NAYARA SALGADO CARVALHO

**Eletrogastrografia multicanal em voluntários
saudáveis e pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Tomás Navarro Rodriguez

São Paulo

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Carvalho, Nayara Salgado
Eletrogastrografia multicanal em voluntários
saudáveis e pacientes com diabetes mellitus tipo 1
/ Nayara Salgado Carvalho. -- São Paulo, 2020.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências em Gastroenterologia.
Orientador: Tomás Navarro Rodriguez.

Descritores: 1.Diabetes mellitus 2.Neuropatias
diabéticas 3.Gastroparesia 4.Eletrodiagnóstico
5.Esvaziamento gástrico 6.Motilidade
gastrointestinal

USP/FM/DBD-266/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

A meus pais, **Carlos Alberto** (*in memoriam*) e **Danuza**, que nunca mediram esforços para a realização de meus sonhos. Minhas conquistas só foram possíveis graças ao amor, ao apoio e à dedicação que sempre tiveram por mim.

A minhas irmãs, **Cynthia** e **Janaina**, que, com amizade, carinho e incentivo, fortalecem minha caminhada em busca de meus ideais.

A meu namorado, **Sergio**, pelo companheirismo, pela compreensão e por sempre incentivar minhas conquistas.

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, primeiramente, por abençoar todos os dias de minha vida, iluminar meu caminho e me dar forças para seguir em frente.

Ao **Prof. Dr. Tomás Navarro Rodriguez**, pelos inúmeros ensinamentos, pela paciência, dedicação e confiança depositada em mim durante a orientação desta tese de doutorado. Meu reconhecimento pelo privilégio de ter sido orientada por profissional e pessoa exemplar.

Ao **Dr. Paulo José Pereira Campos Carvalho**, responsável pela idealização deste projeto, pelo incentivo diário, determinante para minha evolução profissional.

Ao **Dr. Joffre Rezende Filho**, pela motivação constante na realização deste trabalho e pela disponibilidade e generosidade em compartilhar comigo seus conhecimentos.

À **Dra. Andrea Vieira**, minha mestra, responsável por grande parte de minha formação como médica gastroenterologista, pela amizade, pela confiança e pelos conhecimentos transmitidos.

Ao **Prof. Dr. Flair José Carrilho**, professor titular da Disciplina de Gastroenterologia Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela oportunidade da realização deste trabalho.

Ao **Dr Alex Jones Flores Cassenote**, pelos ensinamentos e pela contribuição determinante na análise estatística deste trabalho.

Ao **Dr Flavio Steinwurz**, pelos conhecimentos transmitidos, pela confiança, e pela motivação.

À **Dra Marcia Queiroz**, pelas orientações, pelo incentivo e pelo apoio imprescindíveis para a realização deste trabalho.

À colega **Aline Vial Cobello**, pela contribuição na seleção e captação dos pacientes participantes deste projeto.

Ao colega **Diego Cardoso Baima**, pela gentileza, apoio e por sempre demonstrar o caminho da tranquilidade.

A **Vilma Libério**, profissional da pós-graduação do programa de Ciências em Gastroenterologia, pela paciência, pelo auxílio e disponibilidade frente às minhas dúvidas e dificuldades.

Aos **funcionários** do Centro de Diagnóstico de Gastroenterologia, pela colaboração na realização dos exames de eletrogastrografia.

Aos **voluntários e pacientes** participantes, sem os quais a realização deste trabalho não teria sido possível.

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*.

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Neuropatia Diabética	2
1.2 Gastroparesia Diabética	4
1.3 Atividade Mioelétrica Gástrica.....	8
1.4 Eletrogastrografia.....	12
1.5 Distúrbio da Atividade Mioelétrica Gástrica	14
1.6 Relevância do Estudo	17
2 OBJETIVOS	19
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	21
3.1 Sujeitos do Estudo	22
3.1.1 Pacientes	22
3.1.1.1 Diagnóstico de NAC	22
3.1.1.2 Esvaziamento gástrico por cintilografia	23
3.1.1.3 Questionário de Índice de Sintomas Cardinais de Gastroparesia.....	23
3.1.1.4 Separação dos pacientes em grupos	24
3.1.1.5 Critérios de inclusão dos pacientes	24
3.1.1.6 Critérios de exclusão dos pacientes	24
3.1.2 Voluntários saudáveis.....	25
3.2 Métodos	26
3.2.1 Desenho do estudo.....	26
3.2.2 Realização da eletrogastrografia	27
3.2.2.1 Preparo	27
3.2.2.2 Posicionamento dos eletrodos	28

3.2.2.3 Posição do indivíduo	29
3.2.2.4 Duração do registro.....	29
3.2.2.5 Análise do sinal da eletrogastrografia	30
3.2.2.6 Definição de eletrogastrografia normal	32
3.3 Análise Estatística.....	33
4 RESULTADOS.....	35
5 DISCUSSÃO	48
6 CONCLUSÕES	57
7 REFERÊNCIAS.....	59
8 APÊNDICES	77
APÊNDICE A – Índice de Sintomas Cardinais de Gastroparesia (GCSI-adaptado)	78
APÊNDICE B – Teste de normalidade incluindo média, desvio padrão e resultado do teste de normalidade de todos os indivíduos incluídos no estudo.....	79
APÊNDICE C – Padrões dos gráficos de evolução da frequência dominante (FD) em voluntários saudáveis (grupo controle)	80
APÊNDICE D – Padrões dos gráficos de evolução da frequência dominante (FD) em pacientes diabéticos sem neuropatia autônoma cardiovascular (grupo 1)	81
APÊNDICE E – Padrões dos gráficos de evolução da frequência dominante (FD) em pacientes diabéticos com neuropatia autônoma cardiovascular (grupo 2)	82
APÊNDICE F – Distribuição de diferentes medidas quantitativas de acordo com os grupos avaliados, incluindo estatísticas de comparações múltiplas entre os grupos	83
APÊNDICE G – Fluxograma das porcentagens de alterações da eletrogastrografia (EGG) em relação aos grupos avaliados.	84

LISTAS

ABREVIATURAS E SIGLAS

CI	coeficiente de instabilidade
CIC-IM	célula intersticial de Cajal intramuscular
CIC-MI	célula intersticial de Cajal mioentérica
CICs	células intersticiais de Cajal
CMM	complexo motor migratório
cpm	ciclos por minuto
DM	diabetes <i>mellitus</i>
DM1	diabetes <i>mellitus</i> tipo 1
DM2	diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
DP	desvio padrão
EGG	eletrogastrografia
FC	frequência cardíaca
FD	frequência dominante
FFT	transformação rápida de Fourier (<i>Fast Fourier Transform</i>)
GCSI	Índice de Sintomas Cardinais de Gastroparesia
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC95%	intervalo de confiança de 95%
IMC	índice de massa corporal
NA	neuropatia autonômica
NAC	neuropatia autonômica cardiovascular
NAD	neuropatia autonômica diabética
P25	percentil 25
P75	percentil 75

PAGI-SYM	Índice de Avaliação dos Pacientes com Distúrbios do TG Superior – Índice de Gravidade dos Sintomas
PR	<i>power ratio</i>
SNA	sistema nervoso autônomo
SNP	sistema nervoso parassimpático
SNS	sistema nervoso simpático
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGI	trato gastrointestinal
VFC	variabilidade de frequência cardíaca

TABELAS

Tabela 1 -	Análise descritiva das características quantitativas estratificadas no grupo controle, incluindo média, desvio padrão, mediana, intervalo interquartil (P25-P75) e mínimo-máximo	36
Tabela 2 -	Análise descritiva das características qualitativas estratificadas de acordo com os grupos, incluindo frequência absoluta, frequência relativa, intervalo de confiança de 95% e nível descritivo	38
Tabela 3 -	Análise descritiva das características quantitativas estratificadas de acordo com os grupos, incluindo média, desvio padrão, mediana, intervalo interquartil (P25-P75) e nível descritivo	41
Tabela 4 -	Análise de correlação, realizada no grupo 2, entre o total de sintomas e os parâmetros de normogastria basal, normogastria pós-prandial e PR, incluindo coeficiente de correlação, valor de p e número de indivíduos considerados.....	47

FIGURAS

Figura 1 -	Padrão normal de condução da onda lenta gástrica.....	12
Figura 2 -	Fluxograma dos participantes incluídos no estudo	26
Figura 3 -	Aparelho de eletrogastrografia.....	27
Figura 4 -	Posicionamento dos eletrodos.....	29
Figura 5 -	Em A , análise visual de artefatos, evidenciados na linha laranja inferior, decorrentes de movimento respiratório. Em B , artefato decorrente de movimento respiratório, retirado na análise computadorizada (retângulos em vermelho).....	30
Figura 6 -	Análise do sinal da eletrogastrografia multicanal com registro contínuo. Em A , sensores bipolares; em B , sensores unipolares; em C , movimentos respiratórios; em D , transformação rápida de Fourier (FFT); e em E , múltiplas linhas de FFT – análise espectral contínua	31
Figura 7 -	Boxplot e histograma da distribuição das frequências dominantes médias (cpm) basal e pós-prandial.....	37
Figura 8 -	Boxplot e histograma da distribuição da frequência dominante média (cpm) total.....	37
Figura 9 -	Porcentagem de alterações da eletrogastrografia em relação aos grupos avaliados: a , grupo controle (voluntários saudáveis); b , grupo 1 (DM1 sem NAC); e c , grupo 2 (DM1 com NAC)	39
Figura 10A -	Comparação do <i>power ratio</i> (PR) entre os grupos de indivíduos normais; de pacientes diabéticos sem NAC e de pacientes diabéticos com NAC	42
Figura 10B -	Comparação da porcentagem de normogastria basal entre os grupos de indivíduos normais; dos pacientes diabéticos sem NAC e dos pacientes diabéticos com NAC	43
Figura 10C -	Comparação da frequência dominante (FD) média total entre os grupos de indivíduos normais; dos pacientes diabéticos sem NAC e dos diabéticos com NAC	44

Figura 10D - Comparação da porcentagem de bradigastria basal entre os grupos de indivíduos normais; de pacientes diabéticos sem NAC e de pacientes diabéticos com NAC.... 45

Figura 10E - Comparação da porcentagem de taquigastria basal entre os grupos de indivíduos normais; de pacientes diabéticos sem NAC e de pacientes diabéticos com NAC.... 46

RESUMO

Carvalho NS. *Eletrogastrografia multicanal em voluntários saudáveis e pacientes com diabetes mellitus tipo 1* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

Introdução: O diabetes mellitus (DM) é uma doença metabólica e a falta de tratamento adequado pode resultar em complicações agudas e/ou crônicas. Dentre as complicações crônicas temos a neuropatia autonômica diabética (NAD) que apresenta como manifestação mais comum a neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) que pode ser diagnosticada por métodos não invasivos. O DM pode também ocasionar alterações das atividades motora e mioelétrica gástricas, que resultam em retardo do esvaziamento gástrico, gastroparesia diabética e surgimento de sintomas do trato digestivo superior. Estes distúrbios da atividade mioelétrica gástrica em pacientes diabéticos poderiam indicar a ocorrência de neuropatia autonômica. A eletrogastrografia (EGG) multicanal, método não invasivo que avalia a atividade mioelétrica gástrica, detecta desordens na frequência e no ritmo elétrico. No Brasil, não há estudo que tenha avaliado a atividade elétrica gástrica com EGG multicanal. **Objetivo:** Avaliar a EGG multicanal em voluntários saudáveis na população brasileira, em pacientes com DM tipo 1 (DM1) sem NAC e sem sintomas de gastroparesia, e em pacientes com DM1 com NAC e sintomas de gastroparesia (diagnóstico de gastroparesia confirmado pelo esvaziamento gástrico por cintilografia). **Casuística e Métodos:** Estudo caso-controle, incluindo 50 participantes de nossa população submetidos a EGG, sendo 20 voluntários saudáveis (grupo controle), 15 pacientes com DM1 sem NAC e sem sintomas de gastroparesia (grupo 1) e 15 pacientes com DM1 com NAC, sintomas de gastroparesia e diagnóstico de gastroparesia confirmado pelo esvaziamento gástrico por cintilografia (grupo 2). Os pacientes foram encaminhados do Ambulatório de Diabetes da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do Hospital da Clínicas da Faculdade de São Paulo (HCFMUSP) já com as definições previamente confirmadas de DM1 e NAC. A EGG foi realizada em dois períodos distintos, basal e pós-prandial, após ingestão de dieta de prova contendo 400 kcal. Os parâmetros avaliados foram frequência dominante (FD), porcentagem de FD e *power ratio* (PR) entre os períodos basal e pós-prandial. Foi considerada EGG normal: normogastria (2-4 ciclos por minuto – cpm) > 70% em ambos os períodos e PR > 1. O esvaziamento gástrico por cintilografia foi realizado de acordo com o protocolo da Sociedade Americana de Medicina Nuclear e os sintomas foram avaliados por meio do Questionário de Índice de Sintomas Cardinais de Gastroparesia (GCSI)-adaptado. **Resultados:** A variação da FD média total no grupo controle foi de 2,3-3,3 cpm, a porcentagem de FD em normogastria foi > 70% em ambos os períodos e o PR foi > 1 em 19 dos 20 indivíduos. Entre os pacientes do grupo 1, 53,3% apresentaram EGG anormal, e entre os pacientes do grupo

2, 87,6% apresentaram EGG anormal. A porcentagem da FD média no período basal apresentou diferença significativa entre os grupos: grupo controle, 77,0-100,0%; grupo 1, 60,0-96,3%; e grupo 2, 57,9-85,7% ($p = 0,019$). Em relação ao fator PR, a mediana foi de 6,0 no grupo controle, 7,0 no grupo 1, e 0,5 no grupo 2 ($p < 0,001$), havendo diferença na comparação múltipla entre os indivíduos do grupo controle e os pacientes do grupo 2.

Conclusões: Os pacientes com DM1 com e sem NAC podem apresentar distúrbios da atividade mioelétrica gástrica. A prevalência de disritmias gástricas é maior em pacientes com DM1 com NAC, retardo do esvaziamento gástrico e sintomas de gastroparesia, comparativamente a pacientes sem NAC e sem sintomas de gastroparesia e aos indivíduos voluntários saudáveis. A porcentagem de normogastria da FD média nos períodos basal e pós-prandial parece ser um bom parâmetro, que se associa aos sintomas de pacientes com gastroparesia diabética e NAC.

Descritores: Diabetes mellitus; Neuropatias diabéticas; Gastroparesia; Eletrodiagnóstico; Esvaziamento gástrico; Motilidade gastrointestinal.

ABSTRACT

Carvalho NS. *Multichannel electrogastrography in healthy volunteers and in patients with diabetes mellitus type 1* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2020.

Introduction: Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disease, and a lack of appropriate treatment can result in acute and/or chronic complications. Among the chronic complications, diabetic autonomic neuropathy (DAN) commonly manifests as cardiovascular autonomic neuropathy (CAN), and can be diagnosed by noninvasive methods. DM can also cause changes in gastric motor and myoelectric activity, resulting in delayed gastric emptying, diabetic gastroparesis, and superior digestive tract symptoms. These myoelectric gastric activity disorders in diabetic patients could indicate autonomic neuropathy. Multichannel electrogastrography (EGG) is a noninvasive method to evaluate myoelectric gastric activity and detect disorders of frequency and electrical rhythm. In Brazil, no study has evaluated electric gastric activity with multichannel EGG. **Objective:** To evaluate multichannel EGG in healthy volunteers in the Brazilian population, in type 1 DM (DM1) patients without CAN or symptoms of gastroparesis, and in DM1 patients with CAN and symptoms of gastroparesis (diagnosis of gastroparesis confirmed by gastric emptying scintigraphy). **Methods:** A case-control study was conducted on 50 participants from the Brazilian population who underwent EGG, of which 20 were healthy volunteers (control group), 15 were CAN-free DM1 patients with no symptoms of gastroparesis (group 1), and 15 were CAN DM1 patients with symptoms of gastroparesis and a confirmed diagnosis of gastroparesis by emptying gastric scintigraphy (group 2). The patients were referred from the Diabetes Outpatient Clinic of the Department of Endocrinology and Metabolism, School of Medicine Clinical Hospital, University of São Paulo (HCFMUSP), already diagnosed with DM1 and CAN. EGG was performed at two different periods, basal and postprandial, after ingestion of a test 400 kcal diet. The parameters evaluated were the dominant frequency (DF) and the percentage of DF and power ratio (PR) between baseline and postprandial periods. The EGG was considered normal when: normogastry (2-4 cycles per minute (cpm)) > 70% in both periods, and PR > 1. Gastric emptying scintigraphy was conducted in accordance with the American Society of Nuclear Medicine protocol, and the symptoms were evaluated using the adapted Gastroparesis Cardinals Symptom Index (GCSI) questionnaire. **Results:** The total mean DF variation in the control group was 2.3-3.3 cpm, the percentage of DF in normogastry was > 70% in both periods, and PR was > 1 in 19 of the 20 volunteers. In Group 1, 53.3% had abnormal EGG, and in Group 2, 87.6% had abnormal EGG. The mean DF percentage in the baseline period showed a significant difference among the groups: control group, 77.0-100.0%; group 1, 60.0-

96.3%; and group 2, 57.9-85.7% ($p = 0.019$). As for the PR factor, the median was 6.0 in the control group, 7.0 in group 1, and 0.5 in group 2 ($p < 0.001$), with a multiple comparison difference between the control group and group 2 patients. **Conclusions:** DM1 patients with and without CAN may present with myoelectric gastric activity disorders. The prevalence of gastric dysrhythmias is higher in patients with CAN, DM1, delayed gastric emptying and symptoms of gastroparesis, compared to patients without CAN and without symptoms of gastroparesis, and healthy volunteers. The percentage of mean DF normogastry in the basal and post-prandial periods seems to be a good parameter when associated with the symptoms of diabetic gastroparesis and CAN.

Descriptors: Diabetes mellitus; Diabetic neuropathies; Gastroparesis; Electrodiagnosis; Gastric emptying; Gastrointestinal motility.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Neuropatia Diabética

O diabetes mellitus (DM) é uma doença metabólica que cursa com hiperglicemia. A falta de tratamento adequado resulta em complicações agudas, como cetoacidose diabética, e crônicas, como nefropatia, retinopatia, angiopatia, neuropatia periférica e neuropatia autonômica (NA). A NA diabética (NAD) está entre as complicações menos reconhecidas, embora gere significativo impacto na sobrevida e na qualidade de vida ^{1, 2}, uma vez que pode acometer todo o sistema nervoso autônomo (SNA), simpático (SNS) e parassimpático (SNP). Os órgãos, em sua maioria, são duplamente inervados, ou seja, recebem fibras simpáticas e parassimpáticas, e, por isso, a NAD manifesta-se por disfunção em diversos órgãos e sistemas, como cardiovascular, gastrointestinal, geniturinário, sudomotor e ocular ^{3, 4}. Os efeitos da NAD são generalizados e, inicialmente, acometem os nervos mais longos, como o nervo vago, que representa cerca de 75% das atividades parassimpáticas ⁵.

O nervo vago é uma das principais vias que levam os impulsos parassimpáticos pré-ganglionares para o trato gastrointestinal (TGI). Em geral, os neurônios motores não inervam diretamente as células musculares lisas do TGI, pois fazem conexões sinápticas com as células intersticiais de Cajal (CICs), as quais estimulam as células musculares lisas. Assim, as CICs são os transdutores pós-juncionais que recebem os impulsos dos neurônios motores entéricos, e a perda dessas células vem sendo associada a neuropatias ^{6, 7}.

A neuropatia autonômica cardiovascular (NAC), manifestação mais comum e mais bem descrita da NAD e que decorre de lesão das fibras autonômicas periféricas relacionadas ao sistema cardiovascular, é definida

como insuficiência do controle autonômico do sistema cardiovascular ^{8, 9}. Atualmente, testes autonômicos não invasivos, simples, como a avaliação da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), sensíveis tanto para o SNS como para o SNP, com boa reprodutibilidade, são utilizados no diagnóstico e acompanhamento da NAC ¹⁰.

A detecção da NAC pode ser feita através da VFC por análise espectral. O resultado (amplitude do espectro) é apresentado em um diagrama de amplitude vs. frequência. Durante o exame, o traçado da frequência cardíaca (FC) é dividido em duas bandas: frequência baixa (0,04 Hz a 0,15 Hz), influenciada pelas atividades simpática e vagal; e frequência alta (0,15 Hz a 0,4 Hz), considerada um marcador de atividade vagal ^{2, 11}.

A análise espectral permite a avaliação da VFC, em repouso e durante a realização de manobras que compõem o que se conhece por teste de Ewing, Valsalva, resposta da FC à respiração profunda e à posição ortostática, e resposta da pressão arterial à posição ortostática e ao exercício isométrico (*handgrip*) ^{12, 13}. O uso da análise espectral tem permitido a detecção mais precoce da disfunção autonômica ¹⁴⁻¹⁶. Um estudo demonstrou que a VFC, avaliada pela análise espectral, pode estar alterada em estados de desregulação e doença ¹⁷. Esse método tem alta especificidade e alta sensibilidade ^{2, 11}.

O modelo tradicional de avaliação da NAC apresenta limitações. Ao se avaliar concomitantemente dois sistemas que apresentem influência do SNA, como os sistemas digestivo e cardiovascular, procurou-se superar algumas dessas limitações ¹⁸.

Desse modo, a avaliação conjunta de dados de disfunções cardiovasculares e digestivas poderia fornecer melhor compreensão das alterações do SNA nesses pacientes. O estudo do esvaziamento gástrico e da atividade mioelétrica gástrica poderia indicar possíveis diferenças e representar marcadores de disfunção autonômica em pacientes com DM tipo 1 (DM1).

1.2 Gastroparesia Diabética

O DM pode ocasionar alterações motoras gástricas, que resultam em alteração do esvaziamento gástrico. A gastroparesia é um distúrbio crônico, que se caracteriza pelo retardo do esvaziamento do estômago após a alimentação na ausência de obstrução mecânica, sobretudo estenose pilórica¹⁹.

Além do DM, a gastroparesia pode ocorrer em outras situações clínicas, tais como: após intervenção medicamentosa, após cirurgia, na presença de distúrbios neurológicos, como Parkinson, e de doença do colágeno ou após infecção viral ou bacteriana. Ademais, em um número considerável de casos não se evidenciam condições clínicas associadas, sendo reconhecida como gastroparesia idiopática²⁰.

Uma das causas mais comuns da gastroparesia é o DM. As ocorrências de gastroparesia diabética representam 30% do total de casos²¹.

Em estudo com pacientes diabéticos e indivíduos controle, dos quais 269 com DM1, 409 com DM tipo 2 (DM2) e 735 não diabéticos, as proporções cumulativas de pacientes que desenvolveram gastroparesia durante um período de 10 anos foram de 5,2% entre os pacientes com DM1, de 1,0% entre os pacientes com DM2, e de 0,2% entre os indivíduos controle²². A presença de gastroparesia em pacientes com DM está associada ao descontrole glicêmico entre outras complicações do diabetes, incluindo retinopatia, neuropatia periférica, disfunção vagal cardiovascular e nefropatia²³.

A disfunção neuromuscular que leva ao retardo do esvaziamento gástrico decorre dos principais mecanismos envolvidos na fisiopatologia da gastroparesia, a saber: alteração do controle neural extrínseco (sobretudo da função vagal), disfunção da inervação intrínseca e de células intersticiais envolvidas no controle da função muscular gastrointestinal, e perda da função da musculatura lisa^{24, 25}.

A formação de um consenso com pesquisadores de vários centros de referência em gastroparesia nos Estados Unidos da América vem contribuindo para o melhor entendimento da fisiopatologia e dos mecanismos celulares relacionados às gastroparesias diabética e idiopática ²⁶. Observou-se que a redução da densidade das CICs foi a anormalidade mais proeminente em ambas as etiologias, geralmente associada a danos nas CICs remanescentes, e também foram descritas redução da densidade de fibras nervosas, presença de infiltrado inflamatório e fibrose do estroma ²⁷. A redução das CICs pode ser de particular importância funcional para o desenvolvimento da gastroparesia, considerando seu papel central na geração e propagação de ondas lentas. Essas anormalidades fornecem uma base patológica racional para a gênese das arritmias na gastroparesia ²⁸.

Estudos prévios evidenciaram desmielinização segmentar e degeneração axonal em fibras nervosas vagais, nos plexos tanto mientéricos como submucosos do TGI de pessoas com DM e alterações estruturais nos axônios das fibras vagais em modelos experimentais de ratos diabéticos. Em ambos, pacientes e modelos animais de diabetes, o número de células nos gânglios vagais motores e nos gânglios simpáticos estava reduzido ^{29, 30}.

Sintomas gastrointestinais, tais como plenitude pós-prandial, náusea, vômitos, eructação, inchaço, dor abdominal, diarreia e constipação, são comumente descritos, sendo relatados em 5% a 12% dos portadores de DM, assim como distúrbios da motilidade gástrica e aceleração ou retardo do esvaziamento gástrico ³¹.

Os principais sintomas em pacientes diabéticos com gastroparesia incluem: dor abdominal, saciedade precoce, plenitude pós-prandial, náusea, vômitos, eructação e inchaço. Alguns desses sintomas sobrepõem-se aos da dispepsia funcional, fazendo com que a descrição da epidemiologia seja desafiadora ¹⁹.

Em relação ao DM1, a prevalência de sintomas sugestivos de gastroparesia está em torno de 25%, os sintomas cardinais (náusea, vômitos, plenitude gástrica, perda de apetite, inchaço e distensão abdominal) ocorrem

em 10%, e o diagnóstico clínico de gastroparesia é realizado em cerca de 5% dos pacientes ²³.

Alguns estudos evidenciam baixa qualidade de vida em pacientes com gastroparesia, sendo mais pronunciada em pacientes diabéticos, comparativamente aos não diabéticos, que destacam maior prevalência de insônia e depressão ^{32, 33}.

Os sintomas clínicos de gastroparesia incluem náusea, vômitos, saciedade precoce, plenitude pós-prandial, *bloating*, eructação e desconforto em andar superior do abdome. A análise da gravidade dos sintomas e os resultados de qualidade de vida são importantes para avaliar a eficácia de tratamentos para distúrbios gastrointestinais ³⁴. No decorrer dos anos, houve a necessidade de desenvolver medidas psicométricas sólidas dos sintomas, classificadas pelos pacientes para avaliar a eficácia das terapias e monitorar os resultados clínicos em pacientes com gastroparesia ^{35, 36}.

Diversas escalas de sintomas foram desenvolvidas para avaliar pacientes com gastroparesia, mas, em sua maioria, são limitadas em relação à qualidade de vida e dependem de avaliações clínicas dos sintomas desencadeados, feitas pelo paciente, além de não serem avaliadas quanto a confiabilidade e validade ³⁷⁻³⁹.

Dessa maneira, um estudo com maior confiabilidade e validade foi desenvolvido para avaliar as características de uma escala de gravidade de sintomas, o Índice de Sintomas Cardinais da Gastroparesia (GCSI), para uso em estudos clínicos de gastroparesia. O GCSI foi desenvolvido como parte de um projeto maior, o desenvolvimento do Índice de Avaliação dos Pacientes com Distúrbios do TGI Superior – Índice de Gravidade dos Sintomas (PAGI-SYM) ^{40, 41}.

O GCSI consiste de três subescalas do PAGI-SYM, selecionadas para medir sintomas importantes relatados na gastroparesia: náusea/vômitos (composto por três itens: vontade de vomitar, vontade de vomitar mas não consegue, e vômitos), plenitude/saciedade precoce (composto por quatro itens: plenitude, não é capaz de terminar uma refeição, sente-se muito cheio

após uma refeição, e perda de apetite), e *bloating* (composto por dois itens: distensão e estômago visivelmente maior), adaptados para a língua portuguesa.

O método padrão de referência para o diagnóstico de gastroparesia é o esvaziamento gástrico por cintilografia. Estudos demonstram que os sintomas de gastroparesia estão fracamente correlacionados com o retardo do esvaziamento gástrico. Essa fraca associação pode sugerir que diferentes mecanismos estejam envolvidos nesse processo ⁴².

O esvaziamento gástrico reflete a coordenação da função de fundo, corpo, antro, piloro e duodeno. Os principais eventos para o esvaziamento gástrico são: relaxamento e acomodação do fundo, contração antral, abertura do piloro e coordenação antropilórica-duodenal. Nesse contexto, o sistema nervoso, que controla o músculo liso gástrico, tem papel fundamental no esvaziamento gástrico. O sistema nervoso entérico está conectado ao sistema nervoso central por meio de neurônios sensoriais, os quais enviam fibras aferentes, que transportam sensações viscerais, tais como dor, plenitude e náusea, e vias eferentes simpáticas e parassimpáticas, que modulam motilidade, secreção e circulação ⁴³.

Outros métodos não cintilográficos podem avaliar o esvaziamento gástrico, tais como: estudo ultrassonográfico ⁴⁴, teste respiratório ⁴⁵, ressonância nuclear magnética ⁴⁶ e, mais recentemente, uso de cápsula com sinais de pressão e de pH enviados por telemetria ⁴⁷. Outro teste, a eletrogastrografia (EGG), descrita com mais detalhes posteriormente neste trabalho, é complementar e pode inferir desordens na motilidade gástrica pela análise da atividade mioelétrica gástrica ⁴⁸.

Apesar dos avanços na compreensão dos mecanismos e da fisiopatologia da gastroparesia, ainda existe um incompleto entendimento em relação a mecanismos celulares, inconsistências entre estudos e possíveis diferenças entre grupos etiológicos. A individualização de cada caso é o melhor caminho, por meio da identificação do comprometimento funcional e do reconhecimento de alterações da atividade elétrica gástrica e da redução

concomitante da acomodação gástrica entre pacientes que apresentam sintomas sugestivos de gastroparesia ²⁴.

1.3 Atividade Mioelétrica Gástrica

O TGI pode ser considerado um sistema eletricamente ativo, com diversos tipos celulares responsáveis pela coordenação e propagação da atividade elétrica ⁴⁹. A atividade elétrica gástrica consiste de atividade rítmica espontânea, que determina tempo e frequência contrátil do estômago, e de potenciais de ação da musculatura gástrica ⁵⁰.

A musculatura gástrica apresenta uma variação contínua do potencial elétrico, caracterizada por um ciclo de despolarização e repolarização, que se inicia na grande curvatura, na porção proximal do corpo, e migra circunferencial e longitudinalmente no sentido do piloro. Essa atividade elétrica é conhecida como atividade elétrica de controle, ritmo elétrico gástrico ou onda lenta (*slow wave*), em razão de sua baixa frequência ⁵¹.

Toda a musculatura gástrica, a partir do corpo, é capaz de gerar potenciais semelhantes. As frequências dos potenciais gerados em outras regiões são menores que as do corpo proximal e, por isso, a atividade elétrica na região da grande curvatura do corpo assume, normalmente, o papel de “marca-passo” dominante.

As ondas lentas propagam-se, longitudinalmente, no sentido corpo-antro, em direção ao piloro, e no sentido transversal, da grande para a pequena curvatura, em intervalos de cerca de 20 segundos, portanto com frequência de 3 ciclos por minuto (cpm), no homem, e velocidade constante de, aproximadamente, 3 mm/s, de modo que sucessivas ondas frontais se espacem uniformemente em intervalos de cerca de 6 cm. No entanto, no antro há aceleração da velocidade e a distância entre as ondas torna-se maior. Usualmente, as ondas lentas não excitam o fundo gástrico ⁵².

O ritmo elétrico gástrico controla o momento, a frequência máxima de ocorrência e o sentido de propagação das contrações da musculatura gástrica, desempenhando papel importante na função motora do estômago e ocorrendo continuamente e de modo independente da presença de contração⁵³.

O potencial de ação inicia-se quando o potencial de onda lenta aumenta acima do limiar (-35 mV, aproximadamente), ocorrendo a contração da musculatura gástrica. A atividade elétrica associada a contrações caracteriza-se por potenciais de oscilação rápida (*spikes*), sendo também conhecida por potenciais de ação ou, ainda, atividade elétrica de resposta^{54, 55}.

As variações do ritmo elétrico gástrico são referidas como disritmias gástricas⁵⁶. Embora ainda se discuta qual a frequência de ondas lentas considerada normal em seres humanos, a faixa de referência comumente citada é entre 2,5 cpm e 3,6 cpm, de tal forma que bradigastria e taquigastria são definidas como padrões fora desse intervalo⁵².

Os primeiros registros de potenciais transmembrana da musculatura gástrica, observados com microeletrodos, confirmaram a atividade mioelétrica gástrica *in vivo* e demonstraram as variações que caracterizam a oscilação cíclica da musculatura gástrica: uma rápida despolarização, seguida de repolarização parcial, com subsequente manutenção de despolarização prolongada (fase de platô) e, finalmente, de repolarização⁵⁷.

O evento inicial – despolarização ascendente – raramente excede 50 mV acima do potencial de repouso inicial, aproximando-se, em geral, a -20 mV antes que a fase de repolarização parcial se inicie. A fase de platô é um período de despolarização sustentada, que pode ter duração variável, entre 3 segundos e 20 segundos. As características e a duração da fase de platô dependem de vários fatores, tais como: local de origem, frequência de despolarização (*pacing*), parâmetros físicos do meio, como pH, temperatura e composição iônica, e agonistas, como acetilcolina⁵⁸.

A contração da célula muscular lisa ocorre quando o nível de despolarização ou fase de platô alcança determinado limiar. Para que possa haver contração durante a passagem da onda lenta, é necessário que a despolarização atinja limiar de, pelo menos, 40 mV. A partir desse potencial, verifica-se aumento abrupto da geração de força contrátil com pequena variação do potencial. A amplitude e a duração do potencial em platô determinam a magnitude de influxo de cálcio, com aumento da concentração intracelular de cálcio que ativa a cadeia leve de miosina, levando à formação de pontes e causando a contração ⁵⁹.

O sentido de propagação e a frequência máxima com que podem ocorrer as contrações da musculatura lisa dependem de a onda lenta e de a estimulação neuro-hormonal sobre a célula muscular lisa em cada ciclo determinarem a presença e a força de contração ⁵³. O estímulo neuro-hormonal é mediado pelo sistema nervoso entérico e modulado pelo SNS e pelo SNP. Essa inervação tanto simpática como parassimpática do sistema nervoso entérico pode alterar a secreção e a motilidade do estômago.

As ondas lentas rítmicas (espontâneas), que dão início às contrações gástricas, são originadas nas CICs, que estão distribuídas por todo o TGI, regulam a excitabilidade do músculo liso e contribuem para a organização da motilidade. As CICs têm duas localizações preferenciais: mioentérica e intramuscular. Na localização mioentérica (CIC-MI), as CICs estão próximas ao plexo mioentérico, entre as camadas musculares circular e longitudinal, e geram as ondas lentas. Na localização intramuscular (CIC-IM), as CICs estão distribuídas entre os feixes de músculo liso no estômago e no intestino delgado e localizam-se no plexo muscular profundo, intimamente ligadas aos terminais nervosos entéricos, formando contatos semelhantes às sinapses e intermediando a neurotransmissão motora entérica (entre neurônios e músculo liso) ⁵⁰.

Dessa forma, as CICs unem-se em redes abundantes em torno do plexo mioentérico gástrico ⁶⁰, e a propagação elétrica dentro dessas camadas é facilitada por uma subclasse adicional de CICs septais, que encerram e

ligam os feixes musculares. Em indivíduos saudáveis, as ondas lentas gástricas surgem em região definida como marca-passo, localizada no corpo médio-superior da grande curvatura (Figura 1) ⁶¹. A partir desse local, a propagação anterógrada é facilitada por gradiente de frequência subjacente das CICs. Essa região é considerada marca-passo dominante, pois as CICs situadas nessa parte têm frequência intrínseca alta, com velocidade e amplitude também altas, levando ao surgimento das ondas lentas, com velocidade lenta e de baixa amplitude. Além disso, as CICs ligam-se ao sincício da musculatura lisa por meio de *gap junction*. A interpretação de estudos morfológicos, funcionais e de alterações genéticas demonstrou relação das células mesenquimais de Cajal com o ritmo elétrico básico em todo o trato digestivo ⁶². Acredita-se que, nas CICs, o cálcio ative os canais de cloreto, produzindo potencial de marca-passo, como no coração, e o comprometimento dessa atividade por interrupções na rede de CICs ou desagregação no gradiente de frequência pode induzir desacoplamento físico ou funcional dessa atividade do marca-passo, afetando a eficiência da motilidade gástrica e, assim, provocando alterações na taxa rítmica da atividade elétrica gástrica ^{63, 64}.

A atividade motora gástrica pode ser detectada nos estados de jejum e pós-prandial. Durante a fase de jejum, o padrão da atividade motora é cíclico, conhecido como complexo motor migratório (CMM). Na fase pós-prandial, o CMM é substituído pela atividade motora tônica. A presença do bolo alimentar no estômago propicia aumento da pressão intragástrica, estimulando sensores de tensão que levam ao relaxamento da musculatura lisa do estômago proximal, por via vagovagal reflexa ⁶⁵. Os movimentos peristálticos gástricos produzidos pela excitação de receptores de tensão e pelo reflexo vagovagal seguem do corpo em direção ao antro, mantendo ritmo de 3 com ^{66, 67}.

A EGG é o método utilizado para registrar a atividade elétrica gástrica, cuja curva fisiológica consiste em ondas regulares com frequência de, aproximadamente, 3 cpm.

Fonte: Adaptado de O'Grady et al., 2015⁶⁸.

Figura 1 – Padrão normal de condução da onda lenta gástrica^{52, 61}. Em **A**, as ondas lentas surgem em uma região de marca-passo na grande curvatura do corpo. As ondas lentas propagam-se, inicialmente, em todas as direções e, rapidamente, no eixo circunferencial, formando completas ondas em anéis no corpo médio. As múltiplas ondas acumulam-se, espaçadas aproximadamente 6 cm entre si, antes da transição para ativação rápida no antro. Em **B**, simulação de ondas lentas em um modelo de estômago virtual, com base em tempos genéricos de ativação de ondas lentas a partir de experimentos humanos⁶⁹. A cor vermelha representa a atividade despolarizada e a cor azul representa os potenciais de membrana em repouso

1.4 Eletrogastrografia

A EGG é técnica não invasiva, que avalia a atividade mioelétrica do estômago por meio de eletrodos colocados na superfície abdominal⁷⁰.

Em 1922, Alvarez e Mahoney⁷¹ descreveram os primeiros registros da EGG, mas foi somente na década de 1950 que Davis et al.⁷² iniciaram os primeiros estudos para sistematizar a técnica, que, a partir de 1990, com a

introdução da análise computadorizada do sinal, tornou-se mais popularizada⁷³.

Um estudo revisou numerosos achados publicados na literatura sobre a validade da EGG, incluindo a relação entre a EGG e o registro na serosa interna das ondas lentas do estômago, e a relação com suas contrações⁷⁴. Em 2000, Lin e Chen⁷⁵ correlacionaram o registro na serosa com a EGG, avaliando a resposta pós-prandial da atividade mioelétrica gástrica. Dessa maneira, o conceito inicial de que as variações de potencial registradas estavam sempre associadas à presença de contrações gástricas foi alterado. A partir do registro simultâneo da EGG, da atividade elétrica com eletrodos implantados cirurgicamente e da atividade contrátil antral em pacientes submetidos a laparotomia demonstrou-se que a frequência do sinal da EGG era semelhante àquela obtida por meio dos eletrodos implantados na serosa, mas não se alterava na presença ou na ausência de contrações^{76, 77}. Outro estudo simultâneo da atividade contrátil e da EGG cutânea evidencia que a amplitude do sinal da EGG aumenta quando ocorrem contrações gástricas, demonstrando que a atividade elétrica de resposta (potenciais de ação) também se reflete na EGG por aumento na amplitude da onda sinusal. O sinal da EGG pode, assim, ser considerado um somatório de ondas elétricas que migram ao longo do estômago, gerado pela atividade elétrica de controle (onda lenta) e pela atividade elétrica associada a contrações⁷⁸⁻⁸⁰.

O registro da atividade mioelétrica gástrica com eletrodos cutâneos está sujeito a inúmeros artefatos de movimento e interferências elétricas de outros órgãos, além de a interpretação do sinal ser difícil, tendo em vista sua pequena amplitude. Tais limitações na análise do sinal da EGG levaram à aplicação de modelos matemáticos de análise do sinal elétrico, que facilitaram a interpretação da EGG. Dentre esses modelos, o mais empregado e difundido foi a aplicação da análise espectral de frequência, utilizando a transformação rápida de Fourier (FFT, do inglês *Fast Fourier Transform*), que analisa a potência de cada frequência que compõe o sinal⁸¹. A aplicação da análise espectral contínua na interpretação da EGG passou a ser o modo mais difundido, porque permite o registro gráfico ao longo do tempo das variações

da frequência da atividade mioelétrica gástrica ^{82, 83}. A aplicabilidade e a reprodutibilidade do método dependeram do desenvolvimento tecnológico ao longo desses anos, da maneira como o exame passou a ser registrado, com configurações apropriadas do equipamento, novos amplificadores e filtros, e da utilização de equipamentos multicanais com eletrodos de caráter bipolar, que oferecem melhor qualidade de sinal ^{48, 75, 84-86}.

1.5 Distúrbio da Atividade Mioelétrica Gástrica

Distúrbios da motilidade gastrointestinal, doenças funcionais do TGI ou estímulos indutores podem alterar a atividade mioelétrica do estômago, levando a anormalidades na EGG ^{87, 88}. A frequência normal das ondas lentas em humanos é de 3 cpm. Anormalidades na atividade mioelétrica gástrica incluem disritmias, que podem ser classificadas em bradigastria, taquigastria e arritmia ^{73, 89, 90}.

Estudos que avaliaram o registro da atividade mioelétrica gástrica com eletrodos na serosa definiram como normogastria as frequências entre 2 cpm e 4 cpm, como bradigastria as frequências entre 1 cpm e 2 cpm, como taquigastria as frequências entre 4 cpm e 9 cpm, e como arritmia as ondas planas e irregulares ^{73, 91, 92}. No entanto, a variação de frequência da atividade mioelétrica gástrica considerada normal vem sendo amplamente relatada como 2 cpm a 4 com ^{89, 93, 94}, 2 cpm a 4,5 com ⁷⁴, 2,4 cpm a 3,6 com ^{95, 96}, e 2,4 cpm a 3,7 com ⁹⁷. Essa variação de frequência pode alterar os valores da porcentagem de normogastria, bradigastria e taquigastria na análise da EGG. Assim sendo, torna-se de extrema importância a definição da faixa de normogastria, pois a partir desses valores os parâmetros finais da EGG serão calculados.

Nas últimas décadas, os conhecimentos adquiridos sobre eletrofisiologia gástrica humana contribuíram para a formação de critérios para realização e interpretação dos testes de avaliação da função elétrica gástrica ⁷⁸. Com isso, a EGG vem se mostrando útil na triagem e no

diagnóstico de transtornos de motilidade, e, apesar de algumas limitações, reflete de forma confiável a frequência relacionada à onda lenta propagada no estômago. Por essa razão, o foco primário da EGG vem sendo a análise da frequência dominante (FD) da onda lenta e sua estabilidade ⁹⁸.

Em voluntários normais, estudos da EGG permitiram estabelecer o padrão de normalidade e contribuíram para o desenvolvimento de estudos experimentais, visando ao esclarecimento dos mecanismos de produção das disritmias gástricas.

Distúrbios do ritmo das ondas lentas gástricas associados à deficiência da contração antral são demonstrados em pacientes com DM. A melhora dos sintomas com terapia medicamentosa correlacionada com a normalização do ritmo das ondas lentas, mas nem sempre com a normalização do esvaziamento gástrico, sugere a importância das disritmias gástricas na gênese da gastroparesia diabética ⁹⁹.

A maior frequência de disritmias gástricas em pacientes com gastroparesia diabética, com lesões dos plexos mioentéricos comprovados em estudo histopatológico, sugere que alterações da inervação gástrica estejam associadas a distúrbios do ritmo elétrico gástrico ^{100, 101}.

Estudos eletrofisiológicos atuais com a EGG identificaram arritmias, contrações pilóricas prolongadas e coordenação prejudicada entre antro e duodeno, demonstrando clara associação entre parâmetros arrítmicos da EGG e gastroparesia ¹⁰². Além disso, a gravidade de perda das CICs relacionou-se com a presença de arritmias avaliada pela EGG ¹⁰³.

O acometimento do nervo vago, eventualmente encontrado em pacientes diabéticos, pode fazer com que ele passe a enviar sinais incoordenados, levando a redução das contrações antrais, tônus gástrico diminuído, descoordenação antroduodenal, hipomotilidade antral e espasmo do piloro, e desbalanço na liberação de hormônio pós-prandial, o que pode levar a retardo do esvaziamento gástrico. Todas essas alterações podem modificar a função do marca-passo gástrico, causando disritmias elétricas,

perda do acoplamento eletromecânico e comprometimento das contrações gástricas ¹⁰⁴.

Em pacientes vagotomizados, a morfologia do sinal é diferente e ocorrem irregularidades no ritmo elétrico. Tais alterações persistem por dois anos após a vagotomia e incluem a ocorrência de frequência persistentemente elevada do potencial elétrico ¹⁰⁵.

O primeiro estudo clínico em larga escala com emprego de análise espectral contínua da EGG avaliou pacientes com sintomas dispépticos crônicos, com predomínio de náusea e vômitos recorrentes de etiologia indeterminada. Alterações da atividade mioelétrica gástrica foram detectadas em 48% dos pacientes avaliados, incluindo episódios de taquigastria, instabilidade da frequência de onda lenta e ausência do aumento da intensidade do sinal após refeição de prova. Essa última anormalidade correlacionou-se com o retardo do esvaziamento gástrico ⁸⁷.

A EGG não permite o diagnóstico de uma doença específica, mas foi descrita a ocorrência de distúrbios na frequência e no ritmo elétrico gástrico em outras condições clínicas, com alterações da função motora gástrica, tais como anorexia nervosa, dispepsia funcional, gastroparesia de etiologias diversas (diabética, idiopática, isquêmica), e pseudo-obstrução intestinal crônica ¹⁰⁶⁻¹⁰⁸.

Muito do que se sabe sobre arritmia gástrica, particularmente em doenças humanas, continua a ser derivado da EGG até os dias atuais. Lesões de elementos do sistema nervoso entérico, tais como as verificadas na neuropatia diabética, podem também estar associadas a anormalidades da atividade mioelétrica gástrica, mas, até o momento, nenhum estudo avaliou a atividade mioelétrica gástrica com EGG multicanal em pacientes com DM1 e NAC.

1.6 Relevância do Estudo

Os estudos citados anteriormente são, em sua maioria, americanos ou europeus. Em revisão dos dados demográficos do Brasil, publicados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2010, observou-se que a composição étnica e racial da sociedade brasileira é resultado de uma confluência de pessoas de origens étnicas diferentes, como povos indígenas, portugueses europeus, árabes e japoneses, sendo 33% de origem ameríndia, 28% de origem africana e 39%, europeia¹⁰⁹. Esse achado colocou em dúvida se os parâmetros de normalidade da EGG encontrados na literatura deveriam ser utilizados no Brasil. Os estudos já realizados no País^{49, 107, 110} utilizaram equipamentos de EGG com apenas um canal. Não há estudos com EGG multicanal na população brasileira, portanto este estudo tem como um dos objetivos avaliar a atividade mioelétrica gástrica de voluntários saudáveis e definir parâmetros de normalidade com EGG multicanal em uma população brasileira.

A gastroparesia diabética é pouco reconhecida e em geral é investigada a partir de queixas dos pacientes, quando os sintomas são limitantes e comprometem a qualidade de vida. Nesse estágio, a maioria dos pacientes já apresenta NAC instalada, diagnosticável pela análise espectral. A EGG, por ser exame não invasivo, é um método potencialmente capaz de identificar alterações gástricas causadas pelo DM, pois analisa as vias acometidas pela NAD. Não obstante, a análise comparativa das alterações na EGG em pacientes com DM1, com sintomas de gastroparesia (gastroparesia diabética confirmada por meio de cintilografia) e NAC e em pacientes com DM1 sem sintomas de gastroparesia e sem NAC ainda não foi estudada. Recentemente, a EGG e os testes de função autonômica vêm sendo propostos como medidas não invasivas para avaliação de gastropatias no DM. Sob essa perspectiva, este estudo tem também como objetivo identificar modificações precoces na EGG e potenciais implicações clínicas que possam contribuir para o reconhecimento precoce da neuropatia diabética gástrica.

Assim, o presente estudo avaliará voluntários saudáveis comparativamente a um grupo de pacientes com DM1 com NAC e gastroparesia diagnosticada por meio de cintilografia gástrica, bem como a outro grupo de pacientes com DM1 sem NAC e sem sintomas sugestivos de gastroparesia, ou seja, um grupo intermediário entre os voluntários saudáveis e os pacientes comprovadamente com gastroparesia.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

O objetivo geral deste estudo é:

- Avaliar a EGG multicanal em voluntários saudáveis na população brasileira, em pacientes com DM1, sem NAC e sem sintomas de gastroparesia, e em pacientes com DM1, NAC, sintomas de gastroparesia e confirmação do diagnóstico de gastroparesia pelo esvaziamento gástrico por cintilografia.

Os objetivos específicos são:

- Comparar os resultados da EGG entre os dois grupos de pacientes e o grupo de voluntários saudáveis, e
- Avaliar a correlação entre os sintomas e os resultados da EGG no grupo com DM1, NAC, sintomas de gastroparesia e confirmação do diagnóstico de gastroparesia pelo esvaziamento gástrico por cintilografia.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Sujeitos do Estudo

3.1.1 Pacientes

A captação dos pacientes foi realizada inicialmente por meio do Banco de Dados do Ambulatório de Diabetes da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), onde os pacientes são convidados aleatoriamente a participar de análise espectral para avaliação de NAC.

No momento da pesquisa, 96 pacientes com DM1 faziam parte desse Banco de Dados e foram selecionados a partir de critérios de NAC, esvaziamento gástrico por cintilografia e dados do questionário de GCSI-adaptado (Figura 2; ANEXO A). Responderam ao GCSI-adaptado os pacientes que não tinham outro critério de exclusão. Ao final foram incluídos 30 pacientes com DM1.

3.1.1.1 Diagnóstico de NAC

O diagnóstico foi feito por meio de: análise espectral, descrita anteriormente, que avalia a VFC em repouso; teste de Valsalva; resposta da FC à respiração profunda e à posição ortostática; e resposta da pressão arterial à posição ortostática. O diagnóstico de NAC é realizado quando pelo menos três dos testes estão alterados ^{8, 11, 12}.

3.1.1.2 Esvaziamento gástrico por cintilografia

O esvaziamento gástrico por cintilografia foi realizado no Departamento de Medicina Nuclear do HCFMUSP, de acordo com o protocolo do serviço, que cumpre os padrões descritos a seguir.

O exame foi realizado com a ingestão de refeição padronizada contendo o radioisótopo tecnécio-99 após jejum. A Sociedade de Neurogastroenterologia e Motilidade e a Sociedade de Medicina Nuclear recomendam como refeição padrão 255 kcal, com baixo teor de lipídeo: ovos mexidos (2 unidades = 120 g) marcados com 0,5 mCi de tecnécio-99-S de coloide de radioisótopo, duas fatias de pão branco, 30 g de geleia de morango, e 120 ml de água. A quantidade de radioisótopo que permanece no estômago foi mensurada em 0 minuto, 30 minutos, 60 minutos, 120 minutos, 180 minutos e 240 minutos, e o diagnóstico de gastroparesia foi considerado nos tempos de 60 minutos, 120 minutos, 180 minutos e 240 minutos se houvesse, respectivamente, 90%, 60%, 30% e 10% ou mais de resíduos da refeição ^{20, 111}.

3.1.1.3 Questionário de Índice de Sintomas Cardinais de Gastroparesia

Os pacientes foram interrogados de acordo com o questionário GCSI-adaptado (ANEXO A), em que uma escala de sintomas variando de 0 ponto (nenhum) a 5 pontos (muito grave) foi usada para classificar a gravidade de cada item. Foram questionados os sintomas referidos no período das duas últimas semanas. As pontuações foram calculadas pelo total dos itens em cada escala. O intervalo de pontuações foi entre 0 e 5, em que as pontuações mais altas refletem a percepção de pior gravidade de sintomas.

3.1.1.4 Separação dos pacientes em grupos

Os pacientes foram divididos em dois grupos:

- Grupo 1, composto por 15 pacientes com DM1, análise espectral sem NAC e sem sintoma de gastroparesia pelo GCSI-adaptado; e
- Grupo 2, composto por 15 pacientes com DM1, análise espectral com NAC, com sintoma de gastroparesia pelo GCSI-adaptado e diagnóstico de gastroparesia confirmado pelo esvaziamento gástrico por meio de cintilografia.

3.1.1.5 Critérios de inclusão dos pacientes

1. Idade > 18 anos e < 60 anos.
2. Pacientes com DM1 e análise espectral realizada previamente.
3. Paciente com NAC instalada, sintoma de gastroparesia pelo GCSI-adaptado e retardo do esvaziamento gástrico comprovado por cintilografia.
4. Paciente sem NAC e sem sintoma de gastroparesia pelo GCSI-adaptado.
5. Pacientes com índice de massa corporal (IMC) < 30,0 kg/m².

3.1.1.6 Critérios de exclusão dos pacientes

1. Pacientes com NAC, sem sintoma de gastroparesia pelo GCSI-adaptado esvaziamento gástrico por cintilografia normal.
2. Pacientes sem NAC e com sintoma de gastroparesia pelo GCSI-adaptado.
3. Cirurgia gástrica prévia.
4. Pacientes com sintomas de gastroparesia por causas obstrutivas.
5. Evidência clínica de outras afecções associadas que comprometam a função motora gástrica, como: hipertensão portal, esclerose sistêmica progressiva, insuficiência renal crônica, insuficiência cardíaca congestiva, doença pulmonar obstrutiva crônica e distúrbios da tireoide.
6. Gravidez e lactação.
7. Etilismo (30 g/dia para homens e 15 g/dia para mulheres).

8. Doença psiquiátrica grave.
9. Sequelas de acidente vascular cerebral.
10. Medicamentos que possam interferir na função motora gástrica, como: procinéticos, inibidores de bomba de prótons e analgésicos narcóticos (suspensos por 3 dias, 7 dias e 3 dias, respectivamente, antes do estudo).

Este projeto foi submetido a análise pela Comissão de Ética do HCFMUSP e todos os pacientes que aceitaram participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

3.1.2 Voluntários saudáveis

No total, foram avaliados 20 voluntários saudáveis (grupo controle), incluindo alunos, familiares de pacientes e funcionários do Centro de Diagnóstico de Gastroenterologia da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia do HCFMUSP, estratificados por idade e sexo. Nenhum dos indivíduos apresentava sintomas de gastroparesia ou evidência clínica de doença do aparelho digestivo ou de outra afecção capaz de afetar a função gastrointestinal.

Todos os sujeitos participantes do estudo assinaram o TCLE antes da realização de qualquer procedimento relacionado ao estudo (número da aprovação: 2.133.229).

A distribuição dos indivíduos incluídos no estudo está ilustrada na Figura 2.

DM1 – diabetes mellitus tipo 1; GCSI adaptado – índice de sintomas cardinais da gastroparesia; NAC – neuropatia autonômica cardiovascular; tx – transplante.

Figura 2 – Fluxograma dos participantes incluídos no estudo

3.2 Métodos

3.2.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo caso-controle. Os voluntários saudáveis (grupo controle) e os diabéticos sem NAC (grupo 1) foram submetidos a EGG multicanal para estudo da atividade mioelétrica gástrica. Os indivíduos com NAC (grupo 2) foram submetidos a EGG multicanal e a estudo do esvaziamento gástrico por cintilografia.

3.2.2 Realização da eletrogastrografia

O exame de EGG foi realizado no Centro de Diagnóstico de Gastroenterologia da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia do HCFMUSP. A EGG multicanal foi realizada por meio do sistema de EGG Polygraf Solar EGG module (Laborie/Medical Measurement Systems BV, Enschede, Holanda), que compreende seis eletrodos bipolares, sendo um referência, um eletrodo *ground*, e uma cinta para registro do movimento respiratório (Figura 3).

Figura 3 – Aparelho de eletrogastrografia

3.2.2.1 Preparo

Os procedimentos foram realizados com jejum de, pelo menos, oito horas.

Os pacientes e os voluntários saudáveis foram orientados a manter a rotina alimentar na noite prévia à avaliação. Os pacientes deveriam manter as doses habituais de insulina. Antes do exame, foi aferida a glicemia capilar. Os pacientes com valor > 240 mg/dl receberam metade da dose de insulina ultrarrápida calculada para correção, conforme prescrição ambulatorial em vigência, com controle glicêmico realizado após a administração da insulina, uma vez que esses valores podem alterar a motilidade gástrica ¹¹².

No local do abdome em que os eletrodos foram posicionados, a pele foi completamente limpa, sendo utilizada uma lixa para fricção com o objetivo de assegurar que a impedância entre os pares de eletrodos se mantivesse baixa ^{79, 113}.

3.2.2.2 Posicionamento dos eletrodos

Eletrodos de prata/cloreto de prata da MMS (N-00-S) foram posicionados sobre a pele da região do abdome. O eletrodo *ground* foi posicionado em região de pouco movimento e distante do estômago (próximo ao ombro direito), a cinta respiratória foi fixada em região torácica inferior, e os outros seis eletrodos foram dispostos no mesogástrio da seguinte maneira: o eletrodo 3, utilizado como o principal, foi localizado na linha mediana, no ponto médio entre o processo xifoide e o umbigo; outros dois eletrodos foram localizados em um ângulo superior de 45 graus acima e à esquerda do eletrodo principal (eletrodos 1 e 2); outro eletrodo foi localizado 4 cm à direita e na mesma linha do eletrodo principal 3 (eletrodo 4); e os eletrodos 5 e 6 foram localizados 2 cm abaixo do eletrodo principal (eletrodo 3), à esquerda e à direita, respectivamente ^{86, 90}. A disposição dos eletrodos encontra-se demonstrada na Figura 4.

Figura 4 - Posicionamento dos eletrodos

3.2.2.3 Posição do indivíduo

O exame foi realizado com o indivíduo em posição supina e confortável, para que não houvesse movimento do corpo ou o movimento fosse reduzido ao mínimo possível. O indivíduo foi orientado a não se mover, falar, ler ou fazer chamadas telefônicas durante o procedimento, para garantir que a posição fosse a mesma durante todo o estudo. O momento em que houve movimento inevitável do corpo ou movimento dos artefatos foi anotado, e esses períodos foram removidos antes da análise. Durante o estudo, os indivíduos também foram orientados a não dormir ⁷⁴.

3.2.2.4 Duração do registro

O registro da EGG foi feito sem gravação durante 10 minutos a 15 minutos, até que o traçado se estabilizasse. O registro foi realizado em dois períodos: o primeiro de 30 minutos, com o paciente em jejum de 8 horas, e o segundo de 30 minutos, após a ingestão de refeição de prova ¹⁰². A refeição de prova foi composta de 20 g de proteína, 60 g de carboidrato e 9 g de gordura, totalizando cerca de 400 kcal (4 torradas, 2 unidades de queijo processado tipo Polenginho e 250 g de iogurte *whey*) ⁷⁴.

3.2.2.5 Análise do sinal da eletrogastrografia

Os dados da EGG foram submetidos a análise visual do registro e a análise computadorizada, com realização de análise espectral de frequências.

Análise visual da eletrogastrografia

A análise visual foi usada para eliminar artefatos de movimento. Após o final do registro, os sinais captados eram revistos no monitor do computador. Considerou-se artefato de movimento a variação brusca da grande amplitude do sinal, em geral de forma bifásica, associada a movimentos reconhecidos ou supostos. A análise da curva de respiração, detectada por meio da cinta respiratória, também era verificada e os artefatos eram retirados (Figura 5).

Figura 5 - Em **A**, análise visual de artefatos, evidenciados na linha laranja inferior, decorrentes de movimento respiratório. Em **B**, artefato decorrente de movimento respiratório, retirado na análise computadorizada (retângulos em vermelho)

Análise computadorizada da eletrogastrografia

Após análise visual e eliminação de artefatos, o registro obtido foi submetido a análise espectral contínua de frequência. Na análise computadorizada, foram empregadas a FFT e a *running spectral analysis* ¹¹⁴. A análise espectral contínua é realizada de maneira que a cada 4 minutos e 15 segundos do registro se construa uma análise espectral. A próxima análise se faz com acréscimo de 1 minuto e assim sucessivamente. A expressão dessas múltiplas análises espectrais parciais ao longo do tempo permite a construção de um gráfico tridimensional com tempo vs. frequência vs. potência dos sinais (Figura 6). As frequências de cada *spectrum* foram interpretadas por FFT e classificadas da seguinte forma: bradigastia (1-2 cpm), normogastia (2-4 cpm), taquigastia (4-10 cpm) e ritmo duodenal/respiratório (10-15 cpm) ⁷⁴.

Figura 6 - Análise do sinal da eletrogastrografia multicanal com registro contínuo. Em **A**, sensores bipolares; em **B**, sensores unipolares; em **C**, movimentos respiratórios; em **D**, transformação rápida de Fourier (FFT); e em **E**, múltiplas linhas de FFT – análise espectral contínua

Os seguintes parâmetros derivados da análise computadorizada do sinal da EGG ^{73, 78, 115, 116} foram determinados:

1. FD média total nos períodos basal e pós-prandial – A FD é aquela cuja potência do sinal, ocorrendo geralmente em pico, é a maior dentro do espectro. A FD média representa a média das FDs ao longo dos espectros individuais ⁹⁸.
2. Porcentagem de tempo da FD em normogastria (2-4 cpm), bradigastria (1-2 cpm), taquigastria (4-10 cpm) e ritmo duodenal/respiratório (10-15 cpm) ^{74, 117} – Avaliação feita por meio do método de análise espectral contínua, calculando a distribuição da porcentagem nesses intervalos de frequência (normogastria, bradigastria, taquigastria e ritmo duodenal/respiratório) para os períodos basal e pós-prandial.
3. *Power ratio* (PR) ou variação relativa de potência – Relação da potência dominante, ou seja, valor da potência da FD entre os períodos pós-prandial e basal ⁷⁴.
4. Coeficiente de instabilidade (CI) – Introduzido para definir a variação característica da FD dentro da faixa normal, é calculado como o desvio padrão (DP) dividido pelo valor médio da frequência. Quanto menor o valor do CI, mais estável é a FD exibida ⁹⁰.

3.2.2.6 Definição de eletrogastrografia normal

Considerou-se EGG normal aquela que preenchesse os seguintes critérios:

1. porcentagem de FD em normogastria > 70% em ambos os períodos ^{74, 75, 92, 114},
2. variação relativa da potência ou PR > 1 ^{73, 74}.

Os resultados da EGG que não preenchessem esses critérios foram considerados anormais. As anormalidades da EGG consideradas foram as

alterações do ritmo elétrico gástrico e da resposta à refeição de prova. Os dados das EGGs basal e pós-prandial foram considerados separadamente. A EGG apresentando predomínio de FD fora da faixa de normogastria foi considerada disrítmica, e quando não houve aumento da amplitude na EGG pós-prandial a resposta à refeição de prova foi considerada anormal.

3.3 Análise Estatística

O processo de análise de dados da presente pesquisa iniciou-se com uma exploração descritiva. As tabelas incluindo intervalo de confiança de 95% (IC95%) foram utilizadas para sumarizar os resultados das variáveis qualitativas. As variáveis quantitativas foram estudadas por meio das estimativas de média, DP, mediana, percentil 25 (P25) e percentil 75 (P75), e mínimos-máximos. Gráficos conjugados de boxplot com histograma auxiliaram a visualização da distribuição estatística no grupo controle. O teste de Kolmogorov-Smirnov com correção de Lilliefors foi utilizado para avaliar se as variáveis quantitativas seguiam distribuição normal. Todas as análises levaram em consideração a estratificação, de acordo com o grupo.

A hipótese de que a FD nos períodos basal e pós-prandial tinha a mesma distribuição em ambos os tempos foi testada pelo teste t pareado no grupo controle. Para avaliar a hipótese de que a distribuição das variáveis quantitativas ocorre de forma igual entre o grupo controle, o grupo 1 e o grupo 2, foi aplicado o teste de Kruskal-Wallis de amostras independentes. E para avaliar a diferença entre os grupos no caso de significância, foram utilizadas as comparações múltiplas de Bonferroni. No caso das variáveis qualitativas, o teste exato de Fischer foi usado para análise com a tabela de contingência. Para avaliar a correlação entre as variáveis quantitativas, foi utilizado o coeficiente de correlação de postos de Spearman.

O poder do teste ($1-\beta$) foi calculado para todos os testes de hipótese do estudo. Todas as estatísticas do estudo levaram em consideração um α bidirecional de 0,05 e IC95% e foram realizadas com apoio computacional dos *softwares* IBM SPSS 25 (Statistical Package for the Social Sciences) e Excel 2016® (Microsoft Office).

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

Inicialmente, foram avaliados 20 voluntários saudáveis (grupo controle), dos quais 11 (55%; IC95% 33,8-74,9) eram do sexo feminino e 9 (45,0%; IC95% 25,1-66,2), do masculino. A média de idade dos indivíduos investigados foi de 41,0 anos (± 10) (Tabela 1).

A FD média basal (repouso) foi de 2,7 cpm ($\pm 0,2$) e a pós-prandial, de 2,9 cpm ($\pm 0,2$). A diferença de 0,2 cpm demonstrou ser estatisticamente significativa, com $p = 0,010$. Maior detalhamento pode ser visto na Figura 7.

A FD média demonstrou pouca variabilidade, 2,9 cpm ($\pm 0,3$), e sua distribuição pode ser visualizada mais detalhadamente na Figura 8. A porcentagem de FD média em normogastria nos períodos basal e pós-prandial teve médias de 87,5% ($\pm 11,8$) e 90,4% ($\pm 9,7$) e medianas de 87,3% (77,0-100,0) e 91,5% (84,6-100,0). Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os tempos ($p = 0,116$).

O PR apresentou heterogeneidade entre os indivíduos, com média de 9,5 ($\pm 15,4$) e mediana de 3,7 (1,9-9,0).

Tabela 1 - Análise descritiva das características quantitativas estratificadas no grupo controle, incluindo média, desvio padrão, mediana, intervalo interquartil (P25-P75) e mínimo-máximo

	Média ($\pm$ DP)	Mediana (P25-P75)	Mínimo-Máximo
Idade, anos	41,0 (± 10)	40,0 (34,0-48,0)	27,0-68,0
FD média basal, cpm	2,7 ($\pm 0,2$)	2,7 (2,6-2,9)	2,4-3,1
FD média pós-prandial, cpm	2,9 ($\pm 0,2$)	2,9 (2,8-3,0)	2,6-3,2
PR	9,5 ($\pm 15,4$)	3,7 (1,9-9,0)	0,36-67,0
FD média total, cpm	2,9 ($\pm 0,3$)	2,8 (2,6-3,1)	2,3-3,3
Normogastria basal, %	87,5 ($\pm 11,8$)	87,3 (77,0-100,0)	70,5-100,0
Normogastria pós-prandial, %	90,4 ($\pm 9,7$)	91,5 (84,6-100,0)	72,2-100,0

DP – desvio padrão; FD – frequência dominante; P25 – percentil 25; P75 – percentil 75; PR – *power ratio*.

FD – frequência dominante.

Figura 7 – Boxplot e histograma da distribuição das frequências dominantes médias (cpm) basal e pós-prandial

FD – frequência dominante.

Figura 8 - Boxplot e histograma da distribuição da frequência dominante média (cpm) total

Após a primeira análise dos voluntários saudáveis, os 50 indivíduos selecionados para o estudo foram avaliados, dos quais 20 (40%) do grupo controle, 15 (30%) do grupo 1 e 15 (30%) do grupo 2. Os indivíduos considerados eram, em sua maioria, do sexo feminino (31 indivíduos; 62%) e apresentavam, no início da avaliação, média de idade de 39,7 anos ($\pm 11,1$).

Entre as variáveis quantitativas avaliadas, apenas cinco delas apresentaram distribuição normal: idade [média, 40 anos ($\pm 11,1$)], FD média basal [média, 2,8 cpm ($\pm 0,2$)], FD média pós-prandial [média, 3,0 cpm ($\pm 0,3$)], CI basal [média, 14,5% ($\pm 5,4$)] e CI pós-prandial [média, 11,2% ($\pm 3,5$)]. Os demais atributos, apresentados no ANEXO B, demonstram elevada heterogeneidade. Em razão disso, optou-se por um caminho metodológico de emprego das estatísticas não paramétricas nos testes de hipótese que seguem ¹¹⁸.

A proporção de indivíduos do sexo feminino foi semelhante entre os grupos, sendo 55,0% (IC95% 33,8-74,9) no grupo controle, 66,7% (IC95% 41,6-86,0) no grupo 1 e 66,7% (IC95% 41,6-86,0) no grupo 2, com $p = 0,812$. Esses dados estão representados na Tabela 2.

Tabela 2 - Análise descritiva das características qualitativas estratificadas de acordo com os grupos, incluindo frequência absoluta, frequência relativa, intervalo de confiança de 95% e nível descritivo

Sexo	Grupo controle (voluntários saudáveis)		Grupo 1 (DM1 sem NAC)		Grupo 2 (DM1 com NAC)		Valor de p*
	N	% (IC95%)	N	% (IC95%)	N	% (IC95%)	
Masculino	9	45,0 (25,1-66,2)	5	33,3 (14,0-58,4)	5	33,3 (14,0-58,4)	0,812
Feminino	11	55,0 (33,8-74,9)	10	66,7 (41,6-86,0)	10	66,7 (41,6-86,0)	

* Baseado no teste exato de Fischer (*good-of-fit test* $1-\beta = 0,805$)

DM1 – diabetes mellitus tipo 1; IC95% – intervalo de confiança de 95%; N – número de indivíduos; NAC – neuropatia autonômica cardiovascular.

A Figura 9 ilustra a porcentagem de alterações da EGG em relação aos grupos avaliados.

* Valor de $p < 0,001$ – teste exato de Fischer (*good-of-fit test* $1-\beta = 0,900$).

DM1 – diabetes mellitus tipo 1; NAC – neuropatia autonômica cardiovascular.

Figura 9 - Porcentagem de alterações da eletrogastrografia em relação aos grupos avaliados: **a**, grupo controle (voluntários saudáveis); **b**, grupo 1 (DM1 sem NAC); e **c**, grupo 2 (DM1 com NAC)

Padrões dos gráficos da análise espectral contínua de frequência

No grupo controle, os gráficos da análise espectral foram todos normogástricos (20/20), sendo apenas um com baixa resposta à refeição de prova, evidenciada por $PR < 1,0$ (APÊNDICE C).

Nos grupos 1 e 2, observaram-se gráficos com padrões diversos. Padrão normogástrico, semelhante ao dos controles, foi encontrado em 9 indivíduos (60%) no basal e em 11 indivíduos (73,3%) no pós-prandial no grupo 1; no grupo 2, o padrão normogástrico foi encontrado em 7 indivíduos (46,7%) no basal e em 9 indivíduos (60%) no pós-prandial (APÊNDICES D e E). Os demais padrões encontrados nos grupos 1 e 2 foram bradigastria e taquigastria (APÊNDICE G).

Em relação à resposta de refeição de prova avaliada pelo PR, apenas 4 indivíduos do grupo 2 tiveram $PR > 1,0$.

Na Tabela 3 estão apresentados os dados estatísticos de tendência central e de dispersão para as variáveis quantitativas entre os grupos de interesse.

Tabela 3 – Análise descritiva das características quantitativas estratificadas de acordo com os grupos, incluindo média, desvio padrão, mediana, intervalo interquartil (P25-P75) e nível descritivo

	Grupo controle (voluntários saudáveis)		Grupo 1 (DM1 sem NAC)		Grupo 2 (DM1 com NAC)		Valor de p*	1-β**
	Média (± DP)	Mediana (P25-P75)	Média (± DP)	Mediana (P25-P75)	Média (± DP)	Mediana (P25-P75)		
Idade, anos	41,0 (± 10,0)	40,0 (34,0-48,0)	34,0 (± 9,0)	33,0 (28,0-39,0)	43,0 (± 13,0)	48,0 (32,0-54,0)	0,079	0,897
FD média basal, cpm	2,7 (± 0,2)	2,7 (2,6-2,9)	2,9 (± 0,2)	2,9 (2,8-2,9)	2,8 (± 0,3)	2,7 (2,6-3,0)	0,098	0,962
FD média pós-prandial, cpm	2,9 (± 0,2)	2,9 (2,8-3,0)	3,1 (± 0,3)	3,1 (2,9-3,3)	2,9 (± 0,3)	2,9 (2,6-3,1)	0,134	0,912
PR	13,3 (± 21,0)	6,0 (2,3-14,1)	14,4 (± 18,9)	7,0 (3,8-14,3)	2,9 (± 7,1)	0,5 (0,4-1,0)	< 0,001	0,999
FD média total, cpm	2,9 (± 0,3)	2,8 (2,6-3,1)	3,1 (± 0,3)	3,1 (2,8-3,3)	2,9 (± 0,4)	3,1 (2,6-3,3)	0,048	0,960
Normogastria basal, %	87,5 (± 11,8)	87,3 (77,0-100,0)	76,0 (± 23,4)	79,3 (60,0-96,3)	70,0 (± 20,1)	68,4 (57,9-85,7)	0,019	0,999
Normogastria pós-prandial, %	90,4 (± 9,7)	91,4 (84,6-100,0)	77,0 (± 32,9)	100,0 (58,3-100,0)	78,0 (± 17,1)	79,3 (62,5-93,1)	0,138	0,900
Bradigastria basal, %	9,1 (± 9,0)	10,8 (0,0-14,8)	10,3 (± 11,4)	5,6 (0,0-17,9)	21,4 (± 15,9)	20,0 (14,3-27,3)	0,014	0,999
Bradigastria pós-prandial, %	4,7 (± 7,7)	0,0 (0,0-9,3)	3,5(±8,3)	0,0 (0,0-0,0)	12,3 (± 16,7)	4,2 (0,0-20,8)	0,052	0,790
Taquigastria basal, %	2,0 (± 3,8)	0,0 (0,0-2,7)	13,7 (± 19,9)	11,1 (0,0-13,9)	8,9 (± 11,3)	7,4 (0,0-15,0)	0,005	0,999
Taquigastria pós-prandial, %	3,1 (± 4,8)	0,0 (0,0-6,8)	19,5 (± 32,9)	0,0 (0,0-23,8)	9,7 (± 11,1)	8,0 (0,0-17,2)	0,179	0,899

* Baseado no teste Krustal-Wallis de amostras independentes.

** Baseado em testes da família F.

DM1 – diabetes mellitus tipo 1; DP – desvio padrão; FD – frequência dominante; NAC – neuropatia autonômica cardiovascular; P25 – percentil 25; P75 – percentil 75; PR – *power ratio*.

Na Figura 10 (A a E) é possível verificar as comparações múltiplas, entre os grupos avaliados, em relação a PR, porcentagem de normogastria e FD média total. O quadro geral está apresentado no ANEXO F.

NAC – neuropatia autonômica cardiovascular.

Figura 10A - Comparação do *power ratio* (PR) entre os grupos de indivíduos normais; de pacientes diabéticos sem NAC; e de pacientes diabéticos com NAC

NAC – neuropatia autonômica cardiovascular.

Figura 10B – Comparação da porcentagem de normogastria basal entre os grupos de indivíduos normais; de pacientes diabéticos sem NAC e de pacientes diabéticos com NAC

NAC – neuropatia autonômica cardiovascular.

Figura 10C - Comparação da frequência dominante (FD) média total entre os grupos de indivíduos normais; de pacientes diabéticos sem NAC e de pacientes diabéticos com NAC

NAC – neuropatia autonômica cardiovascular.

Figura 10D- Comparação da porcentagem de bradigastia basal entre os grupos de indivíduos normais; de pacientes diabéticos sem NAC e de pacientes diabéticos com NAC

NAC – neuropatia autonômica cardiovascular.

Figura 10E - Comparação da porcentagem de taquigastria basal entre os grupos de indivíduos normais; de pacientes diabéticos sem NAC e de pacientes diabéticos com NAC

Uma análise de correlação entre o total de sintomas e os resultados da EGG foi realizada no grupo 2. Os parâmetros de normogastria basal e de normogastria pós-prandial mostraram-se inversamente correlacionados, ou seja, quanto maior o índice de sintomas menor a porcentagem de normogastria basal e pós-prandial e quanto menor o índice de sintomas maior a porcentagem de normogastria basal e pós-prandial. O parâmetro PR, embora tenha apresentado correlação negativa, não esteve significativamente associado (Tabela 4).

Tabela 4 - Análise de correlação, realizada no grupo 2, entre o total de sintomas e os parâmetros de normogastria basal, normogastria pós-prandial e PR, incluindo coeficiente de correlação, valor de p e número de indivíduos considerados

Total de sintomas	Normogastria basal %	Normogastria pós-prandial %	PR
Coeficiente de correlação	-0,637	-0,666	-0,140
Valor de p	0,011	0,007	0,620
1- β *	0,999	0,999	0,730
N	15	15	15

* Baseado na estatística de correlação.

N – número de indivíduos; PR – *power ratio*.

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Com o desenvolvimento tecnológico ao longo dos anos, o modo como a EGG passou a ser registrada e as novas configurações vêm tornando o teste mais confiável. As dificuldades de captação de sinais de baixa amplitude e a suscetibilidade de artefatos, por exemplo, são cada vez menores, de acordo com os avanços da tecnologia empregada nessa técnica e à medida que novos profissionais possam ter conhecimento do método ^{68, 115, 119}.

Este estudo avaliou a atividade mioelétrica gástrica em voluntários saudáveis (grupo controle) e em pacientes com DM1 sem NAC (grupo 1) e com NAC (grupo 2) e demonstrou que os pacientes com DM1 com e sem NAC podem apresentar distúrbios da atividade mioelétrica gástrica. A prevalência de disritmias gástricas é maior em pacientes com DM1 com NAC, retardo do esvaziamento gástrico e sintomas de gastroparesia, comparativamente a pacientes sem NAC e sem sintomas de gastroparesia e a indivíduos voluntários saudáveis.

Trata-se do primeiro estudo empregando a EGG multicanal em nosso meio. A utilização de um equipamento com novas configurações, amplificadores e filtros, eletrodos de caráter bipolar e maior variedade de canais tornou mais fácil a escolha do melhor sinal entre todos os registros para representar a melhor medida da atividade mioelétrica gástrica ⁸⁹. Estudos demonstram que a obtenção de dados por meio de EGG multicanal pode evidenciar maiores informações da atividade mioelétrica gástrica em pacientes com suspeita de desordens de motilidade, náusea e vômitos inexplicáveis, gastroparesia e outros sintomas dispépticos ^{86, 87, 90}.

A distribuição dos grupos em relação ao sexo em nosso estudo aconteceu de forma homogênea. Estudos com voluntários saudáveis demonstram que não há diferença no resultado da EGG de acordo com o sexo ⁹⁸. No presente estudo, observou-se que, avaliando isoladamente o grupo

controle, também não houve diferença nos resultados da EGG em relação ao sexo.

Em relação à faixa etária, foi evidenciada distribuição homogênea entre os grupos, com média de 40 anos ($\pm 11,1$) (Apêndice B). Não há evidências, na literatura, de alterações na EGG entre voluntários saudáveis na faixa etária variando de 18 anos a 60 anos ^{85, 86}.

Os resultados obtidos no grupo controle apresentaram ao exame de EGG uma variação da FD média total de 2,3-3,3 cpm (Tabela 1), sendo essa faixa de valores semelhante à descrita na literatura ^{85, 92, 96, 97, 98}, bem como, nos períodos basal e pós-prandial os resultados também ficaram em conformidade com a literatura variando de 2,0-4,0 com ^{87, 96, 98}. Em nosso meio, em outro estudo, a variação da FD média total no basal foi de 1,17-3,05 com, porém neste estudo ⁹, os exames foram realizados com aparelho de EGG com apenas um canal, diferente do utilizado no presente estudo, em que se empregou o aparelho multicanal sendo fator crucial para a diferença obtida.

Na análise da EGG, ainda no grupo controle, observou-se alta porcentagem da FD média em normogastria, de 87,5% e 90,4% nos períodos basal e pós-prandial, respectivamente, permanecendo $> 70\%$ em ambos os períodos (Tabela 1), valores semelhantes aos da literatura ^{74, 98, 117}. Com estes dados sugerimos que a porcentagem da FD em normogastria deveria ser $> 80\%$ ou até 85% em ambos os períodos (basal e pós-prandial) e não $> 70\%$ segundo a literatura.

Outro dado obtido com a EGG é o PR e este quando <1 pode evidenciar uma resposta insatisfatória motora do estômago ao estímulo dado e quando >1 determina resposta satisfatória ^{74, 76, 98, 114}. Em nosso estudo, apenas um indivíduo do grupo controle apresentou PR <1 , ou seja, não apresentou resposta positiva à refeição de prova enquanto todos os outros 19 indivíduos apresentaram PR > 1 (Figura 9).

Os grupos de pacientes com DM1 estudados, foram escolhidos por ser a NAC a manifestação mais bem descrita da NAD e por ser conhecido que a

NAD pode afetar o SNA, levando a alteração do sistema nervoso entérico e, conseqüentemente, a distúrbios da atividade mioelétrica gástrica ^{9, 10}.

Os dados encontrados no atual estudo estão de acordo com os de Kawagishi et al. ¹²⁰, que da mesma forma demonstraram que pacientes com NA têm maior prevalência de distúrbios da atividade mioelétrica gástrica, quando comparados a pacientes diabéticos sem NA ¹²⁰, no entanto, a gastroparesia diabética no grupo com NA não foi confirmada por esvaziamento gástrico por cintilografia e, além disso, não foi utilizada EGG multicanal diferenciando em ambos os aspectos do nosso estudo.

A avaliação dos traçados eletrogastrográficos dos dois grupos de pacientes com DM1 e a comparação com o grupo controle de voluntários saudáveis demonstrou diferenças entre os grupos que podem estar correlacionadas a NA e a retardo do esvaziamento gástrico.

Este estudo demonstrou que pacientes com DM1, com ou sem NAC, podem apresentar distúrbios da atividade mioelétrica gástrica havendo maior prevalência de disritmias gástricas nos pacientes do grupo 2. Não obstante, alguns autores demonstram que há associação entre parâmetros de disritmia ao exame de EGG e gastroparesia ^{68, 99}; maior prevalência de anormalidades na EGG comparados a voluntários saudáveis ¹¹⁴ e em pacientes com NAC e retardo no esvaziamento gástrico há menor porcentagem de ondas lentas dentro da normalidade ^{93, 114}. Mais recentemente, um estudo sugeriu a associação entre a redução da função do SNS durante o período de repouso e o retardo do esvaziamento gástrico sendo que esta associação está relacionada ao DM e não a um marcador independente do retardo do esvaziamento gástrico, segundo os autores ¹²¹.

No nosso estudo observou-se EGG anormal em 5% dos indivíduos do grupo controle, em 53,3% dos pacientes do grupo 1 e em 86,7% dos pacientes do grupo 2 sugerindo que a NAC, manifestação mais comum da NAD, pode estar mais frequentemente relacionada a alterações da atividade mioelétrica gástrica do que nos pacientes sem NAC e voluntários saudáveis. Assim, esta diferença de 33,4% (53,3% - 86,7%) poderia ser indicativo de evolução desses

pacientes para a NAC ou até podemos conjecturar que a EGG alterada possa indicar maior risco de desenvolvimento de NAC ou mesmo representar sinal precoce de NAD. Estudos longitudinais futuros em seguimento desses pacientes poderiam esclarecer melhor esta hipótese. Neste estudo, demonstrou-se também que nos grupos de pacientes com DM1 foram encontrados distúrbios da atividade mioelétrica gástrica evidenciados na EGG e que as disritmias gástricas constituem uma das alterações da gastroparesia diabética, podendo também haver diferenças significantes entre pacientes com DM1 com NAC e retardo do esvaziamento gástrico e pacientes com DM1 sem NAC, de acordo com os parâmetros utilizados (Tabela 3).

Ao se avaliar os parâmetros separadamente (Tabela 3), percebe-se que, em relação à porcentagem de normogastria basal (repouso), houve diferença significativa entre os grupos, apresentando a seguinte variação: grupo controle, 77,0-100,0; grupo 1, 60,0-96,3; e grupo 2, 57,9-85,7 ($p = 0,019$). A partir de comparações múltiplas com essa variável, observou-se $p = 0,017$ entre o grupo controle e o grupo 2 (Figura 10B). Esse parâmetro teve valor significativo na correlação entre os grupos no período basal (repouso), mas não apresentou valores significativos no período pós-prandial.

Os episódios de disritmia gástrica nos pacientes dos grupos com DM1 foram mais frequentes durante o período interdigestivo (EGG basal), considerando que a porcentagem de normogastria foi significativamente menor nesse período em relação ao período pós-prandial, estando de acordo com outros estudos na literatura, cujos achados demonstram que os episódios de disritmia gástrica são mais prevalentes no período interdigestivo ¹⁸.

Os períodos de bradigastria avaliados por meio da porcentagem de bradigastria evidenciaram diferenças entre os grupos e demonstraram que os pacientes do grupo 2 apresentaram porcentagem de bradigastria maior que a dos outros dois grupos (grupo 1 e grupo controle) (Figura 10D). Portanto, pacientes que apresentam NAC instalada e retardo do esvaziamento gástrico têm maior prevalência de disritmia gástrica.

Em relação a variação relativa da potência dominante entre os períodos pós-prandial e basal (PR), também houve diferença estatística entre os grupos (Tabela 3). No grupo controle, obteve-se mediana de 6,0; no grupo 1, a mediana foi de 7,0; e no grupo 2, a mediana foi de 0,5 ($p < 0,001$). Em uma comparação múltipla para esse fator PR, diferenças foram observadas entre o grupo controle e o grupo 2 ($p = 0,002$) (Figura 10A). Esse achado sugere que pacientes com DM1 com NAC e gastroparesia apresentam menor ocorrência de potenciais de ação, resultando em menor atividade contrátil em resposta à ingestão de alimentos. Da mesma forma, no estudo de Chen et al.⁹³, o PR em pacientes com retardo do esvaziamento gástrico também não demonstrou aumento relativo da potência no pós-prandial comparados aos voluntários saudáveis⁹³. Fortes evidências sugerem associação do aumento da amplitude ou potência da EGG no período pós-prandial com a presença de contrações gástricas efetivas em voluntários saudáveis⁷⁴.

A gastroparesia diabética pode apresentar um largo espectro de manifestações clínicas, sendo os sintomas atribuídos à gastroparesia relatados entre 5% e 12% dos pacientes com DM³¹. Os principais sintomas são náusea, vômito pós-prandial, saciedade precoce, sensação de plenitude na região epigástrica e dor epigástrica^{24, 48, 122}. Estudos demonstram que a relação entre a melhora dos sintomas e a normalização do esvaziamento gástrico por cintilografia é fraca, e isso se deve aos mecanismos patogênicos heterogêneos dos sintomas na gastroparesia^{123, 124}. Muitos pacientes com diabetes e esvaziamento gástrico alterado podem ter poucos sintomas, e outros pacientes com muitos sintomas podem ter esvaziamento gástrico normal³⁹. Diversas anormalidades, incluindo acomodação gástrica, sensibilidade à distensão, disfunção da inervação aferente e distúrbios da atividade mioelétrica gástrica podem contribuir para os sintomas¹²⁵.

Em um estudo recente, não foi encontrado nenhuma diferença no PAGI-SYM, GCSI ou qualquer uma de suas subdivisões entre pacientes com esvaziamento gástrico normal e retardado. Essa falta de associação entre esvaziamento gástrico e sintomas relatados pelos pacientes é um dos principais desafios no campo da pesquisa em gastroparesia e esse fato é de

provável causa multifatorial. Os pacientes com suspeita de gastroparesia diabética podem apresentar uma diversidade de sintomas inespecíficos e, além disso, o esvaziamento gástrico retardado está presente em 30%-50% dos diabéticos de longa data, independente dos sintomas, provavelmente como consequência da neuropatia autonômica. Uma outra questão, é a gastroparesia diabética estar associada a múltiplas alterações fisiopatológicas, tanto diretamente no intestino como no sistema autônomo e central. Algumas dessas alterações, com a perda intersticial de Cajal, podem ser diretamente ligadas ao desenvolvimento de EG retardado ¹²⁶.

No entanto, há evidências de associação entre distúrbios da atividade mioelétrica gástrica revelados pela EGG e relato de sintomas dispépticos crônicos, como náusea, plenitude pós-prandial e saciedade precoce ^{99, 107, 127}. O sintoma que mais se correlaciona com distúrbios da atividade mioelétrica gástrica e esvaziamento gástrico é a presença de náusea em pacientes dispépticos ^{85, 127, 128}. Na literatura, há uma ampla discussão entre relação de sintomas do TGI superior e alteração da atividade mioelétrica gástrica e esvaziamento gástrico. Em um estudo de Gharibans et al. ¹²⁹ foi evidenciado correlação entre a intensidade dos sintomas pelo GCSI e o percentual de alterações na propagação da onda lenta em pacientes com gastroparesia avaliados por EGG de alta resolução, mostrando que há uma possível contribuição da disfunção da atividade mioelétrica gástrica em relação a gênese dos sintomas na gastroparesia ¹²⁹. Dessa forma, analisar a relação da atividade mioelétrica gástrica com sintomas de pacientes com gastroparesia diabética e retardo do esvaziamento gástrico pode contribuir para melhor entendimento da doença.

Os pacientes do grupo 2 foram avaliados, em relação ao total de sintomas apresentados, pelo GCSI-adaptado, aonde demonstrou-se que houve correlação inversa com significância estatística nos parâmetros de porcentagem de normogastria nos períodos basal e pós-prandial, ou seja, quanto maior a pontuação de sintomas apresentados pelo GCSI-adaptado menor a porcentagem de normogastria. Por outro lado, o PR apesar de ser um parâmetro que se mostrou significativamente positivo para DM1 com NAC

na comparação entre os grupos, não teve correlação com a pontuação de sintomas de gastroparesia. Assim, a porcentagem de normogastria da FD média nos períodos basal e pós-prandial parece ser um bom parâmetro que se associa com os sintomas de pacientes com gastroparesia diabética com NAC (Tabela 4).

A literatura é controversa em relação aos sintomas e a gastroparesia, pois Pasricha et al.¹³⁰ não evidenciaram relação entre o total de sintomas pelo GCSI e o retardo do esvaziamento gástrico, e um outro estudo, Goucerol *et al.*¹³¹ demonstraram que a estimulação elétrica gástrica foi eficaz em melhorar os sintomas mas não o esvaziamento gástrico. Dessa forma, a atividade elétrica gástrica parece estar mais relacionada aos sintomas do que o próprio EG e portanto a EGG pode ser considerada um melhor marcador correlacionado aos sintomas dos pacientes^{130, 131}.

Há algumas limitações em nosso estudo. Outras condições poderiam determinar maior prevalência de disritmia gástrica, tais como: as lesões estruturais das CICs, hiperglicemia e uremia²⁴. A hiperglicemia e a uremia foram avaliadas e controladas ou excluídas deste estudo. Portanto, a variabilidade de alterações encontradas nos grupos de pacientes DM1 com e sem NAC poderia ser em razão dessa outra condição de lesão estrutural das CICs, visto que 53,3% dos pacientes sem NAC tiveram alterações na EGG. A possibilidade de que lesões da rede de CICs que ocorrem nos pacientes com DM possam justificar as alterações da EGG, mesmo antes de surgir sinais de acometimento do SNA que modula a atividade dessa rede de células, deve ser considerada. Estudos histopatológicos em pacientes com gastroparesia diabética demonstraram alteração da inervação autonômica, com diminuição de fibras simpáticas e alterações vagais, do mesmo modo, demonstraram perda de integridade da rede de CICs. Algumas evidências experimentais fundamentam a modulação neural sobre o potencial de marca-passo gástrico e a participação de lesões neuronais na gênese de distúrbios da atividade gástrica^{7, 132}. Neste estudo, não foi avaliado o histopatológico desses pacientes, portanto não se avaliou diretamente a integridade das CICs.

Em conclusão, nossos achados demonstram que a EGG, método não invasivo e isento de radiação, é capaz de identificar alterações mioelétricas gástricas na gastroparesia diabética e NAC. Novos conhecimentos a respeito de arritmia gástrica estão evoluindo rapidamente em razão de recentes avanços em tecnologias. O principal desafio agora é tentar traduzir esse conhecimento em métodos clínicos mais aprimorados para testar a atividade mioelétrica gástrica ⁶⁸.

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Com base nos resultados apresentados neste estudo, pôde-se concluir que:

- a) Os parâmetros de normalidade da EGG multicanal em voluntários saudáveis em uma população brasileira são semelhantes aos da literatura.
- b) Alterações da atividade mioelétrica gástrica por EGG foram encontradas em pacientes com DM1 com ou sem evidência de NAC.
- c) A prevalência de disritmias gástricas é maior em pacientes com DM1 com NAC, retardo do esvaziamento gástrico e sintomas de gastroparesia, comparativamente a pacientes com DM1 sem NAC e sem sintomas de gastroparesia e a indivíduos voluntários saudáveis.
- d) A porcentagem de normogastria nos períodos basal e pós-prandial parece ser um bom parâmetro, que se associa aos sintomas de pacientes com gastroparesia diabética e NAC.

7 Referências

7 REFERÊNCIAS

1. Vinik AI, Erbas T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. *Cleve Clin J Med*. 2001;68(11):928-30, 932, 934-44.
2. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P, and on behalf of the Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2285-93.
3. Boulton AJ, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1458-86.
4. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1553-79.
5. Verrotti A, Prezioso G, Scattoni R, Chiarelli F. Autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:205.
6. Sanders KM, Ward SM. Interstitial cells of Cajal: a new perspective on smooth muscle function. *J Physiol*. 2006;576(3):721-6.
7. Sanders KM, Ward SM, Koh SD. Interstitial cells: regulators of smooth muscle function. *Physiol Rev*. 2014;94:859-907.
8. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care*. 2010;33(2):434-41.
9. Tang ZH, Wang L, Zeng F, Li Z, Yu X, Zhang K, Khou L. Bayesian estimation of cardiovascular autonomic neuropathy diagnostic test based on

short-term heart rate variability without a gold standard. *BMJ Open*. 2014;4(9):e005096.

10. Pop-Busui R, Braffett BH, Zinman B, Martin C, White NH, Herman WH, Genuth S, Gubitosi-Klug R, DCCT/EDIC Research Group. Cardiovascular autonomic neuropathy and cardiovascular outcomes in Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes Care*. 2017;40(1):94-100.

11. Lefrandt JD, Smit AJ, Zeebregts CJ, Gans RO, Hoogenberg KH. Autonomic dysfunction in diabetes: a consequence of cardiovascular damage. *Curr Diabetes Rev*. 2010;6(6):348-58.

12. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care*. 1985;8(5):491-8.

13. Freeman R, Saul JP, Roberts MS, Berger RD, Broadbridge C, Cohen RJ. Spectral analysis of heart rate in diabetic autonomic neuropathy. A comparison with standard tests of autonomic function. *Arch Neurol*. 1991;48(2):185-90.

14. Risk M, Bril V, Broadbridge C, Cohen A. Heart rate variability measurement in diabetic neuropathy: review of methods. *Diabetes Technol Ther*. 2001;3(1):63-76.

15. Rolim LSP, Sa JR, Chacra AR, Dib SA. Neuropatia autonômica cardiovascular diabética: fatores de risco, impacto clínico e diagnóstico precoce. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(4):e24-31.

16. Ziegler D, Laux G, Dannehi K, Spuler M, Muhlen H, Mayer P, Gries FA. Assessment of cardiovascular autonomic function: age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis, an standard

tests of heart rate variation and blood pressure responses. *Diabet Med.* 1992;9(2):166-75.

17. Task Force of the European Society of Cardiology and the American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation.* 1996;93(5):1043-65.

18. Muth ER, Stern RM. Significance of autonomic nervous system activity in functional dyspepsia. *Dig Dis Sci.* 2000;45(5):854-63.

19. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L; American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(1):18-37.

20. Pasricha PJ, Parkman HP. Gastroparesis: definitions and diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015;44(1):1-7.

21. Jung HK, Choung RS, Locke GR3rd, Schleck CD, Zinsmeister AR, Szarka LA, Mullan B, Talley NJ. The incidence, prevalence, and outcomes of patients with gastroparesis in Olmsted County, Minnesota, from 1996 to 2006. *Gastroenterology.* 2009;136(4):1225-33.

22. Choung RS, Locke GR 3rd, Schleck CD, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd, Talley NJ. Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(1):82-8.

23. Kofod-Andersen K, Tarnow L. Prevalence of gastroparesis-related symptoms in an unselected cohort of patients with Type 1 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2012;26(2):89-93.

24. Camilleri M, Chedid V, Ford AC, Haruma K, Horowitz M, Jones KL, Low PA, Park SY, Parkman HP, Stanghellini V. Gastroparesis. *Nat Rev Primers.* 2018;4(1):41.

25. Bharucha AE, Batey-Schaefer B, Cleary PA, Murray JA, Cowie C, Lorenzi G, Driscoll M, Harth J, Larkin M, Christifi M, Bayless M, Wimmergren N, Herman W, Whitehouse F, Jones K, Kruger D, Martin C, Ziegler G, Zinsmeister AR, Nathan DM, Diabetes Control and Complications Trial-Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Delayed gastric emptying is associated with early and long-term hyperglycemia in type 1 diabetes melitus. *Gastroenterology*. 2015;149(2):330-9.
26. Grover M, Farrugia G, Lurken MS, Bernard CE, Fausone-Pellegrini MS, Smyrk TC, Parkman HP, Abell TL, Snape WJ, Hasler WL, Unalp-Arida A, Nguyen L, Kock KL, Calles J, Lee L, Tonascia J, Hamilton FA, Pasricha PJ, NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium. Cellular changes in diabetic and idiopathic gastroparesis. *Gastroenterology*. 2011;140(5):1575-85.
27. Marathe CS, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Novel insights into the effects of diabetes on gastric motility. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10(5):581-93.
28. Farrugia G. Interstitial cells of Cajal in health and disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2008;20(1):54-63.
29. Guo C, Quobadari A, Shangguan Y, Hong S, Wiley JW. Diabetic autonomic neuropathy: evidence for apoptosis in situ in the rat. *Neurogastroenterol Motil*. 2004;16(3):335-45.
30. Regalia J, Cai F, Helke C. Streptozocin-induced diabetes and the neurochemistry of vagal afferent neurons. *Brain Res*. 2002;938(1-2):7-14.
31. Aleppo G, Calhoun P, Foster NC, Maahs DM, Shah VN, Miller KM, T1D Exchange Clinic Network. Reported gastroparesis in adults with type 1 diabetes (T1D) from the T1D Exchange clinic registry. *J Diabetes Complications*. 2017;31(12):1669-73.

32. Lacy BE, Crowell MD, Mathis C, Bauer D, Heinberg LJ. Gastroparesis: quality of life and health care utilization. *J Clin Gastroenterol*. 2018;52(1):20-4.
33. Dibaise JK, Patel N, Dueck AC, Crowel MD. The relationship among gastroparetic symptoms, quality of life, and gastric emptying in patients referred for gastric emptying testing. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(2):234-42.
34. Revicki DA, Speck RM, Lavoie S, Puelles J, Kuo B, Camilleri M, Almansa C, Parkman HP. The American neurogastroenterology and motility society gastroparesis cardinal symptom index-daily diary (ANMS GCSI-DD): Psychometric evaluation in patients with idiopathic or diabetic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31(4):e13553.
35. Revicki DA, Rentz AM, Dubois D, Kahrilas P, Stanghellini V, Talley NJ, Tack J. Development and validation of a patient-assessed gastroparesis symptom severity measure: the Gastroparesis Cardinal Symptom Index. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(1):141-50.
36. Revicki DA, Camilleri M, Kuo B, Szarka LA, McCormack, Parkman HP. Evaluating symptom outcomes in gastroparesis clinical trials: validity and responsiveness of the Gastroparesis Cardinal Symptom Index-Daily Diary (GCSI-DD). *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(5):456-63.
37. Horowitz M, Harding PE, Chatterton BE, Collins PJ, Shearman DJ. Acute and chronic effects of domperidone on gastric emptying in diabetic autonomic neuropathy. *Dig Dis Sci*. 1985;30(1):1-9.
38. Silvers D, Kipnes M, Broadstone V, Patterson D, Quigley EM, McCallum R, Leidy NK, Farup C, Liu Y, Joslyn A. Domperidone in the management of symptoms of diabetic gastroparesis: Efficacy, tolerability, and quality of life outcomes in a multicenter controlled trial. *Clin Ther*. 1998;20(3):438-53.

39. Talley NJ, Verlinden M, Geenen DJ, Hogan RB, Riff D, McCallum RW, Mack RJ. Effects of a motilin receptor agonist (ABT-229) on upper gastrointestinal symptoms in type 1 diabetes mellitus: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *Gut*. 2001;49(3):395-401.
40. Rentz AM, Kahrilas P, Stanghellini V, Tack J, Talley NJ, de la Loge C, Trudeau E, Dubois D, Revicki DA. Development and psychometric evaluation of the patient assessment of upper gastrointestinal symptom severity index (PAGI-SYM) in patients with upper gastrointestinal disorders. *Qual Life Res*. 2004;13(10):1737-49.
41. Schmier J, Rentz AM, De La Loge C. Development and preliminary psychometric validation of the patient assessment of upper gastrointestinal disorders-symptom severity index (PAGI-SYM) in gastroparesis. Presented at the annual meeting of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, Antwerp, Belgium, November 2000;3(5):360.
42. Stanghellini V, Tack J. Gastroparesis: separate entity or just a part of dyspepsia? *Gut*. 2014;63(12):1972-8.
43. Parkman HP, Jones MP. Tests of gastric neuromuscular function. *Gastroenterology*. 2009;136(5):1526-43.
44. Chinzon D, Navarro-Rodriguez T, Dal-Paz K, Dib RA, Moraes-Filho JPP. Delayed gastric emptying of semi-solid diets in patients with Chagasic Megaesophagus. *Medical Express*. 2014;1(5):271-4.
45. Szarka LA, Camilleri M, Vella A, Burton D, Baxter K, Simonson J, Zinsmeister AR. A stable isotope breath test with a standard meal for abnormal gastric of solids in the clinic and in research. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(6):635-43.

46. Fidler J, Bharucha AE, Camilleri M, Camp J, Burton D, Grimm R, Riederer SJ, Robb RA, Zinsmeister AR. Application of magnetic resonance imaging to measure fasting and posprandial volumes in humans. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21(1):42-51.
47. Hasler WL, May KP, Wilson LA, Van Natta M, Parkman HP, Pasricha PJ, Koch KL, Abell TL, McCallum RW, Nguyen LA, Snape WJ, Saroziek I, Clarke JO, Farrugia G, Calles-Escandon J, Grover M, Tonascia J, Lee LA, Miriel L, Hamilton FA, NDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium (GpCRC). Relating gastric scintigraphy and symptoms to motility capsule transit and pressure findings in suspected gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(2):e13196.
48. Parkman HP, Hasler WL, Fischer RS. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology.* 2004;127(5):1592-622.
49. Rezende Filho J, De Rezende JM, Melo JR. Electrogastrography in patients with Chagas' disease. *Dig Dis Sci.* 2005;50(10):1882-8.
50. Van Helden DF, Laver DR, Holdsworth J, Imtiaz MS. Generation and propagation of gastric slow waves. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2010;37(4):516-24.
51. Publicover NG, Sanders KM. Are relaxation oscillators an appropriate model of gastrointestinal electrical activity? *Am J Physiol.* 1989;256(1):265-74.
52. O'Grady G, Du P, Paskaranandavade IN, Angeli TR, Lammers WJ, Asirvatham SJ, Windsor JA, Farrugia G, Pullan AJ, Cheng LK. Rapid high-amplitude circumferential slow wave propagation during normal gastric pacemaking and dysrhythmias. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(7):e299-312.

53. Huizinga JD, Thuneberg L, Vanderwinden JM, Rumessen JJ. Interstitial cells of Cajal as targets for pharmacological intervention in gastrointestinal motor disorders. *Trends Pharmacol Sci.* 1997;18(10):393-403.
54. Sarna SK. Gastrointestinal electrical activity: terminology. *Gastroenterology.* 1975;68:1631-5.
55. Szurszewski JH. The enigmatic electrical slow wave: a mirror on 100 years of research in gut motility. *Gastroenterology.* 1997;113:1775-87.
56. You CH, Lee KY, Chey WL. Gastric electromyography in normal and abnormal states in humans. In: Chey WL, ed. *Functional disorders of the digestive tract.* New York: Raven Press; 1983. p.167-73.
57. Daniel EE. The electrical and contractile activity of the pyloric region in dogs and the effects of drugs. *Gastroenterology.* 1965;49(4):403-18.
58. El-Sharkawy TY, Szurszewski JH. Modulation of canine antral circular smooth muscle by acetylcholine, noradrenaline and pentagastrin. *J Physiol (Lond).* 1978;279:309-20.
59. Moragan KG, Szurszewski JH. Mechanisms of phasic and tonic actions of pentagastrin on canine antral smooth muscle. *J Physiol.* 1980;301:229.
60. Torihashi S, Horisawa M, Watanabe Y. c-Kit immunoreactive interstitial cells in the human gastrointestinal tract. *J Auton Nerv Syst.* 1999;75(1):38-50.
61. O'Grady G, Du P, Cheng LK, Egbuji JU, Lammers WJ, Windsor JA, Pullan AJ. Origin and propagation of human gastric slow-wave activity defined by high-resolution mapping. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010;299(3):G585-92.

62. Kito Y, Suzuki H. Electrophysiological properties of gastric pacemaker potentials. *J Smooth Muscle Res.* 2003;39(5):163-73.
63. Grover M, Bernard CE, Pasricha PJ, Lurken MS, Fausone-Pellegrini MS, McCallum RW, Hamilton FA, Farrugia G, NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium (GpCRC). Clinical-histological associations in gastroparesis: results from the Gastroparesis Clinical Research Consortium. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(6):531-9.
64. Zhu MH, Kim TW, Ro S, Yan W, Ward SM, Koh SD, Sanders KM. A $\text{Ca}(2+)\text{-activated Cl}(-)$ conductance in interstitial cells of Cajal linked to slow wave currents and pacemaker activity. *J Physiol.* 2009;587(20):4905-18.
65. Lammers WJ, Ver Donck L, Stephen B, Smets D, Schuurkes JA. Origin and propagation of the slow wave in the canine stomach: the outlines of a gastric conduction system. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009;296(6):G1200-10.
66. O'Grady G, Angeli TR, Du P, Lahr C, Lammers WJEP, Windsor JA, Abell TL, Farrugia G, Pullan AJ, Cheng LK. Abnormal initiation and conduction of slow wave activity in gastroparesis defined by high-resolution electrical mapping. *Gastroenterology.* 2012;143(3):589-98.
67. Yrandi SS, Srinivasan S. Diabetic gastrointestinal motility disorders and the role of enteric nervous system: current status and future directions. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(5):611-24.
68. O'Grady G, Abell TL. Gastric arrhythmias in gastroparesis: low- and high-resolution mapping of gastric electrical activity. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015;44(1):169-84.

69. Du P, O'Grady G, Cheng LK, Pullan AJ. A multiscale model of the electrophysiological basis of the human electrogastrogram. *Biophys J*. 2010;99(9):2784-92.
70. Leahy A, Besherdas K, Dayman C, Mason I, Epstein O. Abnormalities of the electrogastrogram in functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(4):1023-8.
71. Alvarez WC, Mahoney LJ. Action currents in stomach and intestine. *Am J Physiol*. 1922;58:476-93.
72. Davis RC, Garafolo L, Gault FP. An exploration of abdominal potentials. *J Comp Physiol Psychol*. 1957;50(5):519-23.
73. Chen JD, Mc Callum RW, editors. *Eletrogastrography: principles and aplications*. New York: Raven; 1994. p. 45-73.
74. Yin J, Chen JDZ. Electrogastrography: methodology, validation and applications. *J Neurogastroenterol Motil*. 2013;19(1):5-17.
75. Lin Z, Chen JDZ, Schirmer BD, McCallum RW. Postprandial response of gastric slow waves: Correlation of serosal recordings with the electrogastrogram. *Dig Dis Sci*. 2000;45(4):645-51.
76. Parkman HP, Harris AD, Miller MA, Fisher RS. Influence of age, gender, and menstrual cycle on the normal electrogastrogram. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(1):127-33.
77. Nelsen TS, Kohatsu S. Clinical electrogastrography and its relationship to gastric surgery. *Am J Surg*. 1968;116(2):215-22.
78. Smout AJPM, van der Schee EJ, Grashuis JL. What is measured in electrogastrography? *Dig Dis Sci*. 1980;25(3):179-87.

79. Hamilton JW, Bellahsene BE, Reichelderfer M, Webster JG, Bass P. Human electrogastrograms - Comparison of surface and mucosal recordings. *Dig Dis Sci*. 1986;31(1):33-9.
80. Angeli TR, Du P, Janssen PW, Cheng LK, O'Grady G. The bioelectrical basis and validity of gastrointestinal extracellular slow wave recordings. *J Physiol*. 2013;591(18):4567-79.
81. Cooley JW, Tukey JW. An algorithm for machine calculation of complex Fourier series. *Math Comput*. 1965;19:297-301.
82. van der Schee EJ, Grashuis JL. Running spectral analysis as an aid in the representation and interpretation of electrogastrographic signals. *Med Biol Eng Comput*. 1987;25:57-62.
83. Chen JDZ, Vandewalle J, Sansen W. Adaptive spectral analysis of cutaneous electrogastric signals using autoregressive moving average modelling. *Med Biol Eng Comput*. 1990;28(6):531-6.
84. Mintchev MP, Kingma YJ, Bowes KL. Accuracy of cutaneous recordings of gastric electrical activity. *Gastroenterology*. 1993;104(5):1273-80.
85. Chen JD, Co E, Liang J, Pan J, Sutphen J, Torres-Pinedo RB, Orr WC. Patterns of gastric myoelectrical activity in human subjects of different ages. *Am J Physiol Liver Physiol*. 1997;272(5 Pt 1):1022-7.
86. Simonian HP, Panganamamula K, Chen JZ, Fisher RS, Parkman HP. Multichannel electrogastrography (EGG) in symptomatic patients: a single center study. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(3):478-85.

87. Geldof H, van der Schee EJ, van Blankenstein M, Grashuis JL. Electrogastrographic study of gastric myoelectrical activity in patients with unexplained nausea and vomiting. *Gut*. 1986;27(7):799-808.
88. Calder S, O'Grady G, Cheng LK, Peng Du. A theoretical analysis of electrogastrography (EGG) signatures associated with gastric dysrhythmias. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2017;64(7):1592-601.
89. Krusiec-Świdergoń B, Jonderko K. Multichannel electrogastrography under a magnifying glass--an in-depth study on reproducibility of fed state electrogastrograms. *Neurogastroenterol Motil*. 2008;20(6):625-34.
90. Lin X, Chen JZ. Abnormal gastric slow waves in patients with functional dyspepsia assessed by multichannel electrogastrography. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001;280(6):G1370-5.
91. Sha W, Pasricha PJ, Chen JDZ. Correlations among electrogastrogram, gastric dysmotility, and duodenal dysmotility in patients with functional dyspepsia. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(8):716-22.
92. Camilleri M, Hasler WL, Parkman HP, Quigley EMM, Soffer E. Measurement of gastrointestinal motility in the GI laboratory. *Gastroenterology*. 1998;115(3):747-62.
93. Chen JD, Lin Z, Pan J, McCallum RW. Abnormal gastric myoelectrical activity and delayed gastric emptying in patients with symptoms suggestive of gastroparesis. *Dig Dis Sci*. 1996;41(8):1538-45.
94. Levanon D, Zhang M, Chen JD. Efficiency and efficacy of the electrogastrogram. *Dig Dis Sci*. 1998;43(5):1023-30.

95. Qian LW, Pasricha PJ, Chen JDZ. Origins and patterns of spontaneous and drug-induced canine gastric myoelectrical dysrhythmia. *Dig Dis Sci*. 2003;48(3):508-15.
96. Koch KL, Bingaman S, Tan L, Stern RM. Visceral perceptions and gastric myoelectrical activity in healthy women and in patients with bulimia nervosa. *Neurogastroenterol Motil*. 1998;10(1):3-10.
97. Chang CS, Lien HC, Yeh HZ, Poon SK, Tung CF, Chen GH. Effect of cisapride on gastric dysrhythmia and emptying of indigestible solids in type-II diabetic patients. *Scand J Gastroenterol*. 1998;33(6):600-4.
98. Parkman HP, Hasler WL, Barnett JL, Eaker EY, American Motility Society Clinical GI Motility Testing Task Force. Electrogastrography: A document prepared by the gastric section of the American Motility Society Clinical GI Motility Testing Task Force. *Neurogastroenterol Motil*. 2003;15(2):89-102.
99. Koch KL, Stern RM, Stewart WR, Vasey MW. Gastric emptying and gastric myoelectrical activity in patients with diabetic gastroparesis: effect of long-term domperidone treatment. *Am J Gastroenterol*. 1989;84(9):1069-75.
100. Geldof H, van der Schee EJ, van Blankenstein M, Smout AJPM, Akkermans LMA. Effects of highly selective vagotomy on gastric myoelectrical activity. An electrogastrographic study. *Dig Dis Sci*. 1990;35(8):969-75.
101. Abell TL, Camilleri M, Hench VS, Malagelada JR. Gastric electromechanical function and gastric emptying in diabetic gastroparesis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1991;3(2):163-7.
102. Cheng LK. Slow wave conduction patterns in the stomach: from Waller's foundations to current challenges. *Acta Physiol (Oxf)*. 2015;213(2):384-93.

103. Reddymasu SC, Lin Z, Sarosiel I, Forster J, McCallum RW. Efficacy of gastric electrical stimulation in improving functional vomiting in patients with normal gastric emptying. *Dig Dis Sci*. 2010;55(4):983-7.
104. Boeckxstaens G, Camilleri M, Sifrim D, Houghton LA, Elsenbruch S, Lindberg G, Azpiroz F, Parkman HP. Fundamentals of Neurogastroenterology: Physiology/Motility- Sensation. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00221-3.doi:10.1053/j.gastro.2016.02.030. Online ahead of print.
105. Stoddard CJ, Smallwood RH, Duthie HL. Electrical arrhythmias in the human stomach. *Gut*. 1981;22(9):705-12.
106. Troncon LE, Oliveira RB, Romanello LM, Rosa-e-Silva L, Pinto MC, Iazigi N. Abnormal progression of a liquid meal through the stomach and small intestine in patients with Chagas' disease. *Dig Dis Sci*. 1993;38(8):1511-7.
107. Rezende Filho J. Estudo da atividade mioelétrica gástrica por eletrogastrografia cutânea: eletrogastrograma. *Arq Gastroenterol*. 1995;32(2):54-65.
108. Quigley EM. Review article: gastric emptying in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(7):56-60.
109. Censo Demográfico 2010. Características da população e dos domicílios: resultados do universo. Rio de Janeiro: IBGE; 2011.
110. Oba-Kuniyoshi AS, Oliveira JA, Moraes ER, Troncon LEA. Postprandial symptoms in dysmotility-like functional dyspepsia are not related to disturbances of gastric myoelectrical activity. *Braz J Med Biol Res*. 2004;37(1):47-53.

111. Abell TL, Camilleri M, Donohoe K, Hasler WL, Lin HC, Maurer AH, McCallum RW, Nowak T, Nusynowitz ML, Parkman HP, Shreve P, Szarka LA, Snape WJ Jr, Ziessman HA, American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy: a joint report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(3):753-63.
112. Camilleri M. Clinical practice. Diabetic gastroparesis. *N Engl J Med*. 2007;356(8):820-9.
113. Burbank DP, Webster JG. Reducing skin potential motion artefact by skin abrasion. *Med Biol Eng Comput*. 1978;16:31-8.
114. Chen J. A computerized data analysis system for electrogastrogram. *Comput Biol Med*. 1992;22(1-2):45-57.
115. Riezzo G, Russo F, Indrio F. Electrogastrography in adults and children: the strength, pitfalls, and clinical significance of the cutaneous recording of the gastric electrical activity. *Biomed Res Int*. 2013;282757. <https://doi.org/10.1155/2013/282757>
116. Mintchev MP, Bowes KL. Extracting quantitative information from digital electrogastrograms. *Med Biol Eng Comput*. 1996;34(3):244-8.
117. Chen JD, McCallum RW. Clinical applications of electrogastrography. *Am J Gastroenterol*. 1993;88(9):1324-36.
118. Akoglu H. User's guide to correlation coefficients. *Turk J Emerg Med*. 2018;18(3):91-3.

119. Murakami H, Matsumoto H, Ueno D, Kawai A, Ensako T, Kaida Y, Abe T, Hirai T. Current status of multichannel electrogastrography and examples of its use. *J Smooth Muscle Res.* 2013;49:78-88.
120. Kawagishi T, Nishizawa Y, Emoto M, Maekawa K, Okuno Y, Taniwaki H, Inaba M, Ishimura E, Morii H. Gastric myoelectrical activity in patients with diabetes. Role of glucose control and autonomic nerve function. *Diabetes Care.* 1997;20(5):848-54.
121. Nguyen L, Wilson AL, Miriel L, Pasricha PJ, Kuo B, Hasler WL, McCallum RW, Sarosiek I, Koch KL, Snape WJ, Farrugia G, Grover M, Clarke J, Parkman HP, Tonascia J, Hamilton F, Abell TL, NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium (GpCRC). Autonomic function in gastroparesis and chronic unexplained nausea and vomiting: Relationship with etiology, gastric emptying, and symptom severity. *Neurogastroenterol Motil.* 2020;32(8):e13810.
122. Abell TL, Bernstein RK, Cutts T, Farrugia G, Forster J, Hasler WL, McCallum RW, Olden KW, Parkman HP, Parrish CR, Pasricha PJ, Prather CM, Soffer EE, Twillman R, Vinik AI. Treatment of gastroparesis: a multidisciplinary clinical review. *Neurogastroenterol Motil.* 2006;18(4):263-83.
123. Janssen P, Harris MS, Jones M, Masaoka T, Farre R, Simrén M, Tack J. The relation between symptom improvement and gastric emptying in the treatment of diabetic and idiopathic gastroparesis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(9):1382-91.
124. Vjayvargiya P, Camilleri M, Chedid V, Mandawat A, Erwin PJ, Murad MH. Effects of promotility agents on gastric emptying and symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2019;156(6):1650-60.
125. Tack J, Carbone F. Functional dyspepsia and gastroparesis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2017;33(6):446-54.

126. Sangnes DA, Softeland E, Bekkelund M, Frey J, Biermann M, Gilja OH, Dimcevski G. Wireless motility capsule compared with scintigraphy in the assessment of diabetic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil.* 2020;32(4):e13771.
127. Park SY, Acosta A, Camilleri M, Burton D, Harmsen WS, Fox J, Szarka LA. Gastric motor dysfunction in patients with functional gastroduodenal symptoms. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(11):1689-99.
128. Kock KL, Hong SP, Xu L. Reproducibility of gastric myoelectrical activity and the water load test in patients with dysmotility-like dyspepsia symptoms and in control subjects. *J Clin Gastroenterol.* 2000;31(2):125-9.
129. Gharibans AA, Coleman TP, Mousa H, Kunkel DC. Spatial patterns from high-resolution electrogastronomy correlate with severity of symptoms in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(13):2668-2677.
130. Pasricha PJ, Colvin R, Yates K, Hasler WL, Abell TL, Unalp-Arida A, Nguyen L, Farrugia G, Koch KL, Parkman HP, Snape WJ, Lee L, Tonascia J, Hamilton F. Characteristics of patients with chronic unexplained nausea and vomiting and normal gastric emptying. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(7):567-76.
131. Goucerol G, Ouelaa W, Huet E, Leroi AM, Ducrotte P. Gastric electrical stimulation increases the discomfort threshold to gastric distension. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25(2):213-7.
132. Angeli TR, Cheng LK, Du P, Wang TH, Bernard CE, Farrugia G, Abell TL, O'Grady G. Loss of interstitial cells of Cajal and patterns of gastric dysrhythmia in patients with chronic unexplained nausea and vomiting. *Gastroenterology.* 2015;149(1):56-66.

8 APÊNDICES

APÊNDICE A – Índice de Sintomas Cardinais de Gastroparesia (GCSI-adaptado)

Este questionário pergunta sobre a gravidade dos sintomas que você pode ter relacionados a seu problema gastrointestinal. Não há respostas certas ou erradas. Por favor, responda a cada pergunta com a maior precisão possível. Para cada sintoma, por favor, circule o número que melhor descreve quão grave o sintoma tem sido durante as últimas duas semanas: se você ainda não sentiu esse sintoma, circule 0; se o sintoma tem sido muito suave, circule 1; se tem sido suave, circule 2; se tem sido moderado, circule 3; se tem sido intenso, circule 4; e se tem sido muito intenso, circule 5. Por favor, certifique-se de responder a cada pergunta.

Por favor, avalie a gravidade dos seguintes sintomas durante as últimas duas semanas:

	Nenhum	Muito suave	Suave	Moderado	Intenso	Muito intenso
1. Náusea (sensação ou vontade de vomitar)	0	1	2	3	4	5
2. Náusea (como se quisesse vomitar, mas nada vem para cima)	0	1	2	3	4	5
3. Vômitos	0	1	2	3	4	5
4. Plenitude gástrica	0	1	2	3	4	5
5. Não é capaz de terminar uma refeição de tamanho normal	0	1	2	3	4	5
6. Sente-se excessivamente cheio após as refeições	0	1	2	3	4	5
7. Perda de apetite	0	1	2	3	4	5
8. Distensão (sensação de que precisa abrir a roupa)	0	1	2	3	4	5
9. Estômago e barriga visivelmente maiores	0	1	2	3	4	5

APÊNDICE B—Teste de normalidade incluindo média, desvio padrão e resultado do teste de normalidade de todos os indivíduos incluídos no estudo

	Média	DP	Distribuição normal
Idade, anos	40,0	11,1	Sim
FD média basal, cpm	2,8	0,2	Sim
FD média pós-prandial, cpm	3,0	0,3	Sim
PR	10,5	17,7	Não
FD média total, cpm	3,0	0,3	Não
Normogastria basal, %	78,8	19,6	Não
Normogastria pós-prandial, %	82,7	21,6	Não
FD pós-prandial/basal, cpm	0,2	0,3	Não
CI basal, %	14,5	5,4	Sim
CI pós-prandial, %	11,2	3,5	Sim
Bradigastria basal, %	13,1	13,1	Não
Bradigastria pós-prandial, %	6,6	11,7	Não
Taquigastria basal, %	7,6	13,4	Não
Taquigastria pós-prandial, %	10,0	20,0	Não

CI – coeficiente de instabilidade; DP – desvio padrão; FD – frequência dominante; PR – *power ratio*.

APÊNDICE C –Padrões dos gráficos de evolução da frequência dominante (FD) em voluntários saudáveis (grupo controle). Em **A**, normogastria no período basal (repouso), com FD entre 2,4 cpm e 3,1 cpm. Em **B**, normogastria no período pós-prandial, com FD entre 2,6 cpm e 3,2 cpm. Houve aumento da variação relativa da potência (período pós-prandial/ período basal), com *power ratio* > 1

APÊNDICE D – Padrões dos gráficos de evolução da frequência dominante (FD) em pacientes diabéticos sem neuropatia autonômica cardiovascular (grupo 1). Em **A**, normogastria no período basal (repouso), com FD entre 2,4 cpm e 3,1 cpm. Em **B**, taquigastria no período pós-prandial, com FD entre 4 cpm e 5 cpm. Houve aumento da variação relativa da potência (período pós-prandial/período basal), com *power ratio* > 1

APÊNDICE E – Padrões dos gráficos de evolução da frequência dominante (FD) em pacientes diabéticos com neuropatia autonômica cardiovascular (grupo 2). Em **A**, normogastria no período basal (repouso), com FD variando entre 2,4 cpm e 3,1 cpm. Em **B**, normogastria no período pós-prandial, com FD entre 2,6 cpm e 3,2 cpm. Não foi evidenciado aumento da variação relativa da potência (período pós-prandial/ período basal), com *power ratio* < 1

APÊNDICE F – Distribuição de diferentes medidas quantitativas de acordo com os grupos avaliados, incluindo estatísticas de comparações múltiplas entre os grupos

FD – frequência dominante; PR – *power ratio*.

a PR – valor de p (KW de amostras independentes) < 0,001

c FD média total – valor de p (KW de amostras independentes) = 0,048

e % taquigastria basal – valor de p (KW de amostras independentes) = 0,005

b % de normogastria basal – valor de p (KW de amostras independentes) = 0,019

d % bradigastria basal – valor de p (KW de amostras independentes) = 0,014

APÊNDICE G – Fluxograma das porcentagens de alterações da eletrogastrografia (EGG) em relação aos grupos avaliados.