



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

KAMILA MARIA OLIVEIRA SALES

**CORRELAÇÃO DOS SINTOMAS GASTRODUODENAIS COM O ESTADO
NUTRICIONAL, CONSUMO ALIMENTAR E Esvaziamento Gástrico,
NÍVEIS DE GRELINA E LEPTINA EM PACIENTES PORTADORES DE
DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL**

FORTALEZA

2018

KAMILA MARIA OLIVEIRA SALES

CORRELAÇÃO DOS SINTOMAS GASTRODUODENAIIS COM O ESTADO
NUTRICIONAL, CONSUMO ALIMENTAR, ESVAZIAMENTO GÁSTRICO,
NÍVEIS DE GRELINA E LEPTINA EM PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA
INFLAMATÓRIA INTESTINAL

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará como requisito para o título de doutor em Ciências Médicas.

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

FORTALEZA

2018

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)

S1c SALES, KAMILA MARIA.

CORRELAÇÃO DOS SINTOMAS GASTRODUODENAIIS COM O ESTADO NUTRICIONAL, CONSUMO ALIMENTAR E ESVAZIAMENTO GÁSTRICO, NÍVEIS DE GRELINA E LEPTINA EM PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL / KAMILA MARIA SALES. – 2018.

109 f. : il.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2018.

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

Coorientação: Prof. Dr. Armênio Aguiar dos Santos.

1. Sintomas gastroduodenais. 2. Esvaziamento gástrico.. 3. Grelina. 4. Leptina. 5. Estado nutricional.

I. Título.

CDD 610

KAMILA MARIA OLIVEIRA SALES

CORRELAÇÃO DOS SINTOMAS GASTRODUODENAIIS COM O ESTADO
NUTRICIONAL, CONSUMO ALIMENTAR, ESVAZIAMENTO GÁSTRICO,
NÍVEIS DE GRELINA E LEPTINA EM PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA
INFLAMATÓRIA INTESTINAL

Dissertação apresentada ao programa de
Pós-Graduação em Ciências Médicas da
Universidade Federal do Ceará como
requisito parcial para a obtenção do título
de doutor em Ciências Médicas.

Aprovada em ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Marcellus Henrique Loiola Ponte de Souza (Orientador)
Universidade Federal do Ceará

Dra. Lúcia Libanez Bessa Campelo
Universidade Federal do Ceará

Prof. Dra. Armênio Aguiar dos Santos
Universidade de Fortaleza

Dra. Helena Alves de Carvalho Sampaio
Universidade Federal do Ceará

Prof. Dra. Maria Rosimar Teixeira Matos
Universidade de Fortaleza

RESUMO

A doença inflamatória intestinal é caracterizada por atraso no esvaziamento gástrico, diminuição da grelina e aumento da leptina. Os sintomas gastroduodenais podem repercutir no estado nutricional e no consumo alimentar. Objetivo: Investigar a correlação entre sintomas gastroduodenais com estado nutricional, consumo de calorias e nutrientes, esvaziamento gástrico e níveis séricos de grelina ativa e leptina em pacientes com doença inflamatória intestinal. Métodos: Vinte e sete pacientes com doença inflamatória intestinal (14 com doença de Croh e 13 com colite ulcerativa), com idade entre 18- 65 anos, com tempo de duração da doença de aproximadamente 11 anos, foram submetidos à avaliação antropométrica (índice de massa corpórea, prega cutânea tricipital, circunferência braquial) e do consumo de nutrientes (carboidratos, proteínas e lipídeos) no início e no fim da pesquisa. Além disso, os pacientes foram solicitados a preencher o Questionário de Sintomas Dispepticos de Porto Alegre. Realizou-se um teste de esvaziamento gástrico para sólidos utilizando um teste respiratório com ácido octanóico C13. Durante o teste de esvaziamento gástrico, foram colhidas amostras de soro para medir concentrações ativas de grelina e leptina por radioimunoensaio. Resultados: Observou-se correlação negativa da maioria dos sintomas gastroduodenais com as medidas antropométricas e uma correlação positiva com o consumo de carboidratos. Pacientes com doença inflamatória intestinal demonstraram atraso no esvaziamento gástrico sendo mais acentuado em pacientes com sintomas gastroduodenais. Houve correlação significativa dos sintomas saciedade ($p=0,0005$) e vômito ($p=0,03$) com o tempo de esvaziamento gástrico. A leptina basal ($p=0,05$), aumentou em pacientes com sintomas gastroduodenais, em comparação com pacientes sem sintomas. Houve correlações negativas entre a grelina ativa basal e a pontuação total de Porto Alegre ($0,047$) e a dor epigástrica ($0,002$). Conclusões: Observou-se correlação negativa da maioria dos sintomas gastroduodenais com as medidas antropométricas e uma correlação positiva com o consumo de carboidratos. Os sintomas gastroduodenais correlacionaram-se com a atividade da doença e alterações no esvaziamento gástrico. Houve diferença estatisticamente significativa na leptina basal, em pacientes com sintomas gastroduodenais, e as concentrações de grelina correlacionaram-se com sintomas

gastroduodenais, especificamente a dor, que podem influenciar no estado nutricional desses pacientes.

Palavras-chave: Sintomas gastroduodenais. Esvaziamento gástrico. Grelina. Leptina. Estado nutricional.

ABSTRACT

Inflammatory bowel disease is characterized by delayed gastric emptying, decreased ghrelin and increased leptin. Gastroduodenal symptoms may affect nutritional status and food intake. Objective: To investigate the correlation between gastroduodenal symptoms with nutritional status, calorie and nutrient intake, gastric emptying, and serum active ghrelin and leptin levels in patients with inflammatory bowel disease. Methods: Twenty-seven patients with inflammatory bowel disease (14 with Croh and 13 with ulcerative colitis), aged 18-65 years, with disease duration of approximately 11 years, were submitted to anthropometric assessment (body mass index, triceps skinfold thickness, arm circumference) and nutrient intake. (carbohydrates, proteins and lipids) at the beginning and end of the survey. In addition, patients were asked to complete the Porto Alegre Dyspeptic Symptom Questionnaire. A gastric emptying test for solids was performed using a C13 octanoic acid breath test. During the gastric emptying test, serum samples were taken to measure active concentrations of ghrelin and leptin by radioimmunoassay. Results: There was a negative correlation of most gastroduodenal symptoms with anthropometric measurements and a positive correlation with carbohydrate consumption. Patients with inflammatory bowel disease showed delayed gastric emptying being more pronounced in patients with gastroduodenal symptoms. There was a significant correlation between satiety ($p = 0.0005$) and vomiting ($p = 0.03$) symptoms with gastric emptying time. Basal leptin ($p = 0.05$) increased in patients with gastroduodenal symptoms compared with patients without symptoms. There were negative correlations between baseline active ghrelin and total Porto Alegre score (0.047) and epigastric pain (0.002). Conclusions: There was a negative correlation between most gastroduodenal symptoms and anthropometric measurements and a positive correlation with the consumption of Carbohydrates. Gastroduodenal symptoms correlated with disease activity and changes in gastric emptying. There was a statistically significant difference in baseline leptin in patients with gastroduodenal symptoms, and ghrelin concentrations correlated with gastroduodenal symptoms, specifically pain, which may influence the nutritional status of these patients.

Keywords: Gastroduodenal symptoms. Gastric emptying. Ghrelin. Leptin Nutritional status

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Correlações entre sintomas gastroduodenais e dados antropométricos nos pacientes com sintomas	49
Figura 2-	Correlações entre sintomas gastroduodenais e consumo alimentar nos pacientes com sintomas	50
Figura 3-	Taxas de expiração de ¹³ C em DOB durante ¹³ C-OABT em controles saudáveis e pacientes com doença inflamatória intestinal (DII) e de pacientes com e sem sintomas gastroduodenais	52
Figura 4-	Tempo de esvaziamento gástrico (t _{1/2} , minutos) em controles saudáveis (CS, n = 26) e pacientes com DII e entre pacientes com e sem sintomas gastroduodenais	53
Figura 5-	Grelina ativa no sangue e leptina (mg / dL) durante o ¹³ C-OABT em pacientes com sintomas gastroduodenais e sem sintomas. Grelina ativa e leptina em pacientes com IBD (com e sem sintomas gastroduodenais) no início do estudo	54
Figura 6-	Correlação entre t _{1/2} e DOB e sintomas gastroduodenais	56
Figura 7-	Correlação entre grelina ativa basal e sintomas gastroduodenais	56
Figura 8 -	Comparação dos sintomas gastroduodenais no início e fim da pesquisa	58
Figura 9-	Comparação dos dados antropométricos e nutricionais no início e fim da pesquisa	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Características demográficas e clínicas de subgrupos de pacientes com IBD com e sem sintomas gastroduodenais	46
Tabela 2-	Dados antropométricos e nutricionais dos pacientes de subgrupos de pacientes com doença inflamatória intestinal com e sem sintomas gastroduodenais	47
Tabela 3-	Correlação dos sintomas gastroduodenais com dados antropométricos e nutricionais	48
Tabela 4-	Correlação entre esvaziamento gástrico e sintomas gastroduodenais em pacientes com doença inflamatória intestinal com sintomas	55
Tabela 5-	Correlação entre os hormônios grelina e leptina e os sintomas gastroduodenais em pacientes com doença inflamatória intestinal com sintomas	57

LISTA DE ABREVIATURAS

DII	Doença inflamatória intestinal
RCUI	Retocolite ulcerativa
DC	Doença de Chron
IADC	Índice de atividade da doença de Crohn
T1/2	Tempo de meia vida do esvaziamento gástrico
PAYDQ	Escore de sintomas dispépticos de Porto Alegre
IMC	Índice massa corpórea
CB	Circunferência braquial
PCT	Prega cutânea triциptal
KCAL	Quilocalorias
CHO	Carboidrato
PTN	Proteína
LIP	Lipídeo
RM	Ressonância Magnética
DMO	Densidade Mineral Óssea
EG	Esvaziamento Gástrico
CMM	Complexo Motor Migratório
ACG	Atividade de Contração Gástrica
TGI	Trato gastrintestinal
T 1/2	Tempo em que a primeira dose do substrato foi metabolizada
RIA	Radioimunoensaio comercial
DOB	Taxa de expiração precoce C 13

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	
1.1	Definição e Prevalência	12
1.1.1	Doença de Crohn e Retocolite ulcerativa	12
1.1.2	Etiologia e patogenia	15
1.1.3	Aspectos clínicos	16
1.2.	Estado Nutricional nas Doenças Inflamatórias Intestinais	17
1.2.1	Sintomas Gastroduodenais e Estado Nutricional	19
1.2.2	Avaliação nutricional em pacientes com doença inflamatória intestinal	21
1.3	Comportamento motor gastrointestinal	25
1.3.1	Motilidade e esvaziamento gástrico	25
1.3.2	Métodos de análise de parâmetros gastrintestinais	28
1.3.3	Sintomas gastroduodenais e esvaziamento gástrico	29
1.4	Mecanismos de controle	30
1.4.1	Grelina	31
1.4.2	Leptina	34
2.	OBJETIVOS	
2.1	Objetivo Geral	37
2.2	Objetivos Específicos	37
3.	METODOLOGIA	
3.1	Natureza do estudo	38
3.2	Locais do estudo	38
3.3	Caracterização do serviço	38
3.4	População do estudo	39
3.4.1	Critérios de inclusão	39
3.4.2	Critérios de exclusão	40
3.5	Seleção dos pacientes	40
3.6	Medidas antropométricas	41
3.7	Questionário de sintomas	41
3.8	Teste respiratório	42
3.9	Estudo do consumo alimentar	43
3.10	Grelina e leptina	44
3.11	Análise estatística	44
4.	RESULTADOS	
4.1	Caracterização demográfica e clínica	46
4.2	Indicadores antropométricos e nutricionais	46

4.3	Esvaziamento gástrico	51
4.4	Liberação hormonal	53
4.5	Correlação do esvaziamento gástrico e sintomas gastroduodenais	55
4.6	Correlação dos níveis hormonais e sintomas gastroduodenais	56
4.7	Comparação das avaliações antropométricas, nutricionais e de sintomas gastroduodenais iniciais e finais.	57
5.	DISCUSSÃO	60
6.	CONCLUSÃO	66
	REFERÊNCIAS	67
	APÊNDICES	78
	ANEXOS	

1 INTRODUÇÃO

1.1 Definição e Prevalência

Doença inflamatória intestinal (DII) é um termo amplo, empregado para designar a doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa (RCUI), caracterizadas pela inflamação crônica no intestino. Estas doenças diferem quanto à localização e comprometimento das camadas do intestino, tendo pela fisiopatogenia, ainda incerta. Existem vários fatores que podem tornar o indivíduo susceptível a doença, como: fatores genéticos, fatores ambientais, dieta, condições higiênicas, sanitárias e composição da flora intestinal (BAUGMART *et al*, 2007).

Pesquisadores produziram vários estudos retrospectivos sobre a epidemiologia das DII realizados, sobretudo, a partir de 1980. Demonstraram uma tendência mundial para o aumento da incidência não apenas em países desenvolvidos, em torno de 50 a 70 casos/1.000.000 por ano, mas também em países em desenvolvimento, como ocorre na América do Sul (TORRES *et al*, 2011)

Atribui-se o rápido aumento da prevalência das DII nos países em desenvolvimento ao estilo de vida ocidental atrelada a fatores ambientais. Considera-se que as taxas de prevalência, incidência e mortalidade no Brasil ainda são desconhecidas, apesar de relatos regionais descreverem um aumento no número de casos novos da DC, se comparados à RCUI (ZALTMAN *et al*, 2000)

Elas são condições crônicas recidivantes que afetam um número crescente de adultos e crianças em todo o mundo. As DII atingem tanto homens como mulheres em proporções semelhantes, sendo a DC presente em maior prevalência nas mulheres. A faixa etária pode variar entre 15 e 30 anos com um segundo pico a partir dos 60 a 80 anos aproximadamente (STEIDLER *et al*, 2000). Nessa mesma direção, afirma-se que a população pediátrica pode ser afetada desde a mais tenra idade (SILVEIRA *et al*, 2008).

Os dados epidemiológicos atualmente disponíveis das DII mostram que essas doenças são mais frequentes em países industrializados, onde as taxas de incidência variam entre 6,5 e 16,0 / 100,000 pessoas / ano e as taxas de prevalência variam de 26 a 214 pacientes / 100,000 pessoas / ano. Ela afeta cerca de 1,5 milhão de americanos e cerca de 2 milhões de europeus. Por outro lado, em países onde o desenvolvimento industrial

não é tão forte, a DII é menos freqüente com incidência e taxas de prevalência variando de 0,08 a 5,0 e de 3,6 a 70,0 pacientes / 100,000 pessoas / ano, respectivamente(DOBSON *et al*, 2002). Estudos recentes, realizados na Ásia, revelaram um aumento na *et al*, incidência e morbidade da DII também neste continente, o que pode implicar que esta doença seja um problema global(CHUANG *et al*, 2013).

A DII já foi considerada uma doença ocidental. Com base em uma revisão sistemática em 2012, a maior incidência anual de DII foi registrada na Europa (RCU: 24,3 por 100.000 pessoas / ano, DC: 12,7 por 100.000 pessoas / ano), seguida pela América do Norte (RCU: 19,2 por 100.000 pessoas / ano). anos, DC: 20,2 por 100.000 pessoas-ano) e Ásia mais o Oriente Médio (RCU: 6,3 por 100.000 pessoas-ano, DC: 5,0 por 100.000 pessoas-ano). Embora as taxas de incidência de DII nos países ocidentais tenham permanecido relativamente estáveis ou aumentadas constantemente ao longo do tempo, no entanto, é um rápido aumento entre os países asiáticos(MOLODECKY *et al*, 2012)

Além disso, a predominância de RCUI está diminuindo à medida que o DC está se tornando mais prevalente. Um grupo francês recentemente reportou um aumento de 23% na incidência de DC, ao lado de uma redução de 17% na incidência de RCUI entre 1988 e 1999 (MOLINIÉ *et al.*, 2004). No entanto, os dados sugestivos da ocorrência relativamente mais freqüente da DC, em relação à RCUI, devem ser vistos com cautela, uma vez que casos menos graves desta última doença, ou com comprometimento apenas de segmentos distais curtos, que foram poucos na presente série, podem não ter ganho acesso ao hospital de referência onde esse estudo foi feito(SOUZA *et al*, 2002).

Na América Latina, há poucos estudos epidemiológicos da DII, embora alguns estudos relataram crescimento nas freqüências de ambos os DC e RCUI nesta região, apesar da baixa incidência destas doenças(PARENTE *et al.*, 2015).

A determinação da incidência e da prevalência das DII no Brasil, como em todos os países em desenvolvimento, é difícil, em função das deficiências dos sistemas de registro de dados, bem como da impossibilidade do acesso às informações de fora do sistema público de saúde. Assim sendo, não se dispõe de informações precisas sobre todos os novos casos dessas doenças, nem sobre as dimensões da própria população de referência(SOUZA *et al*, 2002).No Brasil, estudos epidemiológicos de DII também são muito escassos, embora tenham sido observadas freqüências aumentadas de visitas

ambulatoriais e hospitalizações nos principais centros urbanos do Brasil (KLEINUBING-JÚNIOR *et al*, 2011).

No Brasil, estas doenças não são consideradas de notificação compulsória, o que nos leva a pensar que as DII podem não estar sendo diagnosticadas. Uma vez que os prontuários médicos registram altas taxas de diarréias de etiologia bacteriana ou parasitária(TORRES *et al.*, 2011).

Assim, as taxas de frequência de DII mudaram constantemente em todo o mundo. As causas das mudanças contínuas e rápidas na incidência de DII ainda são desconhecidas, mas existem evidências para apoiar a possível partilha de fatores ambientais, como hábitos alimentares, estilo de vida e outros fatores associados ao desenvolvimento industrial(VITÓRIA *et al.*, 2009). Esta incidência aumentou paralelamente às mudanças na dieta, condições de saneamento e nos hábitos de vida (SHOUVAL *et al*, 2017).

1.1.1 Doença de Crohn e Retocolite ulcerativa

A DC, descoberta na década de 30, é afecção inflamatória crônica de natureza transmural, segmentar, persistente e (ou) recidivante. Pode ser denominada de enterite regional ou enterite granulomatosa. Localiza-se, principalmente, na parte distal do intestino delgado (íleo) e proximal do cólon (ceco), podendo envolver qualquer segmento do trato gastrintestinal, da boca ao ânus (DAMIÃO; SIPAH, 2004).

A RCUI é uma doença inflamatória crônica comum do cólon e do reto, resultante de resposta imune desregulada em relação aos antígenos intraluminais em um hospedeiro geneticamente predisposto. A doença tem extensão e gravidade variável. Aproximadamente 20% dos pacientes com colite ulcerativa experimentam atividades graves durante o curso de sua doença, requerendo hospitalização (HINDRYCKX *et a.l*, 2016).

1.1.2 Etiologia e Patogenia

A patogênese desses distúrbios é complexa e pensada ser mediada pela interação entre susceptibilidade genética, disbiose microbiana e fatores ambientais que desequilibram o sistema imunológico. Esta desregulação induz a inflamação intestinal e os sintomas clínicos normalmente observados em pacientes com DII, incluindo dor abdominal, diarreia e déficit de crescimento.

Neste momento, a comunidade científica está focada no que considera como os quatro pilares da patogênese da doença (fatores ambientais, genética, microbiota intestinal e resposta imunológica), mas o conhecimento da interação mútua entre cada um destes pilares está longe de ser completo (BAUMGART *et al.*, 2007).

Alguns fatores devem ser colocados em evidência sobre o que faz com que esta doença surja em novas regiões do mundo, dentre eles podemos citar: o tabagismo, dieta, contraceptivos orais, apendicectomia, antibióticos, infecções, vacinas, fatores perinatais e da infância. Estudos afirmam a importância da dieta na formação do microbioma intestinal que está envolvido na patogênese da DII, mas também na formação do sistema imunológico sistêmico e mucoso (MUEGGE *et al.*, 2011).

O tabagismo é um dos fatores com evidências fortes o bastante para ser considerado fator de risco atuando na modulação de respostas imunológicas, alterando os níveis de citocinas e a composição do muco, promovendo efeitos vasculares e pró-trombóticos, modificando a permeabilidade intestinal (BIRRENBACH *et al.*, 2004).

Entre os diversos componentes da patogênese da DII, nenhum evoluiu de forma tão dramática quanto o da genética (ORHOLM *et al.*, 1991). Com uma riqueza de informações revelou-se um número cada vez maior de associações genéticas com a DC e RCUI (CHO *et al.*, 2011). Deve-se enfatizar que a maioria das associações genéticas reportadas não são de defeitos pontuais em genes isolados, que sustentam vias pró-inflamatórias específicas, mas de locos que apresentam múltiplos genes candidatos que continuam a ser isolados por técnicas refinadas de triagem de DNA (JOSTINS *et al.*, 2012). Além disso, para identificar vias inflamatórias, o estudo de anomalias genéticas na DII também pode fornecer informações diretamente relevantes para o diagnóstico e conduta clínica (CLEYNEN *et al.*, 2010).

Até a emergência da genética e do interesse renovado na microbiologia, a imunologia praticamente dominava as investigações sobre a patogênese da DII. A resposta imunológica inata e adquirida à microbiota intestinal é atualmente considerada um evento central na patogênese da DII (CARDOZO *et al.*, 2015).

Assim, parece que a DII é uma doença dinâmica com fases diferentes, que evoluem de um estágio precoce para um tardio, sendo que cada um depende de mecanismos diferentes e requer diferentes estratégias terapêuticas para o resultado ideal. Os fatores ambientais e genéticos ainda não podem ser manipulados, mas dois outros componentes da patogênese da DII, a microbiota intestinal e o sistema imunológico, são próprios para intervenção terapêutica. O tratamento desta doença se baseia no uso de antibióticos e probióticos para manipular a flora intestinal, além de medicamentos antiinflamatórios, agentes biológicos e outras drogas para bloquear ou neutralizar citocinas, receptores ou moléculas de sinalização que medeiam a ação de células inflamatórias (CARDOZO *et al.*, 2015).

1.1.3 Aspectos clínicos

A RCUI é caracterizada pela inflamação difusa da mucosa limitada à região retal e ao cólon. É classificada de acordo com a extensão da inflamação observada por meio da colonoscopia, podendo ser dividida em distal (proctite ou proctosigmoidite), quando a inflamação compromete a mucosa até o sigmóide, colite esquerda quando a inflamação progride até a flexura esplênica e pancolite quando a inflamação progride além do cólon transversal distal (SIPAHI *et al.*, 2009). A classificação de sua atividade é feita através do Índice de Truelove e Witts, que leva em consideração o número de evacuações, se apresenta sangue vivo nas fezes, temperatura, pulso, hemoglobina, velocidade de hemossedimentação. Quanto aos sintomas, geralmente, os mais frequentes são diarreia e sangue nas fezes e quando a doença está em atividade é comum a apresentação através de febre, inapetência, astenia, emagrecimento e anemia (BAUMGART *et al.*, 2007).

A DC caracteriza-se por focos de inflamação transmural que podem afetar qualquer segmento do trato gastrointestinal, desde a mucosa oral até o ânus e a região perianal, porém os locais mais afetados são o íleo terminal e o cólon proximal (MOWAT *et al.*, 2011). A lesão pode estender-se para todas as camadas da parede intestinal, desde

a mucosa até a serosa, causando espessamento da parede e estreitamento da luz intestinal, sendo peculiar o acometimento segmentar da inflamação, entremeada por áreas preservadas da mucosa. É classificada segundo a localização (íleo-terminal, íleocolônica, colônica, anorretal, gastrintestinal superior) ou pelo padrão de comportamento da doença (inflamatória, estenosante ou fistulizante) (CARTER *et al.*, 2004). A classificação de sua atividade é feita através do índice de atividade da doença de Crohn (IADC), que leva em consideração o número de evacuações, o estado geral, o número de sinais e sintomas associados, consumo de antidiarréico, massa abdominal, déficit de hematócrito e peso (BEST *et al.*, 1976).

Os sintomas destas doenças (RCUI e DC) variam de leves a graves durante as recaídas ou podem desaparecer/diminuir durante as remissões. As manifestações extraintestinais mais freqüentes estão relacionadas a acometimentos reumatológicos, dermatológicos, oftalmológicos, hepatobiliares, entre outros que podem ou não ter relação com a atividade da doença. O diagnóstico da doença é confirmado por avaliação clínica e uma combinação de investigações baseadas em bioquímica, endoscopia, radiologia, histologia ou medicina nuclear (SIPAHI *et al.*, 2007).

1.2 Estado nutricional nas doenças inflamatórias intestinais

A adequada nutrição é essencial nas doenças crônicas, principalmente naquelas em que há muitos episódios de diarreia e vômitos, o que causa espoliação de líquidos, eletrólitos e nutrientes do corpo (O SULLIVAN ; O`MORAIN, 2006).

De acordo com Caruso (2012), os fatores relacionados à deficiência nutricional nas doenças inflamatórias são:

- 1) Redução da ingestão alimentar (exemplo: perda de apetite, dietas restritas, dor abdominal);
- 2) Interação droga-nutriente (exemplo: uso de corticóides);
- 3) Má absorção dos nutrientes;
- 4) Aumento das necessidades nutricionais;
- 5) Aumento das perdas intestinais.

As principais causas da desnutrição em pacientes com DIIs são, entre outras o decréscimo do consumo alimentar pelos sintomas gastrintestinais, como: dispepsia, dor

abdominal, vômitos, obstrução intestinal e alteração do apetite. Porém os mecanismos responsáveis por reduzir esse consumo ainda é incerto (CAPISTRO *et al.*, 1999). A desnutrição nestes pacientes é multifatorial sendo relacionada à anorexia e ao estado catabólico, a deficiência de nutrientes, as diarreias frequentes, e também à interação medicamentosa pelo uso de corticoides ou outros agentes imunossupressores (VALENTINI *et al.*, 2003). Na DC pode haver obstrução ou mesmo o comprometimento do trato gastrintestinal superior, que contribuem para o menor aporte alimentar. Ao lado do aporte protéico calórico insuficiente, a desnutrição pode resultar do aumento das perdas ou má absorção por conta da extensão da área inflamada, ressecções cirúrgicas prévias, fístulas, hiper crescimento bacteriano, subestenoses ou ressecção da válvula ileocecal que determinam redução funcional ou anatômica da superfície intestinal absorviva e/ ou aceleração do trânsito intestinal (CARDOZO *et al.*, 2015).

É importante diagnosticar o risco de desnutrição ou deficiência nutricional no seu estágio inicial, e para isso todo o esforço deve ser voltado para reconhecer e identificar pacientes portadores de desnutrição ou prestes a desenvolvê-la. De acordo com Goh e O'Morain (2003), o propósito da realização da avaliação nutricional não é apenas o diagnóstico de desnutrição, mas também um modo de apontar pacientes com maiores riscos de sofrer complicações associadas ao estado nutricional. Dessa maneira, é possível uma intervenção precoce com impacto favorável no controle e manejo da doença.

A deficiência de ferro é particularmente comum na DII pediátrica, enquanto outras deficiências incluem ácido fólico, zinco, magnésio, cálcio, vitaminas A, B12, D, E e K. Uma discussão detalhada da avaliação nutricional está além do escopo dessas diretrizes, no entanto, é essencial um relato cuidadoso da ingestão nutricional, medidas antropométricas, incluindo histórico de crescimento com plotagem de medidas anteriores de peso e altura e avaliação da taxa de crescimento. As consequências do estado de micronutrientes desequilibrados incluem anemia, crescimento linear prejudicado e problemas de saúde óssea. Pesquisas recentes se concentraram em vitamina D; ele e seu receptor podem ter algumas propriedades imunomoduladoras, o que destaca ainda mais a necessidade de atenção específica ao status de micronutrientes em pacientes com DII. Novos dados interessantes sugerem que uma dieta rica em vitamina D e zinco também pode proteger contra DC, mas não RCU. São necessários rigorosos ensaios clínicos

randomizados que examinam o efeito de fatores alimentares para estabelecer ou refutar o papel desses fatores na obtenção e manutenção da remissão da doença(ESPEN, 2017)

Não há boas evidências de que as necessidades diárias de proteína dos pacientes com DII em remissão sejam diferentes das dos controles saudáveis. O fornecimento de 1 g de proteína para cada quilograma de peso corporal é, portanto, razoável. No entanto, na inflamação ativa, a resposta proteolítica e catabólica justifica um aumento na provisão para 1,2-1,5 g / kg de peso corporal. Muitos resultados concordantes sugerem que uma dieta rica em frutas e vegetais em ácidos graxos n-3 e baixa em ácidos graxos n-6 está associada a um risco menor de desenvolver DC ou RCU(ESPEN, 2017)

Ultimamente, há interesse em carboidratos específicos, paleolíticos, sem glúten, com baixo FODMAP, com PUFA ω -3 enriquecido e outras dietas na DII ativa. No entanto, ainda não existem dados sobre os efeitos de dietas experimentais na inflamação intestinal ou na indução da remissão. Portanto, nenhuma "dieta oral para DII" pode ser geralmente recomendada para promover remissão em pacientes com DII com doença ativa. É importante que cada paciente com DII com doença ativa seja submetido a triagem de desnutrição e aconselhamento dietético no caso de desnutrição. A triagem de deficiências nutricionais em pacientes com doença crônica é justificada (COX *et al*, 2019; BODINI *et al*, 2019; ZHAN *et al*, 2018; PEDERSEN *et al*, 2017; PRINCE *et al*, 2016)

As dietas de exclusão exigem muito trabalho da equipe e são complexas, desafiadoras e muitas vezes desagradáveis para os pacientes. A investigação sistemática não revelou evidências de que dietas de exclusão sejam perigosas quando aplicadas sob supervisão médica. Não havia evidências para indicar que elas contribuem para deficiências nutricionais. No entanto, é uma boa prática monitorar cuidadosamente as deficiências que podem ser previstas a partir de qualquer conjunto específico de exclusões(ESPEN, 2017)

1.2.1 Sintomas gastroduodenais e estado nutricional

Distúrbios na função motora gástrica produzem uma variedade de sintomas, incluindo náuseas, vômitos, empachamento, dor abdominal e saciedade precoce. Estes sintomas podem aparecer no contexto da inflamação em vários segmentos do trato gastrintestinal (REIS, 2003).

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 (PARKMAN *et al.*, 2011). É sugerido terapia dietética para corrigir as deficiências nutricionais.

As recomendações dietéticas envolvem principalmente por ajustes no teor do conteúdo e frequência das refeições. Mais refeições à base de líquidos são recomendados, pois esses pacientes geralmente tem o esvaziamento gástrico com líquidos preservados. No entanto, a ingestão de gorduras e fibras não digeríveis deve ser desencorajado devido o esvaziamento gástrico retardado (ENWELUZO, 2013).

Parkman *et al* (2011) confirmam em seu estudo a importância do consumo de alimentos pobres em gorduras e fibras, já que a gordura e fibras podem atrasar o esvaziamento gástrico. A fim de manter a ingestão calórica, são sugeridas pequenas e frequentes refeições. Em alguns casos, para complementar sua ingestão limitada, os doentes devem beber líquidos calóricos com alta dose de proteína, pois os líquidos são melhor tolerados do que os sólidos. O grau de deficiência nutricional nas dietas de pacientes com gastroparesia não é bem descrito e do grau de aderência à dieta recomendada é desconhecido.

As modificações dietéticas desempenham papel vital na redução dos sintomas e melhora do controle glicêmico. O primeiro passo para a terapia nutricional é a avaliação nutricional do paciente, a fim de ajudar a identificar aqueles que precisam de suporte nutricional agressivo desde o início e os que poderiam se beneficiar de alguns ajustes iniciais por via oral. As opções dietéticas sugeridas precisam ser individualizadas com base em padrões e preferências alimentares do paciente. Acompanhamento frequente com a intervenção regular além de ajudar a melhorar o estado nutricional do paciente, também melhora o controle glicêmico. A seleção da intervenção nutricional baseia-se nos fatores que afetam o esvaziamento gástrico (SADIYA, 2012).

De acordo com Goh e O`Morain (2003), a desnutrição é comum em pacientes com DC, com uma prevalência de 25 a 80% dos pacientes. Embora a desnutrição seja óbvia em casos avançados, pode estar presente em formas mais leves da doença, e nem sempre ser reconhecida. O objetivo do suporte nutricional é corrigir a desnutrição em termos de

calorias ingeridas, e fazer a reposição de macro e micronutrientes (MANNARINO; GERUDE, 2002). As necessidades calóricas e protéicas no paciente com doença inflamatória intestinal são muito variáveis e dependem do catabolismo e gasto energético basal de cada paciente. Devem ser analisados os nutrientes ingeridos, os fármacos utilizados e a tolerância do paciente (RUSSEL, 1998). Assim, quando é feito o diagnóstico de DII deve-se preocupar com a terapia nutricional, o que é fundamental para uma boa qualidade de vida (JEEJEEBHOY, 2002).

Outro aspecto a ser considerado para explicar o fato é que esses pacientes apresentam maior efeito térmico dos alimentos e menor quociente respiratório. Taxas mais altas de oxidação lipídica têm sido proposto como uma explicação para a menor massa de gordura em DC. Pode ser especulado que o alto efeito térmico do alimento visto em DC pode induzir níveis iniciais e mais elevados de saciedade com a redução da ingestão de nutrientes e, portanto, promover a anorexia (WESTERTERP-PLANTENGA *et al*, 1999).

As diferentes observações do gasto energético na DII podem ser atribuídas às distinções metodológicas e à gravidade dos doentes. Não existe consenso em relação às necessidades protéicocalóricas, mas estudos mostram que elas são variáveis, conforme a condição nutricional e a atividade da doença podendo alcançar cerca de 45 kcal/ kg/dia. A oferta de 25 a 35 kcal/kg de peso ideal/dia pode ser usada como meta de manutenção ou no ganho de peso, respectivamente, mantendo a oferta de 1.2 a 1.5 g de proteína/ kg de peso ideal/ dia (SOUSA *et al*, 2007).

1.2.2 Avaliação Nutricional em pacientes com doença inflamatória intestinal

A avaliação antropométrica é amplamente utilizada na avaliação da desnutrição em pacientes crônicos, conforme Jeejeebhoy *et al* (2002) e Waitzberg e Correia (2003); entretanto, pode ser criticada quanto ao risco de erro na sua aferição, e quanto ao fato de que detecta desnutrição quando esta já está provocando alterações estruturais no organismo, ou seja, em fase tardia. Medidas antropométricas são utilizadas como indicadores diretos do estado nutricional, sendo de baixo custo, facilmente empregadas com o uso de equipamentos simples, e com resultados confiáveis (KAMIMURA *et al*, 2002).

O índice de massa corpórea (IMC), também conhecido por índice de Quetelet, é uma variável antropométrica e um importante indicador do estado nutricional de adultos, em estudos epidemiológicos (ANJOS, 2002). Porém, segundo Kamimura(2002), o IMC é sujeito a erros, uma vez que o indivíduo pode ser classificado com sobrepeso, mas este excesso de peso não se relacionar à gordura, e sim a edemas, músculos, e efeito medicamentoso. Além disso, alguns pacientes com um IMC superior, classificados como sobrepeso e obeso, de fato apresentaram-se com desnutrição baseado na dobra cutânea tricipital e circunferência braquial. Portanto, o IMC deverá ser utilizado com precaução em pacientes com DC (BIN,2007).

De acordo com Duarte e Castellani (2002), a dobra cutânea do tríceps é a mais utilizada para monitoramento do estado nutricional, uma vez que ela estima, de forma indireta, a massa de gordura. A circunferência do braço, segundo Kamimura *et al* (2002), é utilizada para estimar a proteína somática e do tecido adiposo, sendo mensurada do braço não dominante. A circunferência muscular do braço é utilizada para determinar a massa muscular, entretanto, para a mensuração dessa medida é necessário que o braço seja simetricamente redondo, e que os compartimentos musculares e de gordura sejam concêntricos (DUARTE; CASTELLANI, 2002).

A circunferência abdominal não é utilizada como parâmetro para avaliação do estado nutricional porque a fidedignidade das medidas seria comprometida pela distensão abdominal apresentada por muitos pacientes. No entanto, os mais sintomáticos e com valores de PCR maiores foram aqueles com maior quantidade de gordura corporal (SILVA *et al.*, 2010).

O exame físico combinado com outros componentes da avaliação nutricional oferece perspectiva da evolução do estado nutricional. O exame físico pode fornecer evidências das deficiências nutricionais ou piora funcional, que podem afetar o estado nutricional, que muitas vezes podem ser perdidas na entrevista (FOSTER *et al.*, 1996).

A avaliação do estado nutricional através dos exames bioquímicos isolada não é utilizada em casos de pacientes em estado de inflamação por dois motivos. Primeiramente, as alterações de exames laboratoriais são inespecíficas e secundárias ao processo inflamatório ou à má-absorção intestinal, sendo as mais comuns: anemia, distúrbios hidroeletrolíticos, hipovitaminose, hipoalbuminemia e aumento do velocidade de hemossedimentação. Os exames laboratoriais, de fato, podem sofrer influência da

doença propriamente dita, e assim uma avaliação bioquímica isolada pode ser inconclusiva sobre o estado nutricional do paciente em questão (DAMIÃO; SIPAH, 2004).

O inquérito dietético, apesar de suas limitações, é parte fundamental na avaliação do estado nutricional do paciente, pois permite a identificação de deficiências de macro e micronutrientes, além do conhecimento dos hábitos alimentares. Alguns pesquisadores têm estudado a possibilidade de estimar a ingestão diária do indivíduo e populações, em um determinado período de tempo previamente estabelecido, através de métodos dietéticos, como, questionário de frequência alimentar, recordatório de 24 horas e inquérito alimentar de 72 horas (considerando dois dias na semana e um no final de semana) (DUARTE; CASTELLANI., 2002).

Durante avaliação do consumo alimentar é percebido o medo que os pacientes possuem em relação ao que comer, quando comer e que tipo de preparação usar. Segundo Avesani *et al* (2005) não existe “o” alimento para os pacientes com DC, isto quer dizer, que os pacientes podem comer o que quiserem, desde que este alimento seja por eles tolerado. A orientação nutricional é muito importante também na fase de remissão da doença, pois se sabe que a DC é persistente e, ou, recidivante. Uma alimentação equilibrada vai proporcionar uma vida mais saudável e o bem estar dos pacientes (AVESANI *et al.*, 2005).

Uma vez observado os aspectos relacionados ao consumo alimentar, um componente essencial nessa regulação do estado nutricional é o gasto energético, que é constituído de três principais componentes: o gasto energético de repouso, o efeito térmico do alimento (gasto energético induzido pela dieta) e o gasto de energia com atividade física (LEVINE; EBERHARDT; JENSEN, 1999). A soma desses três componentes fornece estimativa do gasto energético total e, portanto, da quantidade de energia ingerida para a manutenção do equilíbrio do peso corporal (HEYMSFIELD *et al.*, 2006).

O gasto energético de repouso pode ser estimado por equações preditivas, em que são utilizadas características individuais de sexo, peso corporal, altura e idade ou pode ser medido por calorimetria indireta ou pelo método da água duplamente marcada (BOULLATA *et al.*, 2007). Cada método apresenta vantagens e limitações; a acurácia de cada método é controversa, principalmente em condições metabólicas em que o gasto

energético de repouso é aumentado, como trauma e doença (GREEN; SMITH; WHELAN, 2008).

Tanto a ingestão energética quanto o gasto energético atuam em mecanismos de compensação e de adaptação em situações que ameaçam a estabilidade do peso corporal. A perda de peso induzida por restrição calórica causa aumento na ingestão energética. Assim, a busca da homeostase energética, particularmente a manutenção de peso em condições de ameaça ao equilíbrio, requer mecanismos adequados de *feedback* para a regulação de *status energético* (FREITAS *et al.*, 2006).

O equilíbrio entre a ingestão e o gasto de energia é sustentado por um sistema fisiológico complexo e integrado constituído, de reguladores do sistema nervoso central e reguladores periféricos (CHAUDHRI *et al.*, 2008).

Os mediadores periféricos incluem sinais que revelam o *status* energético de longo prazo, advindos do tecido adiposo, e sinais que refletem o equilíbrio energético em curto prazo, provenientes do trato gastrointestinal (MEISTER, 2007).

A região do sistema nervoso central crucial para o controle do equilíbrio energético é o hipotálamo, que incluem o núcleo arqueado, o núcleo ventromedial, o núcleo paraventricular, o núcleo dorsomedial e a área hipotalâmica lateral (MEISTER, 2007).

O núcleo arqueado é uma região responsável pelo processamento dos sinais periféricos pelo sistema nervoso central. Essa área possui duas subpopulações que se destacam na regulação da ingestão alimentar e *status* energético. Uma subpopulação de neurônios expressa os neuropeptídeos orexígenos (neuropeptídeo Y/peptídeo relacionado com Agouti- NPY/ AgRP) e a outra subpopulação de neurônios anoréticos . recebem também informação visceral aferente do trato gastrintestinal, crucial para o controle de feedback negativo da ingestão alimentar. Fibras aferentes com receptores no trato gastrintestinal respondem, de modo proporcional, ao aumento de volume gástrico, à concentração de nutrientes no intestino delgado, à administração exógena de colecistocinina, e aumento nesses estímulos causam diminuição do tamanho da refeição. Os sinais vagais agem na regulação da ingestão alimentar e atua na integração desses sinais periféricos e de sinais centrais determinantes no processo de saciedade (SCHWARTZ, 2006).

Os estudos sobre o comportamento do gasto energético da DII apresentam resultados conflitantes. Rigaud *et al* (1993), utilizando calorimetria indireta, verificaram um aumento do gasto energético em repouso nos pacientes com índice de atividade da DC acima de 200. Como também, demonstraram que na ausência de febre ou sepse, o gasto energético basal em portadores de DII não desnutridos foi igual ao do grupo-controle.

Um aumento no gasto energético basal é geralmente observado na DC o que contribui para o desequilíbrio entre consumo e gasto de energia o que afirma um estudo comparando 12 pacientes com DC e 12 controles, mostrando que a termogênese foi maior nos doentes que nos controles saudáveis (CAPISTRO *et al*, 1999).

Já segundo a ESPEN (2017), os pacientes com DII não têm um gasto energético aumentado como resultado direto de sua doença e as equações preditivas são adequadas para estimar os requisitos. A ingestão alimentar pode ser inadequada para atender aos requisitos normais, principalmente durante períodos de atividade da doença que podem levar à perda de peso. A medição do GER por calorimetria indireta pode ser usada em casos problemáticos.

1.3 Comportamento motor gastrointestinal

1.3.1 Motilidade e Esvaziamento gástrico(EG)

Uma vez feita o diagnóstico do estado nutricional, a investigação dos possíveis mecanismos que levam a sua alteração, devido ao estado inflamatório, é fundamental.

Durante os processos de digestão e absorção, o estômago possui como função executar importantes processos, como a retenção do alimento bem como esvaziamento para o duodeno, onde serão absorvidos os nutrientes. Este processo é denominado esvaziamento gástrico, no qual o quimo é expulso do estômago em diferentes taxas de esvaziamento, as quais variam de acordo com inúmeros parâmetros. O mais utilizado parâmetro para quantificar o EG é o tempo, sendo o T1/2, o tempo até a metade do conteúdo gástrico ser esvaziado, considerado o tempo médio referente a momentos estatísticos ou o tempo de retenção(CALABRESI, 2013)

A velocidade do EG depende das propriedades físicas e químicas do quimo (divisão de partículas, volume, pressão osmótica, temperatura, consistência e composição química) e da interferência do fator psicológico (HAUBRICH, 1996).

No momento em que o alimento chega ao estômago, ocorre o enchimento gástrico, os alimentos na região esofagogástrica provocam relaxamento da cárdia, minimizando a pressão intragástrica conforme esse enchimento. 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 esfarelar os alimentos para serem metabolizados. Dessa forma, com a degradação de todo o alimento, ocorre o EG. A partir daí, o estômago fica vazio, pequeno e relaxado, com contrações débeis. Na presença da fome, as contrações tornam-se vigorosas. Com o enchimento do estômago, ocorre o relaxamento receptivo, aumentando a motilidade e as contrações tônicas, bem como as ondas peristálticas, que deslocam os alimentos da região fúndica em direção ao duodeno. Com o estômago repleto, ocorre a diminuição do fundo e do corpo, surgindo as contrações sistólicas do antro terminal e, daí, o EG (REIS, 1997).

O volume alimentar gástrico atua sobre a velocidade de esvaziamento, aumentando a distensão da parede gástrica, provocando reflexos vagais e mioentéricos locais, causando assim a excitação da bomba pilórica e inibição do piloro. O hormônio gastrina aumenta a atividade da bomba pilórica e produz secreção de suco gástrico altamente ácido. Quanto aos reflexos nervosos enterogástricos do duodeno, observa-se que a chegada do alimento ao duodeno produz reflexos inibitórios que diminuem as contrações e aumentam o tônus do esfíncter pilórico e, quando os reflexos são transmitidos ao estômago, diminuem o EG (REIS, 2003).

Com a ingestão do alimento, o fundo gástrico e a parte superior do corpo funcionam como reservatório para o conteúdo gástrico. O reflexo adaptativo de relaxamento, descrito por Cannon e Lieb em 1911, ativa o estômago proximal para acomodar um aumento de volume com pequena mudança na pressão luminal. Em seguida uma contração tônica propulsiona os líquidos gástricos e redistribui os sólidos para o estômago distal. Ondas motoras originadas no corpo médio atravessam o órgão distalmente em direção ao antro e acabam com o fechamento do piloro, onde ocorre uma potente contração terminal, a qual tritura o conteúdo sólido contra o piloro fechado repetitivamente, auxiliando assim na quebra dos sólidos e a mistura desses com o suco gástrico.

Imediatamente após a refeição, a motilidade do estômago e do intestino delgado aumentam, alcançando sua intensidade máxima em torno de 30 minutos, quando a estimulação pelos hormônios peptídicos gastrointestinais e neurônios é considerada mais proeminente. Essa motilidade em estado alimentado ocorre em todo o trato gastrintestinal, mais acentuadamente até o ângulo de Treitz (junção entre duodeno e jejuno), e prevalece por 4 horas após uma refeição regular de 600 kcal. Durante esse estado, apenas líquidos e semilíquidos, bem como partículas com tamanho de 1 a 2 mm, são esvaziadas do estômago para o duodeno (HELLSTROM *et al*, 2006)

O EG de sólidos apresenta um padrão bifásico e se dá em um ritmo muito mais lento quando comparado ao dos líquidos. Em geral, a taxa de esvaziamento de sólidos é caracterizada pela chamada *lag-phase*, durante a qual não ocorre esvaziamento considerável. A *lag-phase*, que pode durar de 20 a 60 minutos, é representada por uma retenção inicial do conteúdo sólido no estômago proximal seguida por uma redistribuição em direção ao antro, onde as partículas sólidas são trituradas antes de qualquer esvaziamento ocorrer. Se a viscosidade da refeição é muito alta, a habilidade do estômago em discriminar o tamanho das partículas é debilitada, e partículas muito grandes passam para o duodeno. Após a *lag-phase*, ocorre uma fase de esvaziamento com um padrão aproximadamente linear e uma taxa de esvaziamento quase constante, durando de 2 a 3 horas pós prandiais. A quantidade de líquido consumida juntamente com o sólido pode afetar a taxa de esvaziamento sólido. Em uma refeição mista, com sólidos e líquidos, mais de 80% da fase líquida sofre esvaziamento antes da fase sólida, sugerindo que o estômago é capaz de discriminar sólidos e líquidos quando presentes simultaneamente. De forma mais clara, a presença de líquidos no estômago, principalmente líquidos contendo nutrientes, prolonga o esvaziamento dos sólidos (HELLSTROM *et al*, 2006).

Os fatores que podem estimular os reflexos são: distensão duodenal; irritação mucosa duodenal; acidez do quimo duodenal; osmolalidade do quimo; presença de produtos de degradação do quimo, principalmente proteínas. O *feedback* hormonal duodenal diminui a atividade da bomba pilórica e aumenta a força contrátil do esfíncter pilórico. A colecistocinina, liberada pela mucosa intestinal em resposta à presença de gordura no quimo, exerce um efeito inibidor competitivo de bloqueio de motilidade gástrica, causado pela gastrina. A secretina, liberada pela mucosa duodenal em resposta à chegada do quimo ácido também inibe a motilidade gastrointestinal. O peptídeo inibidor

gástrico, liberado pela porção superior do intestino delgado em resposta à presença de gordura no quimo, provoca aumento na motilidade gástrica e na secreção de insulina (GUYTON, 1996).

Após o final do processo digestivo, um padrão cíclico de atividade motora, secreção e fluxo sanguíneo migram do estômago distal para o íleo. Esse padrão, chamado Complexo Motor Migratório (CMM), apresenta principalmente ondas de pressão periódicas que ocorrem em intervalos variáveis geralmente repetidos entre 80 – 120 minutos. O ciclo do CMM é dividido em três fases distintas: a fase 1 é caracterizada pela ausência de contrações; a fase 2, por contrações irregulares e randômicas; e a fase 3, por contrações fásicas contínuas que duram até 5 minutos. Teoricamente, grandes sólidos indigeríveis ficam retidos no estômago até que ocorra a fase 3 do CMM, quando seriam esvaziados para o duodeno, porém estudos recentes mostram que eles podem ser esvaziados antes disso, durante o período pós prandial. Durante o estado de jejum, o estômago permite o esvaziamento de partículas maiores do que 1 – 2 mm (O'DONOVAN, 2004).

Diferentes condições fisiológicas e patológicas, drogas e cirurgias podem alterar o EG. Dentre as condições fisiológicas, podemos citar o envelhecimento, o ciclo menstrual e a gravidez. Assim como alterações podem ser observadas em diversos distúrbios como dispepsia, gastroparesia, diabetes mellitus, refluxo esofágico (BROGNA *et al*, 1998).

1.3.2. Métodos de análise de parâmetros gastrintestinais

Investigações sobre a atividade de contração gástrica (ACG) e o EG denotam grande importância e requerem métodos precisos e bem definidos, nos quais a escolha da técnica é fundamental para a análise e interpretação dos resultados (HELLSTROM *et al.*, 2006). Cada método possui diferentes características de aplicação e análise, incluindo observações diretas da passagem do conteúdo gástrico através da fistula, métodos de intubação e aspiração, tomografia de impedância elétrica, sistemas telemétricos de medida de pH, ensaios com absorção de drogas, métodos laparoscópicos e testes respiratórios com isótopos estáveis. Entretanto, técnicas de imagem estão sendo mais

amplamente aplicadas para analisar tais parâmetros principalmente pela capacidade de medida direta e não invasiva (SZARKA *et al*, 2009).

Na avaliação desses parâmetros gastrintestinais, bem como doenças associadas, diversas metodologias físicas são empregadas, sendo as mais comuns aquelas baseadas em registros elétricos e mecânicos (MARTINEZ-DE-JUAN *et al*, 2000). As técnicas comumente utilizadas na prática clínica são empregadas principalmente para determinar o EG e o tempo de trânsito gastrintestinal, como a cintilografia e as radiografias seriadas com marcadores radiopacos. Estas técnicas são semi-quantitativas, apresentam baixa resolução espacial e demandam elevadas doses de radiação ionizante (CAMILLERI; FORD, 1998). Os métodos manométricos tradicionais, que empregam dispositivos como balões e cateteres de perfusão de água, são invasivos e podem interferir e influenciar nos eventos mecânicos (HUIZINGA, 1985).

1.3.3. Sintomas gastroduodenais e esvaziamento gástrico

Alguns estudos em animais experimentais e em seres humanos demonstram que a inflamação gastrintestinal pode desencadear distúrbios da motilidade, que pode refletir alterações da função do músculo liso e/ou sistema nervoso entérico. Já foi evidenciado tanto aumento como diminuição da contratilidade do músculo liso gastrintestinal associado com a inflamação destes órgãos (REIS, 2003).

O EG retardado na DC inativa pode ser devido a incoordenação da motilidade antro-duodenal, como descrito por Annese *et al*. em 1997, que demonstrou que no estado alimentado os pacientes com DC na fase inativa apresentavam hipomotilidade antral caracterizada por uma diminuição no número de contrações. Outra razão poderia ser aumento da complacência gástrica nestes pacientes. Entretanto não há estudos disponíveis sobre complacência gástrica em pacientes com DC. O papel do processo inflamatório intestinal na motilidade foi avaliada por De Schepper *et al*, (2007) que demonstraram esvaziamento gástrico retardado em modelos experimentais de colite aguda, podendo ser outra explicação para a presença de distúrbios de motilidade gástrica longe do sítio inflamatório.

Vários estudos vêm tentando demonstrar a presença de relação forte entre o aparecimento de distúrbios funcionais do trato digestório, síndrome do intestino irritável

e dispepsia funcional, com episódios de infecção/inflamação. Um outro fato bastante interessante é que mesmo em órgãos a distância do sítio inflamatório também foi observada alterações na motilidade digestiva. Como, por exemplo, em modelos experimentais de colite por ácido trinitrobenzenosulfônico, observou-se alteração na motilidade gástrica com gastroparesia, segundo Nóbrega *et al*, 2011, que realizaram estudos em seres humanos na tentativa de confirmar esta hipótese da existência de alterações da motilidade gástrica associada a doenças inflamatórias intestinal em remissão.

A relação entre EG e apetite é complexa, e somente poucos estudos investigaram essa relação. Durante o consumo alimentar, quando o EG, especialmente de sólidos, é limitado, distensão e acomodação gástrica são funções importantes na regulação de saciedade. Depois do consumo alimentar, quando o estômago gradualmente se esvazia, especialmente de sólidos, o papel da distensão gástrica na determinação do apetite diminui e o foco irá deslocar para a exposição intestinal a nutrientes (JASSEN *et al.*, 2011). Em humanos, a fome e a saciedade foram correlacionadas com volume gástrico pós-prandial, independente da composição de nutrientes (lipídeos, carboidratos e proteínas) da refeição (GOETZE *et al*, 2007). Muitos autores concordam que a distensão é o principal determinante para sensações gástricas de saciedade e que o estômago não significativamente detecta o nutriente ou composição calórica de uma refeição (CUMMINGS *et al.*, 2007). No caso de pacientes dispépticos, há saciedade precoce e perda de peso atribuída a distúrbio na acomodação gástrica. Isso indica que acomodação gástrica tem papel importante no consumo alimentar e distúrbio na acomodação gástrica está associada com o decréscimo do consumo alimentar (TACK *et al.*, 1998).

Permanece incerto quais processos fisiológicos são avaliados pelo teste supracitado, acomodação ou saciedade, sendo interessante incluir a avaliação de hormônios diretamente relacionados com a saciedade.

1.4 Mecanismos de controle

O esvaziamento gástrico é um processo lento que possui um ritmo finamente regulado por alguns fatores como os níveis de açúcar no sangue, as sinalizações do sistema nervoso entérico e a atuação dos hormônios peptídicos gastrintestinais. O sistema endócrino do trato gastrintestinal tem, evidentemente, um importante impacto no perfil

de esvaziamento gástrico. Os principais hormônios peptídicos gastrintestinais são: grelina, leptina, GLP-1, motilina (HELLSTROM *et al*, 2006)

1.4.1 *Grelina*

Neuropeptídios e hormônios são secretados pelo trato gastrintestinal atuando na regulação do apetite, como já foi falado em uma seção anterior. Dentre eles, podemos citar, a grelina como mediador gástrico da saciedade.

A grelina é um peptídeo com 28-amino-ácido, produzida por células do corpo gástrico que compõem por cerca de 20% do total da população de células na região do estômago. Relativamente, quantidades menores de grelina são também produzidas no intestino e cólon. As células produtoras de grelina do corpo gástrico são do tipo fechado, mas nas regiões inferiores do intestino, elas são do tipo aberto, o que sugere que pode haver diferentes tipos de mecanismos reguladores em diferentes populações produtoras de grelina. Outros sítios que podem contribuir para a circulação de grelina extra gastrintestinal incluem as ilhotas de Langerhans, núcleo arqueado do hipotálamo, rim, testículo e células imunes (DATE *et al*, 2000).

Esse hormônio foi descoberto, com papel crucial na regulação da ingestão de alimentos e homeostase de energia e identificado por promover a alimentação após sua administração sistêmica. A grelina circulante aumenta durante condições de jejum e diminui após ingestão habitual de alimentos (TSHÖP *et al.*, 2001).

Em modelos animais indicam que esse hormônio desempenha importante papel na sinalização dos centros hipotalâmicos que regulam a ingestão alimentar e o balanço energético (NAKAZATO *et al.*, 2001). Estudos com roedores sugerem que a grelina, administrada periféricamente ou centralmente, independentemente do GH, diminui a oxidação das gorduras e aumenta a ingestão alimentar e a adiposidade (UKKOLA *et al.*, 2002). Assim, esse hormônio parece estar envolvido no estímulo para iniciar uma refeição. Sabe-se ainda que os níveis de grelina são influenciados por mudanças agudas e crônicas no estado nutricional, encontrando-se elevados em estado de anorexia nervosa e reduzidos na obesidade (TSCHOP *et al*, 2000).

A grelina está diretamente envolvida na regulação a curto prazo do balanço energético. Níveis circulantes de grelina encontram-se aumentados durante jejum

prolongado e em estados de hipoglicemia, e têm sua concentração diminuída após a refeição ou administração intravenosa de glicose (LEIDY *et al.*, 2004). A liberação endógena de grelina encontra-se reduzida após ingestão alimentar, retornando progressivamente aos valores basais próximo ao término do período pós-prandial. Estudos prévios envolvendo liberação desse hormônio, em humanos, mostram que são os tipos de nutrientes contidos na refeição, e não o seu volume, os responsáveis pelo aumento ou decréscimo pós-prandial dos níveis plasmáticos de grelina (ERDMANN *et al.*, 2004)

Esses achados sugerem que a contribuição da grelina na regulação pós-prandial da alimentação pode diferir dependendo do macronutriente predominante no conteúdo alimentar ingerido. Sua concentração plasmática é diminuída após refeições ricas em carboidratos, concomitantemente à elevação de insulina plasmática. Por outro lado, níveis plasmáticos aumentados de grelina foram encontrados após refeições ricas em proteína animal e lipídeos, associados ao pequeno aumento da insulina plasmática (SALBE *et al.*, 2004).

A administração de grelina em ratos, tanto por via periférica como central, estimula a ingestão alimentar (NAKAZATO *et al.*, 2001). Em humanos, a administração endovenosa em *bolus* ou a infusão de grelina induziu a sensação de fome (BLOM, 2006). A administração crônica de grelina tanto via intracerebroventricular como via subcutânea estimulou a ingestão alimentar e o ganho de peso em animais (TSHÖP *et al.*, 2001). Tendo em vista as observações de que a grelina é capaz de induzir a adiposidade, a qual é mantida durante o tratamento com o peptídeo, sugeriu-se que a grelina participe da regulação do peso corporal a longo prazo (KOJIMA *et al.*, 1999).

No entanto, em pacientes com anorexia nervosa as concentrações de grelina no plasma são significativamente elevadas em comparação com os de controles saudáveis. Os níveis plasmáticos de grelina não caem após a ingestão de alimentos, sugerindo que uma única refeição não é suficiente para suprimir a vontade de comer nos indivíduos. Os níveis de grelina voltam ao normal após a recuperação parcial de peso, sugerindo que esses refletem um efeito fisiológico para compensar a falta da ingestão alimentar e armazena energia (STRASSER *et al.*, 2012).

Além da regulação do peso corporal, a grelina é relatada por acelerar a passagem de alimentos e motilidade gastrointestinal, estimulando a função motora gástrica localmente dentro do sistema nervoso entérico, via estimulação vagal ou dentro do

sistema nervoso central após atravessar a barreira hemato-encefálica (PETTERS, 2012). Em um estudo de pacientes com gastroparesia idiopática, a administração intravenosa de 40 mililitos de grelina gástrico acelerou o esvaziamento de líquido e sólido e aliviou "sintomas relacionados à refeição" (TACK *et al.*,2005). Além disso, duas infusões intravenosas de grelina foram suficientes para aumentar o EG de sólidos em doentes diabéticos com gastroparesia (MURRAY *et al.*, 2005). A grelina pode, portanto, ser um pró-cinético gastrointestinal útil para tratamento de distúrbios de motilidade, tais como gastroparesia, desordem digestiva resultante da motilidade gastroduodenal anormal e EG retardado. Estudos sobre o efeito e os mecanismos de ação da grelina como medicamentos procinéticos têm sido revisados (SALLAM; CHEN, 2010).

Outro importante papel da grelina é inibir a ativação de citocinas pró-inflamatórias mais notadamente, TNF-alfa, IL-1beta e IL-6, presentes na inflamação ativa da DC. Além disso, ela pode inibir a ação da leptina que mais tem sido reportada por ser induzida durante a inflamação. As citocinas proinflamatórias podem liberar leptina a partir do tecido adiposo durante a resposta inflamatória, causando perda de massa gorda e alterações na composição corporal, característico de pacientes com DC (DIXIT *et al.*, 2004).

Em uma revisão (CHEUNG *et al.*, 2013), foi observado a diminuição dos níveis de grelina em pacientes do sexo feminino com idade semelhantes e com dispepsia funcional em comparação com controles saudáveis, sendo a grelina sugerida como biomarcador para doença inflamatória. Em estudos com seres humanos, a grelina foi encontrada para estimular a motilidade e o esvaziamento gástrico tanto em indivíduos saudáveis como os com gastroparesia. Da mesma forma, Kazemi *et al.*,(2015) demonstraram que níveis significativamente diferentes de grelina em pacientes dispépticos e controles saudáveis podem desempenhar um papel importante na indução de sintomas em pacientes com dispepsia funcional.

GONZALEZ-REY e DELGADO 2006, demonstraram pela primeira vez a ação anti-inflamatória da grelina em dois diferentes modelos experimentais de colite (TNBS e colite induzida por DDS) apresentando um efeito inibidor da grelina sobre citocinas pró-inflamatórias e inflamatória mediada por resposta Th1. A forte atividade anti-inflamatória da grelina foi acompanhada por uma redução significativa na resposta inflamatória sistêmica.

Apesar disso, estudo de Karmiris *et al* (2006), não encontrou associação de grelina com a atividade de doença inflamatória, especificamente, DC, mas os pacientes com DC ileal tiveram níveis mais altos de grelina em comparação com DC do cólon. Segundo Konturek *et al*, 2009 foi observado que o tratamento com este peptídeo exerceu benéfico efeito antiinflamatório na colite experimental, resultando em aceleração da cicatrização de lesões do cólon

Os resultados desse estudo supracitado demonstraram que a grelina pode ser aplicada na inflamação do cólon como antiinflamatório, a qual pode ser possivelmente desencadeada pelo dano a mucosa do cólon. Assim, estudos tem mostrado os potenciais mecanismos da grelina na redução da inflamação local e sistêmica, aumento da atividade do hormônio de crescimento, motilidade gástrica e consumo alimentar (AKIO *et al*, 2011). Apesar do seu papel na inflamação do cólon em humanos ainda não está claro, mas há vários estudos que estão em consonância demonstrando que os níveis séricos de grelina são significativamente aumentados em pacientes com doença inflamatória. . Adicional estudos em amostras de tecido são necessários para explorar mais embasamento.

1.4.2 Leptina

A leptina (do grego leptos= magro) é uma proteína composta por 167 aminoácidos, e possui uma estrutura semelhante às citocinas, do tipo interleucina 2 (IL-2), sendo produzida principalmente no tecido adiposo (ROSELAND *et al.*, 2001). Seu pico de liberação ocorre durante a noite e às primeiras horas da manhã, e sua meia-vida plasmática é de 30 minutos (MAURIGERI *et al.*, 2002). É responsável pelo controle da ingestão alimentar, atuando em células neuronais do hipotálamo no sistema nervoso central. A ação da leptina no sistema nervoso central (hipotálamo), em mamíferos, promove a redução da ingestão alimentar e o aumento do gasto energético, além de regular a função neuroendócrina e o metabolismo da glicose e de gorduras.

Ela é sintetizada também na glândula mamária, músculo esquelético, epitélio gástrico e trofoblasto placentário (FRIEDMANN *et al.*, 1998). A ação da leptina é feita a partir da ativação de receptores específicos presentes nos órgãos alvos. Existem dois tipos de receptores para a leptina, o ObRb, de cadeia longa (maior quantidade de aminoácidos),

com maior expressão no hipotálamo, e os receptores de cadeia curta (menor quantidade de aminoácidos), ObRa, encontrados em outros órgãos como o pâncreas, e mais especificamente nas células α e δ das ilhotas de Langerhans (SANDOVAL *et al.*, 2003).

A expressão da leptina é controlada por diversas substâncias, como a insulina, os glicocorticóides e as citocinas pró-inflamatórias. Estados infecciosos e as endotoxinas também podem elevar a concentração plasmática de leptina. Inversamente, a testosterona, a exposição ao frio e as catecolaminas reduzem a síntese de leptina. Situações de estresse impostas ao corpo, como jejum prolongado e exercícios físicos intensos, provocam a diminuição dos níveis circulantes de leptina, comprovando, dessa maneira, a atuação do sistema nervoso central na inibição da liberação de leptina pelos adipócitos (SANDOVAL *et al.*, 2003). No ser humano, o gene da leptina localiza-se no cromossomo 7q31, sendo produzida essencialmente pelo adiposo branco (FRIEDMANN *et al.*, 1998). A concentração plasmática de leptina está parcialmente relacionada ao tamanho da massa de tecido adiposo presente no corpo. Os mecanismos pelos quais o aumento de tecido adiposo é traduzido em aumento da concentração sérica de leptina, envolvem tanto o número de células adiposas quanto a indução do RNAm ob (CONSIDINI *et al.*, 1996). Indivíduos obesos apresentam um aumento do número de células adiposas, o que significa uma maior quantidade de RNAm ob encontrada em seus adipócitos do que em sujeitos eutróficos (MAFFEI *et al.*, 1995). Entretanto, a concentração sérica de leptina não é dependente somente do tamanho do tecido adiposo, uma vez que a redução de 10% do peso corporal provoca diminuição de cerca de 53% de leptina plasmática, sugerindo que outros fatores, além da adiposidade tecidual, estão envolvidos na regulação de sua produção (VIERHAPPER *et al.*, 2003).

A leptina reduz o apetite a partir da inibição da formação de neuropeptídeos relacionados ao apetite, como o neuropeptídeo Y, e também do aumento da expressão de neuropeptídeos anorexígenos (hormônio estimulante de α -melanócito (α -MSH), hormônio liberador de corticotropina (CRH) e substâncias sintetizadas em resposta à anfetamina e cocaína (FRIEDMAN *et al.*, 1998). Assim, altos níveis de leptina reduzem a ingestão alimentar enquanto que baixos níveis induzem hiperfagia. Isso é comprovado em animais de laboratório obesos que apresentam baixos níveis de leptina ou total deficiência. No entanto, indivíduos obesos apresentam elevados níveis plasmáticos de leptina, cerca de cinco vezes mais que aqueles encontrados em sujeitos magros

(CONSIDINI *et al.*, 1996). As mulheres possuem maior concentração plasmática de leptina que os homens (FRIEDMAN *et al.*, 1998). Esses contrastes indicam que os mecanismos que controlam o metabolismo e o peso corporal em humanos são mais complexos do que se imagina, e maiores investigações relacionadas ao gênero e à espécie são necessárias (VIERHAPPER *et al.*, 2003).

A leptina é outro importante hormônio que desempenha um importante papel na regulação do metabolismo e que aumenta durante a progressão da DII. A leptina medeia várias funções fisiológicas, incluindo pressão arterial elevada, tumorigênese, doenças cardiovasculares e resposta imune aumentada em muitas doenças auto-imunes (SINGH *et al.*, 2014).

Do mesmo modo, em pacientes com DII, o nível de leptina sistêmica aumenta em comparação com portadores saudáveis normal. Segundo TUNZUN *et al.*, 2004, demonstrou-se aumentos na expressão na liberação de leptina em pacientes com RCUI.

Em pacientes com DII, aumentos nos níveis de leptina estão associados a RCUI induzindo danos a parede epitelial do cólon e infiltração de neutrófilos que representam achados histológicos característicos na inflamação intestinal aguda (AURANGZEB *et al.*, 2011).

Outro aspecto a ser discutido é que a leptina interage com o nervo vago e a colecistoquinina, retardando o EG e alterando a motilidade do intestino delgado. Ela modula a absorção de macronutrientes no trato gastrointestinal, diferencialmente em estados fisiológicos e patológicos (SHADI *et al.*, 2011).

Desenvolvimento recente de um antagonista do mutante leptina que bloqueia a atividade de leptina suscita grande esperança e abre novas possibilidades para terapia em muitas doenças auto-imunes, incluindo DII (SINGH *et al.*, 2014).

Assim, observar pacientes com DII e realizar uma comparação com os grupos supracitados para ver se realmente essa diferença de dismotilidade é significativa é objetivo desse estudo. Bem como avaliar os níveis de grelina e leptina que possa estar influenciando no EG, e, conseqüentemente, sintomas dispépticos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Correlacionar os sintomas gastroduodenais com o estado nutricional, consumo alimentar, esvaziamento gástrico, níveis de grelina e leptina em pacientes portadores de doença inflamatória intestinal.

2.2 Objetivos Específicos

- Investigar os fatores demográficos, clínicos e bioquímicos que se associam com a presença de sintomas gastroduodenais;
- Diagnosticar o estado nutricional;
- Identificar a dieta ingerida;
- Correlacionar o estado nutricional com o consumo alimentar e sintomas gastroduodenais
- Observar a correlação dos sintomas gastroduodenais com esvaziamento gástrico de sólido medido
- Avaliar a diferença dos níveis de grelina e leptina no período de jejum e pós-prandial entre os pacientes com e sem sintomas gastroduodenais
- Verificar a correlação entre a intensidade dos sintomas gastroduodenais com os níveis hormonais de grelina e leptina

3 METODOLOGIA

3.1 Natureza do estudo

Trata-se de estudo transversal, analítico, descritivo e quantitativo.

3.2 Locais do estudo

Esta pesquisa foi realizada nos Ambulatório de DII do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da Universidade Federal do Ceará (UFC), onde os pacientes foram avaliados e entrevistados. O teste de esvaziamento gástrico e a coleta de sangue para análise hormonal foi realizado utilizando os equipamentos e espaço físico do Laboratório de Farmacologia Gastrointestinal do Centro de Biomedicina da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará e do Laboratório de Endocrinologia da Faculdade de Ribeirão Preto- SP.

3.3 Caracterização do serviço

A pesquisa foi realizada no HUWC-UFC, hospital de nível terciário localizado em Fortaleza, capital do estado do Ceará. Trata-se de hospital de referência integrado ao Sistema Único de Saúde (SUS) e que atende à população de todo o estado.

O ambulatório de DII funciona uma vez por semana e atende aos portadores dessas doenças, principalmente DC e RCUI, provenientes da capital e do interior. Não foi utilizado uma estatística precisa a respeito do número exato de pacientes portadores de doença de doença inflamatória intestinal atendidos no HUWC, mas foi estimado em cerca de 500 pacientes.

Os portadores de DC e RCUI têm direito ao fornecimento gratuito das medicações previstas no protocolo clínico e diretrizes terapêuticas regulamentadas pela Portaria 966 de 2 de outubro de 2014 incluindo as seguintes drogas: sulfassalazina, mesalazina, azatioprina, infliximabe, adalimumabe, talidomida, ciclosporina, metronidazol, prednisona e hidrocortisona.

3.4 População do estudo

A população de estudo consistiu em 27 pacientes (10 homens, 17 mulheres, idade média de 43 anos, intervalo entre 26-67 anos) diagnosticados com DC e RCUI (14 com DC e 13 com RCUI) com base em radiologia, endoscopia, e critérios histológicos. Os pacientes foram acompanhados no ambulatório do Hospital Universitário Walter Cantídio, Fortaleza, Estado do Ceará, Brasil. Entre os pacientes com doença de DC, quatro apresentaram envolvimento ileal, seis tiveram ileocolite e quatro apresentaram envolvimento colônico. Dos pacientes com RCUI, cinco apresentaram envolvimento distal, dois tiveram colite esquerda e seis apresentaram pancolite. Além da localização da doença, os pacientes também foram avaliados quanto à idade, sexo, peso, estatura, comportamento da doença (obstrutivo ou não obstrutivo), idade na apresentação, infecção por *Helicobacter pylori* via endoscopia superior, tratamentos atuais (esteróides, 5-Derivados de ASA, azatioprina / 6-MP e / ou agentes anti-TNF) e história de cirurgia abdominal anterior. Seis pacientes apresentaram evidência de atividade inflamatória com índices de índice de atividade de DC > 150 (média: 47, intervalo: seis a 104) no momento do estudo. Nenhum paciente com RCUI apresentou doença ativa durante o estudo. Para pacientes com RCUI, a atividade da doença foi medida usando o questionário Truelove e Witts. Vinte e seis voluntários saudáveis (11 homens e 15 mulheres) constituíam um grupo de controle para avaliação de esvaziamento gástrico. Todos os assuntos assinaram formulários de consentimento antes da participação neste estudo, que foi aprovado pelo comitê de ética local (número de protocolo: 47794515.9.0000.5045; data: 16/11/2015).

3.4.1 Critérios de inclusão

O principal critério de inclusão dos pacientes foi a evidência clínica, radiológica, endoscópica da presença da DC ou RCUI, sendo a atividade avaliada mediante preenchimento do questionário CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*) para pacientes com DC e Truelove e Witts para aqueles com RCUI. Os pacientes preencheram ainda um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) concordando em participar da pesquisa. Nenhum dos participantes receberam medicações que poderiam modificar a motilidade gastrointestinal (ex: omeprazol, domperidona, bromoprida, metoclopramida)

ou ingeriram alimentos que naturalmente possuam grande quantidade de ^{13}C (ex: farinha de milho, abacaxi) na semana que antecedeu os testes.

3.4.2 Critérios de exclusão

Indivíduos com idade inferior a 18 anos e superior a 65 anos, portadores de diabetes mellitus, distúrbios da tireóide, insuficiência renal, doença pulmonar obstrutiva, alergia à proteína do ovo, úlcera péptica e neoplasia do trato digestório e pacientes que se negaram a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido não foram incluídos no estudo.

3.5 Seleção dos pacientes e coleta de dados

Os pacientes foram selecionados à medida que compareciam às consultas de rotina(semanalmente) previamente agendadas, no período de março de 2014 a março de 2017.

Após feito o recrutamento dos pacientes eles era orientados a comparecerem ao Centro de Biomedicina para que pudessem realizar os testes. Sendo que os que faziam uso de inibidor de bomba de próton, antidepressivos e alimentos com grande concentração de ^{13}C foram orientados a excluírem o uso antes do teste.

No dia da coleta, antes dos testes, foram feitas as medidas antropométricas, como mensuração de peso, altura, dobra cutânea tricipital(DCT) e circunferência do braço(CB), bem como avaliação do consumo alimentar pelo recordatório de 24 horas e o Questionário de Porto Alegre.

Depois de realizados todos estes procedimentos foram coletadas amostras de ar expirado para dar início o teste respiratório, nos tempos: basal, 15', 30', 45', 60', 75', 90', 105', 120', 150', 180', 210'e 240'. Ao mesmo tempo que foram feitas coletas de sangue para dosagem de grelina e leptina nos tempos 0, 10, 30, 60, 90, 120, 150, 180 e 210 minutos.

Após a coleta foram feitos mais dois recordatórios, sendo um na semana e um no final de semana para se obter a média do consumo alimentar através dos três

recordatórios. Não houveram intercorrências comprometedoras dos resultados da pesquisa.

3.6 Medidas antropométricas

Foram analisadas as seguintes variáveis antropométricas(realizadas em dois momentos início e final da pesquisa): índice de massa corporal (IMC) (kg/m²), dobra cutânea tricipital (mm) e circunferência do braço (cm).

O peso foi mensurado utilizando-se uma balança de marca *Balmak*. Os pacientes estavam em jejum, usando uma roupa leve e a bexiga estava vazia. O resultados de avaliação antropométrica foram avaliados segundo a seguinte tabela 1. (ANEXO A)

A DCT é medida na face posterior do braço, paralelamente ao eixo longitudinal, no ponto que compreende a metade da distância entre a borda súpero-lateral do acrômio e o olécrano sendo aferida, utilizando o compasso Cescorf científico. Posteriormente, foi medido o perímetro do braço (CB), medido no ponto médio entre o acrômio e o olécrano, através de uma fita métrica. Os resultados da PCT e CB foram comparados às tabelas de normalidade, considerando-se o percentil 50 como valor ideal, conforme proposto por Frisancho (1981) e classificado segundo Blackburn(1979). (ANEXO B e C)

3.7 Questionário de sintomas

Os pacientes e indivíduos saudáveis foram solicitados a responder um questionário previamente relatado e validado

o, o Questionário de Sintomas Dyspepticos de Porto Alegre (PADYQ) (SANDER *et al.*, 2004) que é um instrumento usado para análise quantitativa de sintomas dispépticos. Este questionário é um instrumento unidimensional que mostrou ter altos níveis de consistência interna, reprodutibilidade, capacidade de resposta, validade do rosto, discriminante e concorrente (coeficiente de reprodutibilidade: alfa Cronbach= 0,786). Este instrumento de 11 questões avalia a frequência (pontuação 0 a 4), duração (pontuação 0 a 3) e intensidade (0 a 5) de cinco sintomas dispépticos (dor abdominal, náuseas, vômito, distúrbio abdominal superior e saciedade precoce) presentes nos últimos

30 dias que antecederam o preenchimento do questionário. Os resultados finais variaram de zero (sem sintomas) a 44 (sintomas graves). Os pacientes com IBD foram divididos de acordo com a pontuação total em dois subgrupos: aqueles sem dispepsia (pontuação = 0) e aqueles com dispepsia (pontuação > 0) (ANEXO D).

Este questionário foi refeito nos mesmos pacientes no final da pesquisa para se fazer uma comparação se houve alguma alteração dos sintomas do início da pesquisa. Os pacientes com DII foram divididos de acordo com a pontuação total em dois subgrupos: aqueles sem sintomas gastrointestinais (pontuação = 0) e aqueles com sintomas gastrointestinais (pontuação > 0).

3.8. Teste respiratório

O teste de esvaziamento gástrico para sólidos foi realizado usando um teste de respiração de ácido octanóico ¹³C previamente validado (13C-OABT) (Delbende *et al.*, 2000; Ghos *et al.*, 1993; Jackson *et al.*, 2005). Antes do teste, os pacientes e os controles foram instruídos para evitar o uso de qualquer medicamento que afeta a motilidade digestiva (por exemplo, inibidores de bomba de prótons, como domperidona ou metoclopramida) ou consumindo uma dieta rica em ¹³C (por exemplo, farinha de milho e abacaxi) durante a semana anterior ao teste. Após um jejum noturno, cada paciente recebeu uma refeição de 250 Kcal consistindo de 60 g de pãezinhos brancos, 5 g de margarina e um ovo (cujas gema foi rotulada com 100 mg de ácido octanóico ¹³C e sal de sódio). A refeição foi ingerida em 10 minutos, seguida imediatamente pela ingestão de 150 mL de água. As amostras de respiração foram obtidas enquanto os pacientes exalavam em sacos de plástico aluminizados fechados antes do consumo de farinha (como a medição da linha de base) e subsequentemente em intervalos de 15 minutos por quatro horas. Durante o teste, os pacientes permaneceram sentados e relaxados. Tanto o equipamento (IRIS II -13C-Breath Test System) como o substrato (ácido decanóico ¹³C) utilizados foram fornecidos pela Wagner AnalysenTechnik GmbH, Bremen, Alemanha. A metade do tempo de esvaziamento gástrico ($t_{1/2}$, minutos) foi definida como o tempo em que a primeira metade da dose de substrato marcada com ¹³C da farinha de teste foi metabolizada.

Método analítico

A razão $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ das amostras foi analisada por espectrometria infravermelha isótopo-seletiva não-dispersiva (equipamento IRIS II) calibrado a cada leitura executada. Os valores foram expressados em delta (δ) valor por mil ($^0/_{00}$) e delta sobre linha de base ($\text{dlb} = \delta_s - \delta_0$). O valor delta foi definido como $\delta_s = (R_s/R_{\text{PDB}} - 1) \times 1000$ com R_s = razão $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ no CO_2 expirado e $R_{\text{PDB}} = 0,0112372$ = razão dos isótopos na referência (PDB= PeeDeeBelmnite, sul da Califórnia; δ_s = razão dos isótopos na amostra expirada; δ_0 = razão dos isótopos na linha de base).

Análise das curvas de excreção de $^{13}\text{CO}_2$

Para medir a proporção metabolizada de ^{13}C -octanoato de sódio, os resultados foram expressos primeiramente como uma percentagem da dose de ^{13}C recuperada (PDR) ao longo do tempo para cada intervalo de tempo, sendo o cálculo da PDR cumulativa (cPDR) obtida através da integração numérica dos valores de PDR. Assumiu-se a taxa de produção de CO_2 como 300mmol por unidade de superfície de área corporal por hora.

A superfície de área corporal foi calculada utilizando-se peso e altura através da fórmula de HAYCOCKET *et al* (1978). Os valores em porcentagem do $^{13}\text{CO}_2$ cumulativo foram adequados de acordo com a fórmula $\text{cPDR}(t) = m(1 - e^{-kt})^\beta$, onde y é cPDR no tempo t em horas e m , k e β são constantes de regressão estimadas, com m sendo a quantidade total de CO_2 quando o tempo é infinito. Tempo médio de esvaziamento gástrico (t_{50}) foi calculado tomando-se $\text{PDR}(t)$ igual a $m/2$ na equação do PDR, na qual é expressa como $t_{50} = (-1/k) \ln(1 - 2^{-1/\beta})$.

3.9 Estudo do consumo alimentar

Foi feita uma avaliação do consumo alimentar através de um recordatório alimentar: análise das 24hrs do dia anterior, e outros dois dias (sendo um na semana e outro no fim de semana). Foi utilizado o programa AVANUTRI, para análise do consumo médio de macronutrientes (carboidratos, proteínas e lipídeos). (APÊNDICE A)

Com relação a análise de macronutrientes foi utilizada como referência a recomendação segundo a FAO-OMS(ANEXO E).

Foi realizada uma reavaliação do estado nutricional(IMC, CB, PCT) e consumo alimentar(KCAL, CHO, PTN, LIP) nos mesmos pacientes no final da pesquisa para se fazer uma comparação se houve alguma alteração destes parâmetros do início da pesquisa.

3.10 Grelina e Leptina

Durante o teste de esvaziamento gástrico, foram colhidas amostras de soro para a medição das concentrações totais de grelina e de leptina utilizando kits de radioimunoensaio comercial (RIA) (EMD Millipore, Billerica, MA, EUA). O ensaio de grelina activa tinha uma sensibilidade de 7,8 pg / mL e o ensaio de leptina tinha uma sensibilidade de 0,437 ng / mL. O sangue foi recolhido a 0, 10, 30, 60, 90, 120, 150, 180 e 210 minutos. O jejum é o tempo inicial antes do início do teste de esvaziamento gástrico.

3.11 Análise estatística

As características clínicas dos pacientes foram comparadas pelo teste exato de Fisher (p.ex., estado de H. pylori, comportamento obstrutivo, uso de azatioprina e / ou 5-ASA), teste de Qui-quadrado de Pearson (p.ex., sexo, classificação e doença de atividade e Mesalazina) e teste t de Student (por exemplo, idade, IMC) conforme necessário. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliar se os valores numéricos contínuos eram normalmente distribuídos. As análises estatísticas dos dados clínicos, dos dados de esvaziamento gástrico e dos hormônios (grelina ativa e leptina) foram realizadas utilizando os testes não-paramétricos e paramétricos (teste U de Mann-Whitney). Os coeficientes de correlação de Spearman foram utilizados para avaliar a relação entre o t1 / 2 e o delta sobre o basal (DOB) e entre os níveis hormonais basais (ghrelin ativa e leptina) e PADYQ. Para todas as análises, P <0,05 foi considerado como estatisticamente significativo. A análise estatística foi realizada utilizando um programa de software comercial [GraphPad Prism versão 3.0; San Diego, CA, EUA e Pacote Estatístico para Ciências Sociais (SPSS) versão 22.0, IBM, Armonk, NY, EUA, e software R 3.3.1].

3.12 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal do Ceará/UFC de número 47794515.9.0000.5045. Os pacientes receberam explicações a respeito do estudo e, ao concordarem em participar, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, segundo Resolução nº. 466, de 12 de dezembro de 2012. No caso dos pacientes, que por algum motivo, encontraram-se impossibilitados de assinar o termo de consentimento, foi solicitado ao responsável que o fizesse. Os pacientes que se recusaram, não participaram do estudo. O investigador não teve acesso aos questionários preenchidos antes de realizar o teste de esvaziamento gástrico.

Os pacientes que apresentaram resposta positiva a qualquer das perguntas do questionário de sintomas dispépticos foram encaminhados para serem submetidos à endoscopia digestiva alta no Serviço de Endoscopia do HUWC.

4 RESULTADOS

4.1 Caracterização demográfica e clínica

A Tabela 1 demonstra que não houve diferenças estatística em relação ao sexo, nos pacientes com DII sem sintomas gastroduodenais (n = 13) e com pacientes com sintomas gastroduodenais (n = 14). Por outro lado, nenhum paciente sem sintomas gastroduodenais apresentou estado de doença ativo, em contraste com seis pacientes (42,9%) com sintomas gastroduodenais que estavam em estado de doença ativo em que a diferença foi significativa (p = 0,031). Além disso, esses grupos não apresentaram diferença estatística na frequência da doença de Crohn, medicamentos, comportamento obstrutivo ou presença de infecção por H. Pylori, tempo de diagnóstico.

Tabela 1- Características demográficas e clínicas de subgrupos de pacientes com DII avaliados segundo presença de sintomas. Fortaleza, 2018.

Características		Sintomas gastroduodenais			P
		Não	Sim	Total	
Sexo	Feminino	8 (61,54%)	8 (57,14%)	16 (59,26%)	0,82 ^a
Doença ativa	Ativo	0 (0%)	6 (66,67%)	6 (42,86%)	0,03 ^{*b}
Grupo	Doença de Chron	5 (38,46%)	9 (64,29%)	14 (51,85%)	0,17 ^a
	Retrocolite	8 (61,54%)	5 (35,71%)	13 (48,15%)	
	Ulcerativa				
Pacientes com obstrução		2 (15,38%)	2 (14,29%)	4 (14,81%)	0,93 ^b
Presença de Hpylori		5 (38,46%)	3 (21,43%)	8 (29,63%)	0,42 ^b
Aminosalicilatos		10 (76,92%)	7 (50%)	17 (62,96%)	0,15 ^a
Azatioprina		3 (23,08%)	6 (42,86%)	9 (33,33%)	0,42 ^b
Agentes Anti-TNFs (Infliximabe/adalimumabe)		2 (15,38%)	4 (28,57%)	6 (22,22%)	0,65 ^b
Tempo de Duração (anos)		11,38	10,85	11,11	
		(DP 8,29)	(DP6,64)	(DP7,33)	0,856 ^c

^aTest Qui- Quadrado de Person* ; ^b Exato de Fisher; ^c Teste T de Student. * P-valor < 0.05 é significante

Fonte: elaborado pelo autor

4.2 Indicadores antropométricos e nutricionais

Quanto aos parâmetros antropométricos e nutricionais entre os dois grupos de pacientes com ou sem sintomas gastroduodenais, observou-se apenas diferenças no

consumo médio de carboidratos e proteínas, sendo o consumo de carboidratos maior nos pacientes com sintomas do que nos pacientes sem sintomas ($p=0,015$) e consumo de proteína foi menor nos pacientes com sintomas do que nos pacientes sem sintomas gastroduodenais ($p=0,034$) (Tabela 2).

Tabela 2- Dados antropométricos e de consumo de nutrientes avaliados segundo a presença de sintomas gastroduodenais. Fortaleza, 2018.

	Sem sintomas Média (DP) N=13	Com sintomas Média (DP) N=14	p
Idade	48.8 ± 16	45.3 ± 12.9	0.27
Peso	64,81 ± 15,15	63,21 ± 10,28	0,375
Estatura	1,58 ± 0,09	1,6 ± 0,09	0,273
IMC	25,91 ± 5	24,88 ± 4,41	0,288
DCT	30,92 ± 4,47	29,11 ± 4,13	0,141
CB	26,46 ± 10,54	20,43 ± 10,4	0,074
KCal	1692,2 ± 481,11	1860 ± 696,47	0,238
CH	51,78 ± 4,09	57,34 ± 7,81	0,015*
PTN	27,09 ± 6,81	21,94 ± 7,19	0,034*
LIP	21,2 ± 6,1	20,72 ± 8,61	0,435

Test Mann-Whitney. * P-valor < 0.05 é significativo

Legenda: IMC- índice de massa corpórea; PCT- prega cutânea triциptal; CB- circunferência braquial; Kcal- Quilocalorias; CH- carboidrato; PTN-proteína; LIP-lipídeo

Fonte: elaborado pelo autor

A tabela 3 e as Figuras 1 e 2 mostram a correlação entre os sintomas gastroduodenais com os parâmetros antropométricos e nutricionais avaliados. Observou-se correlação negativa do PADYQ e do sintoma dor com o IMC, CB e DCT. Também observou-se correlação negativa do sintoma náusea com a CB e DCT e do sintoma distensão com o IMC e DCT e positiva do vômito com a CB(Tabela 3 e Figura 1).

Quanto aos parâmetros nutricionais (Tabela 3 e Figura 2), verificou-se correlação negativa do PADYQ com o consumo médio de lipídeos ($p=0,019$). O sintoma dor mostrou correlação negativa com o consumo médio de lipídeos($p<0,001$) e positiva com o consumo de carboidratos($p=0,019$). Assim como, foi constatada uma correlação negativa do sintoma náusea com o consumo médio de calorias($p=0,021$) e carboidratos($p=0,031$) e negativa com o consumo médio de lipídeos($p=0,014$). Além disso, foi encontrada uma correlação positiva do sintoma vômito com o consumo médio de lipídeos ($p= 0,009$) e de carboidrato ($p= 0,022$) (Tabela 3, Figura 2)

Tabela 3- Correlação dos sintomas gastroduodenais com dados antropométricos e nutricionais dos pacientes com Doença Inflamatória intestinal. Fortaleza, 2018.

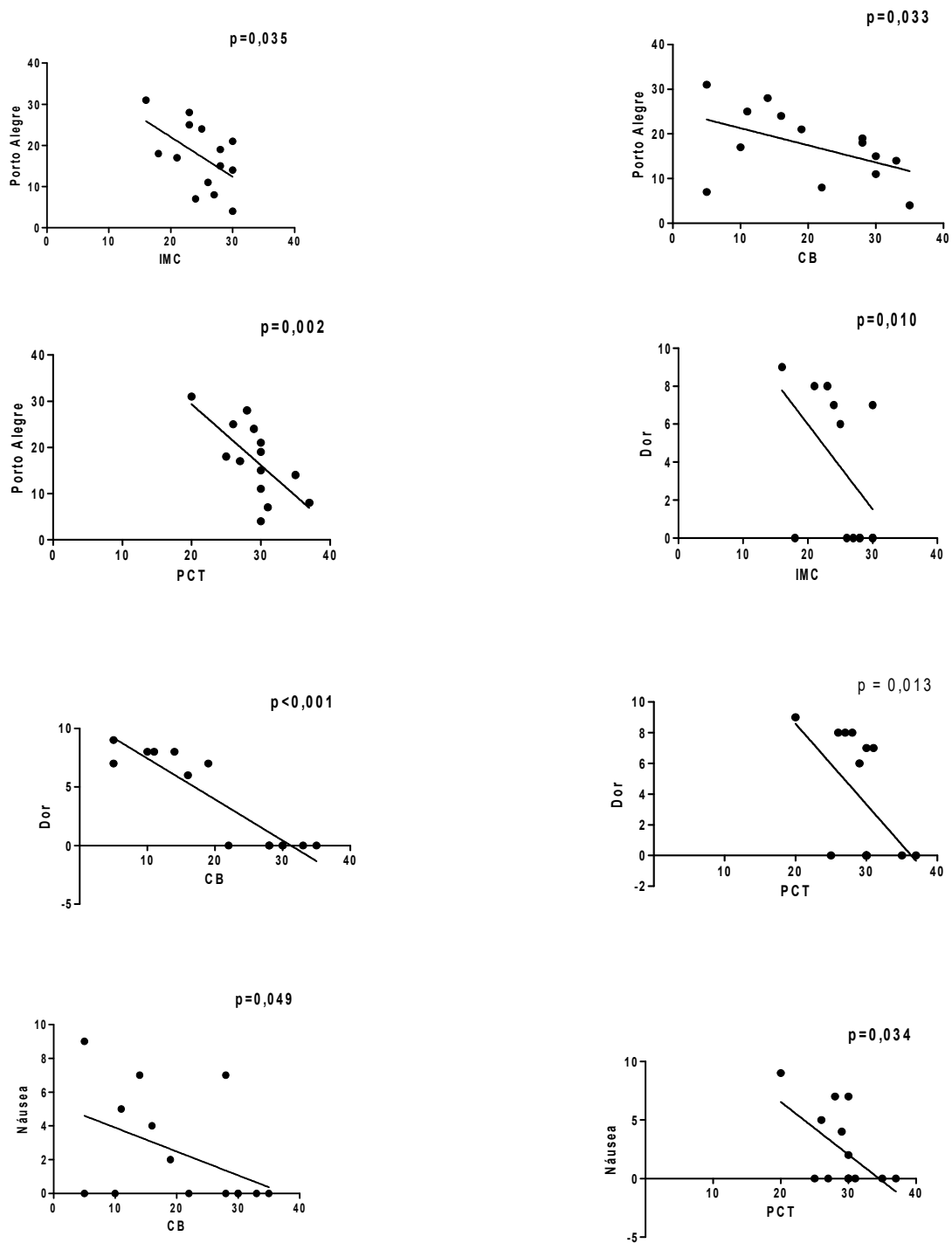
		Sintomas					
		PADYQ	Dor	Náusea	Vômito	Distensão	Saciedade
IMC	R	-0,499	-0,609	-0,273	0,033	-0,515	-0,002
	p-Valor	0,035*	0,010*	0,173	0,455	0,030*	0,497
CB	R	-0,503	-0,880	-0,461	0,512	-0,323	-0,090
	p-Valor	0,033*	0,000*	0,049*	0,031*	0,130	0,328
PCT	R	-0,726	-0,589	-0,501	0,008	-0,641	-0,270
	p-Valor	0,002*	0,013*	0,034*	0,489	0,007*	0,087
KCAL	R	-0,424	0,009	-0,548	0,209	-0,432	-0,010
	p-Valor	0,065	0,487	0,021*	0,237	0,062	0,481
CHO	R	0,437	0,557	0,509	-0,544	0,331	0,172
	p-Valor	0,059	0,019*	0,031*	0,022*	0,124	0,195
PTN	R	0,046	0,175	-0,027	-0,147	0,036	-0,183
	p-Valor	0,438	0,275	0,464	0,308	0,452	0,180
LIP	R	-0,556	-0,824	-0,585	0,621	-0,295	0,033
	p-Valor	0,019*	0,000*	0,014*	0,009*	0,153	0,435

Correlação de Spearman

Legenda: IMC- índice de massa corpórea; PCT- prega cutânea tricipital; CB- circunferência braquial; Kcal- Quilocalorias; CH- carboidrato; PTN-proteína; LIP-lipídeo

Fonte: elaborado pelo autor

Figura 1- Correlações entre sintomas gastroduodenais dos pacientes com DII e dados antropométricos avaliados. Fortaleza, 2018.



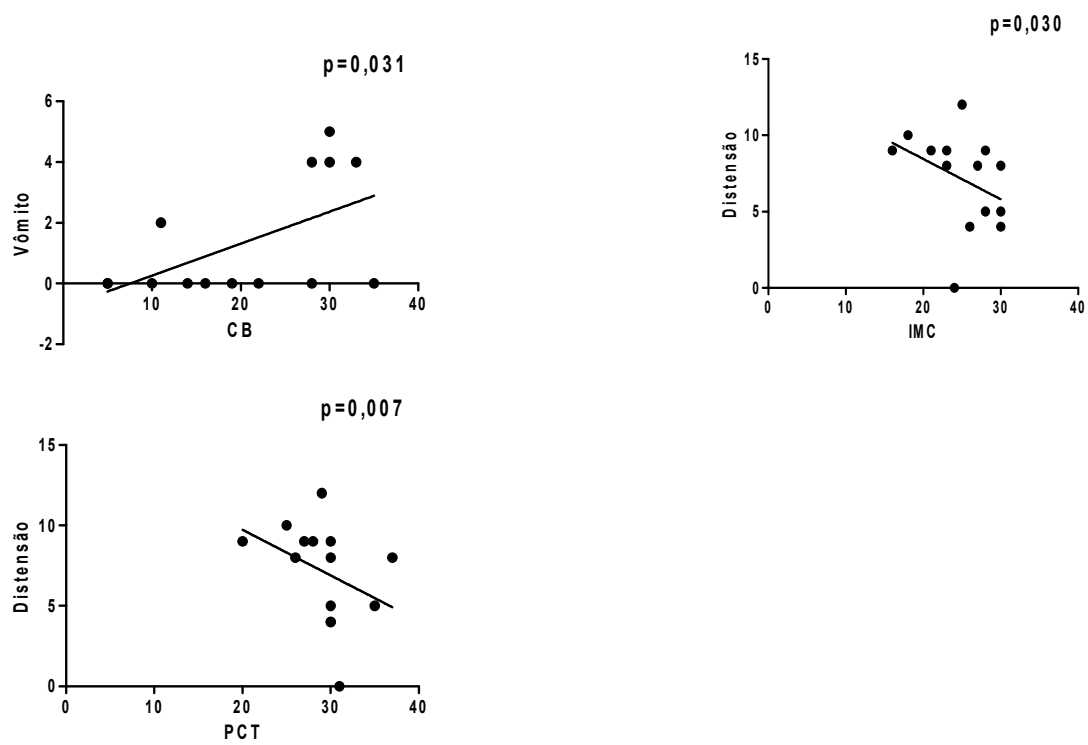
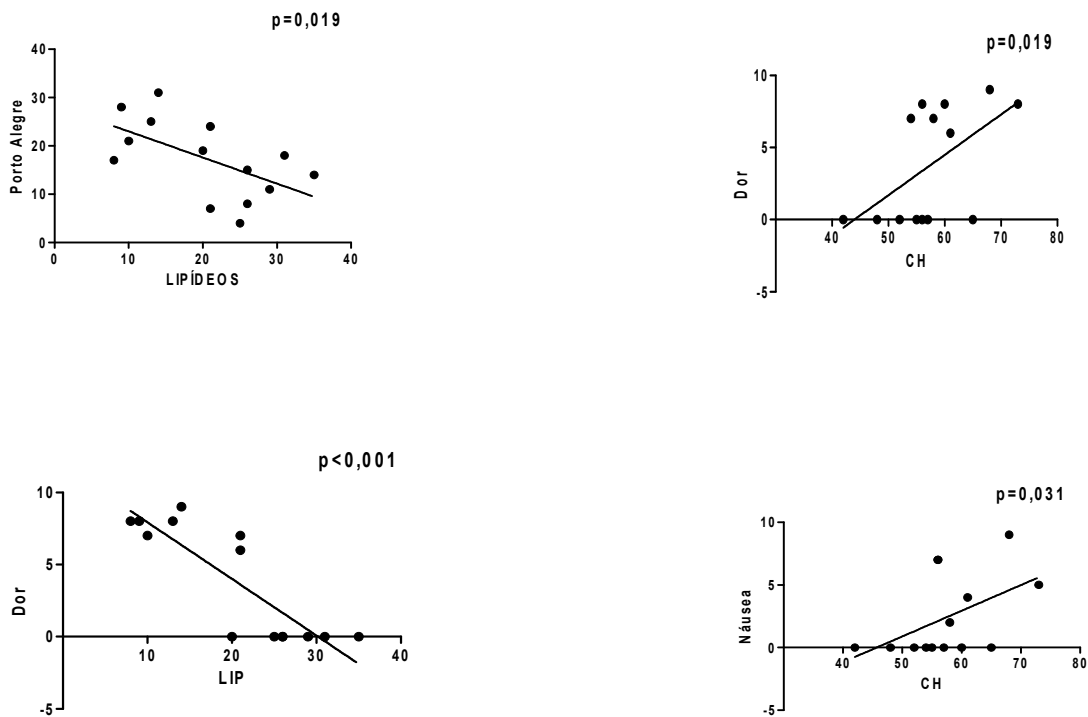
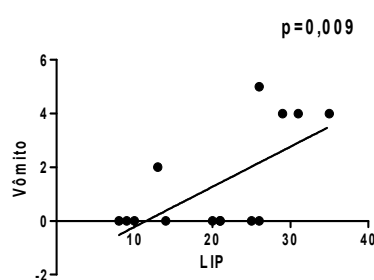
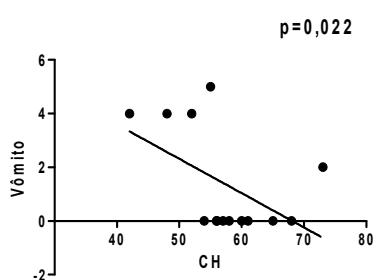
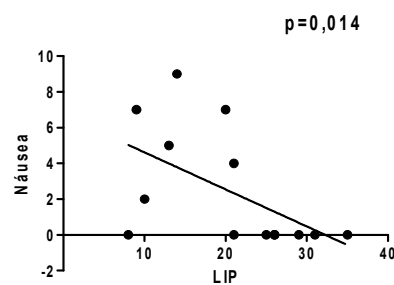
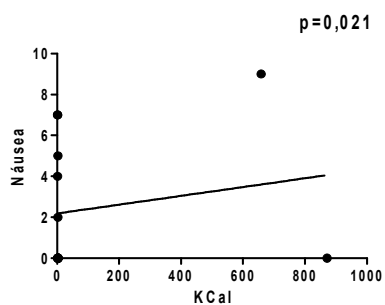


Figura 2- Correlações entre sintomas gastroduodenais e consumo de nutrientes dos pacientes com DII avaliados. Fortaleza, 2018.





Fonte: produzido pelo autor

Correlação de Spearman

Figura 1: Correlação dos sintomas gastroduodenais e dados antropométricos nos pacientes com sintomas

Figura 2: Correlação dos sintomas gastroduodenais e consumo alimentar nos pacientes com sintomas

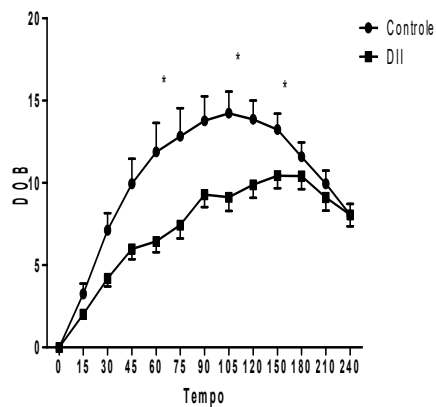
4.3 Esvaziamento gástrico

Na linha de base, as taxas de expiração pós-prandial precoces 13C(DOB) foram mais baixas em pacientes com DII ($7,10 \pm 2,74$ vs $9,8 \pm 4,55$ min, $p = 0,017$, Figura 3 A) do que em controles saudáveis e a média $t_{1/2}$ significativa foi significativamente prolongada na DII em comparação aos controles saudáveis ($234,9 \pm 73,56$ vs $174,1 \pm 32,28$ min, $p = 0,002$, Fig. 4A). Ao comparar os grupos de pacientes, foi observado um prolongamento significativo para as taxas de exalação 13C pós-prandial em pacientes com sintomas do que em pacientes sem sintomas gastroduodenais ($7,8 \pm 2,4$ vs. $6,3 \pm 2,9$ min; $p = 0,076$, Fig. 3B). Conseqüentemente, a média $t_{1/2}$ foi significativamente prolongada nos doentes com sintomas do que naqueles sem sintomas gastroduodenais ($265,9 \pm 81,44$ vs $220,2 \pm 58,03$ min; $p = 0,05$, Fig. 4). Os pontos de tempo em que houve uma diferença significativa entre os grupos controle e com doença inflamatória intestinal

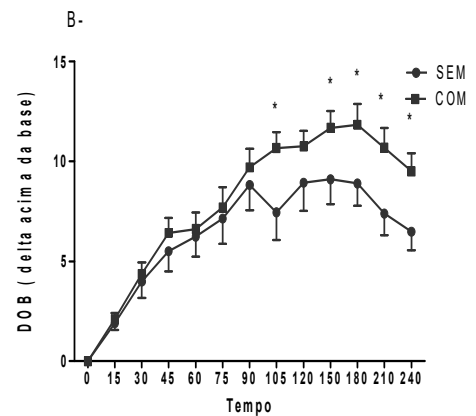
foram aos 60, 105 e 150 minutos. Os pontos de tempo que mostraram diferença estatística entre os grupos com e sem sintomas foram 105, 150, 180, 210 e 240 minutos.

Figura 3- Taxas de expiração de ^{13}C em DOB durante ^{13}C -OABT em controles saudáveis e pacientes com doença inflamatória intestinal (A) e de pacientes portadores de DII com e sem sintomas gastroduodenais(B). Fortaleza, 2018.

A-



B.-

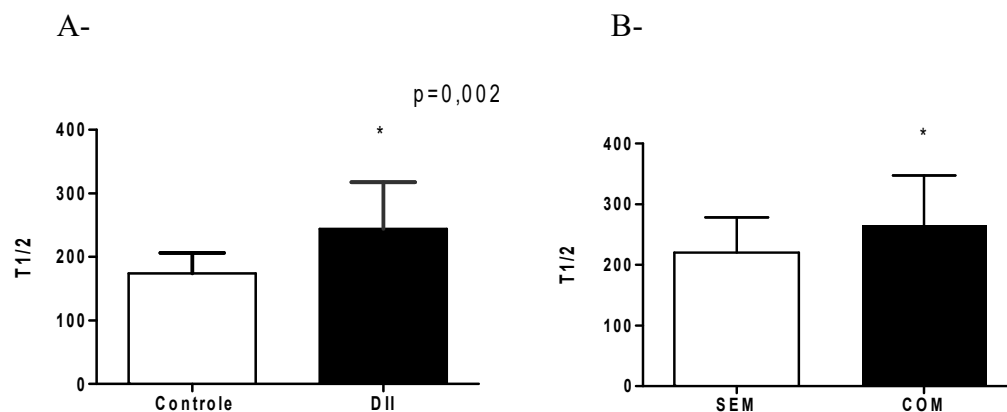


Legenda 3A: Taxas de expiração de ^{13}C em DOB (delta sobre linha de base) durante ^{13}C -OABT em controles saudáveis (CS, n = 26) e pacientes com doença inflamatória intestinal (DII)(n=27).

Legenda 3B: Taxas de expiração de ^{13}C em DOB (delta sobre linha de base) durante ^{13}C -OABT em pacientes sem (n = 14) e com sintomas gastroduodenais (n = 13). Utiliza-se o teste U de Mann-Whitney.

Fonte: elaborado pelo autor

Figura 4- Tempo de esvaziamento gástrico ($t_{1/2}$, minutos) em controles saudáveis (CS, n = 26) e pacientes com DII e entre pacientes com e sem sintomas gastroduodenais com DII. Fortaleza, 2018.



Legenda 4A: Tempo de esvaziamento gástrico ($t_{1/2}$, minutos) em controles saudáveis (CS, n = 26) e pacientes com DII.

Legenda 4B: A média de $t_{1/2}$ mostra um prolongamento significativo em pacientes com sintomas gastroduodenais no início do estudo, em comparação com aqueles sem sintomas. Utiliza-se o teste U de Mann-Whitney.

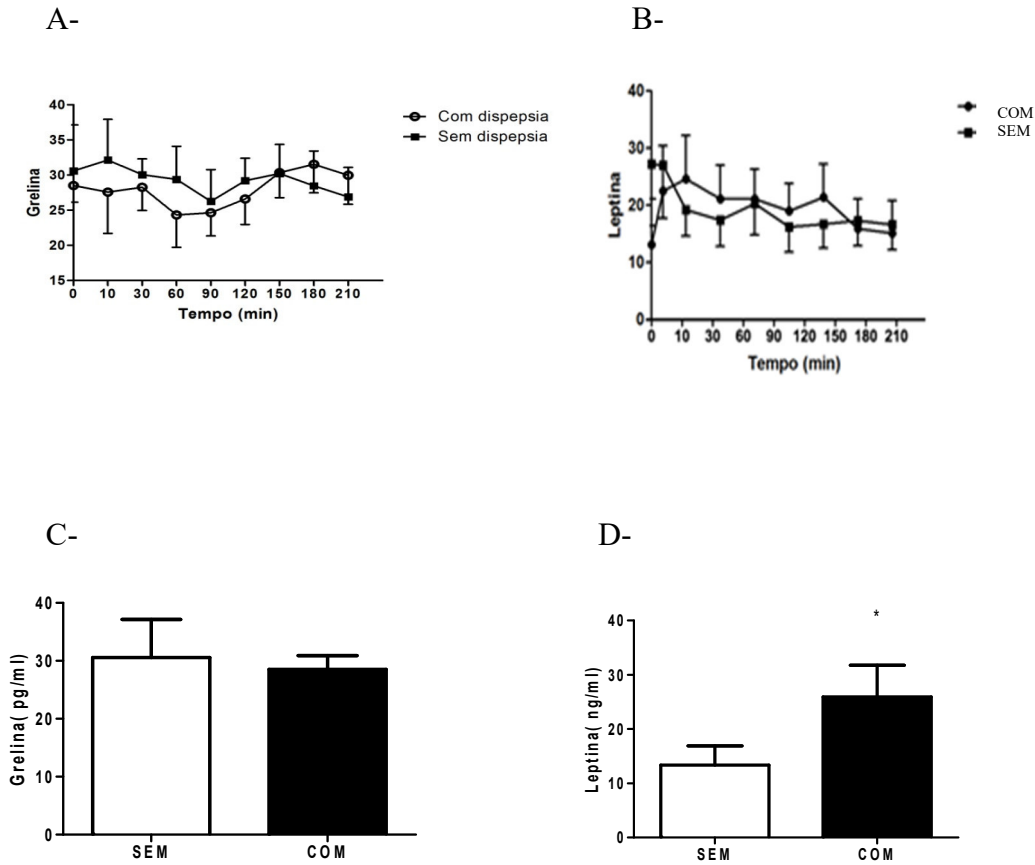
Fonte: elaborado pelo autor

4.4 Liberação hormonal

Os pacientes com e sem sintomas gastroduodenais não demonstraram uma diferença significativa nos níveis plasmáticos de grelina ativa durante o jejum e nem no aumento de uma liberação pós-prandial (Figura 5AC)

Os pacientes com e sem sintomas gastroduodenais apresentaram diferenças significativas nos níveis plasmáticos de leptina durante o jejum, porém houve aumento significativo na liberação pós-prandial de leptina somente no grupo de pacientes com sintomas gastroduodenais(Figura 5BD)

Figura 5 - Grelina ativa no sangue e leptina (mg / dL) durante o 13C-OABT em pacientes com e sem sintomas gastroduodenais. Grelina ativa e leptina em pacientes com DII (com e sem sintomas gastroduodenais) no início do estudo.



Test Man-Whitney

Legenda 5A: Grelina ativa no sangue (mg / dL) durante o 13C-OABT em pacientes com e sem sintomas gastroduodenais. As concentrações de grelina ativa no sangue pós-prandial são maiores nos pacientes sem sintomas do que nos pacientes com sintomas gastroduodenais.

Legenda 5B: Leptina sanguínea (mg / dL) durante o 13C-OABT em pacientes com e sem sintomas gastroduodenais. As concentrações de leptina no sangue pós-prandial são mais elevadas em pacientes com sintomas do que naqueles sem sintomas gastroduodenais no início do estudo.

Legenda 5C-D: Grelina ativa e leptina em pacientes com IBD (com e sem sintomas gastroduodenais) no início do estudo. A concentração basal de leptina mostra uma correlação com sintomas gastroduodenais em pacientes com DII. Utiliza-se o teste U de Mann-Whitney.

Fonte: elaborado pelo autor

4.5 Correlação do esvaziamento gástrico e sintomas gastroduodenais

Conforme mostrado na Tabela 4, observou-se uma correlação positiva entre DOB e saciedade e entre $t_{1/2}$ e vômitos médios em pacientes com DII com sintomas gastroduodenais. Por outro lado, essa correlação não foi observada para outros sintomas gastroduodenais, como dor, náusea e distensão abdominal.

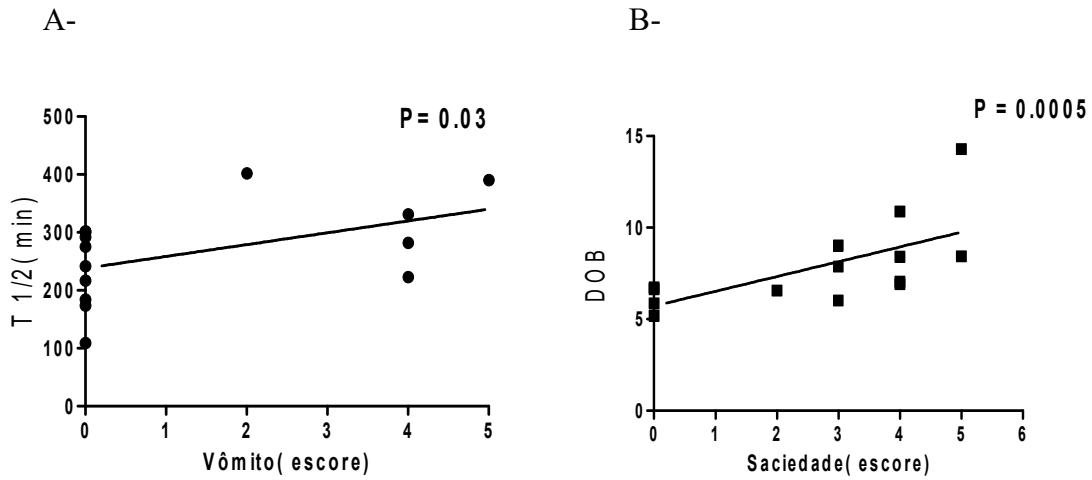
Tabela 4: Correlação entre esvaziamento gástrico e sintomas gastroduodenais em pacientes com doença inflamatória intestinal com sintomas gastroduodenais

		DOB (média)	$t_{1/2}$
Porto Alegre Total escore	R	0.39	-0.1
	p-Valor	0.08	0.36
Dor	R	-0.08	-0.08
	p-Valor	0.4	0.38
Náusea	R	0.28	-0.21
	p-Valor	0.16	0.23
Vômito	R	0.16	0.51
	p-Valor	0.29	0.03*
Distensão abdominal	R	0.3	-0.21
	p-Valor	0.15	0.24
Saciedade	R	0.78	0.04
	p-Valor	0.0005*	0.44

Correlação de Spearman * P-valor <0,05 é significativo. A razão $^{13}C / ^{12}C$ foi medida por espectrometria de infravermelho não dispersivo selectiva de isótopo e dada em delta em relação à linha de base (DOB,%).
Fonte: elaborado pelo autor

A Figura 6A demonstra uma correlação positiva entre DOB e sintomas gastroduodenais (saciedade). A Figura 6B mostra uma correlação positiva entre a média de $t_{1/2}$ e os sintomas gastroduodenais (vômitos)

Figura 6- Correlação entre t 1/2 e DOB e sintomas gastroduodenais



Legenda 6A: Correlação entre $t_{1/2}$ e sintomas gastroduodenais. Correlação positiva entre DOB e sintomas gastroduodenais (vômito) em pacientes com DII com sintomas gastroduodenais.

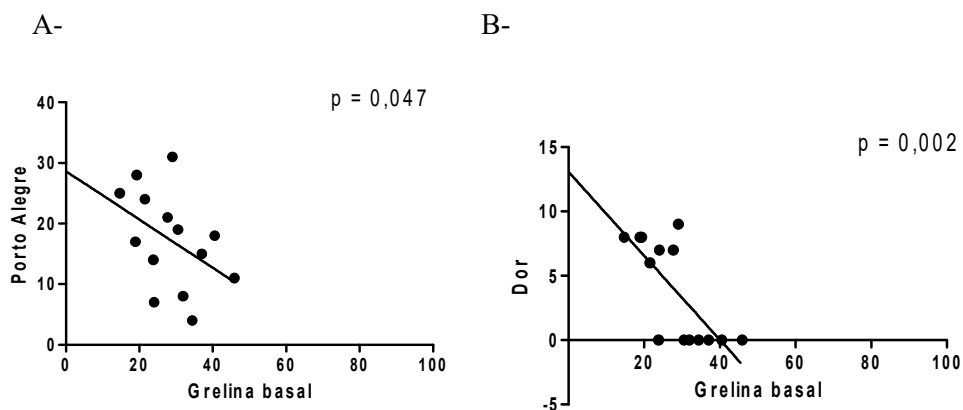
Legenda 6B: Correlação entre DOB e sintomas gastroduodenais. Correlação positiva entre $t_{1/2}$ e sintomas gastroduodenais (saciedade) em pacientes com DII com sintomas gastroduodenais.

Fonte: elaborado pelo autor

4.6 Correlação dos níveis hormonais e sintomas gastroduodenais

Conforme mostrado na Tabela 5 e Figura 7, observou-se uma correlação negativa dos níveis de grelina ativa em jejum com o sintoma dor e PADIYQ. Tal correlação não foi observada entre leptina de jejum e sintomas gastroduodenais.

Figura 7- Correlação entre grelina ativa basal e sintomas gastroduodenais



Legenda 7A: Correlação entre a grelina ativa basal e os sintomas gastroduodenais. A correlação negativa é mostrada entre a grelina ativa basal e a pontuação de Porto Alegre.

Legenda 7B: A correlação negativa é mostrada entre a grelina ativa basal e os sintomas gastroduodenais (dor).

Fonte: elaborado pelo auto

Tabela 5: Correlação entre os hormônios grelina e leptina e os sintomas gastroduodenais em pacientes com doença inflamatória intestinal com sintomas gastroduodenais

		Grelina basal	Leptina basal
Escores de Porto Alegre Total	R	-0.46	-0.14
	p-Valor	0.047*	0.313
Dor	R	-0.72	-0.05
	p-Valor	0.002*	0.43
Náusea	R	-0.41	-0.20
	p-Valor	0.76	0.24
Vômito	R	0.38	0.28
	p-Valor	0.088	0.16
Distensão Abdominal	R	-0.271	-0.10
	p-Valor	0.175	0.36
Saciedade	R	0.15	0.18
	p-Valor	0.3	0.268

Correlação de Spearman * P-valor <0,05 é significativo.

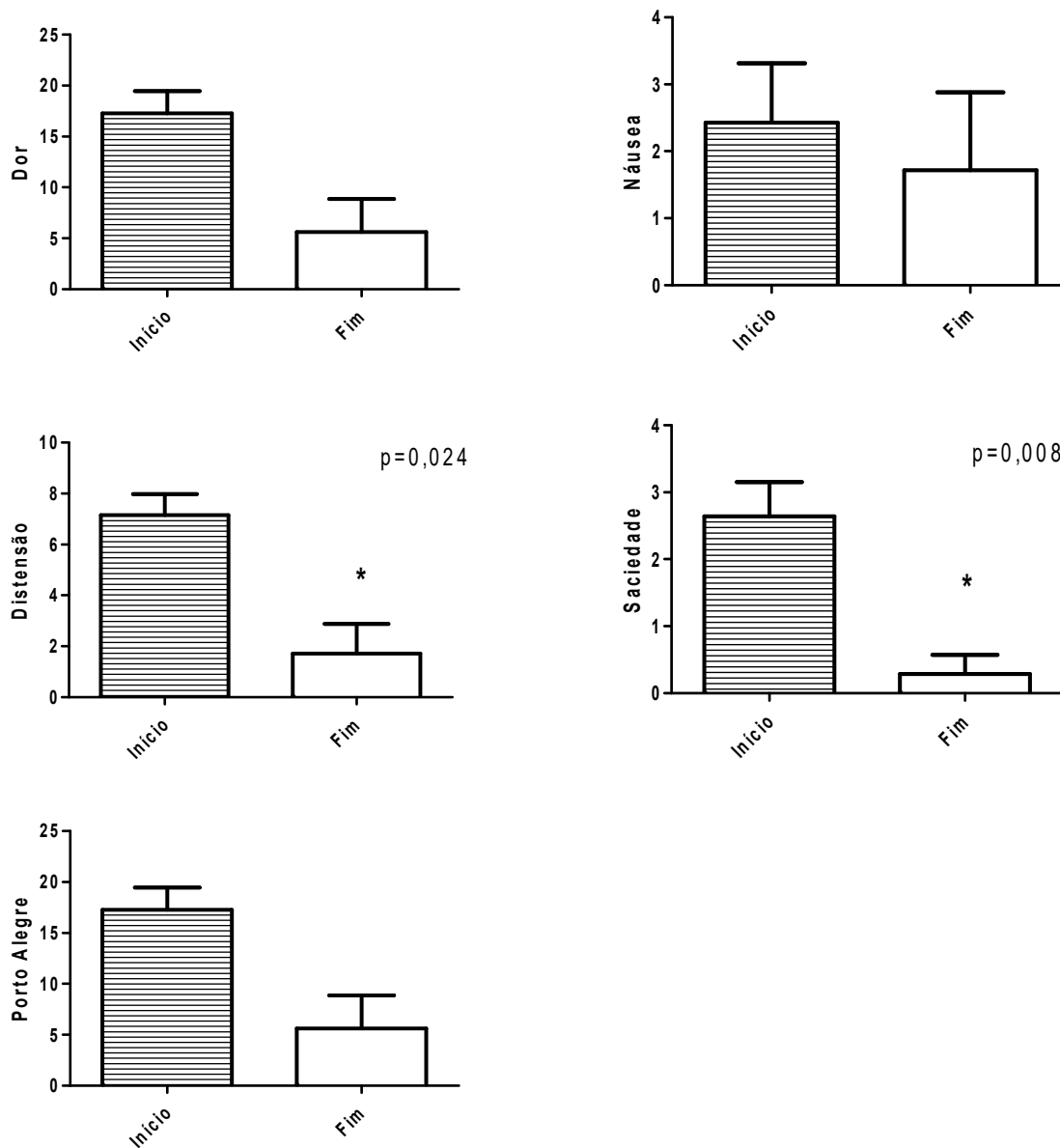
Fonte: elaborado pelo autor

4.7 Comparação das avaliações antropométricas, nutricionais e de sintomas gastroduodenais iniciais e finais.

Ao se comparar os pacientes no início do estudo e após 2 anos (fim da pesquisa), verificou-se que eles apresentavam mais sintomas gastroduodenais no início do estudo, com diferença estatística nos sintomas distensão ($p= 0,024$), vômito ($p= 0,044$) e saciedade ($p= 0,008$). Não se encontrou nenhuma diferença estatística com relação as medicações, porém observou-se uma diferença estatística em alguns dados antropométricos e nutricionais (Figura 9). Com relação aos dados antropométricos, constatou-se uma diminuição da DCT ($p= 0,003$) e um aumento da CB ($p= 0,006$). Já em

relação aos dados de consumo de nutrientes, verificou-se uma diminuição do consumo de carboidratos ($p= 0,038$) e um aumento do consumo de proteínas ($p= 0,021$).

Figura 8 - Comparação dos sintomas gastroduodenais iniciais e finais



Test de Mann-Whitney

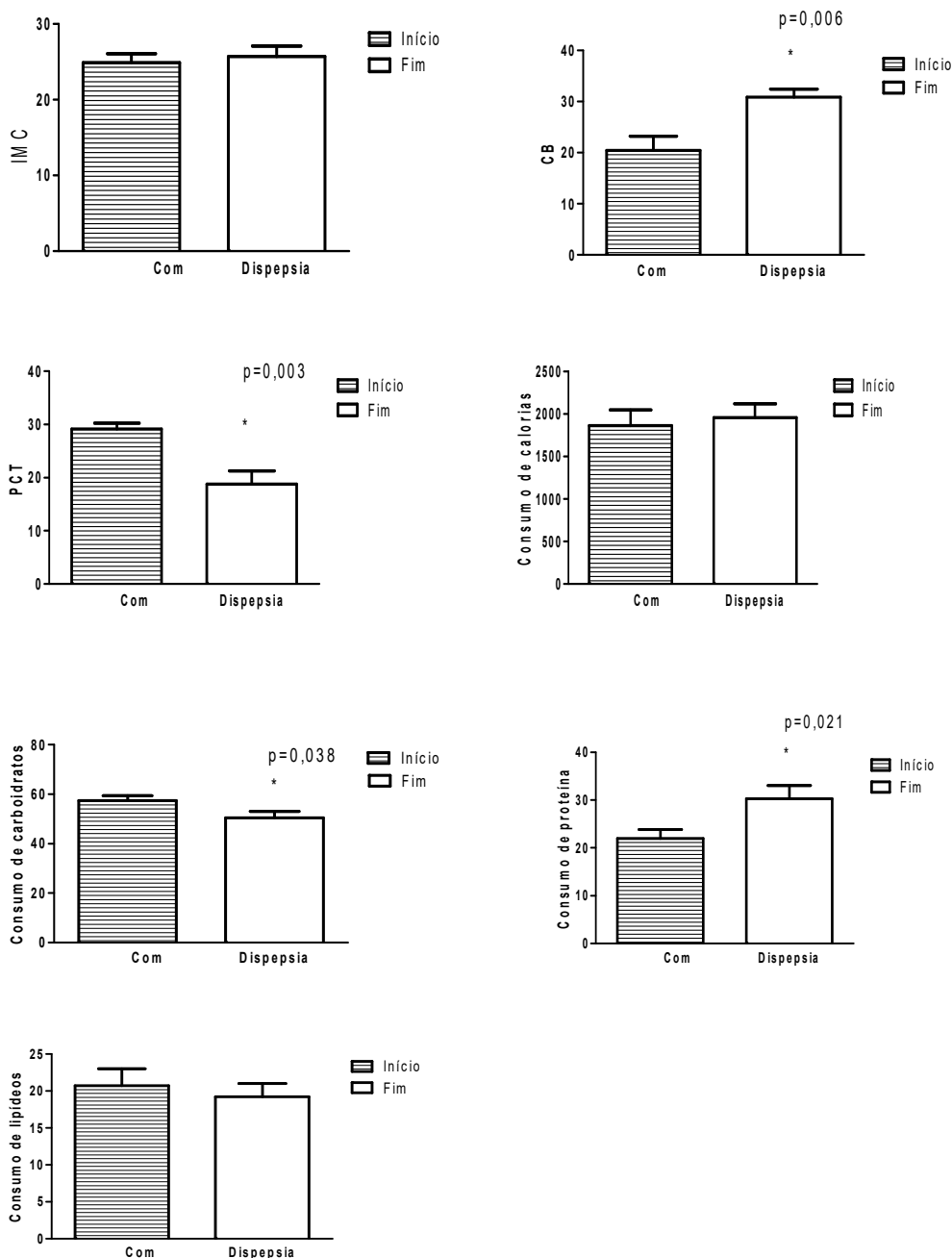
Legenda 8: Comparação dos sintomas gastroduodenais referidos pelos pacientes nos momentos iniciais e finais dessas avaliações(, esvaziamento gástrico e dosagens hormonais). Uma diferença estatística nos sintomas distensão($p=0,024$), vômito($p=0,044$) e saciedade($p=0,008$) foi encontrada.

Fonte: produzida pelo próprio autor

Não foi possível avaliar a atividade da doença nos pacientes sem sintomas gastroduodenais pelo teste de McNemar, em virtude de que nenhum destes pacientes

apresentavam atividade da doença. No entanto, foi encontrado uma diferença estatística da atividade da doença nos pacientes com sintomas gastroduodenais($p=0,031$), em que dos oito com atividade da doença no início do estudo, apenas dois permaneceram e todos aqueles que não tinham atividade não tiveram alteração neste aspecto.

Figura 9- Comparação dos dados antropométricos e nutricionais no iniciais e finais



Test de Mann-Whitney. Legenda 9. Comparação dos dados antropométricos e nutricionais iniciais e finais. Uma diminuição da PCT e um aumento da CB foi encontrada, bem como uma diminuição do consumo de carboidratos e um aumento do consumo de proteínas. Fonte: produzida pelo próprio autor.

5 DISCUSSÃO

Os sintomas gastroduodenais são queixas comuns nos pacientes com doença inflamatória intestinal. No presente estudo correlacionou-se os sintomas gastroduodenais com as alterações no estado nutricional, com a taxa de esvaziamento gástrico, com os níveis de grelina e leptina em pacientes com doença inflamatória intestinal.

Os pacientes encontraram-se com IMC dentro dos parâmetros normais, com dobra cutânea indicando obesidade e circunferência do braço classificando-os como desnutridos. A variedade dos estudos anteriormente relatados (Goh e O'Morain, 2003; SALES *et al*, 2013) e conclusões sobre o estado nutricional em pacientes com doença inflamatória intestinal, presumivelmente, é uma consequência do número de pacientes nos estudos e heterogeneidade de populações de estudo sobre a forma da doença, a fase, duração, localização, extensão, atividade inflamatória e duração de recaída. Além disso, os métodos de avaliação do estado nutricional são diferentes na precisão, complexidade, disponibilidade e custo (BIN *et al*, 2007). Foi encontrado maior consumo de carboidratos e menor consumo de proteínas nos pacientes com dispepsia em relação aos pacientes sem dispepsia que possa ser devido ao acesso e melhor digestibilidade. Estudos de Santos *et al*, 2015, que coletou 106 pacientes com doença renal em estágio terminal submetidos a hemodiálise e detectou que a ingestão de proteína (g / kg / dia) e a ingestão de calorias (kcal / kg / dia) foram menores entre os dispépticos em comparação com os não dispépticos. Além disso, mais dispépticos do que os não dispépticos apresentaram desperdício de proteína e energia com base na ingestão de proteína e calorias.

Encontrou-se correlação negativa dos sintomas gastroduodenais com IMC, CB e PCT nos pacientes com DC e RCUI com sintomas, revelando que os sintomas gastroduodenais influenciam na piora do estado nutricional de pacientes portadores de doença inflamatória intestinal. O que reafirma os dados do estudo de Sales (2013) que revelou uma correlação linear negativa significativa do índice de atividade da doença com os parâmetros de IMC e CB em pacientes com DC. Estes dados confirmam a hipótese de Faria *et al*, 2015, que comparou pacientes com DM1 e controles e constatou que aqueles com queixas de dispepsia apresentaram valores mais baixos para IMC ($24,3 \pm 4,1$ vs. $27,2 \pm 2,6$ kg / m²; p = 0,02), porcentagem de gordura corporal ($26,6 \pm 6,2$ vs. $30,8 \pm 7,7\%$; p

= 0,04). Assim, os sintomas da dispepsia em pacientes com DM1 parecem influenciar negativamente o estado nutricional desses pacientes.

Durante o curso da doença, outro importante indicador que pode justificar essa influência antropométrica é o desequilíbrio entre o consumo e o gasto de energia. No presente estudo foi encontrada correlação positiva do sintoma dor com o consumo de carboidratos e correlação negativa com o consumo de lipídeos, bem como um maior consumo de carboidratos em pacientes com sintomas do que aqueles sem sintomas gastroduodenais. Estudo de Sales (2013) em que foram avaliados 20 pacientes com DC, observou-se uma correlação negativa do CDAI com o consumo de calorias. Ademais, demonstrou-se uma correlação significativa da atividade da doença com a ingestão de carboidratos. Isto nos leva a associar a atividade da doença e os sintomas gastroduodenais, especificamente dor, com o consumo de carboidratos. Segundo Filipović *et al* (2011), que investigaram 180 pacientes com dispepsia funcional estes pacientes ignoraram as refeições com mais frequência e evitavam a ingestão de certos alimentos (principalmente os ricos em gordura) que, juntamente com hábitos alimentares, provocavam ou enfatizavam os sintomas irritantes. Carvalho *et al*, 2010, que estudaram 41 pacientes com dispepsia e 30 voluntários, concluíram que a intolerância alimentar não tem influência notável no padrão alimentar e no estado nutricional da maioria dos pacientes. Estudos adicionais são necessários para esclarecer o papel da gordura na geração de sintomas dispépticos. Este aumento do consumo de carboidratos possa não ter influência no estado nutricional devido o aumento do gasto energético desses pacientes e seu alto consumo deva as condições sócio-econômicas da população em estudo.

Os pacientes com Doenças inflamatórias intestinais continuam a sofrer de sintomas gastrointestinais, mesmo quando não há evidência de atividade inflamatória (Farrokhyar *et al*, 2006). Um atraso no esvaziamento gástrico na DC inativa parece estar associado à presença de sintomas dispépticos, embora os mecanismos envolvidos na associação entre a dismotilidade gástrica e a presença de sintomas dispépticos no DII não foram totalmente investigados (Nóbrega *et al*, 2012). No presente estudo, demonstrou-se em pacientes com DII que saciedade e vômitos foram associados com atraso no esvaziamento gástrico. Por outro lado, a dor epigástrica teve uma correlação negativa com os níveis séricos de ghrelina ativa.

Os pacientes com DII tiveram esvaziamento gástrico significativamente prolongado em comparação com controles saudáveis. Além disso, em pacientes com DII com sintomas gastroduodenais, o atraso no esvaziamento gástrico foi mais pronunciado. Estes resultados estão de acordo com Annese *et al.* (1995), que demonstraram que o esvaziamento gástrico, medido por um estudo cintilográfico, diminuiu em pacientes com DC. Além disso, Keller *et al.* (2009) verificaram que os pacientes com DC tinham atraso no esvaziamento gástrico, medido por um teste de respiração de ácido 13C-octanóico padronizado. Mais recentemente Keller *et al.* (2009) propuseram que o esvaziamento gástrico tardio na DII estava associado à atividade da doença e à liberação alterada dos hormônios GI, como GLP-1. Em nossos resultados, observamos o mesmo efeito de inflamação ativa. Nenhum paciente com DII sem sintomas gastroduodenais estava em estado de doença ativo, em contraste com seis pacientes com sintomas gastroduodenais que estavam em estado de doença ativo. Essa diferença foi estatisticamente significativa. No presente e no nosso melhor conhecimento, não existem estudos disponíveis sobre a associação entre o esvaziamento gástrico e os subtipos de sintomas gastroduodenais em pacientes com DII.

No presente estudo, as correlações entre o esvaziamento gástrico e os sintomas de vômitos e saciedade precoce foram observadas em pacientes com sintomas gastroduodenais de DII. Nóbrega *et al.*, (2012), observaram que o sintoma de vômito estava significativamente associado ao esvaziamento tardio em pacientes com DC em inatividade. Associações semelhantes entre vômitos, saciedade precoce e o esvaziamento gástrico tardio também foram observadas em outros distúrbios da motilidade gástrica, como a gastroparesia. Di Baise *et al.* (2016) demonstraram que a gravidade da plenitude pós-prandial / saciedade precoce e náusea / vômito, mas não a distensão abdominal, na gastroparesia, foram correlacionadas com a intensidade do retardo do esvaziamento gástrico medido pela cintilografia. Além disso, um estudo prospectivo de Ron *et al.*, 2011, com 111 pacientes consecutivos de gastroparesia mostraram que apenas a saciedade precoce estava associada ao esvaziamento gástrico tardio medido pelo teste de respiração. Para sugerir que o DII pode estar associado à gastroparesia, é importante descartar a presença de obstrução GI. No presente estudo, a presença de comportamento obstrutivo não foi diferente em pacientes com DII com ou sem sintomas gastroduodenais, e a endoscopia superior apresentou achados endoscópicos normais ou menores, como

gastrite enantemática nos pacientes com sintomas gastroduodenais e DII. Além disso, não foram detectadas diferenças significativas na infecção por *H. pylori* em pacientes com DII com ou sem sintomas gastroduodenais.

Observou-se uma leptina basal mais elevada em pacientes com DII com sintomas gastroduodenais, quando comparada com pacientes com DII sem sintomas. Estes resultados podem ser pelo menos parcialmente explicados pelo efeito da doença ativa na concentração de leptina. Pacientes com DII com sintomas gastroduodenais têm mais doença de atividade do que pacientes com DII sem sintomas. O aumento da leptina foi correlacionado com as concentrações séricas de IL-1b, citocinas, IL-6 e TNF- α , e que a leptina pode servir como marcador de inflamação ativa na DII (Biesieda *et al.*, 2012). Esses níveis elevados de leptina podem ser devido à hipertrofia da gordura mesentérica, que é um reflexo da atividade da doença, pois esta gordura cobre toda a área intestinal afetada (Rodrigues *et al.*, 2012). A relação entre o aumento do nível sérico de leptina e a presença de sintomas dispépticos foi avaliada por Lankarani *et al.* (2004), em pacientes com dispepsia funcional, que observaram, em comparação com o grupo controle, que o nível sérico de leptina foi significativamente maior em pacientes com plenitude pós-prandial / saciedade precoce. Além disso, o nível de leptina também esteve correlação com a presença de gastrite e infecção por *Helicobacter pylori*. Este estudo não conseguiu confirmar essas associações. Uma possível explicação para esse fato é que na DII existem mais variáveis que podem alterar a secreção de leptina, como a atividade da doença, ou é que o número de pacientes com DII e sintomas gastroduodenais foi pequeno para observar essa associação entre sintomas de leptina e dismotilidade gástrica.

Apesar de não se ter observado diferenças na grelina ativa basal em pacientes com DII com sintomas em comparação com pacientes com DII sem sintomas gastroduodenais, o presente estudo demonstrou uma correlação negativa da grelina basal com a dor epigástrica. Esta associação provavelmente não poderia estar relacionada com a atividade da doença, uma vez que foi demonstrado por Ates Y *et al.* (2008), que os pacientes com DII ativa apresentaram altos níveis séricos de grelina do que na doença de remissão, e esses altos níveis de grelina circulante correlacionam-se com a gravidade e atividade do DII. Corroborando com o estudo presente, Kim *et al.* (2012), demonstraram que os pacientes com dispepsia funcional com níveis plasmáticos mais elevados de grelina em jejum sofreram menos dor epigástrica. Esses autores sugeriram que a diminuição da dor

epigástrica pode ser devida ao efeito gastroprotetor induzido por grelina. Também há evidências que sugerem que a hipersensibilidade visceral aos estímulos dolorosos e o processamento central anormal da dor também estão associados à patogênese do epigástrico (Vandenberghe *J et al.*, 2005; Vandenberghe *J et al.*, 2007) Em seguida, pode-se inferir que a grelina poderia modular esses mecanismos fisiopatológicos e diminuir a percepção da dor epigástrica nos pacientes com DII. A literatura apoia esta hipótese. Huang *W et al.*, (2013), demonstraram que, pelo menos em voluntários saudáveis, a baixa dose de amitriptilina torna o estômago menos sensível e aumenta os níveis plasmáticos de grelina. No entanto, são necessários mais estudos para confirmar esta hipótese.

Para comprovar que a correlação da atividade da doença e o sintoma dispéptico influencia o consumo alimentar e conseqüentemente o estado nutricional, foi feita uma análise do início e no fim do estudo verificando diminuição dos sintomas gastroduodenais e atividade da doença, com aumento de CB, diminuição de PCT, bem como diminuição do consumo de carboidratos e aumento do consumo de proteínas. Desta forma, pode-se concluir que a diminuição dos sintomas gastroduodenais melhora o estado nutricional e o consumo de carboidratos possa ter influência negativa na exacerbação desses sintomas.

O pequeno número de indivíduos envolvidos neste estudo poderia ser uma limitação, no entanto, os resultados foram capazes de demonstrar que diferentes mecanismos fisiopatológicos contribuem para diferentes sintomas gastroduodenais na DII. A definição da presença ou não de sintomas gastroduodenais usando o questionário de Porto Alegre pode ser considerada inadequada, uma vez que este questionário foi desenvolvido e validado para avaliar a dispepsia funcional. No entanto, o questionário de Porto Alegre usou a terminologia de Roma I para sintomas(Sander *et al.*, 2004), e em critérios de Roma IV, náuseas, vômitos e distensão abdominal não são definidos como sintomas de dispepsia funcional (Stanghellini *et al.*, 2016) . A ausência de uma determinação do hormônio GI no grupo de controle saudável poderia ser considerado uma limitação. No entanto, nosso objetivo era correlacionar os sintomas gastroduodenais e os níveis séricos de grelina e leptina ativa em pacientes com DII, e controles saudáveis não apresentavam sintomas gastroduodenais.

Os resultados indicam que em pacientes com DII, saciedade e vômitos foram associados com atraso no esvaziamento gástrico. Por outro lado, os pacientes com DII com níveis plasmáticos menores valores de grelina de jejum sofreram mais dor

epigástrica, o que acarreta menos sensação de fome, aumentando o consumo de carboidratos apesar de um menor consumo de lipídeos. Acredita-se que devido ao elevado metabolismo, esse consumo de carboidrato compense e influencie o estado nutricional, diminuindo IMC, CB e PCT. Além disso, observou-se maiores níveis de leptina que diminuem o consumo alimentar e conseqüentemente as medidas antropométricas. Em conjunto, nossos resultados sugerem que diferentes mecanismos fisiopatológicos contribuem para sintomas gastroduodenais na DII. Este achado pode ser de relevância clínica para pacientes sintomáticos, que poderiam ser beneficiado com o controle mais eficiente da doença. Novos agentes procinéticos, como o agonista da grelina, devem ser usados com cautela nesses pacientes, pois podem melhorar o esvaziamento gástrico e a saciedade e os vômitos, e reduzir a dor epigástrica. Mais estudos precisam ser realizados, incluindo uma amostra maior de pacientes, para confirmar nossa hipótese e nossa compreensão da associação de sintomas gastroduodenais com estado nutricional, esvaziamento gástrico e níveis plasmáticos de grelina e leptina.

6 CONCLUSÃO

-Os sintomas gastroduodenais correlacionam-se com o estado nutricional, sendo que o elevado consumo de carboidratos observados nesses pacientes, suponha-se ser compensado pelo aumento do metabolismo.

-A presença de sintomas gastroduodenais apresentou correlação com a atividade da doença, mas não com outros fatores demográficos e clínicos .

- Observou correlação dos sintomas gastroduodenais saciedade e vômito com alterações no esvaziamento gástrico sugerindo que mecanismos fisiopatológicos possam está envolvidos.

- Houve diferença estatisticamente significativa na leptina basal, mas não na grelina basal, em pacientes com sintomas gastroduodenais, quando comparado com pacientes sem sintomas.

- As concentrações de grelina correlacionaram-se com sintomas gastroduodenais, especificamente a dor, que podem influenciar no estado nutricional

REFERÊNCIAS

- AKIO, I. *et al.* Ghrelin, appetite and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrin organ. **Faseb Journal**, v.18, n.3, p.439-456 ,2004.
- ANNESE, V. *et al.* Gastric emptying of solids in patients with nonobstructive Crohn's disease is sometimes delayed. **Journal Clinical Gastroenterology** v.21, n.4, p.279-82, 1995.
- ANJOS, L. A. Índice de massa corporal como indicador do estado nutricional de adultos: Revisão de literatura. **Revista de Saúde Pública**, v.6, n. 26, p. 431-436, 1992.
- ATES, Y. *et al.* Serum ghrelin levels in inflammatory bowel disease with relation to disease activity and nutritional status. **Digestive Diseases and Sciences**. v.53, n.8, p.2215-21, 2008
- AURANGZEB, B. *et al.* Assessment of nutritional status and serum leptin in children with inflammatory bowel disease. **Journal Pediatric Gastroenterology Nutrition**. v.52, n.5, p.536-4.1, 2011.
- AVESANI, C. M.; SANTOS, N. S. J.; CUPPARI, L. Necessidades e recomendações de energia. *In*: CUPPARI, L. **Guia de Nutrição: nutrição clínica no adulto**. Barueri: Manole, 2005. P.27-45.
- BAUMGART, D.; SANDBORN, W.J. Inflammatory bowel disease clinical aspects and established and evolving therapies. **Lancet**, v 369, n.9573, p.1641-57, 2007.
- BEST, W.R. *et al.* Development of a Croh's disease activity index. **National Cooperative Crohn's disease Study Gastroenterology**, v. 70, n.3, p.439-40, 1976.
- BIN, C. M. **Comparação entre método funcional com avaliação subjetiva global, antropometria, inquérito alimentar e análise bioquímica na estimativa do estado nutricional de pacientes com doença de Crohn em remissão clínica**. Dissertação (mestrado). 2007. – Programa de Pós-graduação Ciências em Gastroenterologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007.
- BIRRENBACH, T.; BOCKER, U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. **Inflammatory bowel disease**, v. 10, n. 6, p. 849-59, 2004.
- BIESIADA G., *et al.* Expression and release of leptin and proinflammatory cytokines in patients with ulcerative colitis and infectious diarrhea. **Journal Physiology & Pharmacology**, v.63, n.5, p.471-481, 2012.
- BLACKBURN, G. L.; THOURNTON, P. A. Nutritional assessment of the hospitalized patients. **Medical Clinical North America**, v.63, n.5, p.1103-1115, 1979

- BLOM, W. A. *et al.* Effects of gastric emptying on the postprandial ghrelin response. **American Journal of Physiology- Endocrinology and metabolism**, v.290, n.2, p. 389-395, 2006.
- BOULLATA, J. *et al.* Accurate determination of energy needs in hospitalized patients. **Journal of American Dietetic Association**, v.107, n.3, p.393-401, 2007.
- BRASIL. Secretaria de Assistência à Saúde/Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da doença de Crohn**. portaria nº 966, DOU, Brasília, nº 191, seção I, p. 44, 2014
- BROGNA, A., *et al.*, Gastric emptying rates of solid food in relation to body mass index: an ultrasonographic and scintigraphic study. **European Journal Radiology**,v. 27, n. 3, p. 258-63, 1998.
- CALABRESI, M.F.F. **Avaliação da atividade de contração e esvaziamento gástrico em ratos gastrectomizados por biosusceptometria A.C.** Dissertação(mestrado).2013- Programa de Pós-graduação em Biologia Geral e Aplicada, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, 2013.
- CAMILLERI, M. , FORD, M.J., Review article: colonic sensorimotor physiology in health, and its alteration in constipation and diarrhoeal disorders. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v.12, n.4, p. 287-302, 1998.
- CANNON, W.B., LIEB, C.W. The receptive relaxation of the stomach. **American Journal of Physiology**, v.29, n.2, p. 267-273, 1911.
- CAPRISTO, E. *et al.* Nutritional status and energy metabolism in Crohn disease. **American Journal Clinical Nutrition** ,v. 69, n.2, p.339-40, 1999.
- CARDOZO, W.S.; SOBRADO, C.W. **Doença inflamatória intestinal**. São Paulo: Manole, p. 17-48, 2015
- CARTER, M.J.; LOBO, A.J.; TRAVIS, S.P. IBD Section, British Society of Gastroenterology Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. **Gut**, v.53, n.5, p.v1-v16, 2004. Supplement V.
- CARVALHO, R.V. *et al.* Food intolerance, diet composition, and eating patterns in functional dyspepsia patients. **Digestive Disease Sciences**. v.55, n.1,p.60-5, 2010.
- CARUSO, L. Distúrbios do Trato Digestivo. *In*: CUPPARI, L. **Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar**. UNIFESP/Escola Paulista de Medicina. Nutrição Clínica no Adulto. São Paulo: Manole, 2012. p.207-214.
- CHAUDHRI, O. B. *et al.* Gastrointestinal society signals. **Annual Review of Physiology**, v.70, p.239-255, 2008.

CHEUNG, C.K.; WU, J.C. Role of ghrelin in the pathophysiology of gastrointestinal disease. **Gut Liver**, v.7; n.5, p.505–512, 2013

CHO, J.H.; BRANT, S.R. Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease. **Gastroenterology**, v. 140, p.1704-12, 2011.

CHUANG, C.; LIN, S.; CHEN, C.; et al. Increasing incidence and lifetime risk of inflammatory bowel disease in Taiwan: a nationwide study in a low-endemic area 1998–2010. **Inflammatory Bowel Disease**, v.19, p.2815–9, 2013

CLEYNEN, I. *et al.* Molecular reclassification of Crohn's disease by cluster analysis of genetic variants. **Plos One**, v.5, n.9, p. 12952, 2010.

CONSIDINI, R.V., et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal- -weight and obese humans. **New England Journal Medicine.**, v.334, n.5, p.292-5, 1996.

CUMMINGS, D. E.; OVERDUIN, J. Gastrointestinal regulation of food intake. **Journal Clinical Investigation**, v.117, n.1, p.13-23, 2007.

DAMIÃO, A. O. M. C.; SIPAHI, A. M. Doença Inflamatória Intestinal. *In*: CASTRO, L. P.; COELHO, L. G. V. **Gastroenterologia**. São Paulo: Medsi, 2004. v.1. cap.66. p 1105-1149.

DATE, Y. *et al.* Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. **Endocrinology** , v. 141, n. 11,p.4255-4261, 2000.

DE SCHEPPER, H. U.; DE MAN, J. G.; VAN NASSAUM, L. *et al.* Acute distal colitis impairs gastric emptying in rats via an extrinsic neuronal reflex pathway involving pelvic nerve, **Gut**, v.56, n.2, p.195-202, 2007.

DELBENDE, B.; *et al.* 13C-octanoic acid breath test for gastric emptying measurement. **Eur Journal Gastroenterology and Hepatology**, v.12, n.1, p.85-91, 2000.

DIBAISE, J.K, *et al.*The relationship among gastroparetic symptoms, quality of life, and gastric emptying in patients referred for gastric emptying testing. **Neurogastroenterol and Motility**, v.28, n.2, p.234-242, 2016.

DIXIT, V. D. *et al.* Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells, **Journal Clinical Investiment**, v. 114, n.1, p. 57–66, 2004.

DOBSON, A.J. An introduction to generalized linear models. London: Chapman & Hall; 2002.

DUARTE, A. C. G.; CASTELLANI, F. R. **Semiologia Nutricional**. Rio de Janeiro: Axcel Books do Brasil, 2002.

ENWELUZO, C.; AZIZ, F. Gastroparesis: a review of current and emerging treatment options. **Clinical and Experimental Gastroenterology**. v.5; n.6, p.161-5, 2013

ERDMANN, J., *et al.* Postprandial response of plasma ghrelin levels to various test meals in relation to food intake, plasma insulin, and glucose. **Journal Clinical Endocrinology and Metabolic**; v.89, n.6, p.3048-54, 2004.

FARIA, M. *et al.* Dyspeptic symptoms in patients with type 1 diabetes: endoscopic findings, Helicobacter pylori infection, and associations with metabolic control, mood disorders and nutritional factors, **Archives of Endocrinology and Metabolism**, v. 59, n.2, p. 129-36, 2015.

FARROKHVAR, F. *et al.* Functional gastrointestinal disorders and mood disorders in patients with inactive inflammatory bowel disease: prevalence and impact on health. **Inflammation Bowel Disease**., v.12, n.1, p.38-46, 2006.

FILIPOVIĆ, B.F. *et al.* Laboratory parameters and nutritional status in patients with functional dyspepsia. **European Journal of Internal Medicine**, v.22, n.3, p.300-304, 2011.

FREITAS, B. S. A.; SIPAÚBA, D. M. P. Avaliação do estado nutricional, monitorização nutricional e cálculos das necessidades energéticas. *In: Guia prático de dietas enterais*. São Paulo: Atheneu, 2006.

FRIEDMANN, J. M.; HALAAS, J.L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. **Nature**, v.395, n.22, p.763-70, 1998

FRISANCHO, A. R. **Antropometric standards or the assessment of growth and nutritional status**. USA: University of Michigan, 1990.

FOSTER, K. R.; LUKASKY, H. C. Whole-body impedance. What does it measure? **American Journal Clinical Nutrition**, v. 64, n.3, p.388S-96S, 1996.

GOETZE, O. *et al.* The effect of gastric secretion on gastric physiology and emptying in the fasted and fed state assessed by magnetic resonance imaging. **Neurogastroenterol and Motility**, v. 21, n.7, p.725-e42, 2009.

GOH, J.; O'MORAIN, C. A. Review article: Nutrition and inflammatory bowel disease. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 17, n. 3, p. 307-320, 2003.

GONZALEZ-REY, E.; CHORNY, A.; DELGADO, M. Therapeutic action of ghrelin in a mouse model of colitis. **Gastroenterology**., v. 130, n. 6, p. 1707-20, 2006

GHOOS, Y.F.; *et al.* Measurement of gastric emptying rate of solids by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test. **Gastroenterology**, v.104, n.6, p.1640-1647, 1993.

GUYTON, A.; HALL, J. **Textbook of Medical Physiology**. Philadelphia: Saunders Company, 1996.

GREEN, A. J.; SMITH, P.; WHELAN, K. Estimating resting energy expenditure in patients requiring nutritional support: a survey of dietetic practice. **European Journal of Clinical Nutrition**, v.62, n.1, p.150-153, 2008.

HAUBRICH, W. H. *et al.* **Bockus gastroenterology.w.b.** Philadelphia: Saunders Company, 1996.

HAYCOCK, G. B.; SCHWARTZ, G. J.; WISOTSKY, D. H. Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children and adults. **Journal of Pediatrics**, v. 93, n.1,p. 62-66, 1978.

HELLSTROM, P.M., GRYBACK,P. JACOBSSON,H., The physiology of gastric emptying. **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, v.20, n. 3, p. 397-407, 2006.

HEYMSFIELD, S. B. *et al.* How much may I eat? Calorie estimates based upon energy expenditure prediction equations. **Obesity Reviews**, v.7, n.4, p.361-70, 2006.

HINDRYCKX, P.; JAIRATH, V.; D'HAENS, G. Acute severe ulcerative colitis: from pathophysiology to clinical management. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**. v.13, n.11, p. 654–664, 2016

HUANG, W. *et al.* Effect of amitriptyline on gastrointestinal function and brain-gut peptides: a double-blind trial. **World Journal of Gastroenterology**, v.19 ,n.26, p.4214-4220,2013.

HUIZINGA, J.D., et al., Electrophysiologic Control of Motility in the Human-Colon. **Gastroenterology**, v.88, n.2, p. 500-511, 1985

JACKSON, S.J.; BLUCK, L.J. Measurement of gastric emptying by octanoate metabolism. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v.8, n.5, p.538-544, 2005.

JASSEN, P, *et al.* Review article: The role of gastric motility in the control of food intake. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v.33, n.8 , p. 880-894, 2011.

JOSTINS, L.; *et al.* Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. **Nature**, v.491, p. 119-124, 2012.

JEEJEEBHOY, K. N. Clinical nutrition: Management of nutritional problems with Crohn`s disease. **Canadian Medical Association Journal (CMAJ)**,v.166 , n. 7, p. 913-918, 2002.

KAMIMURA, M. A. *et al.* Avaliação Nutricional. *In:* CUPPARI, L. **Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar.** Nutrição Clínica no adulto. UNIFESP| Escola Paulista de Medicina. São Paulo: Manole, 2002. p.71-110.

KARMIRIS, K *et al.* Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin in inflammatory bowel disease. **Inflammatory Bowel Disease.**, v.12, n.2, p.100-5, 2006.

KARMIRIS, K., *et al.* The effect of infliximab on circulating levels of leptin, adiponectin and resistin in patients with inflammatory bowel disease. **European Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 19, n.9, p. 789–794, 2007.

KAZEMI, M.H., *et al.* Changes in serum ghrelin level in relation to meal-time in patients with functional dyspepsia. **United European Gastroenterology Journal**, v.3, n.1, p.11–16, 2015.

KELLER, J. *et al.* Mechanisms of gastric emptying disturbances in chronic and acute inflammation of the distal gastrointestinal tract. **Am J Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 297, n.5 ,p. 861–868, 2009.

KELLER, J. *et al.* Gastric emptying and disease activity in inflammatory bowel disease. **European Journal Clinical Investiment.**, v.45 ,n.12, p.1234-42, 2015.

KIM, Y.S.; LEE, J.S.; LEE, T.H. Plasma levels of acylated ghrelin in patients with functional dyspepsia. **World Journal Gastroenterology**, v.18, n. 18, p.2231–2237, 2012.

KLEINUBING-JÚNIOR, H. *et al.* The profile of outpatients with inflammatory bowel disease. **ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**; v.24; p. 200–203, 2011.

KOJIMA, M. *et al.* Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. **Nature**,v.402, p.656-660, 1999.

KONTUREK, P.C. *et al.* Ghrelin ameliorates colonic inflammation. Role of nitric oxide and sensory nerves. **Journal Physiology Pharmacology**, v.60, n.2: p. 41-7, 2009.

LANKARANI, K.B. *et al.* Serum leptin level in patients with functional dyspepsia. **Digestive and Liver Disease**, v.36, n.11, p.717-721, 2004.

RESELAND, J.E., *et al.* Effect of long-term changes in diet and exercise on plasma leptin concentrations. **American Journal Clinical Nutrition**, v.73, n.2, 240-5, 2001.

LEIDY, H.J., *et al.* Circulating ghrelin is sensitive to changes in body weight during a diet and exercise program in normal weight young women. **Journal Clinical Endocrinology and Metabolic**; v.89, n.6, p.2659-64, 2004.

LEVINE, J. A.; EBERHARDT, N. L.; JENSEN, M. D. Role of nonexercise activity thermogenesis in resistance to fat gain in humans. **Science**, v. 283, n.5399, p.212-214,1999.

MAFFEI, M.J., *et al.* Leptin levels in humans and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. **Nature Medicine**, v.11, n.1, p.1155-61, 1995.

MANNARINO; MANNARINO, I. C.; GERUDE, M. Doença inflamatória intestinal- Colite ulcerativa- Doença de Chron. *In: MANNARINO, I.C. et al. Terapia Nutricional*. São Paulo: Atheneu, 2002. p. 103-109.

MARTINEZ-DE-JUAN, J.L., *et al.*, Small bowel motility: relationship between smooth muscle contraction and electroenterogram signal. **Medical Engineering & Physics**, v.22, n.3, p. 189-199, 2000.

MAURIGERI, D., *et al.* The leptin, a new hormone of adipose tissue: clinical findings and perspectives in geriatric. **Arch Gerontol Geriatr**, v.34, n.1, p.47-54, 2002

MEISTER, B. Neurotransmitters in key neurons of the hypothalamus that regulate feeding behavior and body weight. **Physiology & Behavior**, v.92, n.1-2 , p.263-71, 2007.

MOLODECKY, N.A.; SOON, I.S.; RABI, D.M.; GHALI, W.A.; FERRIS, M.; CHERNOFF, G.; *et al.* Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. **Gastroenterology**, v.142, n.1, p.46-54, 2012.

MOLINIÉ, F.; *et al.* A opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in northern France (1988-1999). **Gut**, v.53, n.6, p.843-8, 2004.

MOWAT, C.; COLE, A.; WINDSOR, A.; *et al.* Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. **Gut**, v. 60, n.5 , p.571-607, 2011.

MUEGGE, B.D. *et al.* Diet drives convergence in gut microbiome functions across mammalian phylogeny and within humans. **Science**, v. 332, n. 6032, p. 970-4, 2011.

MURRAY, C. D. *et al.* Ghrelin enhances gastric emptying in diabetic gastroparesis: a double blind, placebo controlled, crossover study. **Gut**, v. 54, n.12, p.1693-8, 2005.

NAZAKATO, M. *et al.* A role for ghrelin in the central regulation of feeding. **Nature**, v.409, n.6817, p.194-198, 2001.

NOBREGA, A. C. M. **Sintomas dispépticos e retardo do esvaziamento gástrico de sólidos de pacientes com doença de Crohn em inatividade**. 2011. Tese (doutorado em Ciências Médicas). -- Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2011.

NÓBREGA, A.C. *et al.* Dyspeptic symptoms and delayed gastric emptying of solids in patients with inactive Crohn's disease. **BMC Gastroenterology**, v.7, n.12, p.175, 2012.

O'DONOVAN, D., *Gastric Emptying*, in **Encyclopedia of Gastroenterology**. p. 118-124, 2004.

ORHOLM, M. *et al.* Familial occurrence of inflammatory bowel disease. **New England Journal of Medicine**, v.324, n.2, p. 84-8, 1991

PARENTE, J. M. L., *et al.* Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil. **World Journal Gastroenterology**, v.21, n.4, p. 1197-1206, 2015

PARKMAN, H.P.; CHERIAN, D. Nausea and vomiting in diabetic and idiopathic gastroparesis. **Neurogastroenterology and Motility**, v.24, n.3, p.217-22, 2012

PEETERS, T. L. Potential of ghrelin as a therapeutic approach for gastrointestinal motility disorders. **Current Opinion in Pharmacology**, v.6, n. 6, p.553–558, 2012.

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

_____. **Nutrição clínica do sistema digestório**. Rio de Janeiro: Rubio, 2003

RIGAUD, D.; *et al.* MIGNON, M. Increase of resting energy expenditure during flare-ups in Crohn disease. **Gastroenterologie Clinique et Biologique**, v.17, n.12, p. 932-7, 1993.

RODRIGUES, V.S. *et al.* Serum levels and mesenteric fat tissue expression of adiponectin and leptin in patients with Crohn's disease. **Clinical Experimental Immunology**, v.170, n.3, p.358–364, 2012.

RON, Y. *et al.* Early satiety is the only patient-reported symptom associated with delayed gastric emptying, as assessed by breath-test. **Journal Neurogastroenterology and Motility**, v.17, n.1, p.61-66, 2011.

RUSSEL, M. G. *et al.* Modern life in the epidemiology of inflammatory bowel disease: A case-control study with emphasis on nutritional factors. **European Journal of gastroenterology & Hepatology**, v.10, n. 3, p. 243-249, 1998.

RUSSEL, M.G. Changes in the incidence of inflammatory bowel disease: what does it mean? **European Journal International Medicine**, v.11, n.4, p.191-96, 2000.

SADIYA, A. Nutritional therapy for the management of diabetic gastroparesis: clinical review. **Diabetes Metabolic Syndrome and Obesity**, v. 5, p.329-35, 2012.

SALBE, A.D., *et al.* Negative relationship between fasting plasma ghrelin concentrations and ad libitum food intake. **Journal Clinical Endocrinology and Metabolic**, v.89, n.6, p.2951-6, 2004.

SALES, K.M.O. **Estado nutricional, sintomas dispépticos e níveis de grelina em pacientes portadores de doença de crohn- correlação com a atividade da doença** Dissertação (mestrado). 2013. – Programa de Pós-graduação Ciências em Médicas, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2013.

SANDER, G. B. *et al.* Development and validation of a cross-cultural questionnaire to evaluate nonulcer dyspepsia: The Porto Alegre Dyspeptic Symptoms Questionnaire (PADYQ). **Digestive Disease Science**, v.49,n.11-12, p. 1822-29, 2004.

SANDOVAL, D.A.; DAVIS, S.N. Leptin: metabolic control and regulation. **Journal of Diabetes and its Complications**, v.17, n.2, p. 108-13, 2003

SANTOS, P.R. *et al.* Dyspepsia is Associated with Low Protein and Caloric Intake among End-Stage Renal Disease Patients. **International Journal for Vitamin and Nutrition Research**, v. 85, n.3-4, p. 112-8, 2015.

SALLAM, H. S.; CHEN, J. D. The prokinetic face of ghrelin. **International Journal Peptides**, v. 2010, p.1-11, 2010.

SCHWARTZ, G. J. Integrative capacity of the caudal brainstem in the control of food intake. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, v. 361,n.1471, p.1275-1280, 2006.

SHADI, S. *et al.* Diverse roles of leptin in the gastrointestinal tract: modulation of motility, absorption, growth, and inflammation. **Nutrition**, v. 27, n.3, p.269-275, 2010.

SILVA, A.F., *et al.* Relação entre estado nutricional e atividade inflamatória em pacientes com doença inflamatória intestinal. **Arquivos Brasileiros de cirurgia digestiva**. v.23, n.3, 2010.

SILVEIRA, R.C, *et al.* Doença de Crohn em recém-nascido: relato de caso. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, v.28, n.3, p.338-41, 2008.

SINGH, U.P. *et al.* The emerging role of leptin antagonist as potential therapeutic option for inflammatory bowel disease. **International Reviews of Immunology**, v.33, n.1, p.23–33, 2014.

SIPAHI, A.M. Quadro clínico e diagnóstico da doença inflamatória intestinal. In: QUILICI, F.A. *et al.* **Guia prático- Doença Inflamatória Intestinal**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

SHOUVAL, D.S.; RUFO, P.A. The Role of Environmental Factors in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases: A Review. **JAMA Pediatric**, v.171, n.10, p. 999-1005, 2017.

SOUZA, M. H. L. P. *et al.* Evolução da ocorrência (1980-1999) da doença de Crohn e da retocolite ulcerativa idiopática e análise das suas características clínicas em um hospital

universitário do sudeste do Brasil. **Arquivos de Gastroenterologia**, v.39, n.2 , p.98-105, 2002.

SOUSA, G.C. *et al.* A comprehensive approach to evaluate nutritional status in Crohn's patients in the area of biologic therapy a case-control study. **American Journal Gastroenterology**, v. 102, n.11 , p.2551-6, 2007.

STANGHELLINI, V., *et al.* Gastroduodenal Disorders. **Gastroenterology**, v.150, p.1380-1392, 2016.

STEIDLER, L., *et al.* Treatment of murine colitis by *Lactococcus lactis* secreting interleukin-10. **Science**, v.289, n. 5483, p 1352-5, 2000.

STEPHAN C.B; *et al.* ESPEN Guidelines & Consensus Papers. **Clinical Nutrition** v.39, p 3533-3562, 2020.

STRASSER, F. Clinical Application of Ghrelin. **Current Pharmaceutical Design**, v.18, n.31 , p. 4800-4812, 2012.

SULLIVAN, O.; MORAIN, C. Nutrition in inflammatory bowel disease. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 20, n.3, p. 561-573, 2006.

SZARKA, L.A. CAMILLERI, M., Gastric emptying. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v.7,n.8, p. 823-7, 2009.

TACK, J., *et al.* Influence of ghrelin on gastric emptying and meal-related symptoms in idiopathic gastroparesis. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v.22, n. 9, p.847–53, 2005.

TACK, J., *et al.* Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. **Gastroenterology**, v.115, n.6 , p.1346-1352, 1998

TORRES, J., *et al.* Doenças inflamatórias intestinais no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe: manifestações extraintestinais. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, v.31, n.2, p.115-119, 2011.

TSCHÖP, M. *et al.* Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. **Journal of Endocrinological Investigation**, v.24, n.6, p.RC19-RC21, 2001.

TSCHOP, M.; SMILEY, D.L.; HEIMAN, M.L. Ghrelin induces adiposity in rodents. **Nature**, v.407, n.6806, p. 908-13, 2000.

TUZUN, A. *et al.* Leptin levels in the acute stage of ulcerative colitis. **Journal Gastroenterology and Hepatology**, v. 19, n.4, p.429-32, 2004.

UKKOLA, O.; POYKOO, S. Ghrelin, growth and obesity. **Annals Medicine** 2002; v.34,n.2,102-8, 2002.

VALENTINI, *et al.* An update on the medical treatment of Crohn`s disease. **Panminerva Medica**, v.1, n.45, p. 15-22, 2003.

VIERHAPPER, H.; *et al.* Leptin and the control of obesity. **Metabolism**. v.52, n.3, p.379-81, 2003.

WAITZBERG, D. L.; CORREIA, M. A. T. D. *Nutritional* assessment in the hospitalizes patient. **Curr Opin Clin Nutr Metab**,v.6 , n.5, p. 531-538, 2003.

WAITZBERG, D. L. **Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica**. 3.ed. São Paulo: Atheneu, 2000.

VANDENBERGHE, J., *et al.* Dyspeptic patients with visceral hypersensitivity: sensitisation of pain specific or multi modalpathways? **Gut**,v.54, n.7,p.914-9, 2005.

VANDENBERGHE, J. *et al.* Regional cerebral blood flow during gastric balloon distention in functional dyspepsia. **Gastroenterology**., v. 132, n. 5,p.1684-93, 2007.

VITÓRIA, C.R.; *et al.* Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. **Archives of Gastroenterology**, v. 46, n.1, 2009.

WESTERTERP-PLANTENGA, M. S. *et al.* Satiety related to 24-h diet-induced thermogenesis during high protein/carbohydrate vs fat diets measured in a respiration chamber. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 53, p. 495-502, 1999.

ZALTMAN, C. Doença inflamatória intestinal: qual a relevância da doença no Brasil? **Cadernos de Saúde Pública**, v.23, n.5, p.992-3, 2007

APÊNDICE A

AVALIAÇÃO DO CONSUMO ALIMENTAR

Nome do paciente: _____

Data: ____ - ____ - ____

Registro: _____

HORA	ALIMENTO	QUANTIDADE	OBSERVAÇÕES
Café da manhã			
Lanche			
Almoço			
Lanche da tarde			
Jantar			
Ceia			

APÊNDICE B

CORRELAÇÃO DOS SINTOMAS GASTRODUODENAIIS COM O ESTADO NUTRICIONAL, ESVAZIAMENTO GÁSTRICO, NÍVEIS DE GRELINA E LEPTINA EM PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Responsáveis: Dr. Marcellus Henrique Loiola Ponte de Souza (orientador)

Dra. Kamila Maria Oliveira Sales (pós-graduanda)

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.

O _____ abaixo _____ assinado _____, _____ anos, RG _____ SSP-CE, prontuário _____, declara que é de livre e espontânea vontade que está participando como voluntário do projeto citado acima e está ciente que:

1-O objetivo da pesquisa é correlacionar os sintomas gastroduodenais com o estado nutricional, esvaziamento gástrico, níveis de grelina e leptina em pacientes portadores de doença inflamatória intestinal

2-Deve responder a um questionário (Questionário Porto Alegre para Sintomas Dispépticos) antes do teste de esvaziamento gástrico.

3- Será realizada uma avaliação nutricional, que será realizada durante a ida ao ambulatório, onde serão analisados os usos dos medicamentos, sintomas diversos, e aplicado um questionário de frequência alimentar. A avaliação nutricional será feita por dobras cutâneas (adipômetro- é um aparelho utilizado para medir a gordura corporal) e a biompedância (aparelho que mede massa muscular e gordura corporal). Não há desconforto ou risco esperado nesses procedimentos.

3-O teste de esvaziamento gástrico é realizado após no mínimo 6 horas de jejum. Nesta pesquisa é feito através da ingestão de um alimento sólido (no caso um ovo cozido) contendo ácido octanóico, uma substância que será dosada na respiração através de um equipamento específico a cada 15 minutos durante 4 horas, que é o tempo do teste. Durante esse período o participante deve permanecer sentado em repouso. Tal substância é totalmente inócua e inofensiva ao organismo, podendo ser ingerida por qualquer pessoa, inclusive crianças e mulheres grávidas.

4-Durante a semana que antecede o teste o participante não pode fazer uso das seguintes medicações: omeprazol, bromoprida, metoclopramida, domperidona e evitar a ingestão de farinha de milho e abacaxi.

5- Durante o teste de esvaziamento, serão realizadas coletas de sangue para análise hormonal.

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- Tem segurança de que não serei identificado e se manterá o caráter confidencial das informações relacionadas à minha privacidade

8-Tem permissão para procurar os médicos responsáveis a qualquer dia e hora pelos telefones que lhe serão fornecidos (Dr.Marcellus : 9921-0970) ou no Ambulatório de Doença Inflamatória Intestinal (quinta-feira, manhã salas 7-12) no Setor de Ambulatórios do Hospital Universitário Walter Cantídio-UFC.

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

10-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

APÊNDICE C- ARTIGO

Gastroduodenal symptoms in inflammatory bowel disease are correlated with gastric emptying and serum levels of active ghrelin

Kamila Maria Oliveira Sales¹, Renan Frota Cavalcanti¹, Miguel Angelo Nobre- e- Souza¹, Larissa Gurgel Mota Saraiva¹, Lucia Libanez Bessa Campelo Braga¹, Margareth de Castro², Ricardo Brandt Oliveira², Marcellus Henrique Loyola Ponte de Sousa¹

1. Department of Clinical Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil
2. Department of Internal Medicine, University of Sao Paulo Ribeirao Preto, Brazil

Running title: Gastroduodenal symptoms and IBD.

Address for reprint requests and other correspondence:

Marcellus Henrique Loiola Ponte Souza, Institute of Biomedicine for Brazilian Semi-Arid (IBISAB), Coronel Nunes de Melo Street, 1315, Fortaleza-CE, Brazil. Rodolfo Teófilo: 60.430-270, (+558533668588). E-mail: souzamar@ufc.br and souzamar.ufc@gmail.com.

Background: Patients with functional dyspepsia demonstrate prolonged gastric emptying. Ghrelin and leptin are associated with dyspeptic symptoms in these patients. Inflammatory bowel disease is characterized by delay in gastric emptying, increase in ghrelin, and decrease in leptin. **Aim:** To investigate the correlation between gastroduodenal symptoms, gastric emptying, and serum levels of active ghrelin and leptin in inflammatory bowel disease patients. **Methods:** Twenty-seven patients with inflammatory bowel disease (14 with Crohn's disease, and 13 with ulcerative colitis) and twenty-six healthy volunteers were asked to complete the Porto Alegre Dyspeptic Symptoms Questionnaire. A gastric emptying test for solids was performed using a C13 octanoic acid breath test, and gastric emptying half-time was determined. During the gastric emptying test, serum samples were collected for measuring active ghrelin and leptin concentrations by radioimmunoassay. **Results:** Patients with inflammatory bowel disease demonstrated delayed gastric emptying compared with normal subjects. In patients with gastroduodenal symptoms, the delay in gastric emptying was more pronounced, and there were significant correlations of satiety and vomiting with gastric emptying in these patients. Basal leptin, but not active ghrelin, increased in patients with gastroduodenal symptoms compared with patients without these symptoms. There were negative correlations between basal active ghrelin with total Porto Alegre score and epigastric pain in IBD patients with gastroduodenal symptoms. **Conclusions:** In inflammatory bowel disease patients, satiety and vomiting were associated with delay in gastric emptying. Conversely, epigastric pain had a negative correlation with active ghrelin. Taken together, our results suggest that different pathophysiological mechanisms contribute to gastroduodenal symptoms in inflammatory bowel disease.

Keywords: Gastroduodenal symptoms. Gastric emptying. Ghrelin. Leptin. Inflammatory bowel disease.

1. Introduction

Disturbances in gastric motor function produce a variety of upper gastrointestinal symptoms including nausea, vomiting, abdominal pain, and early satiety[1]. These symptoms are common in patients with inflammatory bowel disease (IBD)[2]. In 2009, Keller et al. described delayed gastric emptying in Crohn's disease[3]. Our study proposed that delayed gastric emptying in patients with inactive Crohn's disease may be associated with dyspeptic symptoms, particularly vomiting[4]. In addition, more recently, Keller et al. demonstrated that in IBD patients with active disease, gastric emptying was significantly prolonged compared with the healthy controls, and the decrease in disease activity following therapy was associated with the normalization of gastric emptying in almost all patients[5].

Gastric motor disorders in IBD could be due to an alteration in the release of neurohumoral regulators. Keller et al. demonstrated that delayed gastric emptying is more pronounced in Crohn's disease than in ulcerative colitis (UC); this could be partly due to an excessive release of cholecystokinin (CCK)[3]. More recently, the same group showed that during activation of disease in IBD patients, gastric emptying was delayed and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) increased, which were normalized after effective treatment[5].

A study by Cheung et al. supports the hypothesis that abnormal ghrelin responses may play an important role in various gastrointestinal (GI) disorders[6]. Similarly, Kazemi et al. demonstrated that significantly different ghrelin levels in

dyspeptic patients and healthy controls may play an important role in the induction of symptoms in functional dyspepsia (FD) patients[7].

Tunzun et al. suggested that increased serum leptin levels may contribute to anorexia and weight loss in the acute stage of UC. Other factors may also be responsible for inflammation-induced increase in leptin levels[8]. In 2004, Lankarrani et al. showed that serum leptin levels were significantly higher in patients with dysmotility than in those in healthy controls[9].

Furthermore, human clinical trials and animal studies involving the administration of ghrelin or its receptor agonists have shown promising improvements in delayed gastric emptying[6]. Besides, along with blocking leptin activity, the correlations among leptin-mediated cellular immune response, systemic leptin levels, and amount of adipose tissues may provide new strategies for therapeutic intervention in autoimmune diseases, especially for intestinal inflammation[10].

However, the association between these two hormones with gastroduodenal symptoms and gastric motility in IBD patients is not yet extensively studied. This study aimed to investigate the correlation among gastroduodenal symptoms, gastric emptying, and serum levels of active ghrelin and leptin in IBD patients.

2. Materials and methods

The study population consisted of 27 patients (10 men, 17 women; mean age, 43 years; range, 26-67 years) diagnosed with Crohn's disease and UC (14 with Crohn's disease and 13 with UC) based on accepted radiological, endoscopic, or histological criteria[11]. The patients were followed up at the outpatient clinic of the Walter Cantídio University Hospital, Fortaleza, State of Ceará, Brazil. Among patients with Crohn's

disease, four had ileus involvement, six had ileocolitis, and four had colonic Crohn's disease. Of the patients with UC, five had distal involvement, two had left colitis, and six had pancolitis. In addition to disease location, patients were also evaluated for age, sex, weigh, height, disease behavior (obstructive or non-obstructive), age at presentation[12], status of *Helicobacter pylori* infection via upper endoscopy, current treatments (steroids, 5-ASA derivatives, azathioprine/6-MP, and/or anti-TNF agents), and history of previous abdominal surgery. Six patients had evidence of inflammatory activity with Crohn's Disease Activity Index scores >150 at the time of the study[12]. No patient with UC had active disease during the study. For patients with UC, disease activity was measured using the Truelove and Witts questionnaire. Twenty-six healthy volunteers (11 men and 15 women) comprised a control group for gastric emptying evaluation. All subjects signed consent forms before participation in this study. It is a prospective study whose patients were chosen with evidence of the presence of Crohn's disease or ulcerative colitis. *H pylori* infection was not taken into account at the time of collection, only in tabulation of the data. Subjects with diabetes mellitus, thyroid disorders, autoimmune disorders, renal failure, chronic obstructive lung disease, egg protein allergy, gastric ulcer, and gastric adenocarcinoma were excluded from the study after appropriate investigations.

The gastroduodenal symptoms questionnaire

The patients and healthy subjects were requested to complete a previously reported and validated questionnaire, the Porto Alegre Dyspeptic Symptoms Questionnaire (PADYQ)¹³, which is an instrument used for quantitative analysis of gastroduodenal symptoms. This questionnaire is a unidimensional instrument that has

been shown to have high levels of internal consistency, reproducibility, responsiveness, face validity, discriminant validity, and concurrent validity. This 11-question instrument assesses the frequency (score 0 to 4), duration (score 0 to 3), and intensity (0 to 5) of five gastroduodenal symptoms (i.e., pain in upper abdomen, nausea, vomiting, upper abdominal bloating and early satiety) during the 30 days prior to filling the questionnaire. The final scores ranged from zero (no symptoms) to 44 (severe symptoms) [11]. IBD patients were divided according to their total score into two subgroups: those without gastroduodenal (score=0) and those with gastroduodenal symptoms (score>0).

Gastric emptying studies

A gastric emptying test for solids was performed using a previously validated ¹³C octanoic acid breath test (¹³C-OABT)[14-16]. Before the test, patients and controls were instructed to avoid using any medications known to affect digestive motility (e.g., proton pump inhibitors, domperidone, or metoclopramide) or consuming a diet rich in ¹³C (e.g., corn flour and pineapples)[10] during the week before the test. After an overnight fast, each patient received a 250 Kcal meal consisting of 60 g white bread, 5 g margarine, and one egg (the yolk of which was labeled with 100 mg of ¹³C octanoic acid and sodium salt). The meal was ingested in 10 minutes and was followed immediately by 150 mL water. Breath samples were obtained from the subjects while exhaling into closed aluminized plastic bags before meal consumption (as the baseline measurement) and subsequently at 15-minute intervals for four hours. During the test, patients were advised to remain seated and refrain from any physical activity. Both the equipment (IRIS II - ¹³C-Breath Test System) and the substrate (¹³C octanoic acid) used were provided by

Wagner AnalysenTechnik GmbH, Bremen, Germany. The gastric emptying half-time ($t_{1/2}$, minutes) was defined as the time when first half of the ^{13}C -labeled substrate dose of the test meal was metabolized.

Radioimmunoassay

During the gastric emptying test of the IBD patients, serum samples were collected for measurement of ghrelin and leptin concentrations using commercial radioimmunoassay (RIA) kits (EMD Millipore, Billerica, MA, USA). The active ghrelin assay had a sensitivity of 7.8 pg/mL and the leptin assay had a sensibility of 0.437 ng/mL. The blood was collected at 0, 10, 30, 60, 90, 120, 150, 180, and 210 minutes. The fasting is the initial time before the beginning of the gastric emptying test. Early postprandial hormones were estimated from data obtained after 120 minutes postprandially, and the maximal postprandial was the maximal dosage measured. It was not measured the ghrelin and leptin in healthy controls, because our objective was to correlate the gastroduodenal symptoms and serum levels of active ghrelin and leptin in IBD patients.

Statistical analysis

The clinical characteristics of the patients were compared using Fisher's exact test (e.g., *H. pylori* status, obstructive behavior, use of azathioprine and/or 5-ASA), Pearson's chi-square test (e.g., sex, classification and activity disease, and mesalazine use), and Student's t-test (e.g., age, BMI) as needed. The Shapiro-Wilk test was used to evaluate whether continuous numeric values were normally distributed. Statistical analyses of clinical data, gastric emptying data, and hormones (active ghrelin and leptin) were conducted using the nonparametric and parametric tests (the Mann-Whitney U test). Spearman rank correlation coefficients were used to assess the relationship between $t_{1/2}$

and delta over baseline (DOB) and between basal hormone levels (active ghrelin and leptin) and PADIQ scores. For all analysis, $P < 0.05$ was considered as statistically significant. Statistical analysis was performed using a commercial software program [GraphPad Prism version 3.0; San Diego, CA, USA and Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 22.0, IBM, Armonk, NY, USA, and software R 3.3.1].

3. Results

Clinical characteristics of the study population

Table 1 shows that there were no statistical differences in age, BMI, and sex between IBD patients without gastroduodenal symptoms (n=13) compared with those with gastroduodenal symptoms (n=14). On the other hand, no patient without gastroduodenal symptoms had active disease, in contrast with 6 patients (42.9%) with gastroduodenal symptoms who had active disease; the difference was statistically significant ($p=0.031$). Furthermore, these groups did not show statistical differences in the frequency of Crohn's disease, medications, obstruction, or the presence of *H. pylori* infection.

Gastric emptying test results

At baseline, early postprandial ^{13}C -exhalation rates (Fig. 1) were lower in patients with IBD (7.10 ± 2.74 vs. 9.8 ± 4.55 min; $p=0.017$; Fig. 1) than in healthy controls, and corresponding mean $t_{1/2}$ was significantly prolonged in IBD as compared with healthy controls (234.9 ± 73.56 vs. 174.1 ± 32.28 min; $p=0.002$; Fig. 2). When comparing the individual patient groups, the prolongation for postprandial ^{13}C -exhalation rates was found in patients with gastroduodenal symptoms than in patients without gastroduodenal

symptoms (7.8 ± 2.4 vs. 6.3 ± 2.9 min; Fig. 1). Accordingly, mean $t_{1/2}$ was significantly prolonged in patients with gastroduodenal symptoms than in those without gastroduodenal symptoms (265.9 ± 81.44 vs. 220.2 ± 58.03 min; $p=0.05$; Fig. 2). The time points at which there was a statistically significant difference between the control and IBD groups were at 60, 105, and 150 minutes. The time points that showed statistical difference between the groups with and without gastroduodenal symptoms were 105, 150, 180, 210, and 240 minutes.

Hormone release

The patients with gastroduodenal symptoms and without gastroduodenal symptoms did not demonstrate a statistically significant difference in active ghrelin plasma levels during fasting, and did not show any significant increase in postprandial release of active ghrelin release. However, patients without gastroduodenal symptoms showed a sustained postprandial active ghrelin release, even though it was not significant (early postprandial plasma concentration: 28.5 ± 8.9 vs. 30.6 ± 23.6 pmol/L; $p=0.43$; maximal postprandial plasma concentration: 32.13 ± 20.8 vs. 31.5 ± 15.2 pmol/L; $p=0.30$; Fig. 3A and Fig. 3C).

The patients with and without gastroduodenal symptoms showed statistically significant differences in leptin plasma levels during fasting, but a significant increase in postprandial release of leptin release (early postprandial plasma concentration: 27.2 ± 22.1 vs. 13.1 ± 12.3 pmol/L; $p=0.05$; maximal postprandial plasma concentration: 27.2 ± 22.1 vs. 24.7 ± 28.1 pmol/L; $p=0.38$; Fig. 3B and Fig. 3D).

Gastric emptying in IBD patients with gastroduodenal symptoms.

Gastric emptying in IBD patients with gastroduodenal symptoms was associated with some dyspeptic symptoms but not with other symptoms. DOB and $t_{1/2}$ were correlated with satiety (Fig. 4A) and vomiting (Fig. 4B), but not with epigastric pain, nausea, or abdominal distension.

GI hormone in IBD patients with gastroduodenal symptoms.

Figure 5A demonstrates a negative correlation between basal active ghrelin and Porto Alegre total scores. Figure 5B shows a negative correlation between basal active ghrelin with pain in IBD patients with gastroduodenal symptoms. It were not observed an association between ghrelin with satiety, vomiting, nausea or abdominal distention.

4. Discussion

Patients with IBD continue to suffer from gastrointestinal symptoms, even when there is no evidence of inflammatory activity¹⁷. Our group demonstrated, in 2012, that a delay in gastric emptying in inactive Crohn's disease seems to be associated with the presence of dyspeptic symptoms⁴. However, the mechanisms involved in the association between gastric dysmotility and the presence of dyspeptic symptoms in IBD had not been totally investigated. In the present study, we demonstrated, in IBD patients, that satiety and vomiting were associated with delay in gastric emptying. Conversely, epigastric pain had a negative correlation with serum active ghrelin levels.

Our results show that patients with IBD had significantly prolonged gastric emptying compared with healthy controls. In addition, in IBD patients with dyspeptic symptoms, the delay in gastric emptying was more pronounced. These results are in accordance with the literature. Annese et al. demonstrated that gastric emptying,

measured by a scintigraphic study, was slowed in patients with Crohn's disease¹. In addition, Keller et al. demonstrated that patients with Crohn's disease had delayed gastric emptying, measured by a standardized ¹³C-octanoic acid breath test³. More recently (2015), Keller et al proposed that the delayed gastric emptying in IBD is associated with disease activity and altered release of the GI hormones, such as GLP-1⁵. In our results, we observed the same effect of active inflammation. No IBD patient without gastroduodenal symptoms was in an active disease state, in contrast to six patients with gastroduodenal symptoms were in an active disease state. This difference was statistically significant. At present and to the best of our knowledge, there are no studies available concerning the association between the gastric emptying and the subtypes of gastroduodenal symptoms in IBD patients.

The present study demonstrated correlations between the gastric emptying and symptoms of vomiting and early satiety in IBD patients. Our group previously observed that the particular symptom of vomiting was significantly associated with delayed solid emptying in inactivity Crohn's disease patients⁴. Similar associations between the vomiting, early satiety and delayed gastric emptying were also observed in other gastric motility disorders, such as gastroparesis. Di Baise et al., demonstrated that severities of postprandial fullness/early satiety and nausea/emesis, but not the bloating, in gastroparesis were correlated with severity of gastric emptying delay measured by scintigraphy¹⁸. Furthermore, a prospective study by Ron et al. in 111 consecutive gastroparesis patients showed that only early satiety was associated with delayed gastric emptying measured by breath test.¹⁹. In order to suggest that IBD could be associated with gastroparesis, it is important to discard the presence of GI obstruction. In our study, the presence of obstructive behavior was not different in IBD patients with or without

gastroduodenal symptoms, and upper endoscopy presented normal or minor endoscopic findings such as enanthematous gastritis in the IBD patients with gastroduodenal symptoms. Furthermore, no significant difference in *H. pylori* infection was detected in IBD disease patients with or without gastroduodenal symptoms.

It was observed a higher baseline leptin in IBD patients with gastroduodenal symptoms when compared with IBD patients without gastroduodenal symptoms. These results could be at least partially explained by the effect of active disease in the leptin concentration. IBD patients with gastroduodenal symptoms have more activity disease than IBD patients without gastroduodenal symptoms. The literature demonstrated that the increase in leptin was correlated with serum concentrations of IL-1b, cytokines, IL-6, and TNF- α , and that leptin may serve as a marker of active inflammation in IBD²⁰. These elevated levels of leptin may be due to mesenteric fat hypertrophy, which is a reflection of disease activity, as this fat covers the entire affected area²¹. The relationship between increase in serum leptin level and presence of gastroduodenal symptoms had been evaluated by Lankarani et al. in functional dyspepsia patients. These authors observed that compared to the control group, serum leptin level was significantly higher in patients with postprandial fullness/early satiety. In addition, leptin level had also correlation with the presence of gastritis and *H. pylori* infection⁹. Our study was not able to confirm these associations. One possible explanation for this fact is that in IBD there are more variables that could change leptin secretion, like activity of the disease. Other possibility is that the number of patients with IBD and gastroduodenal symptoms was small to observe this association between leptin and gastric dysmotility symptoms.

Despite the fact that it was not observed differences in baseline active ghrelin in IBD patients with or without gastroduodenal symptoms, the present study demonstrated

a negative correlation of baseline ghrelin with epigastric pain. This association probably could not be related with activity of the disease. Once it was demonstrated by Ates Y et al. that in active IBD there was a higher serum ghrelin levels than in remission disease, and these high levels of circulating ghrelin correlate with the severity and activity of IBD²². Similar of our results, Kim YS et al. demonstrated that functional dyspepsia patients with higher plasma levels of fasting ghrelin suffered from less epigastric pain. These authors suggested that the decreased in epigastric pain may be due to the ghrelin-induced gastroprotector effect.²³ There is also evidences to suggest that visceral hypersensitivity to painful stimuli and abnormal central processing of pain are also associated with pathogenesis of epigastric^{24,25}. Then, we can infer that ghrelin could modulate these pathophysiological mechanisms and decrease the perception of epigastric pain in IBD patients. The literature supports this hypothesis. Huang W et al. demonstrated that at least in healthy volunteers low- dose of amitriptyline make the stomach less sensitive and increase the plasma levels of ghrelin²⁶. However, more studies are necessary to confirm this hypothesis.

The small number of subjects in this study could be considered a limitation; however, our results with 27 patients were able to demonstrate that different pathophysiological mechanisms contribute to different gastroduodenal symptoms in IBD. The definition of the presence or absence of gastroduodenal symptoms using the Porto Alegre questionnaire could be considered inappropriate, since this questionnaire was developed and validated for functional dyspepsia. However, the Porto Alegre questionnaire used Rome I terminology for symptoms¹³, and in Rome IV criteria, nausea, vomiting, and abdominal distension are not considered symptoms of functional dyspepsia²⁷. The lack of GI hormone testing in healthy controls could be considering a limitation.

However, our objective was to determine the correlation between gastroduodenal symptoms and serum levels of active ghrelin and leptin in IBD patients, and healthy controls did not have gastroduodenal symptoms.

In summary, our results indicate that in IBD patients, satiety and vomiting were associated with delay in gastric emptying. Conversely, IBD patients with higher plasma levels of fasting ghrelin suffered from less epigastric pain. Taken together, our results suggest that different pathophysiological mechanisms contribute to gastroduodenal symptoms in IBD. This finding may be of clinical relevance to symptomatic patients, who could possibly provide benefit with the more efficient control of the disease. New prokinetic agents such as ghrelin agonist need to be used with caution in these patients, because it could improve gastric emptying and satiety and vomiting, however could increase epigastric pain. More studies need to be performed, including a larger sample of patients, in order to confirm our hypothesis.

Disclosure Statment

None of the authors have potencial conflits (financial, professional or personal) that are relevant to this publication.

Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge the technical assistance of Maria Nadir Florêncio de Souza, the financial support from CNPq and CAPES (Brazil). Dr. Castro and Dr. Souza are recipients of CNPq fellowships. This work was one of the requirements to obtain a PhD in Medicine at the School of Medicine, Federal University of Ceará (K.M. O.S).

References

1. Annese V, Bassotti G, Napolitano G, Frusciante V, Bruno M, Conoscitore P, Germani U, Morelli A, Andriulli A: Gastric emptying of solids in patients with nonobstructive Crohn's disease is sometimes delayed. *J Clin Gastroenterol* 1995;21:279–282.
2. Staniland JR, Ditchburn J, de Dombal FT: Clinical presentation of diseases of the large bowel: a detailed study of 642 patients. *Gastroenterology* 1976;70:22–28.
3. Keller J, Beglinger C, Holst JJ, Andresen V, Layer P: Mechanisms of gastric emptying disturbances in chronic and acute inflammation of the distal gastrointestinal tract. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009;297:G861–G868.
4. Nóbrega AC, Ferreira BR, Oliveira GJ, Sales KM, Santos AA, Nobre E Souza MÂ, Braga LL, Troncon LE, Souza MH: Dyspeptic symptoms and delayed gastric emptying of solids in patients with inactive Crohn's disease. *BMC Gastroenterol* 2012;12:175.
5. Keller J, Binnewies U, Rösch M, Juul Holst J, Beglinger C, Andresen V, Layer P: Gastric emptying and disease activity in inflammatory bowel disease. *Eur J Clin Invest* 2015;45:1234-1242.
6. Cheung CK, WU JC. Role of ghrelin in the pathophysiology of gastrointestinal disease. *Gut Liver* 2013;7:505–512.

7. Kazemi MH, Eshraghian A, Hamidpour L, Taghavi SA: Changes in serum ghrelin level in relation to meal-time in patients with functional dyspepsia. *United European Gastroenterol J* 2015;3:11–16.
8. Tuzun A, Uygun A, Yesilova Z, Ozel AM, Erdil A, Yaman H, Bagci S, Gulsen M, Karaeren N, Dagalp K: Leptin levels in the acute stage of ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:429-432.
09. Lankarani KB, Moghadami M, Masoumpoor M, Geramizadeh B, Omrani GR: Serum leptin level in patients with functional dyspepsia. *Dig Liver Dis* 2004;36:717-721.
10. Singh UP, Singh NP, Guan H, Busbee B, Price RL, Taub DD, Mishra MK, Fayad R, Nagarkatti M, Nagarkatti PS: The emerging role of leptin antagonist as potential therapeutic option for inflammatory bowel disease. *Int Rev Immunol* 2014;33:23–33.
11. Oostenbrug LE, van Dullemen HM, te Meerman GJ, Jansen PL, Kleibeuker JH: Clinical outcome of Crohn's disease according to the Vienna classification: disease location is a useful predictor of disease course. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:255-261.
12. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF: The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749-753.

13. Sander GB, Mazzoleni LE, Francesconi CF, Wortmann AC, Ott EA, Theil A, Da Cruz PV, Da Silva AC, Oliveira L, Beheregaray S, Mاتيotti S, Somm G, Goldim JR: Development and validation of a cross-cultural questionnaire to evaluate nonulcer dyspepsia: The Porto Alegre Dyspeptic Symptoms Questionnaire (PADYQ). *Dig Dis Sci* 2004;49:1822-1829.
14. GhooS YF, Maes BD, Geypens BJ, Mys G, Hiele MI, Rutgeerts PJ, Vantrappen G: Measurement of gastric emptying rate of solids by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test. *Gastroenterology* 1993;104:1640-1647.
15. Jackson SJ, Bluck LJ: Measurement of gastric emptying by octanoate metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005;8:538-544.
16. Delbende B, Perri F, Couturier O, Leodolter A, Mauger P, Bridgi B, Bizais Y, des Varannes SB, Andriulli A, Galmiche JP: 13C-octanoic acid breath test for gastric emptying measurement. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:85-91.
17. Farrokhyar F, Marshall JK, Easterbrook B, Irvine EJ: Functional gastrointestinal disorders and mood disorders in patients with inactive inflammatory bowel disease: prevalence and impact on health. Inflamm Bowel Dis 2006 Jan;12:38-46.
18. DiBaise JK, Patel N, Noelting J, Dueck AC, Roarke M, Crowell MD: The relationship among gastroparetic symptoms, quality of life, and gastric emptying in patients referred for gastric emptying testing. *Neurogastroenterol Motil* 2016;28:234-242.

19. Ron Y, Sperber AD, Levine A, Shevah O, Dickman R, Avni Y, Shirin H: Early satiety is the only patient-reported symptom associated with delayed gastric emptying, as assessed by breath-test. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17:61-66.

20. Biesiada G, Czepiel J, Ptak-Belowska A, Targosz A, Krzysiek-Maczka G, Strzalka M, Konturek SJ, Brzozowski T, Mach T: Expression and release of leptin and proinflammatory cytokines in patients with ulcerative colitis and infectious diarrhea. *J Physiol Pharmacol* 2012;63:471-481.

21. Rodrigues VS, Milanski M, Fagundes JJ, Torsoni AS, Ayrizono ML, Nunez CE, Dias CB, Meirelles LR, Dalal S, Coy CS, Velloso LA, Leal RF: Serum levels and mesenteric fat tissue expression of adiponectin and leptin in patients with Crohn's disease. *Clin Exp Immunol* 2012;170:358–364.

22. Ates Y, Degertekin B, Erdil A, Yaman H, Dagalp K: Serum ghrelin levels in inflammatory bowel disease with relation to disease activity and nutritional status. *Dig Dis Sci* 2008;53:2215-2221.

23. Kim YS, Lee JS, Lee TH, Cho JY, Kim JO, Kim WJ, Kim HG, Jeon SR, Jeon HS: Plasma levels of acylated ghrelin in patients with functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2012;18:2231–2237.

24. Vandenberghe J, Vos R, Persoons P, Demyttenaere K, Janssens J, Tack J: Dyspeptic patients with visceral hypersensitivity: sensitisation of pain specific or multimodal pathways? Gut 2005;54:914-919.

25. Vandenberghe J, Dupont P, Van Oudenhove L, Bormans G, Demyttenaere K, Fischler B, Geeraerts B, Janssens J, Tack J: Regional cerebral blood flow during gastric balloon distention in functional dyspepsia. Gastroenterology 2007;132:1684-1693.

26. Huang W, Jiang SM, Jia L, You LQ, Huang YX, Gong YM, Wang GQ. :Effect of amitriptyline on gastrointestinal function and brain-gut peptides: a double-blind trial. World J Gastroenterol 2013;19:4214-4220.

27. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H5, Tack J, Talley NJ. Gastrointestinal Disorders. Gastroenterology. 2016 May;150(6):1380-92.

ANEXO A

Quadro 1- Classificação do Índice de massa corpórea

IMC	Classificação
<16	MAGREZA GRAU III
16-16,9	MAGREZA GRAU II
17-18,4	MAGREZA GRAU I
18,5-24,9	EUTROFIA
25-29,9	PRÉ-OBESO
30-34,9	OBESIDADE GRAU I
35-39,9	OBESIDADE GRAU II
>40	OBESIDADE GRAU III

Fonte: *World Health Organization, 1995 e 1997*

ANEXO B

QUADRO 2- Valores de referência da prega cutânea tricipital

PREGA CUTÂNEA DO TRÍCEPS (PCT) REFERÊNCIA PARA Homens e Mulheres

Idade (anos)	5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
	Homens							Mulheres						
1-1,9	6	7	8	10	12	14	16	6	7	8	10	12	14	16
2-2,9	6	7	8	10	12	14	15	6	8	9	10	12	15	16
3-3,9	6	7	8	10	11	14	15	7	8	9	11	12	14	15
4-4,9	6	6	8	9	11	12	14	7	8	8	10	12	14	16
5-5,9	6	6	8	9	11	14	15	6	7	8	10	12	15	18
6-6,9	5	6	7	8	10	13	16	6	6	8	10	12	14	16
7-7,9	5	6	7	9	12	15	17	6	7	9	11	13	16	18
8-8,9	5	6	7	8	10	13	16	6	8	9	12	15	18	24
9-9,9	6	6	7	10	13	17	18	8	8	10	13	16	20	22
10-10,9	6	6	8	10	14	18	21	7	8	10	12	17	23	27
11-11,9	6	6	8	11	16	20	24	7	8	10	13	18	24	28
12-12,9	6	6	8	11	14	22	28	8	9	11	14	18	23	27
13-13,9	5	5	7	10	14	22	26	8	8	12	15	21	26	30
14-14,9	4	5	7	9	14	21	24	9	10	13	16	21	26	28
15-15,9	4	5	6	8	11	18	24	8	10	12	17	21	25	32
16-16,9	4	5	6	8	12	16	22	10	12	15	18	22	26	31
17-17,9	5	5	6	8	12	16	19	10	12	13	19	24	30	37
18-18,9	4	5	6	9	13	20	24	10	12	15	18	22	26	30
19-24,9	4	5	7	10	15	20	22	10	11	14	18	24	30	34
25-34,9	5	6	8	12	16	20	24	10	12	16	21	27	34	37
35-44,9	5	6	8	12	16	20	23	12	14	18	23	29	35	38
45-54,9	6	6	8	12	15	20	25	12	16	20	25	30	36	40
55-64,9	5	6	8	11	14	19	22	12	16	20	25	31	36	38
65-74,9	4	6	8	11	15	19	22	12	14	18	24	34	36	36

Fonte: Frisancho, 1981.

Quadro 3- Classificação da dobra cutânea tricipital

Valor encontrado	Classificação
<=P5	DESNUTRIDO
P5-P10	RISCO DE DESNUTRIÇÃO
P10-P85	EUTROFIA
P85-P90	SOBREPESO
>=P90	OBESO

Fonte: Blackburn, 1979

ANEXO C

Quadro 4- Valores de referência da circunferência do braço

CIRCUNFERÊNCIA DO BRAÇO E CIRCUNFERÊNCIA MUSCULAR DO BRAÇO

Referência para Homens

$CMB (mm) = CB (mm) - [3,14 \times PCT (mm)]$
 * Para converter CB em mm, multiplicar o valor em cm por 10.

Idade (anos)	Circunferência do Braço (CB) em mm							Circunferência Muscular do Braço (CMB) em mm						
	5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
Homens														
1-1,9	142	146	150	159	170	176	183	110	113	119	127	135	144	147
2-2,9	141	145	153	162	170	178	185	111	114	122	130	140	146	150
3-3,9	150	153	160	167	175	184	190	117	123	131	137	143	148	153
4-4,9	149	154	162	171	180	186	192	123	126	133	141	148	156	159
5-5,9	153	160	167	175	185	195	204	128	133	140	147	154	162	169
6-6,9	155	159	167	179	188	209	228	131	135	142	151	161	170	177
7-7,9	162	167	177	187	201	223	230	137	139	151	160	168	177	180
8-8,9	162	170	177	190	202	220	245	140	145	154	162	170	182	187
9-9,9	175	178	187	200	217	249	257	151	154	161	170	183	196	202
10-10,9	181	184	196	210	231	262	274	156	160	166	180	191	209	221
11-11,9	186	190	202	223	244	261	280	159	165	173	183	195	205	230
12-12,9	193	200	214	232	254	282	303	167	171	182	195	210	223	241
13-13,9	194	211	228	247	263	286	301	172	179	196	211	226	238	245
14-14,9	220	226	237	253	283	303	322	189	199	212	223	240	260	264
15-15,9	222	229	244	264	284	311	320	199	204	218	237	254	266	272
16-16,9	244	248	262	278	303	324	343	213	225	234	249	269	287	296
17-17,9	246	253	267	285	308	336	347	224	231	245	258	273	294	312
18-18,9	245	260	276	297	321	353	379	226	237	252	264	283	298	324
19-24,9	262	272	288	308	331	355	372	238	245	257	273	289	309	321
25-34,9	271	282	300	319	342	362	375	243	250	264	279	298	314	326
35-44,9	278	287	305	326	345	363	374	247	255	269	286	302	318	327
45-54,9	267	281	301	322	342	362	376	239	249	265	281	300	315	326
55-64,9	258	273	296	317	336	355	369	236	245	260	278	295	310	320
65-74,9	248	263	285	307	325	344	355	223	235	251	268	284	298	306

Fonte: Frisancho, A.R. Am. J. Clin. Nutr. 1981.

CIRCUNFERÊNCIA DO BRAÇO E CIRCUNFERÊNCIA MUSCULAR DO BRAÇO
Referência para Mulheres

$$\text{CMB (mm)} = \text{CB (mm)} - [3,14 \times \text{PCT (mm)}]$$

* Para converter CB em mm, multiplicar o valor em cm por 10.

Idade (anos)	Circunferência do Braço (CB) em mm							Circunferência Muscular do Braço (CMB) em mm						
	5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
Mulheres														
1-1,9	138	142	148	156	164	172	177	105	111	117	124	132	139	143
2-2,9	142	145	152	160	167	176	184	111	114	119	126	133	142	147
3-3,9	143	150	158	167	175	183	189	113	119	124	132	140	146	152
4-4,9	149	154	160	169	177	184	191	115	121	128	136	144	152	157
5-5,9	153	157	165	175	185	203	211	125	128	134	142	151	159	165
6-6,9	156	162	170	176	187	204	211	130	133	138	145	154	166	171
7-7,9	164	167	174	183	199	216	231	129	135	142	151	160	171	176
8-8,9	168	172	183	195	214	247	261	138	140	151	160	171	183	194
9-9,9	178	182	194	211	224	251	260	147	150	158	167	180	194	198
10-10,9	174	182	193	210	228	251	265	148	150	159	170	180	190	197
11-11,9	185	194	208	224	248	276	303	150	158	171	181	196	217	223
12-12,9	194	203	216	237	256	282	294	162	166	180	191	201	214	220
13-13,9	202	211	223	243	271	301	338	169	175	183	198	211	226	240
14-14,9	214	223	237	252	272	304	322	174	179	190	201	216	232	247
15-15,9	208	221	239	254	279	300	322	175	178	189	202	215	228	244
16-16,9	218	224	241	258	283	313	334	170	180	190	202	216	234	249
17-17,9	220	227	241	264	295	324	350	175	183	194	205	221	239	257
18-18,9	222	227	241	258	281	312	325	174	179	195	202	215	237	245
19-24,9	221	230	247	265	290	319	345	179	185	195	207	221	236	249
25-34,9	233	240	256	277	304	342	368	183	188	199	212	228	246	264
35-44,9	241	251	267	290	317	356	378	186	192	205	218	236	257	272
45-54,9	242	256	274	299	328	362	384	187	193	206	220	238	260	274
55-64,9	243	257	280	303	335	367	385	187	196	209	225	244	266	280
65-74,9	240	252	274	299	326	356	373	185	195	208	225	244	264	279

Fonte: Frisancho, A.R. Am. J. Clin. Nutr., 1981

Fonte: Frisancho, A.R. Am. J. Clin. Nutr., 1981.

Quadro 5- Classificação da circunferência do braço

Valor encontrado	Classificação
>= P5	DESNUTRIDO
P5-P10	RISCO DE DESNUTRIÇÃO
P10-P85	EUTROFIA
P85-P90	SOBREPESO
>=P90	OBESO

Fonte: Blackburn, 1979

ANEXO D

QUESTIONÁRIO DE PORTO ALEGRE PARA SINTOMAS DISPÉPTICOS

Paciente: _____ Prontuário: _____

Idade: _____ Nome da mãe: _____ Fone: _____

Endereço: _____ Referência: _____

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 minutos)
 2. Menos de 2 horas
 3. Mais de 2 horas
- III. Com que freqüência você sentiu dor no andar superior do abdome nos últimos 30 dias?
0. Não se aplica
 1. Raramente
 2. 1 a 2 dias na semana
 3. Quase diariamente
 4. Diariamente

Escore total para dor em andar superior do abdome: _____ (máximo 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 minutos)
 - 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 vezes por 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 vezes por semana
 - 3. Quase diariamente
 - 4. Diariamente

Escore total para náusea/vômitos: _____ (máximo 16 pontos)

DISTENSÃO EM ABDOME SUPERIOR

- I. Qual a intensidade da sensação de distensão em abdome superior (sensação de estar cheio, com o 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 minutos)
 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 vezes por 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 vezes por semana
 3. Quase diariamente
 4. Diariamente

Escore total para distensão andar superior do abdome/saciedade precoce: _____

(máximo 16 pontos)

ESCORE TOTAL PARA SINTOMAS DISPÉPTICOS: _____ (máximo 44 pontos)

ANEXO E

Quadro 6- Valores de referência de macronutrientes

Macronutrientes	Recomendação
Carboidratos	50 - 75%
Proteínas	12-15%
Lipídeos	5-30%

Fonte: adaptada de FAO-OMS,1985

