência de esvaziamento gástrico alterado em pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 1 quando comparado aos controles saudáveis. Os pacientes portadores de DM1 por vezes não reconhecem a presença de sintomas da gastroparesia, atrasando o diagnóstico e conseqüentemente, apresentando complicações, reduzindo a qualidade de vida, sobretudo devido à dificuldade do controle glicêmico. Neste contexto, nosso estudo demonstrou a presença de gastroparesia e sintomas dispépticos em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 em acompanhamento no ambulatório do Hospital Universitário Walter Cantídio. Em pacientes portadores de diabetes com gastroparesia, os alimentos ingeridos podem não ser esvaziados em um período previsível de tempo. Assim, a absorção de nutrientes é prejudicada. Conseqüentemente, a dose selecionada e a temporização da terapia com insulina para controlar a glicemia pós-prandial podem ser inadequadas (CAMILLERI et al., 2011; CAMILLERI et al., 2013; KOCH e CALLES-ESCANDÓN, 2015).

As estimativas da prevalência de gastroparesia no diabetes mellitus tipo 1 variam amplamente. NOWAK et al. (1995) relataram que a verdadeira prevalência gastroparesia em pacientes com diabetes mellitus é provavelmente subestimada, pois alguns pacientes diabéticos podem não manifestar sintomas de náuseas, vômitos ou saciedade precoce, mas podem experimentar episódios inexplicados de descontrole glicêmico como resultado do esvaziamento gástrico anormalmente atrasado. Corroborando com os autores acima, ENWELUZO E AZIZ (2013) também referem que a incidência exata de gastroparesia não é conhecida, mas estima-se que afeta cerca de 4% a 5% da população e cerca de 25% a 55% dos pacientes com diabetes insulino dependente. KOCH e CALLES-ESCANDÓN (2015) relatam que em centros terciários, até 40% dos pacientes com DM1 apresentam gastroparesia, da mesma forma, em centros especializados, 10% a 30% dos pacientes com diabetes mellitus tipo 2 tem gastroparesia. Os pesquisadores afirmam ainda que essas diferenças provavelmente refletem um viés de seleção, porque mais pacientes com diabetes e complicações são vistos em centros médicos terciários em comparação com pesquisas de pacientes na comunidade. Concordando com demais pesquisadores, BHARUCHA (2015) relata que

houve um aumento nas internações por gastroparesia, o que pode refletir uma maior prevalência de diabetes mellitus ou gastroparesia, alterações nos critérios diagnósticos, gravidade e tratamento de gastroparesia, ou melhor, reconhecimento e/ou diagnóstico dessa doença. No nosso estudo, optamos por avaliar somente pacientes portadores de DM1 com mais de 5 anos de doença a fim de avaliar a presença de retardo no esvaziamento gástrico e correlacionar com sintomas de gastroparesia e dispépticos, bem como correlacionar os achados com alterações na qualidade de vida. Este estudo não teve por objetivo definir a prevalência de gastroparesia diabética no nosso hospital.

Na diabetes mellitus, o esvaziamento gástrico atrasado é frequentemente assintomático durante a consulta de acompanhamento. Portanto, nossa compreensão de muitas facetas da epidemiologia da gastroparesia é baseada principalmente em séries de casos ou bancos de dados hospitalares em vez dados populacionais. Esses estudos sugerem que a gastroparesia não é tanto incomum e sua presença pode prejudicar a qualidade de vida dos pacientes com diabetes mellitus. BHARUCHA (2015) relata que a incidência de hospitalizações associadas ao diagnóstico de gastroparesia aumentou consideravelmente desde 2000. Além do diabetes mellitus, várias outras doenças orgânicas afetam as funções neuromusculares gástricas, causando uma neuropatia extrínseca ou entérica associada ou não com miopatias. Apesar da gastroparesia dos pacientes portadores de diabetes ser bem estudada sua fisiopatologia ainda é obscura. Sabe-se que existe uma associação entre o controle glicêmico auto relatado, o estresse psicológico e o desenvolvimento de sintomas gastrointestinais em portadores de diabetes. Entretanto, nem todos os pacientes portadores de diabetes com sintomas gastrointestinais apresentem atraso no esvaziamento gástrico (CAMILLERI et al., 2011).

No presente estudo, avaliamos a relação entre o esvaziamento gástrico de sólidos com a presença de sintomas gastrointestinais e a qualidade de vida em pacientes com diabetes mellitus tipo 1. Nossos resultados evidenciaram que houve um retardo no esvaziamento gástrico de alimentos sólidos nesses pacientes quando comparados com indivíduos sadios, e que este distúrbio de motilidade parece estar associado com a presença de sintomas gastrointestinais, pois tanto os escores dos sintomas de gastroparesia e dos sintomas dispépticos correlacionaram-se de maneira positiva com o



esvaziamento. Ademais, observou-se que o esvaziamento gástrico retardado interfere na qualidade de vida dos indivíduos. Na literatura, os dados são limitados ao correlacionar esses sintomas com o esvaziamento gástrico retardado e a qualidade de vida.

Embora o tamanho da amostra de pacientes envolvidos no presente estudo pareça reduzida, este trabalho apresenta perfil semelhante aos outros estudos no que se refere a parâmetros demográficos e clínicos o que nos conforta quanto aos resultados das análises obtidas. Nosso estudo apresentou uma predominância do sexo feminino, dado este que pode ter sido gerado apenas pela seleção da amostra, além de não ter sido estatisticamente significativo. Vários estudos com populações maiores demonstraram uma maior prevalência de mulheres portadoras de diabetes com atraso do esvaziamento gástrico. CHOUNG et al. (2012) ao estudar o risco de gastroparesia em 587 pacientes portadores de diabetes tipo 1 e 2 na população em geral relataram que houve uma predominância do sexo feminino de gastroparesia em sujeitos com diabetes mellitus de tipo 1. JUNG et al. (2009) mostraram em seu estudo com 83 pacientes com gastroparesia, uma predominância de gastroparesia em mulheres, apesar de não estar definido a causa dessa predisposição feminina, relataram que este fato pode ser secundário a diferença no comportamento de busca de cuidados de saúde pelas mulheres. Corroborando com o nosso estudo, MOHAMMAD e colaboradores (2016) em seu estudo comparando gastroparesia diabética e gastroparesia idiopática com uma amostra de 40 voluntários constataram que a maioria dos participantes era do sexo feminino e idade média dos pacientes com gastroparesia diabética era de 42 anos. Além de relatarem que esta preponderância feminina pode ser mediada por diferenças nos hormônios ovarianos ou alteração da condução neural entérica.

Nosso resultado mostrou que o paciente com diabetes mellitus tipo 1 tem esvaziamento gástrico mais lento que indivíduos normais pareados por sexo e idade. Este dado está de acordo com estudos anteriores que os pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1 apresentam um esvaziamento gástrico atrasado quando comparado com indivíduos normais. Camilleri e colaboradores (2013) em revisão literária afirmam que a maioria dos pacientes com diabetes mellitus e sintomas gastrointestinais superiores tenham esvaziamento gástrico atrasado em relação aos controles saudáveis. CHOUNG e colaboradores (2012) em seu estudo sobre a incidência e fatores de risco para

gastroparesia em indivíduos com diabetes mellitus na comunidade, relatam que houve um risco aumentado de gastroparesia no portador de Diabetes Mellitus tipo 1 e, no entanto, a gastroparesia ocorre em menos de 5% das pessoas com DM 1 na comunidade. CAMILLERI et al (2013) afirmam ainda que a diabetes mellitus é a doença sistêmica mais comum associada a gastroparesia e comparando três grupos, as etiologias diabéticas (29%), pós-cirúrgicas (13%) e idiopáticas (36%) compõem grande parte dos casos da doença. No nosso estudo, avaliamos somente grupo de pacientes com diabetes mellitus tipo 1.

No nosso estudo avaliamos o esvaziamento gástrico de sólidos através do teste respiratório usando o  $^{13}\text{C}$ - ácido octanóico, onde, após avaliação dos controles normais, foi definido que o  $t_{1/2}$  de 202 minutos (percentil 90%) foi considerado patológico. Este resultado difere da literatura, onde SARNELLI e colaboradores (2003) mostraram um  $t_{1/2}$  de 109 minutos como alterado, utilizando o mesmo teste respiratório do nosso estudo. Uma possível explicação seria o fato que a nossa população é diferente do estudo descrito anteriormente, sobretudo do ponto de vista genético. Para o diagnóstico de gastroparesia é comumente utilizado o teste cintilográficos, mas no nosso caso não foi possível e utilizamos o teste respiratório. Apesar de não ser o padrão ouro, o teste respiratório é um dos testes aceitos para estudar o esvaziamento gástrico, pois possui uma boa correlação com o teste cintilográfico. Quando comparado ao método cintilográfico, padrão ouro, o teste respiratório apresenta respectivamente 89% e 93% de sensibilidade para identificar retardo ou aceleração no esvaziamento gástrico de pacientes com sintomas dispépticos (BROMER; KANTOR; WAGNER, 2002). O teste respiratório tem sido utilizado em estudos de pesquisa clínica para determinar o esvaziamento gástrico. Bromer, Kantor e Wagner (2002) afirmam ainda em seu estudo comparando o teste respiratório com o teste de cintilografia que o teste respiratório pode ser usado para avaliar de forma aceitável o esvaziamento gástrico de sólidos em indivíduos normais e pacientes dispépticos com esvaziamento gástrico normal ou alterado. Além de demonstrar ser um método sensível e específico para detectar o esvaziamento gástrico retardado, sendo correlacionado com o método cintilográfico. Esses testes respiratórios podem utilizar o  $^{13}\text{C}$  octanóico ou a spirulina, sendo como descrito anteriormente, extremamente reproduzíveis possuindo excelente correlação com

os resultados da cintilografia de esvaziamento gástrico, incluindo a capacidade de resposta à terapia farmacológica (CAMILLERI et al., 2013; ENWELUZO e AZIZ, 2013; KOCH e CALLES-ESCANDÓN, 2015).

Está bem descrito que o esvaziamento gástrico é influenciado pelo controle do diabetes. O controle de glicose no paciente com gastroparesia diabética pode ser difícil e a taxa de esvaziamento gástrico de nutrientes ingeridos é comprometida pela gravidade da gastroparesia. Os sintomas de náuseas afetam o apetite e o vômito reduz a absorção de calorias antecipadas. Os nutrientes líquidos e os alimentos sólidos podem ser mantidos no estômago durante um tempo mais longo do que o esperado. Assim, pode ocorrer hipoglicemia pós-prandial, se a insulina for administrada em dose inadequada (CAMILLERI et al., 2013; KOCH e CALLES-ESCANDÓN, 2015). No nosso estudo, não observamos correlação entre a glicemia de jejum e o esvaziamento gástrico. CHOUNG et al. (2012) relatam que todos os fatores de risco para gastroparesia diabética não estão definidos, entretanto sabe-se que a duração do diabetes mellitus tipo 1, bem como a presença de complicações são importantes fatores. No nosso estudo, não foi encontrado uma significativa associação entre a duração da diabetes mellitus tipo 1 e o desenvolvimento da gastroparesia. Uma explicação para este fato, possa ser além do tamanho da amostra, a grande homogeneidade dos nossos pacientes fruto de uma seleção onde só foram avaliados os pacientes com mais de 5 anos de diagnóstico de doença. É ainda importante referir que nos nossos resultados, as distribuições de idade, IMC, hemoglobina glicada e complicações do diabetes foram semelhantes entre os grupos portadores de diabetes com esvaziamento gástrico normal ou lento. Em relação às complicações do diabetes mellitus, BHARUCHA et al. (2015) observaram que as distribuições de idade, sexo e o IMC não foram significativamente diferentes entre os participantes. No entanto relataram que o esvaziamento gástrico lento foi associado a complicações da diabetes mellitus, particularmente retinopatia grave que foi classificada com o estudo final de retinopatia diabética com tratamento precoce e, em menor grau, com disfunção vagal cardiovascular que foram avaliadas por testes padronizados (R-R variação durante a respiração profunda, a manobra de Valsalva e teste postural) e definida por um dos critérios (variação de R-R menor que 15 batimentos por minuto, variação de R-R de menos de 20 batimentos por minuto mais uma taxa de Valsalva de

frequência cardíaca menor ou igual a 1,5, ou uma diminuição de 10 mmHg em pressão arterial diastólica em qualquer ponto durante 10 minutos de repouso após um período de 30 minutos de repouso supino - hipotensão postural) e nefropatia grave avaliada por avaliações bienais da excreção de albumina urinária, avaliações anuais da creatinina sérica e definida por uma taxa de excreção de albumina de 300 mg/dia ou uma história de terapia de reposição renal (diálise ou transplante). Ademais, KOFOD-ANDERSEN e TARNOW (2012), em seu estudo sobre a prevalência dos sintomas em pacientes portadores de diabetes tipo 1, encontraram a prevalência de sintomas clínicos de gastroparesia diabética em pacientes ambulatoriais com diabetes tipo 1, além dos pacientes com gastroparesia diabética terem níveis de hemoglobina glicada significativamente maiores e complicações relacionadas ao diabetes em relação aos pacientes sem sintomas. No entanto, relatam também a presença de sintomas nos pacientes diabéticos sem complicações. Esta aparente discordância com a literatura, deve ser avaliada com mais cuidado, tendo em vista que um dado importante do nosso estudo foi o fato de 42% do grupo de esvaziamento gástrico lento ter complicações crônicas do diabetes em relação ao grupo com esvaziamento gástrico normal. Acreditamos que esta diferença é importante, apesar de não ter apresentado significância estatística devido à pequena casuística. Outra possível explicação pode ser atribuída ao melhor controle dos nossos pacientes, uma vez que a hemoglobina glicada média no nosso estudo foi de 7,13% nos pacientes com esvaziamento gástrico normal e de 6,44% nos pacientes com esvaziamento gástrico lento. No entanto, para BHARUCHA e colaboradores (2015) em seu estudo demonstraram que os portadores de diabetes com esvaziamento gástrico normal tiveram uma hemoglobina glicada média de 8,3% e com esvaziamento gástrico atrasado 9,6%. Isso sugere que nossos pacientes tinham um bom controle do diabetes, não podendo descartar um viés de seleção dos nossos casos.

Sabemos ainda que o controle glicêmico do dia-a-dia pode ser um alvo terapêutico mais relevante do que os níveis de hemoglobina glicada ao gerenciar esta condição. ERSOY et al. (2013) afirma que o esvaziamento gástrico retardado é mais provável de estar relacionado com o tempo de diabetes ao invés do índice glicêmico controlado. No entanto, no nosso estudo não houve diferença estatística, embora o

tempo de diabetes seja maior nos pacientes que apresentaram esvaziamento gástrico lento quando comparado com os diabéticos com esvaziamento gástrico normal. REDDY et al. (2010) relataram que não encontraram qualquer tipo de correlação da hemoglobina glicada e o tempo de esvaziamento gástrico, o que assemelha-se aos nossos resultados. Em contrapartida, KOFOD-ANDERSEN e TARNOW (2012) demonstraram que a elevação da hemoglobina glicada é consequência devido à gastroparesia ou medo de hipoglicemia. Corroborando com o autor acima, JAVADI et al. (2015) afirmaram que em pacientes com diabetes tipo 2, o esvaziamento gástrico atrasado foi correlacionado estatisticamente com o nível de hemoglobina glicada. Em contrapartida, PARTHASARATHY et al. (2016) em seus estudos não observaram associação entre o esvaziamento gástrico lento e a hipoglicemia pós-prandial ou aumento da variabilidade glicêmica no diabetes mellitus tipo 1.

Outra maneira de diagnosticar a gastroparesia diabética é a presença de sintomas. Existem vários sistemas de pontuação disponíveis para acessar a gravidade da gastroparesia, mas um dos sistemas mais utilizados é o Gastroparesis Cardinal Symptom Index (GCSI), que é um sistema de pontuação validado. O GCSI foi desenvolvido para quantificação da gravidade dos sintomas de gastroparesia. O GCSI está baseado em três subescalas (plenitude pós-prandial/saciedade precoce, náusea/vômito e inchaço). O escore GCSI é uma soma das três pontuações de subescala (cada uma variando de 1-3), para os três principais complexos de sintomas (ENWELUZO e AZIZ, 2013; REVICKI et al., 2009). Muitas vezes os sintomas de gastroparesia estão presentes nos pacientes com dispepsia. Assim, este estudo teve por objetivo avaliar também a prevalência de dispepsia nos pacientes com diabetes mellitus tipo 1, tentando correlacionar com o esvaziamento gástrico. SANDER et al. (2004) demonstraram a utilização de um questionário para avaliar os sintomas dispépticos. Além de relatarem que o questionário de sintomas dispépticos de Porto Alegre (PADYQ) possui características adequadas para uso em investigação científica. Este questionário mostrou ter consistência interna e reprodutibilidade adequadas quando avaliadas tanto pelo mesmo quanto por pesquisadores diferentes. Também se mostrou sensível às mudanças após a terapia medicamentosa. No nosso estudo a fim de avaliar a correlação entre o esvaziamento gástrico e os sintomas gastroduodenais utilizamos estes

questionários. CHOUNG et al. (2012) relataram associação entre o padrão de sintomas e o esvaziamento gástrico tardio de sólidos e demonstraram que o risco de desenvolvimento de gastroparesia entre indivíduos com diabetes mellitus tipo 1 foi elevado mais de 30 vezes, enquanto o risco em indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 2 aumentou quase 8 vezes. Além disso, observou-se que os indivíduos com diabetes mellitus tipo 1 tinham quatro vezes mais probabilidade de desenvolver gastroparesia do que aqueles com diabetes mellitus tipo 2. SARNELLI et al. (2003) observaram que o esvaziamento gástrico retardado de sólidos está associado aos sintomas de plenitude e vômito pós-prandial, independentemente da gravidade e adicionaram suporte à hipótese de que a presença de sintomas gastroduodenais é uma desordem heterogênea, com diferentes mecanismos fisiopatológicos para cada perfil de sintomas.

No nosso estudo, 39% dos pacientes tiveram esvaziamento gástrico retardado e 72% tiveram o GCSI > 2. Esta discordância entre a presença de sintomas e o esvaziamento gástrico normal já foi descrita. SHIN e CAMILLERI (2013) sugeriram que a natureza não específica dos sintomas gastrointestinais, os múltiplos mecanismos fisiopatológicos e diversos métodos usados para avaliar o esvaziamento gástrico, a variação do grau de precisão na avaliação do esvaziamento gástrico de sólidos e diferenças na seleção de pacientes em estudos, podem contribuir para explicar a associação fraca entre sintomas e esvaziamento gástrico anormal. No entanto, para ABELL et al. (2006) tem sido uma suposição comum de que os sintomas gastrointestinais podem ser atribuídos ao atraso do esvaziamento gástrico. Porém, nos pacientes portadores de diabetes, a correlação entre os sintomas gástricos e as taxas de esvaziamento gástrico permanecem não totalmente aceitas. KOCH e CALLES-ESCANDÓN (2015) afirmam que em muitos pacientes com gastroparesia, os níveis erráticos de glicose pós-prandial resultam em balanços de hipoglicemia, hiperglicemia grave e até mesmo cetoacidose. Isso também provoca disritmias gástricas e retarda o esvaziamento gástrico. Confirmando assim, a hipótese que os sintomas não são bem correlacionados com o esvaziamento gástrico. Porém, alguns sintomas como náuseas, vômitos, saciedade precoce e plenitude pós-prandial correlacionam-se melhor com o esvaziamento gástrico tardio do que a dor abdominal superior e a distensão. No entanto, para BHARUCHA et al. (2015) os sintomas como náusea, plenitude, vômito e dor

derivados de questionários diários foi maior em pacientes com esvaziamento gástrico retardado do que com o esvaziamento gástrico normal. Além disso, os autores relataram também que o subconjunto de náuseas/vômitos do GCSI foi correlacionado com a taxa de esvaziamento gástrico. Entretanto, os escores de sintomas durante o esvaziamento gástrico por teste respiratório com  $^{13}\text{C}$  spirulina e o impacto dos sintomas gastrointestinais na qualidade de vida foram relativamente baixos, mesmo em participantes com atraso no esvaziamento gástrico. De fato, esse assunto ainda não é bem esclarecido entre os pesquisadores. Para ABELL e colaboradores (2006) embora o esvaziamento gástrico retardado de alimentos possa participar da gênese dos sintomas em pacientes com gastroparesia, outros fatores provavelmente também terão papéis importantes. Portanto, o tratamento da gastroparesia não deve incluir apenas terapias que promovam o esvaziamento gástrico, mas também as terapias que atuam através de outros mecanismos.

No presente trabalho, a cinética de esvaziamento gástrico foi avaliada sob dois índices:  $t_{1/2}$  (tempo em minutos onde a primeira metade do  $^{13}\text{C}$  carbono ligado ao substrato alimentar foi metabolizada) e  $t_{lag}$  (tempo em minutos onde a velocidade de esvaziamento gástrico da alimentação teste é máxima). O  $t_{1/2}$  se correlacionou com o total de escores de sintomas dispépticos e de gastroparesia. Porém, quando analisado separadamente com cada sintoma, o  $t_{1/2}$  não se correlacionou com nenhum. KHAYYAM et al. (2010) avaliaram o esvaziamento gástrico pela cintilografia e observou que os três sintomas que se correlacionaram mais fortemente em 156 pacientes com o esvaziamento gástrico tardio e foram empachamento, distensão e dor abdominal. Em nossos estudos não observamos correlação entre esvaziamento gástrico e os sintomas individuais, somente com o total de escores de gastroparesia e dispepsia. Corroborando com os nossos dados, SCHMIDT et al. (2008) descreveram que nenhuma associação pode ser encontrada entre qualquer sintoma individual e o esvaziamento gástrico tardio. Outros pesquisadores como TALLEY et al. (2006) relataram ser improvável que a presença ou a gravidade de sintomas dispépticos específicos seja explicada pelo esvaziamento gástrico retardado.

Nossos dados fortalecem a hipótese de que a dispepsia funcional é uma desordem heterogênea, na qual diferentes mecanismos fisiopatológicos subjacentes

estão associados com diferentes perfis de sintomas. DE BLOCK et al. (2002) relatam que muitos dos pacientes com sinais de gastroparesia são assintomáticos e os pacientes com sintomas podem ter esvaziamento gástrico normal. Observaram também em seu estudo que 50% dos pacientes diabéticos tipo 1 estudados tinham esvaziamento gástrico atrasado que não se correlacionava com os sintomas. BHARUCHA et al. (2015) afirmaram que os escores de sintomas durante o esvaziamento gástrico e o impacto dos sintomas gastrointestinais na qualidade de vida foram relativamente baixos mesmo em participantes com retardo no esvaziamento gástrico.

O tema do impacto da qualidade de vida do paciente com diabetes mellitus tipo 1 é um tema importante para a pesquisa. A fim de avaliar este tema e, sobretudo se existe correlação entre a qualidade de vida e o esvaziamento gástrico, utilizamos o Medical Outcomes Study Questionnaire 36 – Item Short Form Health Survey (SF-36). Este questionário possui 36 itens que medem o funcionamento da saúde em oito escalas, sendo um dos questionários mais utilizados para medida da qualidade de vida na população em geral. HEMINGWAY et al. (1997) afirmam que estudos populacionais mostraram que o SF-36 é confiável e capaz de detectar diferenças entre grupos definido por idade, sexo, situação socioeconômica, região e condições clínicas. Relataram também que o SF-36 é uma ferramenta útil para monitorar mudanças na saúde da população. Observamos em nossos resultados alteração nos aspectos relacionados à qualidade de vida quando comparados os grupos com esvaziamento gástrico normal e lento. A dimensão aspectos sociais destacou-se estatisticamente quando comparados os grupos. As dimensões capacidade funcional, estado geral de saúde, dor, limitação por aspectos físicos e saúde mental também apresentaram pontuações mais baixas apesar de não haver diferença estatística. Alguns autores reforçam a hipótese que a presença de sintomas gastrintestinais interfere na qualidade de vida dos pacientes. Para PARKMAN et al. (2016), a diminuição da qualidade de vida em pacientes com gastroparesia é demonstrada através da gravidade da náusea que está associada com a mudança da qualidade de vida. No entanto, YU et al. (2017) em estudos avaliando a qualidade de vida através do SF-36 demonstraram alterações no componente de saúde física. Além de ressaltarem a importância das baixas pontuações na função social e na saúde geral. DIBAISE et al. (2015) também obtiveram em suas pesquisas uma diminuição na



qualidade de vida genérica e específica das doenças, embora isso não tenha sido relacionado ao grau de gravidade do atraso no esvaziamento gástrico. Corroborando com o autor acima, TALLEY et al. (2006) relataram que a qualidade de vida dos pacientes com dispepsia foi significativamente prejudicada em seu estudo, mas isso não foi explicado pelo esvaziamento gástrico tardio.

O comprometimento da dimensão aspectos sociais se relaciona com o tempo que os indivíduos se privam de realizar suas atividades sociais normais em decorrência de seu estado físico ou emocional. Outros pesquisadores demonstram que pontuações de depressão e ansiedade estão associadas à gravidade da gastroparesia. A relação entre depressão e doença crônica está bem estabelecida, mas é complexa e não é totalmente compreendida. Além disso, a presença de depressão concomitante pode alterar significativamente os mecanismos de enfrentamento, além de contribuir para aumentar a percepção sensorial com a intensificação de sintomas como dor e náuseas. (PASRICHA et al., 2015). YU et al. (2017) relatam que muitos pacientes não estão satisfeitos com os tratamentos atuais, querendo tratamentos específicos para sua desordem. Curiosamente, observaram que um grande número de pacientes encontram informações sobre tratamentos, não só de seu médico assistente, mas também usando a internet, incluindo redes sociais. Corroborando com outras pesquisas, LACY et al. (2016) realizaram um estudo prospectivo e multicêntrico para medir as consequências da gastroparesia no trabalho e nas atividades diárias e na utilização de cuidados de saúde, afirmam assim que a gastroparesia afeta substancialmente as atividades diárias e leva a uma redução na renda devido a deficiência e falta de trabalho. Observa-se também que os pacientes com gastroparesia têm frequentes visitas aos consultórios, tratamentos de emergência e hospitalizações. Além disso, demonstraram que um quinto dos pacientes com gastroparesia relataram usar nutrição suplementar de algum tipo. Estes dados destacam o consumo substancial de recursos de cuidados de saúde por pacientes que sofrem deste transtorno crônico. Os tratamentos futuros devem se concentrar na melhoria da dor em um esforço para melhorar a qualidade de vida, reduzir os recursos de cuidados de saúde e restaurar a produtividade.

Nosso estudo demonstrou que o esvaziamento gástrico nos pacientes diabéticos do tipo 1 se correlacionou com a presença de sintomas, tanto de gastroparesia

como de dispepsia, e teve impacto na qualidade de vida destes pacientes. Assim, sugere a necessidade de se redirecionar a atenção à saúde dos pacientes diabetes mellitus tipo 1 com esvaziamento gástrico retardado, buscando normalização do esvaziamento gástrico afim de possibilitar redução dos sintomas e melhora na qualidade de vida. Observou-se como limitação do estudo o tamanho e homogeneidade da amostra. Sendo importante referir que novos estudos devem ser conduzidos no futuro, visando à ampliação do tamanho da amostra e à compreensão da magnitude dos aspectos da qualidade de vida desses pacientes, a fim de confirmar nossa hipótese.

## 6 CONCLUSÃO

Em relação ao esvaziamento gástrico de sólidos, os pacientes com diabetes tipo 1 apresentaram um esvaziamento gástrico mais lento quando comparado com os indivíduos saudáveis. Pacientes portadores de DM1 com alteração do esvaziamento gástrico apresentaram uma correlação positiva significativa entre os escores gerais de gastroparesia e dispepsia. Tais achados sugerem a relevância de melhor abordagem de sintomas de gastroparesia e dispépticos. Os valores médios de glicemia de jejum e hemoglobina glicada no grupo dos pacientes com DM1 foram menores, além de apresentarem maior tempo de diagnóstico da doença e maior frequência de complicações crônicas quando comparado com grupo de esvaziamento gástrico normal. Esses fatores citados anteriormente não apresentaram diferenças estatísticas. Com relação aos fatores de qualidade de vida, os pacientes portadores de diabetes com esvaziamento gástrico lento comparado aos pacientes com esvaziamento gástrico normal apresentaram pontuações mais baixas e diferença estatística significativa na dimensão aspectos social. O comprometimento da dimensão aspectos sociais significa que os indivíduos se privam de realizar suas atividades sociais normais em decorrência de seu estado físico ou emocional. Este estudo sugere a necessidade de se redirecionar a atenção à saúde dos pacientes DM1 com esvaziamento gástrico alterado.

## REFERÊNCIAS

ABELL, T. L.; BERNSTEIN, R. K.; CUTTS, T.; FARRUGIA, G.; FORSTER, J.; HASLER, W. L.; MCCALLUM, R. W.; OLDEN, K. W.; PARKMAN, H. P.; PARRISH, C. R.; PASRICHA, P. J.; PRATHER, C. M.; SOFFER, E. E.; TWILLMAN, R.; VINIK, A. I. Treatment of gastroparesis: a multidisciplinary clinical review. **Neurogastroenterol Motil.** n. 18, p. 263-83, 2006.

BHARUCHA, A. E. Epidemiology and natural history of gastroparesis. **Gastroenterol Clin North Am.** v. 1, n. 44, p.9-19, mar. 2015.

BARUCHA, A. E.; BATEY-SCHAEFER, B.; CLEARY, P. A.; MURRAY, J. A.; COWIE, C.; LORENZI, G.; DRISCOLL, M.; HARTH, J.; LARKIN, M.; CHRISTOFI, M.; BAYLESS, M.; WIMMERGREN, N.; HERMAN, W.; WHITEHOUSE, F.; JONES, K.; KRUGER, D.; MARTIN, C.; ZIEGLER, G.; ZINSMEISTER, A. R.; NATHAN, D. M. Delayed gastric emptying is associated with early and long-term hyperglycemia in type 1 Diabetes Mellitus. **Gastroenterology.** v. 149, n. 2, p.330–339. Aug. 2015.

BOLTIN, D.; ZVIDI, I.; STEINMETZ, A.; BERNSTINE, H.; GROSHAR, D.; NARDI, Y.; BOAZ, M.; NIV, Y.; DICKMAN, R. Vomiting and dysphagia predict delayed gastric emptying in diabetic and nondiabetic subjects. **Journal of Diabetes Research,** p. 1-7, 2014.

CAMILLERI, M.; PARKMAN, H. P.; SHAFI, M. A.; ABELL, T. L.; GERSON, L. Clinical guideline: management of gastroparesis. **Am J Gastroenterol.** v. 1, n. 108, p. 18-38, jan. 2013.

CAMILLERI, M.; BHARUCHA, A. E.; FARRUGIA, G. Epidemiology, mechanisms, and management of diabetic gastroparesis. **Clin Gastroenterol Hepatol.** n. 9, p. 5-12. 2011.

CHEN, C. Y.; FUJIMIYA, M.; LAVIANO, A.; CHANG, F. Y.; LIN, H. C.; LEE, S. D. Modulation of ingestive behavior and gastrointestinal motility by ghrelin in diabetic animals and humans. **J Chin Med Assoc.** v. 73, n.5, p. 225–229, may. 2010.

CHOUNG, R. S.; LOCKE, G. R.; SCHLECK, C. D.; ZINSMEISTER, A. R.; MELTON, L. J.; TALLEY, N. J. Risk of Gastroparesis in Subjects with Type 1 and 2

Diabetes in the General Population. **Am J Gastroenterol.** v. 107, n. 1, p. 82-88, jan. 2012.

DE BLOCK, C. E. M.; DE LEEUW, I. H.; PELCKMANS, P. A.; CALLENS, D.; MADAY, E.; GAAL, L. F. G. Delayed gastric emptying and gastric autoimmunity in type 1 diabetes. **Diabetes Care.** v. 25, n. 5. may. 2002.

DIBAISE, J. K.; PATEL, N.; NOELTING, J.; DUECK, A. C.; ROARKE, M.; CROWELL, M. D. The relationship among gastroparetic symptoms, quality of life, and gastric emptying in patients referred for gastric emptying testing. **Neurogastroenterol Motil.** v. 28, p. 234–242, 2016.

ENWELUZO, C.; AZIZ, F. Gastroparesis: a review of current and emerging treatment options. **Clin Exp Gastroenterol.**, v.6, p 161-5, 2013.

ERSOY, B.; SAYIT, E.; CAN, S.; URK, V.; BATOK, D.; POLAT, M. Gastric emptying of solids and its relationship with microalbuminuria in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. **Journal of Diabetes.** v. 5, p. 319–324, 2013.

HAUBRICH, W. S. et al. Bockus Gastroenterology. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1996.

HEMINGWAY, H.; STAFFORD, M.; STANSFIELD, S.; SHIPLEY, M.; MARMOT, M. Is the SF-36 a valid measure of change in population health? Results from the Whitehall II study. **BMJ.** v.315, p. 1273-1279. 1997.

JAVADI, H.; BAYANI, H.; MOGHARRABI, M.; PASHAZADEH, A. M.; SEMNANI, S.; SEMNANI, S.; NABIPOUR, I.; ASSADI, M. Relation between clinical features and gastric emptying time in diabetic patients. **Nucl Med Rev Cent East Eur.** v. 18, n. 1, p. 3-6. 2015.

JUNG, H.; CHOUNG, R. S.; LOCKE, G. R.; SCHLECK, C. D.; ZINSMEISTER, A. R.; SZARKA, L. A.; MULLAN, B.; TALLEY, N. J. The incidence, prevalence and outcomes of patients with gastroparesis in Olmsted County, Minnesota from 1996 to 2006. **Gastroenterology.** v. 136, n. 4, p. 1225–1233, april. 2009.

KHAYYAM, U.; SACHDEVA, P.; GOMEZ, J.; RAMZAN, Z.; SMITH, M. S.; MAURER, A. H.; FISHER, R. S.; PARKMAN, H. P. Assessment of symptoms during gastric emptying scintigraphy to correlate symptoms to delayed gastric emptying. **Neurogastroenterol Motil.** v. 22, n. 5, p. 539–545. May. 2010.

KOCH, K. L.; CALLES-ESCADÓN, J. Diabetic Gastroparesis. **Gastroenterol Clin N Am.** v. 44, p. 39-57, 2015.

KRISHNAN B., BABU S., WALKER J., WALKER A.B, PAPPACHAN J.M. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. **World J Diabetes.**, v. 4, p. 51–63, 2013.

KOFOD-ANDERSENA, K.; TARNOW, L. Prevalence of gastroparesis-related symptoms in an unselected cohort of patients with Type 1 diabetes. **Journal of Diabetes and Its Complications.** v. 26, p. 89–93, 2012.

LACY, B. E.; CROELL, M. D.; MATHIS, C.; BAUER, D.; HEINBERG, L. J. Gastroparesis: quality of life and health care utilization. **J Clin Gastroenterol.** v. 00, n. 00, 2016.

MOHAMMAD, M. K.; PEPPERB, D. J.; KEDARA, A. BHAIJEEC, F.; FAMILONID, B.; RASHEDE, H.; CUTTSF, T.; ABELLA, T. L. Measures of autonomic dysfunction in diabetic and idiopathic gastroparesis. **Gastroenterol Res.** v. 9, n.4, p. 65-69, 2016.

NOWAK, T. V.; JOHNSON, C. P.; KALBFLEISCH, J. H.; ROZA, A. M.; WOOD, C. M.; WEISBRUCH, J. P.; SOERGEL, K. H. Highly variable gastric emptying in patients with insulin dependent diabetes mellitus. **Gut.** v. 37, p. 23-29, 1995.

PARKMAN H.P., YATES K.P., HASLER W.L., NGUYAN L., PASRICHA P.J., SNAPE W.J., FARRUGIA G., CALLES J., KOCH K. L., ABELL T.L., MCCALLUM R.W., PETITO, D. PARRISH, C. R., DUFFY, F., LEE, L., ARIDA, A.U., TONASCIA, J., HAMILTON, F. Dietary intake and nutritional deficiencies in patients with diabetic or idiopathic gastroparesis. **Gastroenterology.** v. 141, p. 486–498, aug. 2011.

PARMAN, H. P.; HALLINAN, E. K.; HASLER, W. L.; FARRUGIA, G.; KOCH, K. L.; NGUYEN, L.; SNAPE, W. J.; ABELL, T. L.; MCCALLUM, R. W.; SAROSIEK, I.; PASRICHA, P. J.; CLARKE, J.; MIRIEL, L.; TONASCIA, J.; HAMILTON, F. Early satiety and postprandial fullness in gastroparesis correlate with gastroparesis severity, gastric emptying, and water load testing. **Neurogastroenterology & Motility.** p. 1–11, 2016.

PARTHASARATHY, G.; KUDVA, Y. C.; LOW, P. A.; CAMILLERI, M.; BASU, A.; BHARUCHA, A. E. Relationship between gastric emptying and diurnal glycemic control in type 1 diabetes mellitus: a randomized trial. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.** nov. 2016.

PASRICHA, P. J.; YATES, K. P.; NGUYEN, L.; CLARKE, J.; ABELL, T. L. Outcomes and factors associated with reduced symptoms in patients with gastroparesis. **Gastroenterology.** v. 149, n. 7, p. 1762–1774, dec. 2015.

REDDY, S.; RAMSUBEIK, K.; VEGA, K. J.; FEDERICO, J.; PALACIO, C. Do HbA1C levels correlate with delayed gastric emptying in diabetic patients?. **J Neurogastroenterol Motil.** v. 16, n. 4, oct. 2010.

REIS, N. T. **Nutrição clínica nas gastroenterocolopatias**. 50 p. Curso (especialização em Nutrição Clínica).-- U.G.F, Rio de Janeiro, apostila, 1997.

REVICKI, D. A.; CAMILLERI, M.; KUO, B.; NORTON, N. J.; MURRAY, L.; PALSGROVE, A.; PARKMAN, H. P. Development and content validity of a gastroparesis cardinal symptom index daily diary. **Aliment Pharmacol Ther**. v. 30, p. 670–680, jun. 2009.

REY, E.; CHOUNG, R. S.; SCHLECK, C. D.; ZINSMEISTER, A. R.; TALLEY, N. J.; LOCKE, G. R. Prevalence of Hidden Gastroparesis in the Community: The Gastroparesis “Iceberg”. **J Neurogastroenterol Motil**. v. 1., n. 18, p.34-42, jan. 2012.

SADIYA, A. Nutritional therapy for the management of diabetic gastroparesis: clinical review. **Diabetes Metab Syndr Obes**. v.5, p. 329–335, 2012.

SANDER, G. B.; MAZZOLENI, L. E.; FRANCESCONI, C. F. M. *et al*. Development and validation of a cross-cultural questionnaire to evaluate nonulcer dyspepsia: The Porto Alegre Dyspeptic Symptoms Questionnaire (PADYQ). **Dig Dis Sci**, v. 49, p. 1822-29, 2004.

SARNELLI, G.; CAENEPEEL, P.; GEYPENS, B.; JANSSENS, J.; TACK, J. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. **AJG**. v. 98, n. 4, p. 783-788. 2003.

SCHMIDT, P. T.; ABRAHAMSSON, H.; DOLK, A.; HAUSKEN, T.; KARLING, P.; LINDBERG, G.; NYHLIN, H.; OHLSSON, B.; SIMRENN, M.; LUND, K. S.; STOTZER, P. Methods to assess gastric motility and sensation. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**. v. 43, p.1285-1295, 2008.

SHIN, A.S., CAMILLERI, M. Diagnostic Assessment of Diabetic Gastroparesis. **Diabetes**. v. 62, p. 2667–2673, 2013.

SFARTI, C.; TRIFAN, A.; HUTANASU, C.; COJOCARIU, C. Prevalence of Gastroparesis in Type 1 Diabetes Mellitus and its Relationship to Dyspeptic Symptoms. **J Gastrointestin Liver Dis**, v. 19, p. 279-284, 2010.

TALLEY, N. J.; LACKE III, G. R.; LAHR, B. D.; ZINSMEISTER, A. R.; TOUGAS, G.; LIGOZIO, G.; ROJAVIN, M. A.; TACK, J. Functional dyspepsia, delayed gastric emptying, and impaired quality of life. **Gut**. v. 55, p. 933–939. 2006.

VELANOVICH, V. Behavior and analysis of 36-Item Short-Form Health Survey Data for Surgical Quality-of-Life Research. **Arch Surg**. v. 142, p. 473-478, 2007.

YU, D.; RAMSEY, F. V.; NORTON, W. F.; NORTON, N.; SCHNECK, S.; GAETANO, T.; PARKMAN, H. P. The burdens, concerns, and quality of life of patients with gastroparesis. **Dig Dis Sci**. jan. 2017.





**ANEXO 1- FORMULÁRIO DE ENTREVISTA****GRUPO:**\_\_\_\_\_ **Entrevistado n°:**\_\_\_\_\_ **Data:**\_\_\_\_\_

1. Nome: \_\_\_\_\_

2. Endereço: \_\_\_\_\_

3. Telefone: \_\_\_\_\_

4. Idade:\_\_\_\_\_anos 5. Peso:\_\_\_\_\_kg 6. Altura: \_\_\_\_\_m

7. Sexo: 1.( ) Masculino 2.( ) Feminino

8. Estado civil: 1.solteiro( ) 2.casado( ) 3.separado/divorciado( ) 4.viúvo( )

9. Filhos: quantos?\_\_\_\_\_

10. Escolaridade: 1. sem alfabetização( ) 2.1ºgrau( ) 3.2ºgrau( ) 3.Superior  
ou mais ( )

11. Ocupação: com vínculo empregatício 1.sim( ) 2.não( )

3.aposentado/pensionista( ) 5.outros? \_\_\_\_\_

12. Renda: \_\_\_\_\_ salários mínimos

13. Alcoolismo: 1. sim( ) 2. não( ) 3. não, parei( ) Frequência?\_\_\_\_\_

14. Tabagismo: 1. sim( ) 2. não( ) 3. não, parei( ) Frequência?\_\_\_\_\_

15. Comorbidades:

\_\_\_\_\_

16. Tempo da doença: \_\_\_\_\_ anos

17. Medicções em uso:

\_\_\_\_\_

18. Complicações crônicas do DM:

\_\_\_\_\_

## ANEXO 2 - QUESTIONÁRIO DE GASTROPARESIA (GCSI)

	Nenhum	Muito leve	Leve	Moderado	Grave	Muito grave
1. Náuseas (sentindo-se mal do estômago como se fosse vomitar, enjoo)	0	1	2	3	4	5
2. Fazer esforço para vomitar	0	1	2	3	4	5
3. Vômitos	0	1	2	3	4	5
4. Sensação de plenitude estomacal	0	1	2	3	4	5
5. Não é capaz de terminar uma refeição de tamanho normal	0	1	2	3	4	5
6. Sentindo excessivamente cheio após as refeições	0	1	2	3	4	5
7. Perda de apetite	0	1	2	3	4	5
8. Inchaço	0	1	2	3	4	5
9. Barriga ou estomago visivelmente distendido	0	1	2	3	4	5

Total: \_\_\_\_\_

### **ANEXO 3 - QUESTIONÁRIO DE PORTO ALEGRE PARA SINTOMAS DISPÉPTICOS**

Em relação aos últimos 30 dias:

#### **DOR**

I. Como você descreve a intensidade da dor no andar superior do abdome na maioria dos dias nesse período?

- 0. Ausente
- 1. Muito Leve
- 2. Leve
- 3. Moderada
- 4. Intensa
- 5. Muito Intensa

II. Qual a duração da dor na maioria dos dias nesse período?

- 0. Não se aplica
- 1. Poucos minutos (menos de 30 min)
- 2. Menos de 2 horas
- 3. Mais de 2 horas

III. Com que frequência você sentiu dor no andar superior do abdome nos últimos 30 dias?

- 0. Não se aplica
- 1. Raramente
- 2. 1 a 2 dias da semana
- 3. Quase diariamente
- 4. Diariamente

**Escore total para dor em andar superior do abdome: \_\_\_\_ (máximo de 12 pontos)**

#### **NÁUSEA**

I. Qual a intensidade da sua náusea na maioria dos dias nesse período?

- 0. Ausente
- 1. Muito Leve
- 2. Leve

3. Moderada

4. Intensa

5. Muito Intensa

II. Qual a duração dos episódios de náusea?

0. Não se aplica

1. Poucos minutos (menos de 30 min)

2. Menos de 2 horas

3. Mais de 2 horas

III. Com que frequência sentiu náusea nos últimos 30 dias?

0. Não se aplica

1. Raramente

2. 1 a 2 dias da semana

3. Quase diariamente

4. Diariamente

### **VÔMITOS**

I. Com que frequência vomitou nos últimos 30 dias?

0. Não se aplica

1. Raramente

2. 1 a 2 dias da semana

3. Quase diariamente

4. Diariamente

**Escore total para náusea/vômitos: \_\_\_\_ (Máximo de 16 pontos)**

### **DISTENSÃO EM ABDOME SUPERIOR**

I. Qual a intensidade da sensação de distensão em abdome superior (sensação de estar cheio, com abdome aumentado) nos últimos 30 dias?

0. Ausente

1. Muito Leve

2. Leve

3. Moderada

4. Intensa

5. Muito Intensa

II. Qual a duração dos episódios durante esse período?

- 0. Não se aplica
- 1. Poucos minutos (menos de 30 min)
- 2. Menos de 2 horas
- 3. Mais de 2 horas

III. Com que frequência você sentiu distensão/enchimento no andar superior do abdome nos últimos 30 dias?

- 0. Não se aplica
- 1. Raramente
- 2. 1 a 2 dias da semana
- 3. Quase diariamente
- 4. Diariamente

**SACIEDADE PRECOCE**

I. Nos últimos 30 dias, com que frequência você sentiu que o seu estômago estava cheio logo após iniciar uma refeição?

- 0. Não se aplica
- 1. Raramente
- 2. 1 a 2 dias da semana
- 3. Quase diariamente
- 4. Diariamente

**Escore total para distensão do andar superior do abdome/saciedade precoce: \_\_\_\_\_**  
**(máximo 16 pontos)**

**ESCORE TOTAL PARA SINTOMAS DISPÉPTICOS: \_\_\_\_\_ (máximo de 44 pontos)**

#### ANEXO 4 - QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA (SF-36)

1. No geral você pode dizer que sua saúde é?

- (5) Excelente
- (4) Muito boa
- (3) Boa
- (2) Razoável
- (1) Ruim

2. Comparando com um ano atrás, como você diria que sua saúde em geral está hoje?

- (1) Muito melhor agora
- (2) Um pouco melhor
- (3) Da mesma forma
- (4) Um pouco pior agora
- (5) Muito pior

3. Há limitação de atividades devido a seu estado de saúde atual? Marque quanto.

Atividades	Sim, limita muito	Sim, limita um pouco	Não, nenhuma limitação
a. Atividades vigorosas (correr, levantar objetos pesados, participar em esportes cansativos).	1	2	3
b. Atividades moderadas, tais como arrastar uma mesa, fazer faxina, jogar bola com as crianças.	1	2	3
c. Levantar ou carregar pacotes de supermercado (compras).	1	2	3
d. Subir vários lances de escada.	1	2	3
e. Subir um lance de escadas.	1	2	3
f. Dobrar o abdome, ajoelhar-se ou curvar as costas.	1	2	3
g. Andar mais do que 1500metros (15 quadras).	1	2	3
h. Andar alguns quarteirões.	1	2	3
i. Andar um quarteirão.	1	2	3
j. Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

sem ajuda.			
------------	--	--	--

4. Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra de suas atividades diárias regulares, como resultado de sua saúde (estado físico)?

Problema	Sim	Não
a. Redução na quantidade de tempo gasto no trabalho ou outras atividades.	1	2
b. Desempenhou-se menos do que gostaria.	1	2
c. Houve limitação no tipo de trabalho ou outras atividades.	1	2
d. Houve dificuldade de realizar o trabalho ou outras atividades (por exemplo, necessitou de mais esforço).	1	2

5. Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra de suas atividades diárias regulares, como resultado de algum problema emocional (tais como sentimentos depressivos ou ansiedade)?

Problema	Sim	Não
a. Redução na quantidade de tempo gasto no trabalho ou outras atividades.	1	2
b. Desempenhou-se menos do que gostaria.	1	2
c. Não pode trabalhar ou realizar outras atividades tão cuidadosamente como sempre faz.	1	2

6. Durante as últimas 4 semanas, em que intensidade sua saúde física ou seus problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais junto à família, amigos vizinhos ou outros grupos?

(5) Nenhuma interferência

(4) Pequena interferência

(3) Interferência moderada

(2) Grande interferência

(1) Interferência extrema

7. Quanta dor no corpo você sentiu durante as últimas 4 semanas?

(6) Nenhuma

(5) Discreta

- (4) Leve
- (3) Moderada
- (2) Grande
- (1) Intensa

8. Durante as últimas 4 semanas, qual foi a interferência da dor no seu trabalho normal (incluindo o trabalho de casa e o trabalho de fora)?

- (5) Nenhuma
- (4) Pequena
- (3) Moderada
- (2) Grande
- (1) Extrema

9. As questões seguintes são sobre como você se sente e sobre como as coisas tem sido para você. Para cada questão, por favor escolha a resposta que fique mais próxima de como você sente. (Considere sempre o período das últimas 4 semanas).

Nas últimas 4 semanas:	Todo o tempo	A maior parte do tempo	Boa parte do tempo	Algum tempo	Pequena parte do tempo	Em nenhum tempo
a. Quanto tempo você se sentiu cheia de energia e animação?	6	5	4	3	2	1
b. Você tem sido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c. Você se sentiu tão pra baixo que nada consegue animá-la?	1	2	3	4	5	6
d. Você sentiu calma e paz?						
e. Você teve						



muita energia?						
f. Você esteve deprimida e triste?						
g. Você se sentiu exausta ou esgotada?						
h. Você tem sido uma pessoa feliz?						
i. Você se sentiu cansada?						

10. Quanto tempo sua saúde física ou seus problemas emocionais interferiram com suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc.) durante as últimas 4 semanas?

- (1) Todo o tempo
- (2) A maior parte do tempo
- (3) Boa parte do tempo
- (4) Pequena parte do tempo
- (5) Nenhum tempo

11. Para você, o quanto são FALSAS ou VERDADEIRAS as seguintes frases?

Frases	efinitivamente verdadeira	provavelmente verdadeira	não sei dizer	provavelmente falsa	efinitivamente falsa
a. Eu pareço ficar doente um pouco mais fácil do que outras					

peçoas.					
b. Eu sou tão saudável como qualquer pessoa que conheço.					
c. Eu espero que minha saúde venha a piorar.					
d. Minha saúde é excelente					

## **ANEXO 5 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Responsáveis: Dr. Marcellus Henrique Loiola Ponte de Souza (orientador) e Larissa Gurgel Mota Saraiva (mestranda)

Você está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa. Sua participação é importante, porém não deve participar contra a sua vontade. Depois de ler as informações abaixo, ouça com atenção às explicações que lhe serão dadas e faça qualquer pergunta que desejar para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam devidamente esclarecidos.

1-O objetivo da pesquisa é avaliar a associação entre os sintomas de gastroparesia com esvaziamento gástrico, avaliação nutricional, hormônios gastrintestinais, qualidade de vida e a presença de refluxo, nos pacientes com diabetes mellitus tipo 1. O estudo será feito da seguinte maneira: seleção dos pacientes de acordo com o diagnóstico médico previamente visto em consulta nos ambulatórios de Endocrinologia, coleta de amostras sanguíneas para dosagem de glicemia e hemoglobina glicada, preenchimento de questionários antes do teste de esvaziamento gástrico.

2-Você será convidado a responder quatro questionários (Questionário de gastroparesia, Questionário Porto Alegre para Sintomas Dispépticos e Questionário de qualidade de vida SF-36) antes do teste de esvaziamento gástrico. Estes questionários têm por objetivo avaliar a presença de sintomas de gastroparesia, dispépticos e a qualidade de vida. Estes questionários você fará sozinho, terão a duração de no máximo 40 minutos e os resultados serão apresentados para você durante a consulta. O benefício destes questionários será a possibilidade de diagnosticar outras patologias que podem ao ser tratadas representar uma melhora nos seus sintomas.

3- A coleta sanguínea será realizada antes do esvaziamento gástrico, para correlacionar exames laboratoriais com esvaziamento gástrico. O exame provoca apenas leve desconforto durante a punção venosa e pode provocar manchas arroxeadas. Tendo como benefício para você identificar se há alterações dos exames laboratoriais.

4-O teste de esvaziamento gástrico será feito durante 4 horas, sendo avaliada a função do seu estômago após a ingestão de um sanduíche de ovo e pão com um copo de água. Durante o exame você assoprará num balão de alumínio, de cerca de 200 ml, a cada 15

minutos nas primeiras duas horas e após este período a cada 30 minutos. Durante o exame, você será acompanhada pela equipe de pesquisa, num ambiente confortável com ar condicionado e sentado numa poltrona. O material para avaliar o esvaziamento gástrico será o ácido octanóico ligado a um carbono NÃO RADIOATIVO (carbono 13), sem efeitos colaterais para você. Tem como benefício possibilitar a avaliação da presença ou não de alterações no funcionamento do estômago.

5-Obteve todas as informações necessárias para decidir conscientemente sobre sua participação na pesquisa.

6-Tem a liberdade de desistir ou interromper a participação neste estudo no momento que desejar, sem necessidade de qualquer explicação e sem que isso venha a interferir no seu atendimento nesta instituição.

7- Não acarretará nenhuma despesa financeira para você.

8- Tem segurança de que não será identificado e se manterá o caráter confidencial das informações relacionadas à sua privacidade

9-Tem permissão para procurar os médicos responsáveis a qualquer dia e hora pelos telefones que lhe serão fornecidos (Dr.Marcellus: 99921-0970) ou no Ambulatório de Doença Inflamatória Intestinal (quinta-feira, manhã salas 7-12) no Setor de Ambulatórios do Hospital Universitário Walter Cantídio-UFC.

10-Poderá contatar a Secretaria da Comissão de Ética (fone: 85.3288.8338) para apresentar recursos ou reclamações em relação ao estudo.

11-Os médicos responsáveis o manterão informado e prestarão qualquer tipo de esclarecimento quanto ao progresso da pesquisa, conforme solicitação do paciente.

Fortaleza/CE,     /     /

---

Assinatura do paciente

---

Assinatura do pesquisador  
Larissa Gurgel Mota Saraiva  
CPF: 021749373-44  
COREN: 235502

## ANEXO 6 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
WALTER CANTÍDIO/  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DO PAPEL DA GRELINA E LEPTINA NA GASTROPARESIA ASSOCIADA AS ENDOCRINOPATIAS (DIABETES MELITTUS E HIPOTIREOIDISMO)

**Pesquisador:** Larissa Gurgel Mota Saraiva

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 47734115.3.0000.5045

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário Walter Cantídio/ Universidade Federal do

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.345.074

#### Apresentação do Projeto:

Projeto de Pesquisa de Larissa Gurgel Mota Saraiva com orientação do Prof. Dr. Marcellus Henrique Loiola Ponte de Souza. Estudo transversal, analítico e quantitativo. Fundamenta-se na utilização de métodos diretos para a avaliação nutricional, dosagem hormonal do esvaziamento gástrico de sólidos e de indiretos para avaliação sintomática, refluxo gastroesofágico e qualidade de vida em pacientes com diabetes e hipotireoidismo. Parte da Hipótese de que nos pacientes com endocrinopatias (DM e Hipotireoidismo) existe associação entre os sintomas de gastroparesia com esvaziamento gástrico, avaliação nutricional, hormônios gastrintestinais, qualidade de vida e a presença de refluxo. A amostra será composta por 80 participantes distribuídos em 4 grupos de 20 cada: G1-20 voluntários saudáveis (sem queixas de sintomas dispépticos e doença crônica-inflamatória); G2-20 voluntários com diagnóstico de diabetes mellitus Tipo 1 com mais de 10 anos do diagnóstico, G3 – 20 pacientes com diagnóstico de hipotireoidismo, G4-20 pacientes com dispepsia funcional, selecionados no serviço de endócrino do HUWC. Apresenta um orçamento de R\$ 18.668,50 e a pesquisa tem previsão de conclusão no segundo semestre de 2016.

#### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral: Avaliar a associação entre os sintomas de gastroparesia com esvaziamento gástrico, avaliação nutricional, hormônios gastrintestinais, qualidade de vida e a presença de

**Endereço:** Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290

**Bairro:** RodolfoTeófilo

**CEP:** 60.430-370

**UF:** CE

**Município:** FORTALEZA

**Telefone:** (85)3366-8613

**Fax:** (85)3281-4961

**E-mail:** cephuwc@huwc.ufc.br

Continuação do Parecer: 1.345.074

refluxo, nos pacientes com endocrinopatias (DM e Hipotireoidismo).

**Objetivos Específicos:**

- Avaliar a correlação entre os sintomas de gastroparesia e o esvaziamento gástrico de sólidos pelo teste do C13 ácido octanóico entre os grupos de pacientes;
- Correlacionar os sintomas de gastroparesia com características antropométricas (IMC, CB, PCT) e nutricionais (calorias e macronutrientes);
- Correlacionar os sintomas de gastroparesia com os níveis de hormônios gastrintestinais (grelina e leptina) e o nível de atividade da doença nas endocrinopatias;
- Identificar como os sintomas dispépticos interferem na qualidade de vida;
- Investigar a correlação de sintomas de gastroparesia com a intensidade de sintomas dispépticos e a presença de refluxo.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

A pesquisadora descreve:

Riscos: O exame de coleta sanguínea provoca apenas leve desconforto durante a punção venosa e pode provocar discretos hematomas, já durante o teste de esvaziamento gástrico, os pacientes não tem nenhum dano, apenas pode sentir um incômodo pois o exame dura quatro horas, conforme foi especificado anteriormente. Os pacientes que se recusarem, não participarão do estudo.

Benefícios: O paciente terá o conhecimento do seu estado nutricional, tempo de esvaziamento gástrico e dosagens de hormônios gastrointestinais

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa exequível.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos apresentados e adequados.

**Recomendações:**

Corrigir o orçamento, tendo em vista ter informado que não haverá envio de material biológico para outro estado.

\* Serviços aduaneiros e frete = R\$ 2500,00

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Tendo corrigido as pendências postas por este CEP/HUWC, o projeto se encontra adequado, do

**Endereço:** Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290

**Bairro:** Rodolfo Teófilo

**CEP:** 60.430-370

**UF:** CE

**Município:** FORTALEZA

**Telefone:** (85)3366-8613

**Fax:** (85)3281-4961

**E-mail:** cephuwc@huwc.ufc.br

Continuação do Parecer: 1.345.074

ponto de vista ético, podendo ser iniciado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

A pesquisadora deverá apresentar a este CEP/HUWC, relatório após o término do estudo.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_551906.pdf	28/11/2015 22:45:28		Aceito
Orçamento	ORCAMENTO_FINANCEIRO_MODIF2.pdf	28/11/2015 15:51:42	Larissa Gurgel Mota Saraiva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEmestradoMODIF3.pdf	28/11/2015 15:50:23	Larissa Gurgel Mota Saraiva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	larissaprojetoinscricao2.pdf	17/11/2015 10:25:50	Larissa Gurgel Mota Saraiva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEmestradoMODIF2.docx	16/11/2015 23:05:10	Larissa Gurgel Mota Saraiva	Aceito
Outros	parecer_CEP.docx	08/10/2015 19:15:25	Larissa Gurgel Mota Saraiva	Aceito
Outros	termo_laboratorio.pdf	08/10/2015 19:11:15	Larissa Gurgel Mota Saraiva	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO_FINANCEIRO_MODIF.docx	08/10/2015 14:50:59	Larissa Gurgel Mota Saraiva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEmestradoMODIF.docx	08/10/2015 14:45:24	Larissa Gurgel Mota Saraiva	Aceito
Outros	5.jpg	30/07/2015 07:13:00		Aceito
Outros	Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Marcellus Henrique Loiola Ponte de Souza).pdf	28/07/2015 18:52:15		Aceito
Outros	Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Larissa Gurgel Mota Saraiva) (1).pdf	28/07/2015 18:51:36		Aceito
Outros	Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Kamila Maria Oliveira Sales).pdf	28/07/2015 18:51:08		Aceito

**Endereço:** Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290

**Bairro:** RodolfoTeófilo

**CEP:** 60.430-370

**UF:** CE

**Município:** FORTALEZA

**Telefone:** (85)3366-8613

**Fax:** (85)3281-4961

**E-mail:** cephuwc@huwc.ufc.br

Continuação do Parecer: 1.345.074

Outros	carta comite mestrado.pdf	17/07/2015 19:15:09		Aceito
Outros	declaracao concordancia mestrado.pdf	17/07/2015 19:14:31		Aceito
Outros	Declaração endocrino mestrado.pdf	17/07/2015 19:13:40		Aceito
Outros	Fiel Depositario mestrado.pdf	17/07/2015 19:12:27		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE mestrado.docx	17/07/2015 19:11:41		Aceito
Folha de Rosto	folha de rosto mestrado.pdf	17/07/2015 19:09:07		Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

FORTALEZA, 01 de Dezembro de 2015

---

**Assinado por:**  
**Maria de Fatima de Souza**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290

**Bairro:** RodolfoTeófilo

**CEP:** 60.430-370

**UF:** CE

**Município:** FORTALEZA

**Telefone:**