



**UFG**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**FELIX ANDRE SANCHES PENHAVAL**

---

---

**Avaliação do tempo de trânsito orocecal e da absorção de lactose  
e D- xilose em pacientes chagásicos constipados ou não e com e  
sem megacólon**

---

---

**Goiânia**  
**2014**

---

**TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR AS TESES E DISSERTAÇÕES ELETRÔNICAS (TEDE) NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG**

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

**1. Identificação do material bibliográfico:**      ☐ Dissertação      ☒ Tese

**2. Identificação da Tese ou Dissertação**

|                                                |                                                                                                                                                |                                         |  |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--|
| Autor (a):                                     | Félix André Sanches Penhavel                                                                                                                   |                                         |  |
| E-mail:                                        | felixasp@uol.com.br                                                                                                                            |                                         |  |
| Seu e-mail pode ser disponibilizado na página? | <input type="checkbox"/> Sim                                                                                                                   | <input checked="" type="checkbox"/> Não |  |
| Vínculo empregatício do autor                  | Professor Adjunto                                                                                                                              |                                         |  |
| Agência de fomento:                            |                                                                                                                                                | Sigla:                                  |  |
| País                                           | UF:                                                                                                                                            | CNPJ:                                   |  |
| Título:                                        | Avaliação do tempo de trânsito orocecal e da absorção de lactose e D- xilose em pacientes chagásicos constipados ou não e com e sem megacólon. |                                         |  |
| Palavras-chave:                                | Doença de Chagas, crescimento bacteriano, megacólon, teste respiratório da lactulose, intestino delgado.                                       |                                         |  |
| Título em outra língua:                        | Orocecal transit time and absorption of lactose and D- xylose evaluation in Chagas patients constipated or not and with or without megacolon.  |                                         |  |
| Palavras-chave em outra língua:                | Chagas disease, bacterial overgrowth, megacólon, lactulose breath test, small bowel.                                                           |                                         |  |
| Área de concentração:                          | Medicina                                                                                                                                       |                                         |  |
| Data defesa: (dd/mm/aaaa):                     | 15/12/2014                                                                                                                                     |                                         |  |
| Programa de Pós-Graduação:                     | Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde FM/UFG.                                                                                         |                                         |  |
| Orientador (a):                                | Enio Chaves de Oliveira                                                                                                                        |                                         |  |
| E-mail:                                        | Eco1.br@gmail.com                                                                                                                              |                                         |  |
| Co-orientador (a):                             |                                                                                                                                                |                                         |  |
| E-mail:                                        |                                                                                                                                                |                                         |  |

**3. Informações de acesso ao documento:**

Liberação para disponibilização?<sup>1</sup>      ☒ total      ☐ parcial

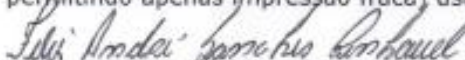
Em caso de disponibilização parcial, assinale as permissões:

☐ Capítulos. Especifique: \_\_\_\_\_

☐ Outras restrições: \_\_\_\_\_

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF ou DOC da tese ou dissertação.

O Sistema da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações garante aos autores, que os arquivos contendo eletronicamente as teses e ou dissertações, antes de sua disponibilização, receberão procedimentos de segurança, criptografia (para não permitir cópia e extração de conteúdo, permitindo apenas impressão fraca) usando o padrão do Acrobat.

  
Assinatura do (a) autor (a)

Data: 06 / 03 / 2015

<sup>1</sup> Em caso de restrição, esta poderá ser mantida por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Todo resumo e metadados ficarão sempre disponibilizados.

**FELIX ANDRE SANCHES PENHAVAL**

---

---

**Avaliação do tempo de trânsito orocecal e da absorção de lactose e D-xilose em pacientes chagásicos constipados ou não e com e sem megacólon**

---

---

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás para obtenção do Título Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Ênio Chaves de Oliveira

**Goiânia**

**2014**

---

Ficha catalográfica elaborada automaticamente  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a), sob orientação do Sibi/UFG.

Penhavel, Félix André Sanches

[manuscrito] : Avaliação do tempo de trânsito orocecal e da absorção de lactose e D- xilose em pacientes chagásicos constipados ou não e com e sem megacólon / Félix André Sanches Penhavel. - 2014. xvii, 206 f.

Orientador: Prof. Dr. Ênio Chaves de Oliveira.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Medicina (FM) , Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Goiânia, 2014.

Bibliografia. Anexos. Apêndice.

Inclui siglas, fotografias, abreviaturas, símbolos, gráfico, tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Doença de Chagas. 2. Crescimento bacteriano. 3. Megacólon. 4. Teste respiratório da lactulose. 5. Intestino delgado. I. Oliveira, Ênio Chaves de , orient. II. Título.

**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde  
da Universidade Federal de Goiás**

**BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO**

**FELIX ANDRE SANCHES PENHAVAL**

---

**Orientador(a):**

**Dr. Ênio Chaves de Oliveira**

**Membros:**

**1. Onofre Alves Neto**

**2. Joffre Rezende Filho**

**3. Maria Alves Barbosa**

**4. Mauro Bafutto**

**5. Enio Chaves Oliveira**

**Data: 15/12/14**

## DEDICATÓRIA

---

Dedico este trabalho

Aos meus pais Felix Sanches e Maria Vitória (In memorian),

À minha esposa Maria Auxiliadora,

Aos meus filhos Pedro Felix e Maria Vitória,

Às minhas irmãs Dolores, Francisca, Maria Vitória e Maria José

À professora Dra. Eleuse Machado de Brito Guimarães

Aos amigos Dr. Luciano Alves Sardinha e Dra Delci Adriana Vieira

## AGRADECIMENTOS

---

Ao professor Dr Ênio Chaves de Oliveira, orientador desta pesquisa, destacado agradecimento pela confiança, incentivo e oportunidade que me foi concedida.

Ao professor Dr Claudemiro Quirezzi Júnior chefe do Serviço de Cirurgia Geral e Aparelho digestivo pelo incentivo e compreensão nas etapas mais difíceis de realização deste estudo.

Aos estimados professores e médicos do Serviço de Cirurgia Geral e Aparelho Digestivo e Técnica Operatória: Hélio Ponceano Trevenzol, Luiz Arantes Rezende, Renato Miranda de Melo, Fátima Mrué, Fernando Correa Amorin, Lúcio kenny Moraes, Berivaldo Dias Ferreira, Luciana Morelli, Francisco Albino Rebouças, Carlos Neves, Ruver de Andrade Martins, Fernando Gonçalves de Lima, Walter de Biase Silva Neto, Matheus Castrillon Rassi, Edmond Raymond le Campion, que indiretamente contribuíram para que este trabalho pudesse ser concluído.

Aos Chefes de Departamento professores Dr Antônio Fernando Carneiro e Dr Luiz Antônio Brasil pelo apoio e cooperação.

A Dra Maria Conceição C.A.M Queiroz pelo auxílio imprescindível no recrutamento e execução de provas respiratórias do grupo controle.

A professora Dra. Maria Auxiliadora Carmo Moreira, Pedro Felix Carmo Penhavel e Maria Vitória Carmo Penhavel que me auxiliaram em diferentes etapas da realização deste trabalho.

Ao professor Alejandro Luquetti Ostermayer que permitiu e ofereceu condições técnicas para que esse estudo fosse realizado no Núcleo de Estudos de Doença de Chagas do HC/UFG.

Ao professor José Garcia Neto, diretor geral do HC/UFG por permitir a execução desse estudo nas dependências do Hospital disponibilizando pessoal e exames necessários.

Ao professor Paulo César Brandão Veiga Jardim pelo incentivo e apoio quando do meu início no programa de pós graduação.

Ao professor Gercino Monteiro Filho pela análise estatística dos dados.

À professora Maria das Graças Ferreira pela revisão gramatical deste trabalho.

À professora Nilva Maria Andrade de Sá por me disponibilizar trabalhos científicos de seu acervo pessoal.

Ao professor Salustiano Gabriel Neto pelo auxílio na triagem e acompanhamento de pacientes dessa casuística.

À técnica de enfermagem Adrielly Monteiro da Silva pela realização dos testes respiratórios dos pacientes.

À secretária do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, Valdecina Quirino Rodrigues.

Aos integrantes das bancas de qualificação e defesa pela disponibilidade e por colaborarem para o aprimoramento deste trabalho.

Ao Hospital das Clínicas e Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás.

Ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás.

Aos voluntários que aceitaram participar do grupo controle.

Aos pacientes, em especial.

## SUMÁRIO

---

|          |                                                                                          |           |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b> | <b>INTRODUÇÃO .....</b>                                                                  | <b>01</b> |
| <b>2</b> | <b>REVISÃO DA LITERATURA .....</b>                                                       | <b>03</b> |
| 2.1      | DOENÇA DE CHAGAS .....                                                                   | 03        |
| 2.2      | ENTEROPATIA CHAGÁSICA .....                                                              | 08        |
| 2.3      | DENERVAÇÃO DO INTESTINO DELGADO E ABSORÇÃO DE<br>CARBOIDRATOS .....                      | 17        |
| 2.4      | TESTES RESPIRATÓRIOS .....                                                               | 20        |
| 2.5      | AVALIAÇÃO DO TEMPO DE TRÂNSITO OROCECAL (TTOC) .....                                     | 25        |
| 2.6      | TESTES RESPIRATÓRIOS E SUPERCRESCEMENTO BACTERIANO DO<br>INTESTINO DELGADO (SBID) ... .. | 30        |
| 2.7      | MÁ ABSORÇÃO E INTOLERÂNCIA À LACTOSE .....                                               | 34        |
| 2.7.1    | <b>Classificação .....</b>                                                               | <b>35</b> |
| 2.7.2    | <b>Diagnóstico de má absorção e intolerância de lactose .....</b>                        | <b>37</b> |
| 2.7.2.1  | Métodos diretos .....                                                                    | 37        |
| 2.7.2.2  | Métodos indiretos .....                                                                  | 39        |
| 2.7.2.3  | Intolerância à lactose.....                                                              | 41        |
| 2.8      | TESTE RESPIRATÓRIO COM D-XILOSE .....                                                    | 46        |
| <b>3</b> | <b>OBJETIVOS .....</b>                                                                   | <b>51</b> |
| 3.1      | OBJETIVO GERAL .....                                                                     | 51        |
| 3.2      | OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....                                                              | 51        |
| <b>4</b> | <b>CASUÍSTICA E MÉTODO .....</b>                                                         | <b>52</b> |
| 4.1      | TIPO E LOCAL DE ESTUDO .....                                                             | 52        |
| 4.2      | POPULAÇÃO .....                                                                          | 52        |
| 4.3      | CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA PACIENTES E CONTROLES .....                                   | 52        |
| 4.4      | CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....                                                              | 53        |
| 4.5      | VARIÁVEIS .....                                                                          | 53        |
| 4.6      | COLETA DE DADOS.....                                                                     | 54        |
| 4.7      | TÉCNICAS E EQUIPAMENTOS .....                                                            | 55        |
| 4.8      | ASPECTOS ÉTICOS .....                                                                    | 61        |

|              |                                                                                                                                      |            |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 4.9          | ANÁLISE ESTATÍSTICA .....                                                                                                            | 61         |
| <b>5</b>     | <b>RESULTADOS .....</b>                                                                                                              | <b>63</b>  |
| 5.1          | DADOS DEMOGRÁFICOS .....                                                                                                             | 63         |
| 5.2          | PROPEDÊUTICA CLÍNICA E COMPLEMENTAR .....                                                                                            | 65         |
| 5.3          | TESTES RESPIRATÓRIOS .....                                                                                                           | 67         |
| <b>5.3.1</b> | <b>Teste respiratório da lactulose .....</b>                                                                                         | <b>68</b>  |
| 5.3.1.1      | Produção de hidrogênio .....                                                                                                         | 68         |
| 5.3.1.2      | Tempo de trânsito orocecal (TTOC) .....                                                                                              | 69         |
| 5.3.1.3      | Supercrescimento bacteriano no intestino delgado .....                                                                               | 72         |
| <b>5.3.2</b> | <b>Teste respiratório da lactose .....</b>                                                                                           | <b>75</b>  |
| <b>5.3.3</b> | <b>Teste respiratório da D-xilose .....</b>                                                                                          | <b>82</b>  |
| <b>6</b>     | <b>DISCUSSÃO .....</b>                                                                                                               | <b>85</b>  |
| 6.1          | CONSIDERAÇÕES SOBRE A CASUÍSTICA .....                                                                                               | 85         |
| 6.2          | CONSIDERAÇÕES SOBRE OS MÉTODOS .....                                                                                                 | 87         |
| <b>6.2.1</b> | <b>Avaliação clínica .....</b>                                                                                                       | <b>87</b>  |
| <b>6.2.2</b> | <b>Teste respiratório da lactulose .....</b>                                                                                         | <b>88</b>  |
| 6.2.2.1      | Avaliação do tempo de trânsito orocecal .....                                                                                        | 88         |
| 6.2.2.2      | Avaliação do supercrescimento bacteriano no intestino delgado .....                                                                  | 90         |
| <b>6.2.3</b> | <b>Teste respiratório da lactose .....</b>                                                                                           | <b>91</b>  |
| <b>6.2.4</b> | <b>Teste da D-xilose para diagnóstico de má absorção intestinal .....</b>                                                            | <b>93</b>  |
| 6.3          | CONSIDERAÇÕES SOBRE OS RESULTADOS .....                                                                                              | 94         |
| <b>6.3.1</b> | <b>Dados demográficos e clínicos .....</b>                                                                                           | <b>94</b>  |
| <b>6.3.2</b> | <b>Resultados de testes respiratórios: produção de hidrogênio .....</b>                                                              | <b>96</b>  |
| <b>6.3.3</b> | <b>Resultados de testes respiratórios: Tempo de trânsito orocecal .....</b>                                                          | <b>97</b>  |
| <b>6.3.4</b> | <b>Resultados de testes respiratórios: Supercrescimento bacteriano no<br/>intestino delgado .....</b>                                | <b>101</b> |
| <b>6.3.5</b> | <b>Manifestações clínicas do supercrescimento bacteriano do intestino<br/>delgado .....</b>                                          | <b>103</b> |
| <b>6.3.6</b> | <b>Resultados de testes respiratórios: Má absorção de lactose .....</b>                                                              | <b>104</b> |
| <b>6.3.7</b> | <b>Sintomas autorrelatados, diários e durante o teste da lactose,<br/>percebidos como de intolerância ao leite e derivados .....</b> | <b>107</b> |
| <b>6.3.8</b> | <b>Resultados de testes respiratórios: Má absorção de D-xilose .....</b>                                                             | <b>110</b> |

|          |                                   |            |
|----------|-----------------------------------|------------|
| <b>7</b> | <b>CONCLUSÕES .....</b>           | <b>113</b> |
| <b>8</b> | <b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b> | <b>114</b> |
| <b>9</b> | <b>REFERÊNCIAS .....</b>          | <b>116</b> |

## TABELAS, FIGURAS E ANEXOS

---

|           |                                                                                                                                   |    |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1  | Dados demográficos dos pacientes e controles: sexo e etnia – Goiânia – Goiás – 2014 .....                                         | 63 |
| Tabela 2  | Dados demográficos dos pacientes e controles: idade e índice de massa corporal (IMC) – Goiânia – Goiás – 2014 .....               | 64 |
| Tabela 3  | Ritmo intestinal dos pacientes e controles (em número de dias) – Goiânia – Goiás – 2014 .....                                     | 66 |
| Tabela 4  | Distribuição dos pacientes de acordo com a presença de constipação, megacólon e megaesôfago – Goiânia – Goiás – 2014 ..           | 67 |
| Tabela 5  | Produção de hidrogênio em pacientes e controles ao teste da lactulose, em relação a constipação – Goiânia – Goiás – 2014 .....    | 68 |
| Tabela 6  | Produção de hidrogênio ao teste da lactulose nos grupos de pacientes e controle – Goiânia – Goiás – 2014 .....                    | 68 |
| Tabela 7  | TTOC nos grupos de pacientes chagásicos, comparados entre si e com o controle – Goiânia – Goiás – 2014 .....                      | 70 |
| Tabela 8  | TTOC dos pacientes em relação à constipação e megacólon, comparados com o grupo controle – Goiânia – Goiás – 2014 .....           | 70 |
| Tabela 9  | Distribuição dos pacientes e controle, conforme faixas de variação do TTOC – Goiânia – Goiás – 2014 .....                         | 72 |
| Tabela 10 | Supercrescimento bacteriano no intestino delgado: distribuição entre grupos de pacientes e controle – Goiânia – Goiás – 2014..... | 74 |
| Tabela 11 | Distribuição de pacientes e controles quanto ao resultado do teste da lactose – Goiânia – Goiás – 2014 .....                      | 76 |

|           |                                                                                                                                                                                                       |    |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 12 | Distribuição de sujeitos com teste da lactose positivos e negativos relacionados com faixas de variação do TTOC e com supercrescimento bacteriano no intestino delgado.– Goiânia – Goiás – 2014 ..... | 78 |
| Tabela 13 | Resultados do teste da lactose, por grupos, relacionados à sintomas diários de intolerância – Goiânia – Goiás – 2014.....                                                                             | 80 |
| Tabela 14 | Resultados do teste da lactose por grupos, relacionados à somatória de escores de sintomas apresentados durante o teste – Goiânia – Goiás – 2014.....                                                 | 81 |
| Tabela 15 | Resultados do teste da D-xilose nos grupos experimental, por constipação, por megacólon e controle – Goiânia – Goiás – 2014... ..                                                                     | 82 |
| Tabela 16 | Distribuição de pacientes e controles com teste da D-xilose positivo e negativo conforme o TTOC e SBID – Goiânia – Goiás – 2014 .....                                                                 | 83 |
| Figura 1  | Realização do teste respiratório .....                                                                                                                                                                | 22 |
| Figura 2  | Equipamento utilizado para realização do teste respiratório .....                                                                                                                                     | 59 |
| Figura 3  | Número de sujeitos, em porcentagem, por sexo em cada grupo .....                                                                                                                                      | 64 |
| Figura 4  | Número de sujeitos, em porcentagem, por faixa etária em cada grupo                                                                                                                                    | 65 |
| Figura 5  | Número de sujeitos, em porcentagem, por etnia em cada grupo .....                                                                                                                                     | 65 |
| Figura 6  | Ritmo intestinal nos grupos de pacientes e controles .....                                                                                                                                            | 66 |
| Figura 7  | Número de sujeitos, em porcentagem, de acordo com a produção de hidrogênio .....                                                                                                                      | 69 |
| Figura 8  | Valores de TTOC nos grupos de pacientes e controle .....                                                                                                                                              | 71 |
| Figura 9  | Distribuição dos sujeitos que apresentam supercrescimento bacteriano, em porcentagem, por grupo .....                                                                                                 | 73 |
| Figura 10 | Número de sujeitos quanto à constipação de acordo com SBID positivo .....                                                                                                                             | 75 |

|            |                                                                                                                        |     |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figura 11  | Número de sujeitos quanto ao resultado do teste da lactose nos grupos experimental e controle .....                    | 77  |
| Figura 12  | Número de sujeitos quanto ao resultado do teste da lactose e faixas de variação do TTOC .....                          | 79  |
| Figura 13  | Valores do TTOC de acordo com o teste da lactose por grupo .....                                                       | 79  |
| Figura 14  | Número de sujeitos quanto ao resultado do teste da lactose e sintomas de intolerância .....                            | 81  |
| Figura 15  | Número de sujeitos por grupo de acordo com o resultado do teste da D-xilose .....                                      | 83  |
| Figura 16  | TTOC conforme o teste respiratório da D- xilose .....                                                                  | 84  |
| Quadro 1   | Classificação dos pacientes conforme a presença ou não de constipação e os resultados do enema opaco .....             | 57  |
| Quadro 2   | Interpretação dos testes respiratórios conforme a substância de teste, tempo e valores de excreção de hidrogênio ..... | 60  |
| Anexo A    | Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do HC/UFG .....                                                                 | 129 |
| Apêndice A | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os pacientes ...                                                       | 130 |
| Apêndice B | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para sujeitos saudáveis .....                                               | 134 |
| Anexo B    | Questionário para consulta de pacientes .....                                                                          | 138 |
| Apêndice C | Questionário para entrevista de sujeitos saudáveis .....                                                               | 140 |
| Anexo C    | Questionário para avaliação de intolerância à lactose durante o teste respiratório .....                               | 140 |
| Apêndice D | Dados demográficos e epidemiológicos dos pacientes dos Grupos A e B .....                                              | 142 |

|            |                                                                                  |     |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Apêndice E | Dados demográficos e epidemiológicos dos pacientes dos Grupos C e D .....        | 143 |
| Apêndice F | Dados clínicos dos pacientes dos Grupos A e B.....                               | 144 |
| Apêndice G | Dados clínicos dos pacientes dos Grupos C e D .....                              | 145 |
| Apêndice H | Resultados de exames complementares dos Grupos A e B .....                       | 146 |
| Apêndice I | Resultados de exames complementares dos Grupos C e D .....                       | 147 |
| Apêndice J | Resultados de exames bioquímicos nos Grupos A e B .....                          | 148 |
| Apêndice K | Resultados de exames bioquímicos nos Grupos C e D .....                          | 149 |
| Apêndice L | Resultados do teste respiratório com a lactulose (em ppm) nos grupos A e B ..... | 150 |
| Apêndice M | Resultados do teste respiratório com a lactulose (em ppm) nos grupos C e D ..... | 151 |
| Apêndice N | Resultados do teste respiratório com a lactose (em ppm) nos grupos A e B .....   | 152 |
| Apêndice O | Resultados do teste respiratório com a lactose (em ppm) nos grupos C e D .....   | 153 |
| Apêndice P | Resultados do teste respiratório com a D-xilose (em ppm) nos grupos A e B .....  | 154 |
| Apêndice Q | Resultados do teste respiratório com a D-xilose (em ppm) nos grupos C e D .....  | 155 |
| Apêndice R | Interpretação dos testes respiratórios do grupo A .....                          | 156 |
| Apêndice S | Interpretação dos testes respiratórios do grupo B .....                          | 157 |
| Apêndice T | Interpretação dos testes respiratórios do grupo C .....                          | 158 |
| Apêndice U | Interpretação dos testes respiratórios do grupo D .....                          | 159 |
| Apêndice V | Dados demográficos e epidemiológicos do grupo controle .....                     | 160 |

|             |                                                                                   |     |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Apêndice X  | Resultados de exames bioquímicos do grupo controle .....                          | 161 |
| Apêndice W  | Resultados do teste respiratório com a lactulose (em ppm) do grupo controle ..... | 162 |
| Apêndice Y  | Resultados do teste respiratório com a lactose (em ppm) do grupo controle .....   | 163 |
| Apêndice Z  | Resultados do teste respiratório com a D-xilose (em ppm) do grupo controle .....  | 164 |
| Apêndice AA | Interpretação dos testes respiratórios do grupo controle .....                    | 165 |
| Anexo D     | Comprovante de submissão de artigo científico .....                               | 166 |
| Apêndice BB | Artigo científico submetido para publicação .....                                 | 168 |
| Anexo E     | Normas para publicação do artigo científico .....                                 | 182 |
| Apêndice CC | Segundo artigo científico.....                                                    | 193 |

## SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

---

|                |                                                        |
|----------------|--------------------------------------------------------|
| ALT            | Alanina amino transferase                              |
| AST            | Aspartato amino transferase                            |
| CMM            | Complexo motor migratório                              |
| HA             | Hipolactasia do adulto                                 |
| HC/UFG         | Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás |
| H <sub>2</sub> | Hidrogênio                                             |
| IgA            | Imunoglobulina A                                       |
| IMC            | Índice de massa corpórea                               |
| mg/dl          | Miligrama por decilitro                                |
| NEDoC          | Núcleo de Estudos de Doença de Chagas                  |
| NPH            | Não produtor de hidrogênio                             |
| OMS/WHO        | Organização Mundial de Saúde                           |
| PL             | Persistência da lactase                                |
| ppm            | Partes por milhão                                      |
| SBID           | Supercrescimento bacteriano no intestino delgado       |
| SUS            | Sistema Único de Saúde                                 |
| TSH            | Hormônio tireotrófico                                  |
| TTC            | Tempo de trânsito colônico                             |
| TTG            | Teste de tolerância à glicose                          |
| TTOC           | Tempo de trânsito orocecal                             |
| TTX            | Teste de tolerância à D-xilose                         |

## RESUMO

---

A Tripanossomíase Americana é uma das doenças tropicais mais prevalentes na América Latina. Mais de um terço do território brasileiro é área endêmica, e a transmissão vetorial ainda não se interrompeu em todos os estados. Em Goiás, as megassíndromes do tubo digestivo são muito frequentes. O comprometimento do tubo digestivo não se restringe à víscera dilatada e alterações funcionais têm sido descritas no intestino delgado. O objetivo geral deste estudo foi investigar alterações de motilidade e de absorção de carboidratos no intestino delgado de pacientes chagásicos com e sem constipação e megacólon. Avaliou-se 45 pacientes com sorologia positiva para doença de Chagas, divididos em quatro grupos: A - sem constipação, sem megacólon (17); B - sem constipação, com megacólon (8); C - com constipação, com megacólon (10) e D - com constipação, sem megacólon (10). Quinze voluntários sadios foram usados como controles (GC). Todos os pacientes e controles realizaram três testes respiratórios com os substratos: lactulose, lactose e D-xilose. Identificou-se não produção de hidrogênio em 10 pacientes e um controle. O tempo de trânsito orocecal (TTOC) (média em minutos) foi maior nos pacientes do que nos controles: A=108,18; B=108,0; C=112,5; D=130,0 e GC=68,46 ( $P=0,001$ ). Não houve diferença no TTOC entre os grupos de pacientes ( $P<0,05$ ). A prevalência de supercrescimento bacteriano no intestino delgado (SBID) foi de 66,7% nos pacientes constipados (C e D), 25% nos não constipados (A e B) e de 8,3% nos controles ( $P=0,017$ ). A presença de megacólon não influenciou a frequência de SBID ( $P=0,181$ ). A má absorção de lactose foi maior entre os controles. O número de pacientes que apresentava sintomas ou não durante o teste da lactose foi igual para pacientes e controles, independentemente do resultado do teste. A má absorção de D-xilose foi mais frequente no grupo controle. Concluiu-se que os pacientes chagásicos têm o tempo de trânsito orocecal prolongado e que aqueles com constipação apresentam uma maior prevalência de SBID, ambos os fatores não sofrem influência da presença do megacólon. A má absorção de lactose e D-xilose foi maior entre controles.

**Palavras Chaves:** Doença de Chagas, crescimento bacteriano, megacólon, teste respiratório da lactulose, intestino delgado.

## ABSTRACT

---

American Tripanosomiasis is one of the most prevalent tropical disease in Latin America. One third of Brazilian territory is considered endemic for Chagas disease. Vectorial transmission is not completely interrupted. In Central Brazil, specially Goiás State, digestive forms with megasyndromes have a high frequency. The involvement of small bowel has been described with functional disturbances. Patients with acquired megacolon may have normal bowel movements or long lasting constipation. Until now the influence of small bowel on the frequency of bowel movements is not clear. This prospective study addressed the small bowel motility measuring the oro-cecal transit time (OCTT) and the occurrence of small bowel intestinal bacterial overgrowth (SIBO) by hydrogen breath test. 45 patients with positive serology for Chagas disease were divided into four groups: A – without megacolon and no constipation (17); B – with megacolon and no constipation (8); C – with megacolon and constipation (10) and D – without megacolon and constipation (10). Constipation was defined by at least 7 days without bowel movements. 15 healthy volunteers were taken as a control group (CG). Non hydrogen producers: 10/45 patients and 1/15 controls. The OCTT (medium time in minutes) was longer in patients than in controls: A=108.18, B=108.0, C=112.5, D=130.0 and CG=68.46. Patients together showed difference compared to controls ( $P=0.001$ ). No difference was found among groups ( $P>0.05$ ). The prevalence of SIBO was: 66.7% in constipated patients (C and D), 25% in non constipated patients (A and B) and 8.3% in controls. Significant statistical difference was found only comparing constipated patients and controls ( $P=0.017$ ). The presence of megacolon did not show influence the frequency of SIBO ( $P=0.181$ ). Lactose and D-xylose malabsorption was higher in controls. The number of patients with symptoms during the test was the same for chagasic and controls independently of the test result. Patients with Chagas disease have a prolonged OCTT and those with constipation showed a higher prevalence of SIBO and both factors are not related to megacolon. Chagasic patients showed a less frequency of lactose and D-xylose malabsorption.

**Keywords:** Chagas disease, bacterial overgrowth, megacolon, lactulose breath test; small intestine.

## 1 INTRODUÇÃO

---

A Tripanossomíase Americana (doença de Chagas) é uma das doenças tropicais mais prevalentes na América Latina. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde, na década de 1980, o continente americano detinha de 16 a 18 milhões de infectados (WHO, 1991), enquanto o Brasil possuía mais de 6 milhões de chagásicos (WHO, 2002). Após iniciativa conjunta dos países do Cone Sul para o combate à infecção vetorial e por hemotransfusão, a transmissão da doença se interrompeu em oito áreas endêmicas do Brasil, todavia mais de um terço da extensão territorial é considerada área endêmica (WHO, 2002). Estima-se atualmente que o país detenha 4,6 milhões de pessoas infectadas (MARTINS-MELO FR. *et al.*, 2014 ).

Estudos realizados em Goiás na década de 1990, remetem-nos à gravidade do problema de saúde pública que a enfermidade representa nesse estado e demonstravam que a doença de Chagas era à ocasião, a quinta maior causa de benefícios concedidos pelo Instituto Nacional de Seguridade Social (LUQUETTI, 1996) e representava 60% dos óbitos por doenças infecciosas e parasitárias no Estado (CAMPOS *et al.*, 1996; CAMPOS, 1996). Na cidade de Goiânia, 14% dos trabalhadores braçais tinham sorologia positiva para a doença (ZICKER *et al.*, 1990).

Estima-se que de 10 a 40% dos indivíduos infectados desenvolvem sintomas (WHO, 1991; STORINO; MILEI, 1994). Considerando-se as manifestações clínicas da doença, chama a atenção que as “megassíndromes” do tubo digestivo são muito frequentes no Estado de Goiás. Estas foram bem estudadas no esôfago e cólon (REZENDE; LUQUETTI, 1994). A enteropatia foi menos estudada, raramente evolui

para a forma ectásica e poucas vezes foi identificada em exames contrastados (SANTOS *et al.*, 1988; MENEGHELLI, 2004). Quando ocorre dilatação, esta é mais frequente no duodeno e jejuno (FONSECA, 1955).

O comprometimento do intestino delgado tem como marcadores o megaesôfago e o megacólon. A enteropatia pode determinar distúrbios de motilidade e de absorção e supõe-se que possa ser fator coadjuvante para a constipação intestinal do chagásico. Até o presente momento, a influência do intestino delgado sobre a frequência evacuatória não é conhecida.

Os métodos disponíveis para o estudo do intestino delgado são invasivos ou expõe o paciente à irradiação (SZARKA; CAMILLERI, 2012). A proposta do presente trabalho foi estudar o comprometimento do intestino delgado de pacientes chagásicos, por meio de método de base funcional e não invasivo. Esse objetivo pode ser alcançado por meio da medida do hidrogênio expirado em resposta a substratos administrados por via oral, que estimam o trânsito orocecal e identificam pacientes com supercrescimento bacteriano e com distúrbios de função absorptiva no intestino delgado. Apesar de fornecerem resultados indiretos, os testes utilizados no presente estudo, por serem pouco invasivos e de baixo custo, poderão representar alternativa aos tradicionalmente usados.

O presente estudo poderá contribuir para o conhecimento sobre alterações provocadas pela doença de Chagas no intestino delgado, tema que até o momento é escasso na literatura e deixa lacunas a serem preenchidas.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

---

### 2.1 DOENÇA DE CHAGAS

Em 1909, Carlos Ribeiro Justiniano das Chagas identificou o *Trypanossoma* *Cruzi*, agente etiológico de uma nova doença, que tem o seu nome. Caracterizou aspectos epidemiológicos, a morfologia e o ciclo evolutivo do agente etiológico e, nos anos seguintes, identificou e descreveu várias manifestações clínicas da doença em humanos. Em 1916, Chagas diagnosticou disfagia em pacientes com a fase aguda da doença e procurou associar esse sintoma ao “mal do engasgo” que, segundo o pesquisador, era verificado nas zonas onde a tripanossomíase era mais frequente (CHAGAS, 1909; CHAGAS, 1916).

A associação entre a doença e o mal de engasgo foi posteriormente consubstanciada pelos achados de Amorim e Correa Netto (1932), que identificaram degeneração do plexo nervoso mioentérico em material de necropsia de paciente portador de megaesôfago e megacólon endêmico, degeneração que se estendia por todo o tubo digestivo. Essa descoberta foi ao encontro do conceito inicial defendido por Carlos Chagas sobre a patogênese da doença. Nas duas décadas seguintes, entretanto, as pesquisas desviaram-se bastante desse conceito, tão bem ilustrado pelos achados de Amorim e Correa Netto.

Na década de 1950, Köberle e Nador (1955) estabeleceram definitivamente a correlação entre a denervação, observada por seus antecessores, e a doença de Chagas. Por meio de método exclusivamente morfológico, em cortes seriados de sete megaesôfagos, estes autores demonstraram não só que o tripanossoma

alcança a célula muscular por via hematogênica e se multiplica sob a forma de leishmania como também que a célula se rompe ao final do processo evolutivo e libera novas formas tripanossômicas e leishmânicas. O estudo comprovou que a lesão essencial da fase aguda é a degeneração de células nervosas, notadamente do sistema nervoso autônomo, as quais determinam as lesões viscerais próprias da doença. Com essas constatações, Köeberle e Nador (1955) resgataram a hipótese inicial, defendida por Chagas sobre a patogênese da doença, segundo a qual a tripanossomíase americana deveria ser considerada uma enfermidade do sistema nervoso autônomo.

Posteriormente em outros cenários de pesquisa, ficou bem estabelecido que, no caso do esôfago e cólon, para que a sua motilidade ocorra de forma coordenada é importante a inervação intrínseca estar preservada. Na falta da ação moderadora do plexo miontérico, as fibras musculares lisas tornam-se hiper-reativas, contraem-se desordenadamente e hipertrofiam-se (SMITH; MORSON, 1972).

A maior parte dos casos agudos de doença de Chagas evolui para a forma crônica indeterminada, caracterizada por infecção, que é revelada por métodos laboratoriais, ausência de sintomas, bem como eletrocardiograma e exames radiológicos normais (REZENDE, 1959; MACEDO, 1997). A classificação de pacientes na forma indeterminada nem sempre é uma tarefa fácil, em parte porque o estudo do cólon requer a realização de enema opaco, um método ainda pouco acessível e mal aceito pelos pacientes (CASTRO *et al.*, 2010).

Na fase crônica da doença, as formas clínicas podem cursar isoladamente ou não. Em áreas endêmicas do Centro-Oeste e Sudeste do Brasil, estima-se que 20 a 40% dos chagásicos tenham a forma cardíaca; que 8 a 15% tenham alterações do esôfago e do cólon; e que os demais tenham a forma indeterminada (PEREIRA;

COURA, 1993; MACEDO, 1997; REZENDE, 1997). As visceromegalias do tubo digestivo acometem 10% da população infectada e no Brasil elas são mais frequentes nos Estados de Goiás, São Paulo, Bahia e Minas Gerais. Como manifestação isolada da doença de Chagas, o megacólon é pouco frequente; usualmente associa-se ao megaesôfago e à cardiopatia (WHO, 2002).

Na abordagem das manifestações clínicas da doença, pela sua importância prática, merece destaque a denominação “forma digestiva da doença de Chagas”, que foi proposta por Rezende e engloba todas as alterações secundárias dessa doença no tubo digestivo. Ao fundamentar essa definição, Rezende refere-se à denervação que acomete todo o tubo digestivo do doente chagásico, levando a alterações da forma e/ou função de outros órgãos, não somente do esôfago e do cólon. O autor sugere que a definição poderia englobar desordens motoras, absortivas ou secretoras do tubo digestivo, tanto as conhecidas quanto aquelas que viessem a ser descobertas (REZENDE, 1959).

A forma digestiva da doença de Chagas tem na esofagopatia a sua expressão clínica mais evidente (REZENDE; MOREIRA, 2000), porque o megaesôfago é mais fácil de ser identificado que o megacólon, e a disfagia, mais frequentemente que a constipação, leva o paciente a procurar atendimento médico (WHO, 2002).

Ao contrário do megaesôfago, a prevalência do megacólon não é conhecida em áreas endêmicas, em parte devido às dificuldades técnicas inerentes à execução do enema opaco, exame que confirma o diagnóstico (WHO, 2002; CASTRO *et al.*, 2010). Embora a técnica desse exame possa ser simplificada para o diagnóstico do megacólon, dispensando o preparo prévio e o duplo contraste, sua execução e interpretação ainda são problemáticas em muitos serviços de saúde (XIMENES *et al.*, 1984).

A constipação é o sintoma predominante do megacólon e ultrapassa 10 dias em mais de 70% dos casos (REZENDE; MOREIRA, 1976). No Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC/UFG), entre os 300 pacientes com megaesôfago, que realizaram enema opaco, Vaz (1991) diagnosticou megacólon em 45% dos casos. A constipação intestinal (intervalo entre as evacuações maior que dois dias) esteve presente em mais de dois terços dos pacientes com megacólon (69,9%) e em 42,2% dos pacientes sem megacólon. Dessa casuística, chama atenção, que quase um terço dos pacientes com megacólon não apresentava constipação. A autora concluiu que constipação intestinal não foi indicativa de megacólon, pois esses pacientes podem ter ritmo intestinal normal. Esses resultados alinham-se às observações de outros pesquisadores da mesma Instituição, segundo os quais 35% dos pacientes com megacólon apresentavam ritmo intestinal normal, confirmando que dilatação nem sempre está associada à constipação (XIMENES *et al.*, 1984). Rassi *et al.* (1986) observaram que 57% dos pacientes com cardiopatia e 33% dos pacientes com megaesôfago tinham megacólon, sem constipação. Moreira *et al.* (1986) constataram que, dentre 220 pacientes com megacólon, 24% apresentavam ritmo intestinal normal. O megacólon sem constipação foi verificado principalmente em pacientes que procuravam atendimento médico para outras manifestações da doença de Chagas.

Pacientes chagásicos constipados, mas com enema opaco normal, podem, por sua vez, ter anormalidades funcionais no tubo digestivo, as quais surgem antes da dilatação e podem ser demonstradas por manometria (MENEGBELLI *et al.*, 1983); pelo tempo de trânsito colônico (HABR-GAMA *et al.*, 1971); e por testes farmacológicos (MENEGBELLI *et al.*, 1982). Para demonstrar essas alterações, SANTOS, BARCELOS e MESQUITA (2000) estudaram pacientes chagásicos

constipados sem megacólon, pacientes com constipação idiopática e voluntários sadios por meio do tempo de trânsito colônico (TTC). Identificaram pacientes e controles com trânsito colônico lento e normal. Os pacientes chagásicos constipados, com trânsito colônico lento, tiveram apresentação clínica e distúrbios de motilidade que não diferiram daqueles com constipação idiopática e TTC lento.

Ainda que as manifestações digestivas da doença de Chagas sejam mais evidentes e estudadas no esôfago e colo, foram constatadas também em outros segmentos do tubo digestivo. Correa Netto e Amorim (1932) identificaram lesões do plexo mioentérico no estômago de um paciente portador de megaesôfago e megacólon endêmico. Porto (1955), baseado em observações clínicas, defendia a existência da gastropatia crônica como parte do acometimento do tubo digestivo.

Vieira (1968) estudou a gastropatia chagásica e observou que ela é rara como entidade isolada e se apresenta com sintomas de estase gástrica, observados em fases avançadas da doença.

Outras anormalidades anatômicas e funcionais identificadas em estômagos de pacientes chagásicos também foram atribuídas à doença e foram assinaladas por Rezende (1984) em importante revisão sobre o tema. O autor destacou a hiperreatividade a estímulos colinérgicos, a perda da capacidade de relaxamento gástrico receptivo, os distúrbios de esvaziamento gástrico para líquidos e sólidos, a hipertrofia pilórica, a hiposecreção de ácido a diferentes estímulos (cafeína, histamina, histalog, pentagastrina) e gastrite crônica.

Também em chagásicos crônicos, Rezende Filho (2005) identificou alterações do ritmo elétrico gástrico.

## 2.2 ENTEROPATIA CHAGÁSICA

A enteropatia chagásica foi relativamente pouco estudada, em comparação ao megaesôfago e megacólon. Caracteriza-se pelo comprometimento do intestino delgado como consequência da destruição de plexos nervosos intrínsecos e relaciona-se a síndromes dispépticas, semioclusivas e de supercrescimento bacteriano do intestino delgado. Além disso, tem relação com distúrbios absorptivos, sobretudo de monossacarídeos (MENEGBELLI, 2004).

A enteropatia poucas vezes se expressa como visceromegalia, mesmo em estudos com grandes casuísticas de pacientes chagásicos. Em estudo sobre o tema, Fonseca (1955) diagnosticou um caso de megajejuno entre 200 pacientes com acalasia; Köberle (1961) encontrou um caso de megajejuno em 250 necropsias de chagásicos.

Os aspectos morfológicos e as repercussões funcionais no duodeno de pacientes com acalasia foram investigadas por Fonseca e Toledo (1952). Eles verificaram, por meio de seriografias realizadas uma ou duas horas após a ingestão da refeição baritada, que apenas 12,5% dos pacientes apresentavam duodenos normais. As principais alterações encontradas foram dilatação e retenção de contraste no bulbo e na segunda porção e, por vezes, retardo de esvaziamento na terceira porção.

Posteriormente, Fonseca (1955) também pelo método radiológico, estudou o intestino delgado de pacientes com megaesôfago. As alterações constatadas no jejunoíleo foram notadamente funcionais, principalmente do tônus. A hipotonia generalizada foi observada em 42% dos pacientes, seguida de distonia segmentar e hipertonia leal. O trânsito mostrou-se ora acelerado, ora retardado, na maior parte

dos casos, e não se relacionou com o tônus. O autor alertou para a frequência de hipocinesia e estase ileal em mais de um terço dos casos. As alterações observadas foram atribuídas por ele ao comprometimento dos plexos nervosos intrínsecos do intestino delgado. Fonseca inferiu que elas poderiam fazer parte de uma mesma unidade patogênica. Naquele momento, entretanto, não foram associadas à doença de Chagas.

A hipótese de Fonseca (1955) sobre a patogênese da enteropatia foi confirmada em estudos na década seguinte. Por meio de método exclusivamente morfológico, com contagem neuronal de plexos intrínsecos, foi demonstrada redução neuronal variável, de acordo com o segmento intestinal estudado: próximo a 50% para o duodeno (COSTA e ALCÂNTARA (1966a); 33% para o jejuno (ALCÂNTARA; COSTA, 1966) e de 51% para o íleo (COSTA; ALCÂNTARA, 1966b).

O íleo raramente sofre dilatação no paciente chagásico. O primeiro caso de dilatação segmentar íleal, foi descrito por Santos (SANTOS *et al.*, 1988). O paciente apresentava episódios de diarreia, que alternavam com os de semioclusão intestinal funcional. O diagnóstico foi feito por exame radiológico contrastado e confirmado cirurgicamente. A histopatologia do espécime cirúrgico demonstrou alterações próprias da doença de Chagas.

Raia, Acquaroni e Correa Netto (1961), por sua vez estudaram exaustivamente o megaduodeno com base em casuística relativamente extensa e em importante revisão da literatura. Estes autores caracterizaram clinicamente a condição como síndrome de estase duodenal crônica e as alterações morfológicas correspondentes como: dilatação, hipertrofia e alongamento do duodeno, alterações que não tivessem como etiologia qualquer fator obstrutivo.

A partir da década de 1960, novos métodos foram utilizados para avaliação funcional de pacientes chagásicos com manifestações digestivas, com ênfase em aspectos absorptivos, motores e secretórios. Os estudos de absorção recaíram principalmente sobre os monossacarídeos.

A absorção da glicose por meio da resposta sérica à sobrecarga oral desse açúcar foi avaliada por Reis, Oliveira e Vieira (1960), que pesquisaram pacientes chagásicos crônicos cardiopatas, com a forma digestiva e com a indeterminada. Observaram que pacientes sintomáticos apresentavam alta incidência de curvas glicêmicas anormais, caracterizadas por taxas de glicemia com ascensão rápida aos 30 minutos, seguida de queda lenta e gradual, com retorno a níveis de jejum aos 180 minutos de prova. O fenômeno foi atribuído a lesões nervosas próprias da doença, as quais provocariam desvios de mecanismos neuro-hormonais com hipersecreção de glucagon pelo pâncreas e consequente hiperatividade glicogenolítica do fígado. Para explicar a gênese do fenômeno, os autores valorizaram mais o fator metabólico do que o absorptivo.

Em estudo posterior sobre a absorção e metabolismo de hidratos de carbono, Meneghelli e Reis (1967) utilizaram a galactose como substância de teste. Os autores consideraram vantajoso o uso desse substrato, pelo fato de a substância não ser sintetizada pelo organismo, o que faz com que seu nível sérico dependa exclusivamente de taxas da absorção e velocidade do seu metabolismo. À prova de tolerância, pacientes chagásicos apresentaram galactosemia maior aos 15 minutos de exame, que se estendeu até 60 minutos e com queda aos 75 minutos, aproximando-se dos valores apresentados pelos controles. Esses resultados reforçam a hipótese de que o fator absorptivo deva ser preponderante. Os autores alertaram para o fato de essas alterações serem semelhantes às observadas em

outras condições clínicas, nas quais a denervação parassimpática se estabelece de forma semelhante à do paciente chagásico.

Meneghelli *et al.* (1971), em estudo subsequente, avaliaram o efeito, sobre a curva glicêmica, da perfusão contínua de glicose, diretamente no intestino delgado de chagásicos crônicos, em quatro concentrações diferentes, 0,5; 1,0; 2,5; e 5,0%. De acordo com o teste de tolerância à glicose (TTG), os pacientes foram divididos em dois grupos: um com curva glicêmica normal, semelhante ao grupo controle, e outro alterada, com hiperglicemia na primeira hora de prova. À oferta de soluções em menores concentrações, pacientes e controles tiveram padrão de curva semelhante. À oferta de soluções mais concentradas, a partir de 0,25 g por minuto, as curvas de absorção divergiram e os pacientes chagásicos com teste de tolerância anormal apresentaram maiores taxas de absorção, o que sugere aceleração do processo de difusão facilitada. As alterações exibidas por esse subgrupo de pacientes, que reconhecidamente tem denervação intrínseca do tubo digestivo, são similares às aquelas observadas em humanos e animais vagotomizados e sugerem que lesões próprias da doença de Chagas participem da sua patogênese.

Em chagásicos crônicos, Meneghelli *et al.* (1971) testaram a sobrecarga de D-xilose, carboidrato absorvível por difusão facilitada e pouco metabolizado pelo organismo. O objetivo foi verificar se a resposta sérica a esse carboidrato era semelhante à da sobrecarga de glicose e galactose. Pacientes com TTG normal e alterado receberam, por via oral, 25 e 50 g de D-xilose. Pacientes com TTG alterado e que ingeriram 50 g de D-xilose apresentaram xilosemia mais elevada aos 30 minutos e pico de absorção mais precoce. Os resultados remetem aos observados quando da perfusão intestinal de glicose em diferentes concentrações, visto que só ocorreu maior absorção com a oferta de D-xilose de 50 g. A patogenia do distúrbio

foi atribuída à denervação intrínseca do tubo digestivo. Os autores explicam que o fenômeno não foi tão evidente quanto para a glicose e galactose, porque a absorção da D-xilose é mais lenta e o fenômeno que se deseja explicar é mais rápido.

Na década de 1980, surgiram novos estudos funcionais que se voltaram a particularidades relacionadas à atividade motora do intestino delgado de pacientes chagásicos. A atividade motora no período interdigestivo foi estudada em pacientes chagásicos crônicos por Oliveira *et al.* (1983), que analisaram os traçados manométricos de 36 pacientes chagásicos, com e sem comprometimento digestivo, e de controles normais. O objetivo foi o de verificar se o comprometimento do sistema nervoso intrínseco do tubo digestivo determinaria alterações no complexo motor migratório (CMM). A alteração mais evidente em chagásicos foi a redução da velocidade de propagação da fase três do CMM, em comparação com controles. Outras alterações importantes observadas foram: a redução da extensão e o aumento da duração da frente de atividade, notadamente para pacientes chagásicos com comprometimento digestivo, o que indica que a integridade do sistema nervoso intrínseco é necessária para que a atividade motora de jejum se processe normalmente.

A motilidade digestiva de pacientes chagásicos crônicos foi estudada também por meio de método cintilográfico. Troncon e Iazigi (1992), na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, investigaram o trânsito de refeição líquida isotônica marcada com radioisótopo em pacientes com a forma digestiva da doença de Chagas e de controles normais. O esvaziamento gástrico inicialmente foi mais rápido para os chagásicos, embora o esvaziamento completo não tenha se diferenciado dos de controles. O trânsito jejunal foi mais rápido para os chagásicos, possivelmente pelo esvaziamento gástrico inicial mais acelerado, e o tempo

necessário para o marcador alcançar o íleo e o ceco foi maior para pacientes que para controles. Limitações técnicas do método relacionadas à delimitação da área correspondente ao ceco dificultaram a determinação do tempo de trânsito, em parte dos pacientes. O dano causado pela doença de Chagas sobre o sistema nervoso entérico explica a alteração do esvaziamento gástrico para alimentos líquidos, a exemplo do que ocorre em indivíduos vagotomizados.

Considerando-se outros aspectos relacionados a denervação entérica, merece destaque a influência que o sistema nervoso autônomo exerce sobre funções imunológicas do intestino delgado. As imunoglobulinas têm atividade de anticorpo e nas secreções intestinais predomina a imunoglobulina A (IgA). Pacientes chagásicos crônicos podem ter aumento significativo da IgA sérica, o que tem sido relacionado à lesão do sistema nervoso autônomo (ANDRADE-SÁ, 1998).

Levando em conta a forma clínica da doença, Primavera *et al.* (1988). pesquisaram anticorpos da classe IgA em chagásicos agudos e crônicos, os últimos portadores da forma indeterminada, cardíaca ou digestiva. Com antígenos obtidos de amastigotas, detectaram anticorpos específicos da classe IgA em 92% dos pacientes com a forma digestiva e em apenas 20% dos pacientes acometidos por outras formas clínicas da doença de Chagas. Concluíram que anticorpos da classe IgA, obtidos por meio de amastigotas, poderiam ser considerados marcadores da forma digestiva da doença e que, mesmo quando detectados em outras formas clínicas, provavelmente indicariam manifestações digestivas em fases iniciais, ainda que sem exteriorização clínica e/ou radiológica.

Em Goiás, na FM HC/UFG, Andrade-Sá (1998) dosou a IgA em soros de pacientes chagásicos crônicos portadores da forma indeterminada, cardíaca ou digestiva, e em controles normais. Os pacientes portadores da forma digestiva foram

distribuídos em três subgrupos: megaesôfago como manifestação isolada, megacólon como manifestação isolada e megaesôfago associado ao megacólon. O diferencial dessa pesquisa diz respeito à casuística, pois incluiu também o megacólon como marcador da forma digestiva. Níveis mais elevados de IgA sérica total correlacionaram-se à concomitância de megaesôfago e megacólon, sugerindo maior acometimento do intestino delgado nesta situação.

Em estudo subsequente, a mesma autora ampliou a investigação e determinou a concentração de IgA sérica e secretória em chagásicos crônicos, portadores de megaesôfago isolado ou associado ao megacólon. Por meio do exame radiológico contrastado e /ou manometria definiu grupos de pacientes com e sem enteropatia. Níveis séricos de IgA mais elevados, verificado no grupo com enteropatia, confirmam a hipótese inicial da pesquisa anterior, que sugerira maior comprometimento do intestino delgado em pacientes com megaesôfago e megacólon. A IgA secretória mostrou-se elevada, sem distinção entre os grupos com e sem enteropatia. A autora admite correlação entre o aumento da IgA sérica e a denervação entérica, o que estabeleceria a ligação entre o sistema nervoso intrínseco e as funções imunológicas do intestino delgado. Também não excluiu a possibilidade de que a proliferação de bactérias, em consequência do distúrbio motor, possa ter contribuído para os aumentos de IgA detectados (ANDRADE-SÁ, 2003).

Estudos sobre o supercrescimento bacteriano do intestino delgado apontam alterações anatômicas e funcionais do aparelho digestivo em situações clínicas diversas, como condições facilitadoras daquela condição: diminuição da secreção de ácidos pelo estômago, alterações do peristaltismo, deficiência de imunoglobulinas IgA secretoras e estase fecal (PARODI *et al.*, 2009). Algumas dessas anormalidades

são observadas em pacientes com a forma digestiva da doença de Chagas. Em relação à secreção ácida do estômago, o chagásico tem sido identificado como hipossecrator, em resposta ao estímulo à cafeína, histamina, ao Histalog e à pentagastrina – comportamento atribuído à denervação parassimpática do estômago na doença de Chagas (REZENDE, 1984).

Em relação à secreção ácida do estômago, Machado *et al.* (1989) mediram essa variável e verificaram se os valores correlacionavam-se com o supercrescimento bacteriano do intestino delgado em pacientes chagásicos. O marcador para o comprometimento digestivo foi o megaesôfago, e o diagnóstico de supercrescimento bacteriano foi estabelecido por cultura de aspirado jejunal. Os pacientes chagásicos apresentavam secreção ácida do estômago em níveis mais baixos que os controles e microbiota mais variada e numerosa em jejuno proximal, constituída tanto de aeróbios quanto de anaeróbios, o que, em alguns casos, caracterizava supercrescimento bacteriano. Os autores atribuíram os resultados à hipossecreção de ácido, mas reconheceram que a motilidade intestinal, que não foi avaliada no referido estudo, pode ter interferido no supercrescimento bacteriano.

Machado *et al.* (1995), em estudo posterior, pesquisaram o supercrescimento bacteriano no intestino delgado de pacientes chagásicos, por meio do teste respiratório, utilizando a glicose como substrato. Os autores demonstraram que pacientes com a forma digestiva da doença de Chagas tinham mais supercrescimento bacteriano no intestino delgado que os controles sadios.

Em estudo subsequente Guimarães Quintanilha *et al.* (2000) estudaram a microbiota jejunal de pacientes com megacólon sintomático, por meio de cultura de aspirado jejunal, antes e após tratamento cirúrgico da doença. Antes da operação, detectaram supercrescimento bacteriano; no pós-operatório, houve redução do

número de bactérias na maior parte dos pacientes, sobretudo de germes transitórios. Os resultados sugeriram que a estase fecal favoreceu a adesão de micro-organismos transitórios no jejuno proximal e que o tratamento do megacólon contribuiu para sua redução.

No tocante ao estudo do intestino delgado, o teste respiratório é método complementar para estimar o tempo de trânsito orocecal (TTOC) e pode não só identificar supercrescimento bacteriano, mas também diagnosticar má absorção de substratos específicos, de forma segura e com baixo custo (USAI SATTA *et al.*, 2009). Apesar de oferecer informações importantes sobre o funcionamento do tubo digestivo, este método tem inconvenientes, pois fornece resultados indiretos, sofre influência do tempo de esvaziamento gástrico, bem como demanda períodos de tempo relativamente longos para a sua execução (BASILISCO *et al.*, 2009)

Associado à cintilografia o teste respiratório foi utilizado por Troncon *et al.* (1993), para o estudo de pacientes chagásicos. A lactulose foi utilizada em solução, com marcador radioativo. O teste respiratório mediu o TTOC, que se mostrou significativamente maior em pacientes que em controle. A cintilografia demonstrou de forma dinâmica o trânsito da refeição líquida, do estômago ao ceco. O esvaziamento gástrico e o trânsito em intestino delgado proximal foram mais acelerados em pacientes chagásicos que nos controles. Os autores deduziram que o TTOC mais retardado nos pacientes seria consequência do trânsito distal mais lento no intestino delgado e alerta para o fato de esses achados serem válidos para a progressão de líquidos não calóricos. Os resultados seriam explicados por anormalidades da atividade motora de jejum no paciente chagásico.

Por meio de testes respiratórios, pode-se estudar a absorção de diferentes substratos (lactose, frutose, sorbitol). Com metodologia padronizada, é possível

analisar tanto a má absorção quanto a intolerância às substâncias de teste, das quais somente a lactose tem quadro clínico de intolerância bem estabelecido e é testada rotineiramente (USAI SATTA *et al.*, 2008)

### 2.3 DENERVAÇÃO DO INTESTINO DELGADO E ABSORÇÃO DE CARBOIDRATOS

Os estudos sobre denervação e má absorção no intestino delgado tiveram duas vertentes principais, com vistas a dar respostas a problemas predominantes à época em que foram realizados. A primeira, nas décadas de 60 e 70 do século passado, com pacientes vagotomizados, para tratamento de úlcera péptica. A segunda, nas duas últimas décadas desse século sobre as consequências da denervação do intestino, em pacientes e animais transplantados.

O efeito da denervação intestinal sobre a absorção de carboidratos em pacientes chagásicos foi comparado ao observado em pacientes e animais vagotomizados. Os principais estudos foram realizados com sobrecarga oral de glicose, galactose e D-xilose e, de uma forma geral, caracterizaram-se por absorção inicial mais rápida da substância de teste, com pico sanguíneo aos 30 minutos de ingestão, seguido de queda rápida. Estes achados foram atribuídos à maior velocidade de absorção desses monossacarídeos em jejuno proximal, devido à denervação intramural intestinal (REIS; OLIVEIRA; VIEIRA, 1960; MENEGHELLI; REIS, 1967; MENEGHELLI; VIEIRA; *et al.*, 1971).

Estudos sobre a influência da denervação intrínseca intestinal sobre a ação de dissacaridases e absorção de dissacarídeos são inconclusivos e muito escassos na literatura. Nas décadas de 1960 e 1970, predominaram investigações com pacientes portadores de diarreia pós-vagotomia, em alguns casos, de difícil controle.

Na década de 1960, era difundida também a ideia de que pacientes operados de estômago apresentavam deficiência de lactase. Essas cirurgias, às vezes, constavam de vagotomia e piloroplastia. Mesmo quando o déficit enzimático era preexistente, ficou demonstrado que alguns pacientes somente evidenciavam sintomas de intolerância à lactose, após a operação (AURICCHIO *et al.*, 1963).

Somayaji *et al.* (1970) estudaram os efeitos funcionais e metabólicos da vagotomia e piloroplastia, por meio de biopsia jejunal e teste de tolerância à lactose, glicose e D-xilose. A atividade da lactase foi determinada em biopsias proximais e distais no jejuno. Aos 15 e 30 minutos, os níveis sanguíneos de glicose foram maiores antes que após a operação. A excreção urinária da D-xilose apresentou-se normal às cinco horas e diminuída às duas horas, sugerindo má absorção em jejuno proximal. O teste de tolerância à lactose não indicou má absorção desse açúcar, embora a biopsia jejunal demonstrasse redução da atividade da lactase no jejuno proximal.

A redução da atividade da lactase em jejuno proximal também foi observada por Garcia-Paredes e Truelove (1971) em apenas um paciente de uma série de vinte e três, que tinham diarreia persistente pós-vagotomia. A exemplo do estudo anterior, essa redução não se associou à má absorção de lactose. A atividade de outras dissacaridases (maltase e sacarase), em biópsias jejunais, mostraram-se normais na maior parte dos pacientes.

A influência do intestino delgado na gênese da diarreia em pacientes com vagotomia troncular e piloroplastia também foi investigada por Ladas *et al.* (1983). Os autores estudaram pacientes com e sem diarreia, pós-vagotomia, os quais após jejum de 12 horas receberam refeição líquida hiperosmolar. Intubação intestinal com sonda de tripo lúmem permitiu colher amostras de suco entérico em diferentes

segmentos do intestino. Os autores confirmaram má absorção de carboidratos, em face da maior concentração de glicose no efluente ileal, sobretudo nos pacientes com diarreia.

Bejar, Broitman e Zamcheck (1968) procuraram relacionar os efeitos da vagotomia troncular (morfológicos e funcionais) na gênese de diarreia pós-operatória. Estudaram a arquitetura dos vilos, a atividade mitótica das criptas e relacionaram as alterações à absorção de gorduras e D-xilose. Não observaram mudanças da arquitetura das vilosidades, do índice de mitose nas criptas, nem da absorção de carboidratos (pelo teste de absorção da D-xilose). Os autores concluíram que os métodos aplicados não puderam explicar a diarreia, observada em pacientes vagotomizados.

Outras alterações absorptivas, secundárias à denervação intestinal, foram examinadas em animais de experimentação, e verificou-se que nem sempre é possível extrapolar esses resultados para o ser humano. Em cães vagotomizados, por exemplo, foram identificadas alterações expressivas do intestino delgado, como atrofia de mucosa, redução da atividade enzimática, má absorção de gorduras, o que não se assemelha, pelo menos na intensidade, com as observadas em humanos (BALLINGER *et al.*, 1964).

Mais recentemente, Iqbal *et al.* (2009) investigaram a influência da denervação extrínseca e intrínseca do intestino delgado sobre a expressão gênica e a função dos transportadores de hexoses. Em modelo experimental, que contemplava separadamente as duas modalidades de denervação, (um grupo com transplante de intestino delgado e o outro com transecção com anastomose em jejunoíleo), estes autores verificaram que a síndrome má absorptiva e diarreia,

observadas em animais transplantados, não puderam ser atribuídas ao transporte de hexoses, seja na sua expressão (mRNA) ou na sua função (captação de glicose).

Em síntese, os estudos sobre a absorção de nutrientes no intestino delgado de pacientes chagásicos com comprometimento digestivo são escassos na literatura. Pesquisas em situações clínicas, pelo menos em parte comparáveis à do chagásico, foram feitas com pacientes com vagotomia completa e piloroplastia. Estudos experimentais que tratam da denervação completa do tubo digestivo em animais transplantados sofrem influência de outras variáveis, além da denervação e são menos comparáveis à denervação do paciente chagásico. A denervação intestinal de pacientes chagásicos e a de vagotomizados levam a alterações sutis da absorção de açúcares, notadamente de monossacarídeos. A influência da denervação sobre o quantitativo de açúcar que deixa de ser absorvido ainda não está completamente esclarecida. Sobre a atividade das dissacaridases ficou demonstrado, em poucos estudos, que ocorre redução da lactase no jejuno proximal, o que, entretanto, não contribui para má absorção da lactose.

## 2.4 TESTES RESPIRATÓRIOS

O teste respiratório é um método de diagnóstico não invasivo, capaz de fornecer dados indiretos, *in vivo*, sobre o funcionamento de órgãos. Na prática clínica, é usado para avaliar o tempo de trânsito orocecal (TTOC), supercrescimento bacteriano e má absorção de carboidratos (DI STEFANO *et al.*, 2009).

O teste respiratório do hidrogênio representa a medida da fração dessa substância eliminada pelos pulmões, em resposta à sobrecarga de açúcar administrado por via oral. Fundamenta-se no fato de o organismo não produzir

hidrogênio e de este ser produzido por bactérias do intestino com base na fermentação de carboidratos ingeridos (BRADEN, 2009).

Antes de administrar a substância de teste, é realizada a medida basal, em jejum absoluto, habitualmente de 12 horas. Essa medida é útil para validar o estado de jejum. De maneira ideal, a medida não deve ultrapassar a faixa de 5 a 10 ppm e, de preferência, o valor de 5 ppm (EISENMANN *et al.*, 2008).

A concentração do hidrogênio expirado é expressa em partes por milhão (ppm). Tal medida corresponde a 0,045  $\mu\text{mol/L}$ . A curva de excreção pulmonar de hidrogênio é frequentemente bifásica. O pico inicial, que ocorre em seguida à ingestão da substância de teste, é atribuído à fermentação do açúcar pelas bactérias da boca. Excreções elevadas de hidrogênio no início da prova são atribuídas à fermentação de alimentos não digeridos que alcançam o ceco por ação do reflexo gastroileal (BASILISCO *et al.*, 2009). Tal participação ainda não está completamente esclarecida e tem sido motivo de controvérsias. Mastropaolo e Rees (1987) testaram 60 voluntários sadios, que receberam aplicação oral, intragástrica e duodenal de lactulose e oral de sacarina. Observaram aumento significativo na produção de hidrogênio aos 10 minutos de teste, somente quando da aplicação de lactulose à cavidade oral. A ocorrência do pico precoce foi evitada, quando a cavidade oral foi higienizada com clorexidine. Ainda que esse experimento reforce a participação de fermentação oral da lactulose, não foi capaz de excluir a possibilidade de que reflexo gastroileal também participe na determinação do pico precoce de excreção de hidrogênio.

Figura 1 - Realização do teste respiratório



Fonte: Arquivo do autor

O tipo de substância que, mais frequentemente, se utiliza na prova para estimar o TTOC é a lactulose, um dissacarídeo sintético não absorvido pelo organismo e que sofre fermentação por ação das bactérias do colo. Além disso, essa substância pode ser utilizada para testar supercrescimento bacteriano no intestino delgado e fornecer prova positiva de produção de hidrogênio pelas bactérias intestinais (EISENMANN *et al.*, 2008).

Para testar a má absorção de carboidratos por meio de testes respiratórios, as substâncias mais frequentemente empregadas são a lactose, frutose e sorbitol.

Dessas, somente a lactose caracteriza quadro clínico bem estabelecido, quando não é absorvida (USAI SATTA *et al.*, 2008).

Quanto aos valores de ponto de corte para estabelecer a ocorrência de fermentação, de uma maneira geral, admite-se que as medidas de hidrogênio expirado expressem a quantidade de substrato disponível para fermentação. É compreensível, portanto, que os pontos de corte para essas medidas se diferenciem de acordo com o que se pretende testar. Ghoshal (2011) considera que, para definir TTOC e má absorção, os pontos de corte devam ser mais elevados, mais frequentemente de 20 ppm, já que grande quantidade de substância de teste não absorvida é propelida ao ceco, onde sofre fermentação. No supercrescimento bacteriano no intestino delgado, considera-se ponto de corte mais baixo, já que apenas parte da substância que ainda não foi absorvida ou que ainda não chegou ao ceco é fermentada por bactérias intestinais.

Quando se testa má absorção, o resultado será considerado positivo ou negativo. Resultados negativos significam que não houve má absorção o que ocorrem quando os incrementos dos valores do hidrogênio expirado são menores que 5 ppm em relação à medida basal. Se o paciente apresentar sintomas sugestivos de intolerância, é possível que ele realmente a tenha e que as bactérias não produzam hidrogênio. De toda forma, é interessante que essa situação seja esclarecida, para evitar que pacientes sem intolerância sejam tratados com dietas restritivas (EISENMANN *et al.*, 2008; GHOSHAL, 2011).

Testes falsos negativos podem ser encontrados em pacientes com flora bacteriana colônica incapaz de produzir hidrogênio ou em pacientes que fizeram uso de antibióticos recentemente. Os testes falsos positivos são mais raros e se

associam-se com maior frequência ao supercrescimento bacteriano do intestino delgado (NUCERA *et al.*, 2005).

O critério clínico recomendado para caracterizar a não produção de hidrogênio durante os testes de absorção é o de que o paciente não apresente qualquer sintoma nas 6 horas seguintes ao início do teste. Caso manifeste sintomas, especialmente diarreia, a não produção de hidrogênio tem de ser comprovada. A melhor prova é a da lactulose. O hidrogênio pode ser produzido, mas não detectado, por ser rapidamente consumido por bactérias metanogênicas ou redutoras de nitrato ou sulfato. Desses gases, o único que pode ser medido atualmente é o metano. Além disso, vale rever dados de história clínica recente, mormente relacionados ao preparo de cólon para exames e uso de antibióticos, situações que reduzem a população bacteriana e conseqüentemente a produção de hidrogênio, que em baixas concentrações, pode não ser detectado (EISENMANN *et al.*, 2008).

Para verificar a necessidade ou não de adotar rotineiramente o teste da lactulose para comprovar a produção de hidrogênio, Bate *et al.* (2010) avaliaram 200 resultados sucessivos de testes respiratórios de pacientes referenciados para testes respiratórios de absorção de frutose e/ou lactose. Realizaram também a prova da lactulose. O pico de excreção de hidrogênio no teste da lactulose precedeu e correlacionou-se ao da frutose e lactose, e vários testes de absorção com resposta negativa ou duvidosa aos dois últimos açúcares foram reclassificados pelos resultados da prova da lactulose. Os autores questionam acerca da adoção de valores fixos para o ponto de corte de incrementos da excreção de hidrogênio, quando dos testes de má absorção e recomenda a realização do teste da lactulose como controle positivo de produção de hidrogênio e também como prova de

supercrescimento bacteriano, condição que interfere na interpretação dos resultados de testes de absorção.

## 2.5 AVALIAÇÃO DO TEMPO DE TRÂNSITO OROCECAL (TTOC)

Os intestinos têm importante função motora e promovem a propulsão do quimo em sentido aboral. Participam dessa função a fase III da atividade de jejum e as variações do tônus intestinal, que geram gradientes de pressão e facilitam o movimento de gases. Esses fenômenos podem ser avaliados grosseiramente pela medida do tempo de trânsito gastrointestinal. Para isso, o método mais antigo e reconhecido é a radiografia contrastada com bário. Apesar de ter pouca similaridade com o quimo intestinal, o bário é muito útil para o estudo de pacientes com suspeita de distúrbios de motilidade. O tempo medido a partir do momento em que o bário penetra no duodeno até alcançar o ceco constitui o tempo de trânsito no intestino delgado (SZARKA; CAMILLERI, 2012). Existem poucos estudos que façam essa medida em grandes grupos. Merece destaque o trabalho realizado em 1951, que avaliou valores de trânsito em 111 sujeitos saudáveis, de 18 a 25 anos. O período médio de trânsito orocecal foi de  $178 \pm 93$  minutos; 10% dos participantes tiveram tempo de trânsito maior que 5 horas (LONNERBLAD, 1951).

O desempenho do teste respiratório para medida do TTOC foi comparado ao do método radiológico por Armbrecht *et al.* (1986), em controles sadios e em pacientes com doença funcional. Os autores estudaram simultaneamente o hidrogênio expirado e o trânsito gastrointestinal de refeição padrão, contendo marcadores radiopacos. Em pacientes com TTOC mais acelerado, a chegada do primeiro marcador ao ceco precedeu a indicação do teste respiratório e o contrário

ocorreu em pacientes com trânsito mais retardado. O estudo permitiu aos autores especularem sobre a participação da colonização bacteriana do íleo distal e da velocidade do trânsito intestinal sobre o TTOC. Os pesquisadores inferiram que o trânsito acelerado deve propiciar o clareamento do íleo distal, que fica menos contaminado por bactérias, que o trânsito intestinal mais retardado favorece a colonização bacteriana e que a fermentação precoce do substrato no íleo distal não pode ser diferenciada da fermentação colônica. Nessa última circunstância, o TTOC estaria falsamente abreviado devido à fermentação prematura do substrato por bactérias contaminantes.

O substrato mais utilizado para estimar o TTOC em testes respiratórios é a lactulose diluída em meio aquoso. Em doses mais elevadas a lactulose tem efeito osmótico e laxativo, os quais podem reduzir o TTOC (FERNANDEZ-BAÑARES *et al.*, 1993). As doses preconizadas em diferentes protocolos variam de 10 a 20g, diluídas em 100 ou 200 ml de água. O TTOC em sujeitos saudáveis varia de 40 e 170 minutos para a solução de lactulose (LA BROOY *et al.*, 1983). O valor do ponto de corte, que vai indicar a chegada da lactulose no ceco, também é variável e depende do protocolo que se adota. Estudos que fazem correlação com a refeição baritada sugerem valor maior ou igual a 10 ppm em relação à medida em jejum (HIRAKAWA *et al.*, 1988). Os diferentes protocolos de avaliação recomendam que o teste se estenda por pelo menos 3 horas. De uma forma geral, entretanto, os estudos revelam que a lactulose chega ao intestino grosso dentro de 70 a 90 minutos, caso contrário é provável tratar-se de um caso de trânsito lento no intestino delgado. Quando se suspeita que esta condição esteja participando da determinação de sintomas, é recomendado prolongar o teste por período de tempo maior que 3 horas (EISENMANN *et al.*, 2008).

A estimativa do TTOC com base nos testes respiratórios não é isenta de interferências: algumas são decorrentes de doenças extraintestinais, outras inerentes, à fisiologia e à microbiota intestinal. Estima-se que de 5 a 27% de sujeitos normais tenham microbiota não produtora de hidrogênio no cólon, o que constitui obstáculo para a avaliação do TTOC, pois, nessa circunstância, não ocorre incremento na excreção de hidrogênio após administração da substância de teste (SCIARRETTA *et al.*, 1994).

A taxa de esvaziamento gástrico para as substâncias de teste utilizadas podem modificar para mais ou para menos os valores do TTOC. Para estudar o problema, Clegg *et al.* (2010) avaliaram o TTOC e o esvaziamento gástrico por meio de testes respiratórios e cintilografia com inulina e lactulose marcadas com radioisótopo. Os autores observaram que a inulina acelera o esvaziamento gástrico e não altera o TTOC e que a lactulose retarda o esvaziamento gástrico e acelera o TTOC.

Considerando outros fatores que potencialmente limitam a eficácia dos testes respiratórios, Di Lorenzo, Dooley e Valenzuela (1991) estudaram a influência de fatores funcionais próprios do intestino na determinação de variabilidade de resultados entre indivíduos normais e de baixa reprodutibilidade do teste para um mesmo indivíduo. Por meio de manometria, os autores estudaram seis voluntários saudáveis, que receberam lactulose por via oral e por sonda, diretamente no estômago e no duodeno, de modo a coincidir, respectivamente, com as fases I, II e III do complexo motor migratório do estômago e do duodeno, em seis dias distintos. A administração da lactulose não interrompeu a atividade motora de jejum e em nenhum momento induziu padrão motor semelhante ao pós-alimentar. O coeficiente

de variação do tempo de trânsito foi muito alto e se condicionou à fase do complexo motor migratório, na qual a lactulose era administrada.

A questão da atividade motora de jejum e sua possível influência sobre valores do TTOC já havia sido investigada na década de 1980 por La Brooy *et al.* (1983). Estes autores estudaram voluntários saudáveis, usando diferentes doses de lactulose e de refeição líquida calórica acrescida de lactulose. Os sujeitos que receberam refeição calórica acrescida de lactulose tiveram TTOC mais lento e com menor coeficiente de variação do que os que receberam somente solução com lactulose. Os resultados sugerem: baixa reprodutibilidade quando do uso exclusivo da solução de lactulose; maior reprodutibilidade com o uso da lactulose acrescida de refeição líquida calórica; participação de variações na frente de atividade motora interdigestiva, determinando os diferentes valores observados, variações minimizadas pela administração de refeição líquida calórica.

A questão da reprodutibilidade de resultados do TTOC foi estudada novamente por Sciarretta *et al.* (1994), que adotaram um método direto como referencial. Os resultados de testes respiratórios e cintilográficos foram comparados em dois momentos, em um mesmo grupo de pacientes. Usou-se como substrato solução com 20 g de lactulose, com marcador radioativo. Essa pesquisa teve como diferencial importante o de avaliar também a interferência do fluxo da lactulose pela valva íleocecal no resultado do teste respiratório. O valor médio do TTOC medido por cintilografia foi de 45 minutos, tempo menor que o estimado pelo teste respiratório, cuja variação foi de 62 a 85 minutos, conforme o ponto de corte considerado. O fluxo de lactulose na valva íleocecal não interferiu na velocidade de produção de hidrogênio nem em valores de TTOC. Os autores atribuíram a grande

variabilidade de valores de TTOC à flora colônica e à sua capacidade de produzir hidrogênio.

O TTOC pode alterar-se na vigência de doenças extraintestinais. Pacientes diabéticos podem ter sintomas intestinais decorrentes de neuropatia autonômica própria da doença. A neuropatia é, também, causa de estase, de supercrescimento bacteriano e de sintomas de diarreia. Scarpello *et al.* (1976) estudaram o trânsito intestinal de pacientes diabéticos insulino-dependentes, que não tinham diarreia ou supercrescimento bacteriano e os compararam com o trânsito intestinal de controles saudáveis. Os pacientes foram divididos em dois grupos: com e sem evidência clínica de neuropatia. Observaram que pacientes diabéticos com neuropatia autonômica tinham TTOC mais retardado que os controles e que os pacientes diabéticos sem neuropatia; os últimos não se distinguiram dos controles.

Sintomas intestinais, sobretudo mudança de hábito, são comuns em pacientes com disfunção tireoidiana e são atribuídos principalmente a anormalidades motoras. De uma forma geral, pacientes com hipertireoidismo têm diarreia e os pacientes com hipotireoidismo são constipados. Tobin *et al.* (1989) procuraram correlacionar anormalidades motoras (medidas pelo teste respiratório) a mudanças de hábito intestinal em pacientes com disfunção tireoidiana. O estudo envolveu voluntários normais e pacientes com hiper e hipotireoidismo, antes e após tratamento. O TTOC mostrou-se acelerado nos hipertireoideos e normal nos hipotireoideos. Após o tratamento, o TTOC retornou ao normal nos hipertireoideos e não se modificou nos hipotireoideos. Os resultados sugerem que o tratamento da doença corrigiu os distúrbios motores intestinais no caso dos hipertireoideos.

## 2.6 TESTES RESPIRATÓRIOS E SUPERCRESCIMENTO BACTERIANO DO INTESTINO DELGADO (SBID)

O SBID é definido, laboratorialmente, como crescimento maior que  $10^5$  unidades formadoras de colônia por ml de fluido intestinal. Esse conceito quantitativo nem sempre tem respaldo clínico, pois a determinação de sintomas depende do tipo de bactéria envolvido. Bactérias Gram positivas, de origem respiratória, podem colonizar o tubo digestivo proximal, sem determinar sintomas que caracterizem a síndrome. O crescimento de bactérias próprias do cólon, como Gram negativos, anaeróbios estritos e enterococos, correlaciona-se com sintomas de supercrescimento bacteriano. A definição de SBID que tem relevância clínica considera, portanto, o critério quantitativo e o tipo de bactéria cultivado no fluido intestinal (SIMRÉN; STOTZER, 2006). Apesar de esta definição estar bem estabelecida, faltam padronizações quanto ao local de coleta, ao volume de secreção, aos testes microbiológicos, entre outras. Para diagnóstico de supercrescimento bacteriano em íleo distal, não existe qualquer padronização metodológica (PARODI *et al.*, 2009).

Não se conhece a prevalência do SBID na população geral; acredita-se que seja subdiagnosticada e que o paciente em geral procure o médico devido à doença de base, à qual são atribuídos os sintomas. Em pacientes saudáveis, em situação de grupo controle, a prevalência de SBID varia de 2,5 a 22% (BURES *et al.*, 2010).

Husebye (1995), em importante revisão da literatura, chama atenção para a forte correlação entre condições clínicas associadas a distúrbios da motilidade gastrointestinal e aquelas que levam a SBID. Acrescenta que o complexo motor migratório (CMM) é o padrão mais característico de motilidade do intestino delgado,

e que na sua ausência pode ocorrer SBID; que a colonização por bacilos Gram negativos correlaciona-se com a intensidade do CMM e a por Gram positivos, à diminuição da acidez gástrica. Acresce, ainda, que o tipo de bactéria contaminante influencia o quadro clínico; que o supercrescimento bacteriano nem sempre determina sintomas, que, quando eles ocorrem, aplica-se o termo síndrome de SBID; e que os bacilos Gram negativos são os principais responsáveis pelos efeitos negativos da síndrome.

As manifestações clínicas da síndrome do SBID ocorrem em virtude do efeito negativo sobre a digestão e absorção de nutrientes; a síndrome clínica é resultado da competição por nutrientes, hospedeiro e bactérias atípicas e do dano causado por essas bactérias ao epitélio intestinal, que sofre alterações inflamatórias, que levam à redução da superfície de absorção. As bactérias desconjugam ácidos biliares. Esses tornam-se mais absorvíveis, o que prejudica a formação de micelas e a absorção de gorduras e de vitaminas lipossolúveis. A má absorção de carboidratos pode ocorrer por ação endoluminal de bactérias, que provocam a sua fermentação; por redução de dissacaridases dos enterócitos e por redução da atividade de hidrolases na borda em escova dos enterócitos, o que prejudica a absorção de monossacarídeos. A intolerância à lactose é comum nesses pacientes e pode contribuir para diarreia. É frequente o acúmulo de gases como metano e CO<sub>2</sub>; a fermentação de carboidratos; a esteatorreia e a deficiência de absorção de vitaminas lipossolúveis; a diarreia secretória; e a anemia megaloblástica devido à má absorção de vitamina B12. Eventualmente, o SBIB pode cursar assintomático ou com sintomas inespecíficos (DIBAISE, 2008).

A secreção ácida do estômago, a IgA secretória e a atividade peristáltica do intestino são elementos funcionais importantes a proteger o tubo digestivo contra

supercrescimento bacteriano (HUSEBYE, 2005). A hipo ou acloridria favorecem o supercrescimento de bactérias provenientes do trato respiratório superior (STOCKBRUEGGER, 1985; BRAGELMANN *et al.*, 1997).

Há diversas situações que favorecem o SBID, principalmente aquelas que facilitam a estase intestinal: anormalidades anatômicas e alterações da motilidade, determinadas por doenças inflamatória, neurológica, endócrina, renal crônica, doenças do tecido conjuntivo e enterite actínica. O SBID deve ser identificado e os testes respiratórios auxiliam o diagnóstico. Os substratos mais usados são a glicose e a lactulose. Quando o substrato é a glicose, detecta-se pico único de excreção de hidrogênio, produzido pela fermentação desse açúcar por bactérias contaminantes. Quando o substrato é a lactulose, observam-se dois picos de excreção de hidrogênio, o primeiro por ação de bactérias contaminantes e o segundo por ação de bactérias do cólon. Testes falsos negativos podem surgir em decorrência de absorção muito acelerada da glicose; da não produção de hidrogênio por bactérias intestinais; ou do fato de o primeiro pico de excreção ser mais tardio e se fundir com o pico colônico de excreção (PARODI *et al.*, 2009).

Considerando-se as condições clínicas em que o SBID tem sido identificado, chama atenção a sua alta prevalência em pacientes com transtornos funcionais do aparelho digestivo. Madrid *et al.* (2007) pesquisaram SBID em extensa casuística, constituída principalmente por mulheres, a maioria com síndrome do cólon irritável e o restante com constipação funcional, meteorismo funcional e diarreia funcional. Os critérios para diagnóstico de SBID foram valores basais de hidrogênio maior ou igual a 20, ou duas medidas consecutivas com esse valor durante os primeiros 60 minutos de teste. O SBID foi mais prevalente em mulheres e em pacientes com síndrome do intestino irritável.

Na esclerose sistêmica, o acometimento do aparelho digestivo é frequente e caracteriza-se por pseudo-obstrução e por sintomas de má absorção. Esta decorre da síndrome de SBID. Marie *et al.* (2009) avaliaram por meio de teste respiratório, a prevalência de SBID em pacientes com esclerose sistêmica. Diagnosticaram SBID em 40% deles, que foram tratados e mais da metade obteve melhora. Após três meses, os pacientes foram reavaliados e houve erradicação da SBID em quase um terço deles. Anormalidades na fase III do CMM foram apontadas como fator que contribuiu para SBID em 10 pacientes estudados por meio de manometria. Possivelmente isso ocorreu por comprometimento da camada muscular da parede do intestino, em fase que precede a fibrose. Esse estudo evidencia o valor da prova terapêutica como método auxiliar para confirmar o diagnóstico e a participação do SBID na determinação de sintomas.

Os distúrbios de motilidade intestinal podem favorecer o SBID. A associação entre esses eventos é sugerida pelo alto grau de correspondência entre situações clínicas em que são encontrados simultaneamente. A doença de Chagas é um exemplo dessa associação (HUSEBYE, 1995). Pacientes diabéticos com neuropatia autonômica também têm trânsito intestinal mais lento que a população em geral, o que favorece a proliferação bacteriana (SCARPELLO; GREAVES; SLADEN, 1976).

O SBID foi estudado por Machado (1995), em pacientes chagásicos com megacólon e/ou megaesôfago e controles saudáveis, por meio do teste respiratório, utilizando a glicose como substrato. Os chagásicos apresentaram valores de excreção de H<sub>2</sub>, que caracterizaram SBID. Tais valores foram muito variáveis, o que o autor considerou esperado, pois a doença de Chagas acarreta lesões de intensidade variável, a depender do indivíduo e dos órgãos acometidos. Embora a acidez gástrica e a motilidade intestinal não tenham sido estudadas, os autores

admitem que esses fatores possam ter cooperado, combinada ou isoladamente, para determinar SBID, nesse grupo de pacientes.

## 2.7 MÁ ABSORÇÃO E INTOLERÂNCIA A LACTOSE

A má absorção de lactose acontece quando a hidrólise desse açúcar está comprometida, parcial ou completamente, em consequência de hipolactasia ou deficiência de lactase (HARRINGTON; MAYBERRY, 2008).

A intolerância à lactose é caracterizada em situação em que o paciente apresenta sintomas que realmente possam ser atribuídos à má digestão. A autopercepção de sintomas dessa intolerância são mais frequentes que a má absorção; apenas um terço dos pacientes que digerem mal a lactose tem sintomas durante o teste; quase um terço da população mantém a atividade de lactase até a vida adulta (USAI-SATTA, 2009).

É comumente observada, falta de uniformidade de terminologia para a caracterização da condição. Termos, como “deficiência de lactase”, “hipolactasia”, “má absorção de lactose”, “má digestão de lactose” e “intolerância à lactose” são frequentemente usados como sinônimos (HARRINGTON; MAYBERRY, 2008).

A lactase é uma beta-galactosidase, também conhecida como lactase plorissina hidrolase. Está presente no ápice do enterócito, na borda em escova, e tem expressão máxima no jejuno médio. A glicose e a galactose, produtos da hidrólise enzimática, são absorvidas na borda em escova do enterócito. A atividade dessa enzima pode ser detectada na oitava semana de gestação, aumenta até a 34 semana e atinge o ápice ao nascimento. Para que a digestão da lactose se processe

sem sintomas de intolerância, são necessários somente 50% de atividade da enzima (LOMER; PARKES; SANDERSON, 2008).

### **2.7.1 Classificação**

A má absorção da lactose é classificada em primária e secundária. A primária pode ser congênita ou adquirida. A forma congênita é muito rara e resulta de distúrbio genético autossômico recessivo. A adquirida, também conhecida como má absorção de lactose do adulto, hipolactasia do adulto ou má absorção ontogenética, não é considerada doença; a atividade da lactase normal ao nascimento diminui progressivamente e permanece muito baixa na idade adulta (SEVA-PEREIRA; BEIGUELMAN, 1982). A deficiência secundária ou adquirida é a perda da atividade da lactase em pessoas que têm persistência de lactase (HARRINGTON; MAYBERRY, 2008; LOMER; PARKES; SANDERSON, 2008).

A hipolactasia do adulto, frequentemente, correlaciona-se com fatores étnicos e sua principal causa é o defeito genético. Trata-se de condição autossômica recessiva, que leva ao declínio fisiológico da atividade da lactase (HOVDE; FARUP, 2009).

A deficiência secundária ou adquirida pode ser provocada por doença que lese a borda em escova do enterócito ou que acelere ou retarde o trânsito intestinal (MATTHEWS *et al.*, 2005; TURSI *et al.*, 2006; HARRINGTON; MAYBERRY, 2008; LOMER; PARKES; SANDERSON, 2008; NOVILLO *et al.*, 2010; MENDOZA TORRES *et al.*, 2012; USAI-SATTA *et al.*, 2012; YANG *et al.*, 2014). As causas secundárias mais frequentes são: doença celíaca, doença de Crohn, gastroenterites, giardíases e distúrbios hormonais. Podem ser apenas transitórias e levar a sintomas

abdominais, que não se distinguem dos da hipolactasia primária (USAI-SATTA *et al.*, 2012). A hipolactasia secundária é potencialmente reversível e, portanto, deve ser identificada (MATTHEWS *et al.*, 2005; LOMER; PARKES; SANDERSON, 2008).

Das doenças intestinais que podem cursar com má absorção transitória da lactose merecem destaque a síndrome do cólon irritável e a diverticulite não complicada. (TURSI *et al.*, 2006; NOVILLO *et al.*, 2010; YANG *et al.*, 2014).

Em pacientes com diverticulite não complicada, Tursi *et al.* (2006) estudaram: má absorção de lactose, sua relação com supercrescimento bacteriano do intestino delgado e TTOC, bem como a influência do supercrescimento bacteriano sobre sintomas da doença. A frequência de má absorção de lactose foi alta (65%), e mais de dois terços dos pacientes tinham simultaneamente SBID e TTOC retardado. Houve clara associação entre má absorção de lactose e SBID. Com prova terapêutica, houve melhora clínica, normalização do TTOC, erradicação do SBID e negatificação do teste respiratório da lactose. Os autores sugeriram que a superpopulação de bactérias, facilitada pela estase fecal e peristaltismo reverso no cólon, provoque dano metabólico e enzimático na mucosa intestinal, favorecendo a má absorção de lactose.

Quanto à síndrome do cólon irritável, os dados da literatura são controversos: os trabalhos não distinguem hipolactasia primária e secundária, e a terapêutica de prova com abstenção de lactose nem sempre melhora os sintomas (USAI SATTA *et al.*, 2008).

Quanto à doença de Chagas, objeto do presente estudo, sabe-se que pacientes com a forma digestiva da doença podem ter trânsito intestinal mais lento (TRONCON; IAZIGI, 1992) e também supercrescimento bacteriano do intestino delgado (MACHADO *et al.*, 1989; MACHADO, 1995; GUIMARÃES QUINTANILHA *et*

*al.*, 2000). Apesar desse conhecimento, não existem estudos que relacionem má absorção de lactose com essas duas últimas variáveis.

### **2.7.2 Diagnóstico de má absorção e intolerância de lactose**

Os métodos para determinação da atividade da lactase são classificados em diretos e indiretos, como se seguem.

#### **2.7.2.1 Métodos diretos**

A determinação da atividade da lactase em biopsias jejunais é um método direto para diagnosticar hipolactasia primária que tem alta especificidade e por isso é usado como referência. Apresenta os inconvenientes de ser invasivo e ter baixa sensibilidade, porque a biopsia abarca área restrita da mucosa e a distribuição da atividade da lactase na superfície do intestino não é uniforme (METZ *et al.*, 1975; KURT *et al.*, 2003; HARRINGTON; MAYBERRY, 2008; USAI-SATTA *et al.*, 2012).

Outro teste direto é o teste genético, que compreende a genotipagem dos polimorfismos do nucleotídeo C/T-13910, localizado no gene da lactase. É um método capaz de diagnosticar hipolactasia do adulto (HA) e persistência da lactase (PL). Esses polimorfismos determinam os fenótipos ligados à capacidade de indivíduos adultos digerirem ou não a lactose. (BULHOES *et al.*, 2007; USAI SATTA *et al.*, 2008; MATTAR *et al.*, 2009; MENDOZA TORRES *et al.*, 2012).

É reconhecido que o polimorfismo do gene C/T-13910 no cromossomo 2q21 apresenta completa associação à persistência da atividade da lactase, em populações do norte da Europa. Os graus de sensibilidade e especificidade deste

teste são de 100 e 93%, respectivamente, em comparação com a biopsia jejunal. O valor preditivo negativo do teste chega a 98 % (USAI SATTA *et al.*, 2008).

Na população adulta brasileira, Mattar *et al.* (2009) avaliaram a prevalência do polimorfismo do nucleotídeo C/T-13910, quanto à etnia e aos fenótipos hipolactasia do adulto (HA) e à persistência da lactase (PL). Estudaram 567 brasileiros (brancos, negros, mulatos e japoneses brasileiros). A prevalência do genótipo LCT-13910CC, que determina HA, foi de 57% entre brancos e mulatos, de 100% entre japoneses brasileiros e de 80% entre os negros. A do genótipo LCT-13910CT, que determina persistência de atividade da lactase foi de, aproximadamente 40% e, similar entre brancos e mulatos. Da população total, 62,8% tinham HA e 37,2%, PL. O alelo da persistência da lactase (LCT-13910T) esteve presente em mais de 40% dos brancos e mulatos, em 20% dos negros e esteve ausente em japoneses brasileiros. Esses caracteres genéticos podem ser explicados pela grande miscigenação entre brancos, negros e índios na população brasileira. Esse padrão de genotipagem realizado correntemente, que utiliza o padrão europeu, não é válido para o diagnóstico de HA e PL, em populações com baixa miscigenação com europeus, conforme ficou demonstrado em população colombiana do Caribe (MENDOZA TORRES *et al.*, 2012).

Sevá-Pereira e Beiguelman (1982) investigaram a atividade da lactase em 80 brasileiros adultos saudáveis e pertencentes aos grupos raciais negroide, caucasoide e mongoloide. Realizaram avaliação clínica, laboratorial e teste de tolerância à lactose. Houve evidência de má absorção em 50% dos caucasoides, 85% dos negroides e 100% dos mongoloides, frequências que se assemelham aos observados na pesquisa anterior.

Na população brasileira, o polimorfismo do nucleotídeo C/T-13910 foi validado por Mattar *et al.* (2008) para uso na prática clínica, com base na concordância com testes respiratórios. Esses autores avaliaram brasileiros brancos e africanos por meio de testes genéticos e respiratórios, com 50 g de lactose. O teste respiratório indicou os tipos de fenótipos HA e PL. A maior parte dos participantes com genótipo CC apresentou testes respiratórios positivos. Os participantes com genótipos CT ou TT tinham testes respiratórios negativos. O grau de concordância entre os dois testes indica que a detecção do polimorfismo do nucleotídeo C/T-13910 pode ser uma ferramenta valiosa para o diagnóstico de hipolactasia primária do adulto na população brasileira.

#### 2.7.2.2 Métodos indiretos

Dentre os métodos indiretos usados para diagnóstico de má absorção da lactose, o mais conhecido é o da resposta sérica da glicose, seguido do teste respiratório e da galactose urinária. Os três testes são realizados após sobrecarga oral de lactose e juntos têm valores preditivos e taxas de concordância de resultados superiores a 90% (KURT *et al.*, 2003).

Quando considerado individualmente, o teste respiratório tem o grande mérito de medir mudanças da concentração de hidrogênio, substância que é produzida em consequência da má digestão da substância que está sendo testada (METZ *et al.*, 1975).

Na população brasileira, o teste do hidrogênio expirado foi utilizado para avaliar má absorção de lactose e supercrescimento bacteriano no intestino delgado em 83 escolares, com idade de 7 a 15 anos, residentes em Marília/SP. Os autores

diagnosticaram má absorção em 22,9 % e intolerância em 12% dos participantes (REIS; MORAIS; FAGUNDES-NETO, 1999).

As substâncias mais utilizadas para testar má absorção de carboidratos, em testes respiratórios, são a lactose, frutose e sorbitol. Destas, somente a má absorção de lactose tem quadro clínico bem estabelecido. O teste respiratório com lactose mede a absorção desse açúcar e também a capacidade funcional da lactase. O teste tem método padronizado, que se adéqua à maior parte das situações. Recomenda-se colher amostras de ar expirado de 30 em 30 minutos, durante quatro horas, e o ponto de corte para considerar o teste positivo é 20 ppm. A dose de lactose pode variar de acordo com os objetivos do estudo e características da população. Quando se deseja estudar má absorção em uma população em que se desconhece a prevalência da condição, preconiza-se a dose de 50 g. Na prática clínica, utiliza-se 25 g, dose considerada mais fisiológica, pois 50 g corresponde à quantidade de lactose contida em 1 litro de leite, o que não condiz com o padrão habitual de ingestão (USAI SATTA *et al.*, 2008).

O desempenho dos testes respiratórios para o diagnóstico de má absorção de lactose é considerado bom, com sensibilidade de 77,5% e especificidade, de 97,6%. O tipo de protocolo adotado (tempo de teste, valores de ponto de corte), a microbiota jejunal e sua capacidade de produzir hidrogênio ou metano influenciam a sensibilidade do teste (DI STEFANO *et al.*, 2004; HOVDE; FARUP, 2009). A especificidade do teste pode ser aprimorada pela adoção de medidas que impeçam a detecção de hidrogênio, por meio de fontes diferentes do substrato administrado (DI STEFANO *et al.*, 2004).

### 2.7.2.3 Intolerância à lactose

O diagnóstico de intolerância à lactose é feito pela medida da intensidade de sintomas que possam surgir durante o teste. Muitas vezes, esse diagnóstico fica comprometido pela falta de padrão consagrado que possibilite comparações e pela baixa confiabilidade dos sintomas atribuídos à má digestão (HOVDE; FARUP, 2009). Fatores objetivos, como raça, dose do carboidrato e concentração da solução, taxa de esvaziamento gástrico, tempo de trânsito gastrointestinal e hipersensibilidade visceral, podem participar desencadeando sintomas de intolerância em pacientes com má absorção (DI STEFANO *et al.*, 2007).

Quanto à maior velocidade do trânsito gastrointestinal, postula-se que pode correlacionar-se com sintomas de intolerância à lactose, principalmente os registrados durante testes respiratórios. Casellas *et al.* (2013) realizaram um estudo observacional para testar essa hipótese e compararam também a intensidade de sintomas diários com aqueles apresentados durante o teste. O estudo foi feito com caucasianos adultos, que ingeriram 50 g de lactose, tiveram teste da lactose positivo e responderam a questionário, com escores de intolerância. Os pacientes com TTOC mais acelerado apresentaram sintomas mais intensos durante o teste do que os percebidos à ingestão diária de leite. Os dados sugerem que outros fatores, além do TTOC mais acelerado, possam determinar sintomas de intolerância durante o teste. Os autores especularam que esses sintomas poderiam ser atribuídos a efeito osmótico da lactose não absorvida, quando administrada em altas doses.

Sobre a percepção de sintomas de intolerância à lactose, acredita-se que o fator hipersensibilidade visceral também contribua para sua determinação. Essa, responsável por sintomas digestivos funcionais, pode ser testada por equipamento

apropriado, o barostato, por meio da determinação do limiar de desconforto à distensão mecânica do reto, em jejum e após a administração de lactulose. A fermentação intestinal da lactulose induz à distensão e à redução significativa do limiar de desconforto retal em pacientes que têm má absorção de lactose e sintomas de intolerância, o que não é observado em pacientes que não têm má absorção ou naqueles que, a despeito de má absorção, não apresentam sintomas de intolerância (DI STEFANO *et al.*, 2007; YANG *et al.*, 2014).

A prevalência de má absorção de lactose em uma determinada população também exerce influência sobre os resultados de testes respiratórios. Na prática diária, quando a prevalência é baixa, é importante descartar má absorção e intolerância. Na Escandinávia, região com baixa prevalência de má absorção, Hovde e Farup (2009) testaram a concordância de resultados de diferentes métodos em pacientes com possível intolerância. Foram medidos o hidrogênio e o metano expirados e a glicose sérica após ingestão de 25 g de lactose. A avaliação conjunta dos resultados dos testes aplicados identificou má absorção em pouco mais de 10% dos pacientes. Durante o teste, sintomas precoces e duradouros tiveram maior poder diagnóstico que os percebidos no dia a dia e pouco grau de concordância com testes objetivos. A dosagem do metano melhorou a capacidade diagnóstica e o grau de concordância do teste respiratório com os demais. Os dados sugerem que, quando a prevalência de intolerância é baixa em uma determinada população, é necessário lançar mão do máximo de dados possíveis, para estabelecer o diagnóstico.

Dentre os fatores mencionados e que podem induzir sintomas de intolerância, também merece destaque a dose de lactose utilizada no teste, lembrando que a intolerância tem se mostrado dose-dependente (ARGNANI *et al.*, 2008).

Com base na hipótese de que o número de sintomas apresentados após ingestão de 50 g de lactose correlaciona-se com o resultado de testes respiratórios, Beyerlein *et al.* (2008) testaram o valor preditivo dos sintomas apresentados para a positividade do teste respiratório em 1127 pacientes. Dor abdominal, náuseas, distensão, borborigmo e diarreia foram pontuados por escore de intolerância, em escala de 0 a 9. Houve forte correlação entre o número de sintomas e a positividade do teste. O autor sugere que a simples verificação destes, pós-ingestão de 50 g de lactose serviria como pré-teste à prova respiratória ou mesmo para auxiliar a identificação de pacientes com intolerância, independentemente de se fazer ou não o teste respiratório.

Estudos que relacionam má absorção com intolerância demonstram que pacientes que absorvem mal a lactose têm escores mais altos para os sintomas enumerados no estudo supracitado. Questionário com esses cinco sintomas foi validado e aplicado por Casellas *et al.* (2009), quando da ingestão diária de leite e derivados e em testes respiratórios. O questionário teve bom desempenho para discriminar pacientes com e sem má absorção. Também sua sensibilidade foi boa, bem como seu valor preditivo negativo. Sintomas manifestados à ingestão diária tiveram baixa especificidade para discriminar intolerantes. Os autores concluíram que esse questionário foi uma ferramenta importante para identificar má absorção de lactose e, a exemplo do estudo anterior, foi útil à triagem de pacientes para provas de tolerância.

Em relação à dose-dependência dos resultados do teste da lactose, uma observação relevante e com repercussões práticas diz respeito ao fato de que pacientes intolerantes ao teste com 25 g têm poucos sintomas, quando o teste é repetido com a metade da dose. Essa constatação põe em cheque a necessidade

de que pacientes considerados intolerantes a doses altas de lactose sejam aconselhados a seguir dietas muito rígidas quanto à restrição de lactose. Argnani *et al.* (2008) argumentam que o uso de doses mais baixas, de 12,5 g, seria mais adequado a cenários clínicos nos quais o principal objetivo seria identificar pacientes que realmente se beneficiassem da restrição de leite.

O uso de doses mais fisiológicas de lactose também foi defendido em pesquisa anterior, desenvolvida por Solomons, Garcia-Ibanez e Viteri (1980), que estudaram subgrupo de pacientes com intolerância, selecionados por testes respiratórios e escore de intolerância, após ingestão de 50 g de lactose. Esses pacientes foram sucessivamente testados com diferentes substratos (leite com concentração total de lactose de 50 g; solução aquosa com 12,5 g de lactose; e 250 ml de leite). Doses fisiológicas de lactose levaram a menos sintomas que doses farmacológicas (50 g). Os autores asseguram que o uso de fontes naturais que tenham doses fisiológicas de lactose são úteis para subsidiar recomendações dietéticas e que doses farmacológicas são melhor indicadas para determinar a capacidade funcional da lactase.

De acordo com o que foi exposto, é defensável que se modifique a dose de lactose, levando-se em conta o que se deseja avaliar. O tempo de teste, inicialmente de 5 horas, também tem sido modificado em diferentes estudos, sem prévia validação. Com o objetivo de validar o teste de 3 horas, Casellas e Malegelada (2003) estudaram pacientes com testes respiratórios de lactose positivos e mediram escores de intolerância e o hidrogênio exalado durante 5 horas, com duas diferentes dosagens de lactose. A análise escalonada dos resultados, até 5 horas de exame, demonstrou que a sensibilidade do teste reduzia, à medida que se reduziam o tempo e a dose da substância. Considerando-se conjuntamente as duas variáveis, os

resultados obtidos com 50 g de lactose e 3 horas de teste foram satisfatórios quanto à sensibilidade e à especificidade.

Levando-se em conta a dose de lactose e a sua relação com a finalidade do teste, para algumas aplicações clínicas, mesmo o uso de 25 g é questionado. Com base nessa premissa, Suarez *et al.* (1997) testaram a hipótese de que pacientes com intolerância à lactose poderiam ingerir quantidade moderada de leite sem desenvolver sintomas de intolerância. Os autores selecionaram dois grupos de pacientes sintomáticos, dentre portadores de hipolactasia: um grupo atribuía seus sintomas à intolerância à lactose, o outro grupo não estabelecia tal relação. Em duas intervenções, os pacientes receberam dois copos de leite e dois de leite com lactose hidrolisada. Nenhum dos grupos apresentou aumento significativo de sintomas nos dois períodos; o grupo que atribuía seus sintomas à intolerância à lactose os apresentava de forma mais intensa, o que ocorreu, porém, com os dois tipos de intervenção (leite ou leite com lactose hidrolisada).

Para verificar se o fator idade deve ser considerado quando da análise dos resultados da prova da lactose, Di Stefano *et al.* (2001) testaram, entre idosos e adultos jovens, a capacidade de produção de hidrogênio, o tempo de trânsito do intestino delgado e o consumo de hidrogênio por bactérias metanogênicas. Avaliaram sintomas de intolerância durante o teste e 24 horas após. As variáveis medidas não se diferenciaram entre idosos e adultos jovens, indicando que não é necessário particularizar a interpretação de testes para idosos. A prevalência de má absorção de lactose, entretanto, aumentou significativamente após 74 anos, com decréscimo dos sintomas de intolerância, sugerindo que o declínio da atividade da lactase deva ser progressivo ao longo da vida e não, necessariamente, se relacione com sintomas de intolerância.

## 2.8 TESTES RESPIRATÓRIOS COM D-XILOSE

Os testes da D-xilose são muito utilizados não só para estudar a função absorptiva da mucosa jejunal de pacientes com doenças que reconhecidamente levam à lesão da mucosa, como também para avaliar a absorção global de carboidratos em pacientes com doenças digestivas. Após sobrecarga oral, a D-xilose pode ser detectada no plasma e na urina. O hidrogênio detectado no ar expirado expressa a fração de D-xilose que não foi absorvida no intestino delgado e que sofre fermentação por bactérias. Evidências da literatura apontam que valores de 30 mg/100 mL e de 4g são considerados normais, respectivamente, para a D-xilose sérica e urinária. Testes de absorção anormais em pacientes com evidência de transtornos absorptivos corroboram o diagnóstico de lesão mucosa (SLADEN; KUMAR, 1973; CARLSON; CRAIG, 1995).

Em testes de tolerância com 50 g de D-xilose, aproximadamente metade da dose é absorvida no intestino delgado proximal, por difusão passiva e somente parte desse açúcar é metabolizado (FORDTRAN; SOERGEL; INGELFINGER, 1962). Na urina e no plasma, dosa-se a fração de D- xilose que não foi metabolizada. O valor medido reflete a função absorptiva da mucosa (WYNGAARDEN; SEGAL; FOLEY, 1957).

A despeito do uso corrente dos testes tradicionais de tolerância à D-xilose, existe ainda muita ambiguidade quanto a sua interpretação. Na prática clínica, o teste alterado é adotado como marcador de alteração da permeabilidade da mucosa, de redução da área absorptiva do intestino delgado ou de absorção prejudicada de carboidratos em geral. Na realidade, algumas dessas propriedades são extrapolações da real competência do teste. Na tentativa de esclarecer as questões

supracitadas, Rolston e Mathan (1989) investigaram voluntários sadios pela técnica de perfusão intestinal simultânea de D-xilose e glicose, em concentrações progressivas. Trabalho paralelo realizado *in vitro* verificou o mecanismo cotransportador dessas duas substâncias. A perfusão e absorção da D-xilose tiveram relação linear e não sofreram influência de perfusão de glicose, indicando absorção dessa substância pelo mecanismo de difusão passiva. Esse estudo demonstrou inibição de captação da D-xilose pela florizina e pela glicose, resultado que, embora favorável à hipótese de co-transporte, mostrou-se fugaz e pouco expressivo. O experimento, como um todo, permitiu concluir ser improvável que o teste de tolerância à D-xilose (TTX) represente o transporte da glicose ou a medida global de absorção de todos os carboidratos e que o TTX avalie a superfície efetiva de absorção e a permeabilidade da mucosa à própria D-xilose.

Normalmente a D-xilose é absorvida mais lentamente que os outros açúcares no intestino delgado. Em pacientes chagásicos, o TTX foi realizado para averiguar se a denervação parassimpática, provocada pela doença, exerceria alguma influência sobre a absorção do açúcar, e se a curva de absorção desse era semelhante à observada para outros monossacarídeos. Os resultados revelaram que, no paciente chagásico com comprometimento digestivo, a difusão facilitada da D-xilose é mais evidente que em não chagásicos, semelhantemente ao demonstrado anteriormente para a glicose e para a galactose (REIS; OLIVEIRA; VIEIRA, 1960; MENEGHELLI; REIS, 1967; MENEGHELLI; PADOVAN; *et al.*, 1971).

Na utilização do teste da D-xilose, urinário e sérico, algumas particularidades devem ser consideradas: os dois dependem de absorção da substância e, no caso do urinário, também da excreção. O trânsito intestinal acelerado prejudica a absorção e pode levar a resultados positivos falsos, se forem interpretados como

indicadores de lesão de mucosa; doença renal que dificulte a excreção do açúcar pode levar a resultados falso-negativos (SLADEN; KUMAR, 1973); fatores extraintestinais, como idade, função tireoideana e função hepática, também podem interferir em resultados (CASELLAS *et al.*, 2001).

Uma alternativa interessante às dosagens sérica e urinária é a análise do hidrogênio expirado após sobrecarga oral de D-xilose. O incremento da produção de hidrogênio ocorre por fermentação do açúcar, por bactérias do intestino delgado ou do ceco. No caso do intestino delgado, o aumento pode caracterizar supercrescimento bacteriano e, no caso do ceco, má absorção da substância. Os níveis de excreção de hidrogênio correlacionam-se com os valores séricos e com a excreção urinária de D-xilose. O teste respiratório será considerado positivo, se a excreção de hidrogênio atingir valor maior ou igual a 20 ppm acima do basal (CRAIG; ATKINSON, 1988).

O hidrogênio expirado é reflexo da quantidade de D-xilose que não foi absorvida no intestino delgado e tem relação inversa com seu grau de absorção. Carlson e Craig (1995) criaram um modelo cinético para medir, em um período de três horas, o grau de absorção de diferentes doses de D-xilose. Determinaram duas constantes de absorção independentes para cada dose utilizada: a constante de absorção através do enterócito e a constante de perdas não absorptivas. O grau de absorção teve relação direta com a constante de absorção através do enterócito e inversa, com a constante de perdas não absorptivas. O grau de absorção foi maior para 15 do que para 25g de D-xilose, o que foi atribuído ao efeito osmótico provocado pela dose mais elevada e confirmado pelo valor da constante de perdas não absorptivas. A constante de absorção não se diferenciou para as duas doses de D-xilose, reforçando a hipótese de mecanismo de absorção passiva para esse

carboidrato. O grau de absorção da D-xilose teve correlação negativa com a excreção de hidrogênio. Os autores concluíram que a dose de 15 g e o tempo de três horas de teste são considerados adequados para discriminar pacientes com e sem má absorção.

Para a atrofia intestinal, o valor preditivo dos testes convencionais de tolerância à D-xilose tem sido muito questionado. Para responder a essa questão, Casellas, Torres e Malagelada (2000) realizaram biopsia intestinal em pacientes que tinham testes da D-xilose urinária negativo e respiratório positivo, a fim de verificar a prevalência de atrofia de vilosidades. Identificaram anormalidades histológicas em mais de 60% das biopsias, 10% tinham doença celíaca, embora nenhum caso de lesão hipoplástica destrutiva tenha sido constatado. A positividade do teste respiratório não apresentou valor preditivo para a gravidade de lesão da mucosa intestinal. Os autores especulam que pacientes com doença celíaca e com apenas o teste respiratório anormal possam ter lesões jejunais menos graves que aqueles que têm os dois testes alterados. Sugerem que o teste respiratório faça parte da rotina de triagem de pacientes candidatos à biopsia intestinal, ainda que o teste urinário da D-xilose seja normal.

Levando em consideração dados da literatura que indicam os diversos fatores que podem interferir na sensibilidade e especificidade dos testes respiratórios da D-xilose, Casellas *et al.* (2001) avaliaram se as condições da mucosa intestinal inerentes à idade afetariam a confiabilidade dos testes respiratórios. Para tanto, revisaram resultados destes testes feitos em pacientes com doença celíaca e com diarreia de diferentes etiologias. Observaram o seguinte: dos pacientes acima de 60 anos, sete tinham doença celíaca e oito diarreia de outras etiologias; a excreção de hidrogênio não se diferenciou entre adultos jovens e idosos; e a sensibilidade e a

especificidade do teste para o diagnóstico de doença celíaca foram similares para os dois grupos. Os autores concluíram que o teste respiratório com D-xilose não sofre interferência da idade, em pacientes com doença celíaca.

Uma das dificuldades inerente aos testes respiratórios com a D-xilose é sua longa duração, pois requerem cinco horas de monitorização. Casellas e Malagelada (1994) testaram a confiabilidade do teste de três horas em dois grupos de pacientes: um com má absorção e outro sem má absorção. A concentração do hidrogênio expirado foi aferida por período de cinco horas, e os resultados de três e cinco horas foram comparados. A sensibilidade do teste de três horas reduziu-se consideravelmente, sobretudo em relação ao grupo de pacientes com má absorção. Nestes pacientes, a D-xilose não absorvida demora mais para chegar ao cólon. Considerando esse fato e a principal aplicação clínica do teste (diagnóstico de má absorção), os autores concluíram que o teste da D-xilose deve estender-se por período de cinco horas.

### 3 OBJETIVOS

---

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

- 1) Investigar alterações de motilidade e de absorção de carboidratos no intestino delgado de pacientes chagásicos com e sem constipação e megacólon.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Estimar o tempo de trânsito orocecal, por meio do teste respiratório com a lactulose
- 2) Comparar os resultados do TTOC entre os grupos de pacientes e controle.
- 3) Identificar pacientes com supercrescimento bacteriano do intestino delgado e comparar resultados entre os subgrupos de pacientes e grupo controle.
- 4) Distinguir má absorção de lactose por meio de teste respiratório e comparar os resultados entre pacientes e controles.
- 5) Identificar sintomas de intolerância à lactose e comparar com os resultados do teste da lactose entre pacientes e controles.
- 6) Reconhecer má absorção de D-xilose pelo teste respiratório, como expressão de distúrbio absorptivo da mucosa intestinal, e comparar resultados entre pacientes e controles.

### 4.1 TIPO E LOCAL DO ESTUDO

Estudo prospectivo, observacional, transversal, analítico realizado em Goiânia Estado de Goiás, no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás.

### 4.2 POPULAÇÃO

A população estudada constituiu-se de 80 pacientes chagásicos adultos. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, selecionou-se a amostra estudada, constituída por 45 pacientes. Todos os pacientes foram recrutados no Núcleo de Estudos de Doença de Chagas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, referência para diagnóstico e tratamento dessa doença e credenciado para atendimento pelo Sistema Único de Saúde.

Foram incluídos também 15 voluntários saudáveis, não chagásicos, funcionários e professores do HC e FM/UFG.

### 4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA PACIENTES E CONTROLES

Foram incluídos pacientes que, na primeira consulta, dispunham de estudo radiológico por enema opaco e que tinham sorologia positiva para doença de Chagas, sem distinção de sexo e cor. Todos concordaram em participar da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A).

No grupo controle, foram incluídos sujeitos saudáveis com sorologia negativa para doença de Chagas, sem distinção de sexo e cor, não constipados, que tinham sorologia negativa para doença de Chagas e que concordaram em participar da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice B).

#### 4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos pacientes e controles em uso de antibiótico, laxativo ou clister até quatro semanas antes da entrevista; com operações sobre o tubo digestivo envolvendo desvio de trânsito, vagotomia e alça cega; que apresentassem disfagia para alimentos líquidos; com concomitância de doenças intestinais ou extraintestinais que pudessem interferir na absorção, motilidade ou que facilitassem supercrescimento bacteriano no intestino delgado (diabetes melito; disfunção tireoidiana, insuficiência hepática e insuficiência renal).

#### 4.5 VARIÁVEIS

**Variáveis demográficas:** idade (anos), cor autorreferida (branca, parda, negra), peso (kg) altura (m), índice de massa corpórea ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), naturalidade, procedência.

**Variáveis clínicas:** constipação (sim, não); sintomas de intolerância ao leite (sim, não); disfagia (sim, não)

**Variáveis radiológicas:** megacólon (sim, não), megaesôfago: (sim, não).

**Variáveis relacionadas com testes respiratórios:** produção de hidrogênio (ppm) após ingestão de lactulose, lactose e D-xilose; tempo de trânsito orocecal (em

minutos); absorção de lactose (normal ou má absorção); absorção de D-xilose (normal ou má absorção) e supercrescimento bacteriano do intestino delgado (sim, não); sintomas de intolerância à lactose durante o teste respiratório (sim, não).

#### 4.6 COLETA DE DADOS

Inicialmente, os pacientes recrutados responderam a um questionário simplificado extraído do atualmente em uso no Núcleo de Estudos de Doença de Chagas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (NEDoC HC/UFG) (Anexo B). Esse instrumento permitiu caracterizar a doença clinicamente e detectar possíveis comorbidades. Foram coletados dados do enema opaco, eletrocardiograma, radiografia de tórax e radiografia de esôfago, estômago e duodeno, realizados, anteriormente, nas avaliações de rotina dos ambulatórios.

A seguir, foram colhidas as amostras de sangue para exames bioquímicos (ureia, creatinina, glicemia, AST, ALT, bilirrubinas total e frações, bem como TSH) para verificação de pacientes que preenchiam os critérios de inclusão e exclusão.

Os componentes do grupo controle responderam a um outro questionário, padronizado para o presente estudo (Apêndice C). Colheram-se amostras de sangue para sorologia, visando excluir a doença de Chagas, e para exames bioquímicos, os mesmos requeridos dos pacientes.

Verificados os critérios de inclusão, os pacientes e controles realizaram os testes respiratórios da lactulose, lactose e D-xilose, sob supervisão de um técnico previamente treinado.

Após o teste respiratório da lactose, pacientes e controles responderam ao questionário padronizado, destinado ao levantamento de possíveis sintomas, percebidos como de intolerância à substância de teste (Anexo C).

#### 4.7 TÉCNICAS E EQUIPAMENTOS

O recrutamento de pacientes foi realizado conforme a demanda espontânea do serviço ambulatorial do NEDoC do HC/UFG.

O recrutamento dos participantes do grupo controle foi realizado entre funcionários e professores do HC e FM/UFG.

O diagnóstico da doença de Chagas foi confirmado por prova sorológica, realizada no NEDoC do HC/UFG. Foram realizadas três provas: hemaglutinação indireta, imunofluorescência indireta e ELISA. Para a confirmação diagnóstica, foi considerada a positividade de pelo menos duas provas, conforme recomenda Luquetti (1999).

O sintoma constipação foi diagnosticado clinicamente por meio de questionário padronizado para uso no NEDoC do HC/UFG. Foi considerado constipado o paciente que apresentasse, regularmente, período sem evacuar maior que sete dias.

O diagnóstico de intolerância ao leite e derivados foi caracterizado naqueles casos em que pacientes ou controles tinham percepção de sintomas e os relacionavam à ingestão desses alimentos.

O enema opaco permitiu aferir a presença ou não de megacólon e faz parte da rotina de avaliação do paciente chagásico.

Radiografias de esôfago, estômago e duodeno permitiram identificar a presença de megaesôfago e fazem parte da rotina de avaliação do paciente chagásico.

O eletrocardiograma e a radiografia de tórax propiciaram identificar distúrbios de condução e alterações da área cardíaca e são parte da rotina de avaliação do paciente chagásico.

Foram realizados exames bioquímicos para avaliar disfunção tireoidiana, diabetes, insuficiência renal e insuficiência hepática.

Para rastrear disfunção tireoidiana, dosou-se o TSH por método sensível, que é considerado critério eficaz para detecção de disfunção primária. Os valores de referência adotados foram de: 0,300 a 4,000 mU/L, por técnica de imunoensaio por quimiluminescência.

Para o rastreamento de diabetes melitos, dosou-se glicemia de jejum e considerou-se o valor limite de normalidade <110mg/dL.

Para exclusão laboratorial da disfunção renal, foram adotados os limites superiores de normalidade da creatinina e ureia sérica: para aquela, valores inferiores a 1,2 mg/dl para o homem e de 1,1 mg/dl para a mulher e, para a ureia, valores inferiores a 39 mg/dl para adultos até 60 anos e inferiores a 45 mg/dl para adultos maiores de 60 anos.

A investigação laboratorial de disfunção hepática foi direcionada à detecção de lesão hepatocelular e disfunção de excreção. Dosaram-se aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e bilirrubinas séricas. Foram incluídos pacientes que apresentaram dosagens séricas abaixo dos limites superiores de referência: 15 a 40 U/L para a AST; 10 a 40 U/L para a ALT; e

bilirrubina direta < 0,4 mg/ dL, bilirrubina indireta <0,8 mg/dL e bilirrubina total < 1,2 mg/dL.

Para execução dos testes respiratórios, seguiu-se a seguinte técnica:

- Indicou-se jejum de 12 horas, na noite anterior ao exame. Na última refeição, recomendou-se: ingerir arroz e carne e evitar leite, grãos, batatas, aveia, trigo e milho ou derivados conforme recomenda Di Stefano (DI STEFANO *et al.*, 2009).
- Duas horas antes e durante o exame, proibiram-se exercício físico, qualquer atividade que levasse a hiperventilação, bem como uso de cigarro, conforme recomendam Di Stefano e Ghoshal (DI STEFANO *et al.*, 2009; GHOSHAL, 2011).
- Em dias distintos, procedeu-se à medida basal do hidrogênio expirado, seguida de ingestão da substância de teste. A segunda medida foi feita após 30 minutos de ingestão e as demais a cada 10 minutos até 120 minutos e de 20 em 20 minutos, até 180 minutos. A substância de teste somente foi administrada quando a medida basal era menor que 10 ppm. Os valores de incremento do hidrogênio expirado tiveram essa medida como referência.

De acordo com variáveis clínicas e o resultado do enema opaco, os pacientes foram classificados em quatro grupos (Quadro 1).

Quadro 1 - Classificação dos pacientes conforme a presença ou não de constipação e os resultados do enema opaco.

| Grupos  | Constipação | Megacólon |
|---------|-------------|-----------|
| Grupo A | Não         | Não       |
| Grupo B | Não         | Sim       |
| Grupo C | Sim         | Sim       |
| Grupo D | Sim         | Não       |

Fonte: O autor

A sequência para os testes foi: lactulose, lactose e D-xilose. As substâncias foram diluídas em 200 mL de água filtrada, à temperatura ambiente. A lactulose na dose de 13,34 g, produto comercial (Dufhalac®), a lactose na dose de 25 g (BATE *et al.*, 2010) e a D-xilose na dose de 25 g (CASELLAS; DE TORRES; MALAGELADA, 2000). As duas últimas substâncias foram manipuladas pela farmácia O Artífice (São Paulo-S.P).

Durante cada medida, os pacientes e controles foram orientados a inspirar profundamente, prender o ar inalado por 15 segundos, ajustar a boca no bocal do aparelho e expirar completamente (DI STEFANO *et al.*, 2009).

Para medir o H<sub>2</sub> expirado, utilizou-se um aparelho da marca HydraHale® (Micro Medical Limited, Rochester, Kent, UK), (Figura 2). Esse equipamento é provido de célula eletroquímica, local de reação com os componentes do ar expirado, que gera uma corrente elétrica proporcional à concentração do hidrogênio exalado. O aparelho é dotado de um microprocessador que identifica o pico de concentração do gás expirado e apresenta o resultado em ppm, em um visor de cristal líquido.

Para interpretar os resultados, foram considerados: a) tipo da substância de teste; b) o momento: tempo, em minutos, em que ocorreu o aumento da concentração do hidrogênio expirado; e c) a formação ou não de mais de um pico de excreção de hidrogênio.

Figura 2 – Equipamento utilizado para realização do teste respiratório



Fonte: Arquivo do autor

As situações consideradas foram as seguintes:

- a) aumento no hidrogênio expirado maior que 20 ppm em duas medidas consecutivas, com pico único de excreção, após 60 minutos. Para a lactose e D-xilose, esse aumento indicou má absorção e o teste foi considerado positivo; para a lactulose, indicou o momento da chegada da substância no ceco e, portanto, o tempo de trânsito orocecal (CRAIG; ATKINSON, 1988; EISENMANN *et al.*, 2008; BATE *et al.*, 2010). Essa situação está resumida no quadro a seguir.

Quadro 2 - Interpretação dos testes respiratórios conforme a substância de teste e o período de tempo em que surge o pico de excreção de hidrogênio.

| Substrato | Aumento de H <sub>2</sub> (ppm) | Tempo (min.) | Pico de excreção | Interpretação               |
|-----------|---------------------------------|--------------|------------------|-----------------------------|
| Lactose   | > 20                            | > 60         | Único            | Má absorção; teste positivo |
| D-xilose  | > 20                            | > 60         | Único            | Má absorção; teste positivo |
| Lactulose | > 20                            | > 60         | Único            | TTOC                        |

Fonte: Referências bibliográficas

- b) aumento da concentração do hidrogênio expirado maior que 10 e menor que 20 ppm nos primeiros 30 minutos de exame, seguido de queda da concentração e de um segundo pico de excreção após 60 minutos, ou entre 60 e 90 minutos indica supercrescimento bacteriano no intestino delgado (EISENMANN *et al.*, 2008).
- c) aumento precoce da concentração do hidrogênio expirado, antes de 60 minutos de exame, seguido de aumento progressivo dessa concentração, que permaneceu maior que a medida basal em pelo menos 20 ppm, até 90 minutos, também indica supercrescimento bacteriano no intestino delgado (EISENMANN *et al.*, 2008).
- d) aumento na concentração do hidrogênio expirado  $\geq 20$  ppm, pelo menos 15 minutos antes do pico colônico também indica supercrescimento bacteriano do intestino delgado (RHODES; MIDDLETON; JEWELL, 1979).
- e) nenhum aumento do hidrogênio expirado maior ou igual a 5 ppm em relação à medida basal até 180 minutos. Para a lactulose, o resultado do teste revela não produção de hidrogênio (EISENMANN *et al.*, 2008) Para a lactose e a D-xilose,

denota não produção de hidrogênio ou absorção da substância de teste. Para diferenciar os pacientes não produtores de hidrogênio daqueles que absorviam a lactose e D-xilose, adotou-se como controle positivo de produção de hidrogênio, a produção desse gás durante o teste da lactulose. Considerou-se como produtor de hidrogênio o paciente que apresentava, no teste da lactulose, duas medidas consecutivas do hidrogênio expirado maior ou igual a 20 ppm em relação à medida basal. O teste da lactulose permitiu, portanto, diferenciar os pacientes em duas categorias: a de não produtores de hidrogênio e a dos que absorviam bem a lactose e D- xilose (BATE *et al.*, 2010).

Após o teste respiratório com lactose, pacientes e controles responderam a um questionário padronizado, validado com cinco itens, aplicado pelo pesquisador, para identificar, durante o teste, sintomas atribuíveis à intolerância. Cada item correspondeu a um sintoma pontuado de 0 a 10, conforme a intensidade percebida pelo paciente. A somatória dos escores foi relacionada ao resultado do teste respiratório da lactose (CASELLAS *et al.*, 2009). O questionário adotado constitui o Anexo C.

#### 4.8 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC//UFG em 07/12/2011, protocolo número 161/2011 (Anexo A)

#### 4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram tabulados em uma planilha Excel e para a análise foi usado o Software SPSS versão 15.0. Foi estimada significância estatística para  $P < 0,05$ .

Para fazer comparação entre os grupos foram utilizados os seguintes testes:

- a) análise de variância para variáveis quantitativas que tinham distribuição normal;
- b) teste t-Student para variáveis quantitativas que não tinham distribuição normal;
- c) teste Qui- Quadrado para variáveis discretas.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 DADOS DEMOGRÁFICOS

A média de idade para os pacientes foi de 58,7 anos, e para os controles 54,8 anos ( $P=0,116$ ). No grupo experimental, houve predomínio do sexo feminino, sobretudo nos subgrupos C e D. O mesmo ocorreu para o grupo controle ( $P=0,008$ ). Quanto à etnia, brancos e pardos prevaleceram tanto no grupo controle quanto no experimental ( $P=0,162$ ). Esses resultados estão expostos nas Tabelas 1 e 2 e nas figuras 3, 4 e 5.

Os dados demográficos dos pacientes e controles estão listados nos apêndices D, E e V, respectivamente.

Tabela 1 - Dados demográficos dos pacientes e controles: sexo e etnia – Goiânia – Goiás – 2014

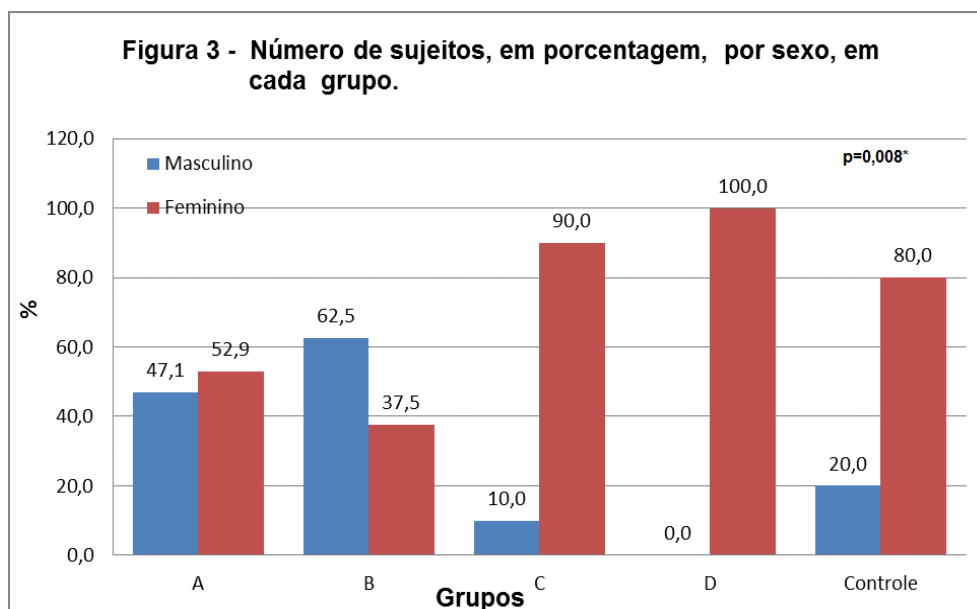
|           | Grupos   |      |         |      |          |      |          |       |                 |      | P*    |
|-----------|----------|------|---------|------|----------|------|----------|-------|-----------------|------|-------|
|           | A (n=17) |      | B (n=8) |      | C (n=10) |      | D (n=10) |       | Controle (n=15) |      |       |
|           | n        | %    | n       | %    | n        | %    | n        | %     | n               | %    |       |
| Sexo      |          |      |         |      |          |      |          |       |                 |      |       |
| Masculino | 8        | 47,1 | 5       | 62,5 | 1        | 10,0 | —        | 0,0   | 3               | 20,0 | 0,008 |
| Feminino  | 9        | 52,9 | 3       | 37,5 | 9        | 90,0 | 10       | 100,0 | 12              | 80,0 |       |
| Etnia     |          |      |         |      |          |      |          |       |                 |      |       |
| Branca    | 8        | 47,1 | 4       | 50,0 | 4        | 40,0 | 2        | 20,0  | 9               | 60,0 | 0,162 |
| Negra     | —        | 0,0  | —       | 0,0  | —        | 0,0  | —        | 0,0   | 2               | 13,3 |       |
| Parda     | 9        | 52,9 | 4       | 50,0 | 6        | 60,0 | 8        | 80,0  | 4               | 26,7 |       |

\*Qui-Quadrado

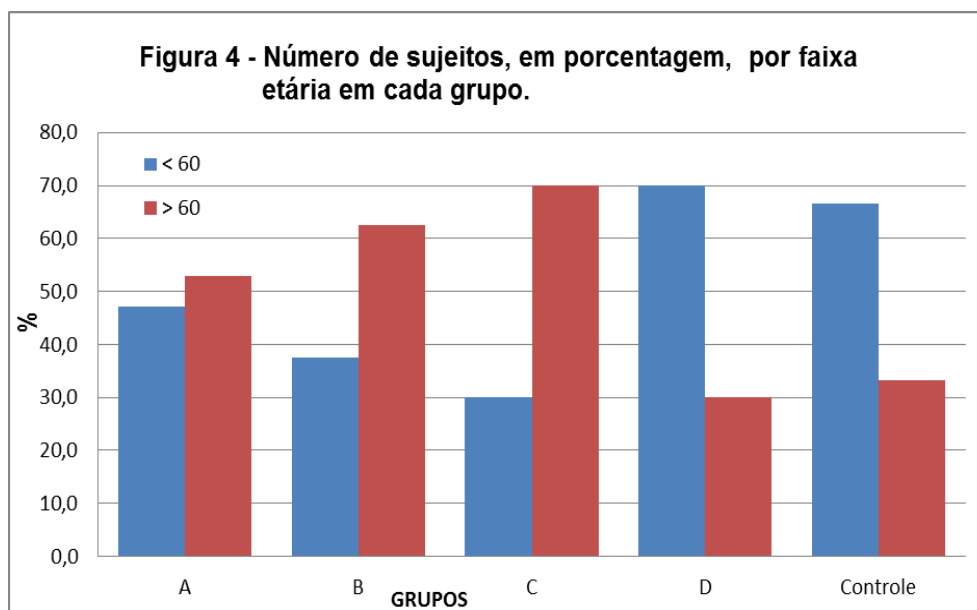
Tabela 2 - Dados demográficos dos pacientes e controles: idade e índice de massa corporal (IMC) – Goiânia – Goiás – 2014

|              | n  | Média | Desvio<br>Padrão | IC (95%) |          | P*    |
|--------------|----|-------|------------------|----------|----------|-------|
|              |    |       |                  | Inferior | Superior |       |
| Idade (anos) |    |       |                  |          |          |       |
| A            | 17 | 58,24 | 10,02            | 53,08    | 63,39    | 0,254 |
| B            | 8  | 63,13 | 7,24             | 57,07    | 69,18    |       |
| C            | 10 | 60,60 | 14,28            | 50,39    | 70,81    |       |
| D            | 10 | 53,10 | 12,10            | 44,45    | 61,75    |       |
| Controle     | 15 | 54,80 | 10,27            | 49,11    | 60,49    |       |
| IMC          |    |       |                  |          |          |       |
| A            | 14 | 22,96 | 3,83             | 20,74    | 25,17    | 0,116 |
| B            | 8  | 23,16 | 3,64             | 20,12    | 26,21    |       |
| C            | 8  | 21,90 | 4,90             | 17,80    | 26,00    |       |
| D            | 10 | 24,37 | 3,91             | 21,57    | 27,17    |       |
| Controle     | 15 | 26,28 | 4,45             | 23,82    | 28,74    |       |

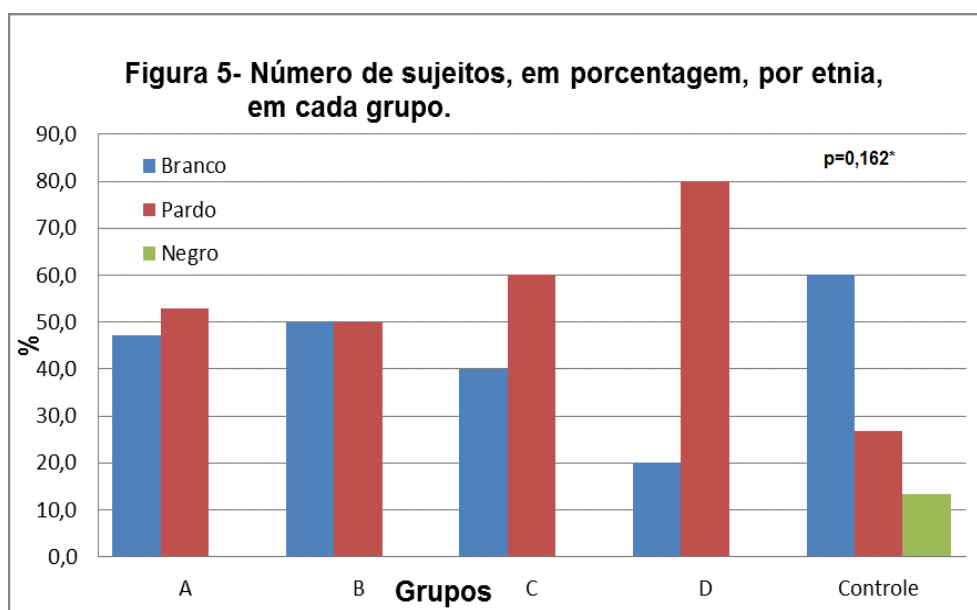
\*Análise de Variância



\*Qui-Quadrado



\*Qui-Quadrado



\*Qui-Quadrado

## 5.2 PROPEDÊUTICA CLÍNICA E COMPLEMENTAR

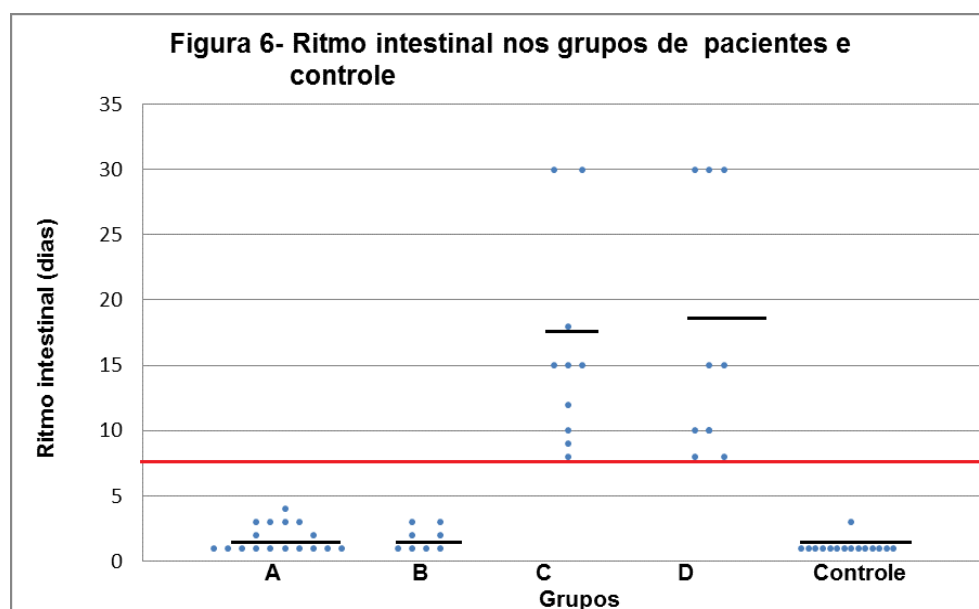
Os resultados da propedêutica clínica e complementar dos pacientes são apresentados nos apêndices F a K.

O ritmo intestinal, definido pelo número de dias sem evacuar, foi semelhante nos grupos de pacientes constipados e não constipados. Entre os grupos houve diferença com significado estatístico ( $p < 0,001$ ). Esses resultados estão expostos na tabela 3 e figura 6.

Tabela 3 - Ritmo intestinal dos pacientes e controles (em número de dias) – Goiânia – Goiás – 2014

| Grupos   | n  | Média | Desvio Padrão | IC (95%) |          | P*      |
|----------|----|-------|---------------|----------|----------|---------|
|          |    |       |               | Inferior | Superior |         |
| A        | 17 | 1,76  | 1,03          | 1,23     | 2,30     | < 0,001 |
| B        | 8  | 1,75  | 0,89          | 1,01     | 2,49     |         |
| C        | 10 | 16,20 | 7,91          | 10,54    | 21,86    |         |
| D        | 9  | 16,78 | 10,12         | 9,00     | 24,56    |         |
| Controle | 15 | 1,13  | 0,52          | 0,85     | 1,42     |         |

\*Análise de variância



Os grupos A, B, C e D foram constituídos conforme a presença ou não de constipação e megacólon. No grupo experimental, 17 pacientes não tinham nem constipação e nem megacólon (grupo A); oito não apresentavam constipação e

tinham megacólon (grupo B); 10 pacientes eram constipados e tinham megacólon (grupo C); e 10 apresentavam constipação e não tinham megacólon (grupo D. Nos pacientes, a prevalência de megaesôfago variou entre 58,8 e 75%. O grupo controle foi constituído de pacientes não chagásicos e não constipados. Esses resultados estão expostos na tabela 4.

Tabela 4 - Distribuição dos pacientes de acordo com a presença de constipação, megacólon e megaesôfago – Goiânia – Goiás – 2014

|             | Grupos   |       |         |       |          |       |          |       |                 |       | P*    |
|-------------|----------|-------|---------|-------|----------|-------|----------|-------|-----------------|-------|-------|
|             | A (n=17) |       | B (n=8) |       | C (n=10) |       | D (n=10) |       | Controle (n=15) |       |       |
|             | n        | %     | n       | %     | n        | %     | n        | %     | n               | %     |       |
| Constipação |          |       |         |       |          |       |          |       |                 |       |       |
| Não         | 17       | 100,0 | 8       | 100,0 | —        | 0,0   | —        | 0,0   | 15              | 100,0 | NS    |
| Sim         | —        | 0,0   | —       | 0,0   | 10       | 100,0 | 10       | 100,0 | —               | 0,0   |       |
| Megacólon   |          |       |         |       |          |       |          |       |                 |       |       |
| Não         | 17       | 100,0 | 0       | 0,0   | —        | 0,0   | 10       | 100,0 | 15              | 100,0 | NS    |
| Sim         | —        | 0,0   | 8       | 100,0 | 10       | 100,0 | —        | 0,0   | —               | 0,0   |       |
| Megaesofago |          |       |         |       |          |       |          |       |                 |       |       |
| Não         | 7        | 41,2  | 2       | 25,0  | 3        | 30,0  | 4        | 40,0  | 15              | 100,0 | 0,001 |
| Sim         | 10       | 58,8  | 6       | 75,0  | 7        | 70,0  | 6        | 60,0  | —               | 0,0   |       |

\* Qui- Quadrado

### 5.3 TESTES RESPIRATÓRIOS

Os resultados dos testes respiratórios dos pacientes são apresentados nos apêndices L a Q. Os dos controles nos W a Z. A interpretação dos testes dos pacientes, nos apêndices R a U e dos controles no apêndice AA.

### 5.3.1 Teste da Lactulose

Por meio do teste da lactulose foram avaliados a produção de hidrogênio, o tempo de trânsito orocecal e o supercrescimento bacteriano no intestino delgado.

#### 5.3.1.1 Produção de hidrogênio

A variável produção de hidrogênio não se diferenciou entre o grupo experimental e controle ( $p=0,178$ ), entre subgrupos A, B, C, D ( $P=0,746$ ) e controles e entre os pacientes constipados e controles ( $P=0,380$ ).

No grupo experimental, 22% eram não produtores de hidrogênio, e no grupo controle, 6,7%. Estes resultados estão expostos nas tabelas 5 e 6 e na figura 7.

Tabela 5 - Produção de hidrogênio em pacientes e controles ao teste da lactulose em relação a constipação – Goiânia – Goiás – 2014

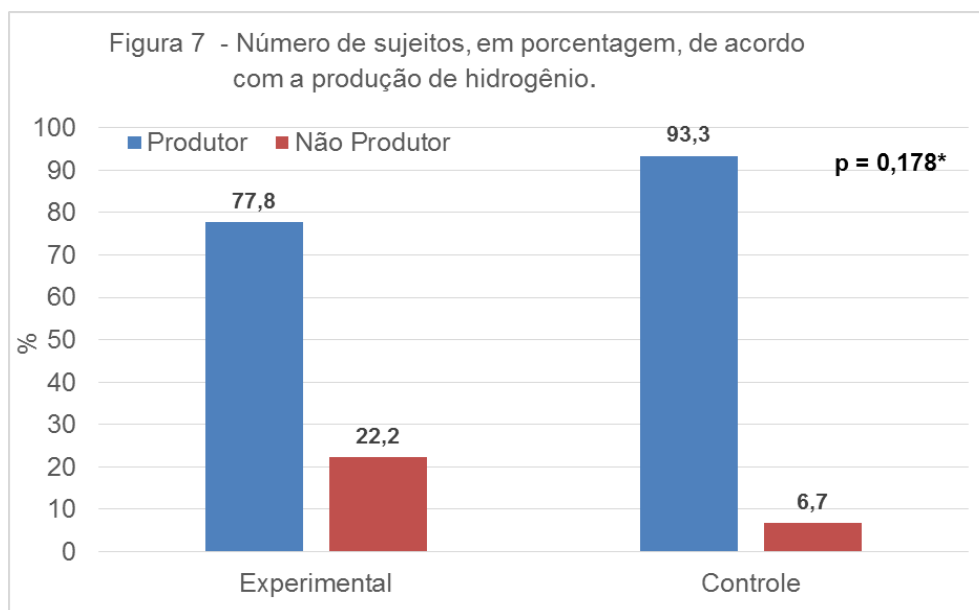
| Produção de hidrogênio | Não constipados |       | Constipados |       | Controle |       | P*    |
|------------------------|-----------------|-------|-------------|-------|----------|-------|-------|
|                        | n               | %     | n           | %     | n        | %     |       |
| Não                    | 6               | 24,0  | 4           | 20,0  | 1        | 6,7   | 0,380 |
| Sim                    | 19              | 76,0  | 16          | 80,0  | 14       | 93,3  |       |
| Total                  | 25              | 100,0 | 20          | 100,0 | 15       | 100,0 |       |

\*Qui-Quadrado

Tabela 6 - Produção de hidrogênio ao teste da lactulose nos grupos de pacientes e controle – Goiânia – Goiás – 2014

| Produção de hidrogênio | Grupos |       |   |       |    |       |    |       |          |       | P*    |
|------------------------|--------|-------|---|-------|----|-------|----|-------|----------|-------|-------|
|                        | A      |       | B |       | C  |       | D  |       | Controle |       |       |
|                        | n      | %     | n | %     | n  | %     | n  | %     | n        | %     |       |
| Não                    | 4      | 23,5  | 2 | 25,0  | 2  | 20,0  | 2  | 20,0  | 1        | 6,7   | 0,746 |
| Sim                    | 13     | 76,5  | 6 | 75,0  | 8  | 80,0  | 8  | 80,0  | 14       | 93,3  |       |
| Total                  | 17     | 100,0 | 8 | 100,0 | 10 | 100,0 | 10 | 100,0 | 15       | 100,0 |       |

\*Qui-Quadrado



\*Qui-Quadrado

#### 5.3.1.2 Tempo de trânsito orocecal

Os resultados do TTOC dos pacientes e controles estão expostos nas tabelas 7 e 8, na figura 8, e, respectivamente nos apêndices R a U e AA.

O TTOC foi maior para o grupo experimental que para o controle ( $p = 0,001$ ) e não se diferenciou entre os quatro grupos de pacientes, entre os constipados e não constipados, embora tenha havido diferença entre esses dois últimos grupos e os controles ( $p < 0,001$ ).

O TTOC não se diferenciou entre pacientes com e sem megacólon, mas sim entre esses dois grupos e o grupo controle ( $P < 0,001$ ).

Tabela 7 - TTOC nos grupos de pacientes chagásicos, comparados entre si e com o controle – Goiânia – Goiás – 2014

| Grupo *                     | n  | Média  | Desvio Padrão | IC (95%) |          | P*    |
|-----------------------------|----|--------|---------------|----------|----------|-------|
|                             |    |        |               | Inferior | Superior |       |
| A <sup>1</sup>              | 11 | 108,18 | 32,19         | 86,55    | 129,81   | 0,000 |
| B <sup>2</sup>              | 5  | 108,00 | 32,71         | 67,38    | 148,62   | 0,001 |
| C <sup>3</sup>              | 4  | 112,50 | 37,75         | 52,43    | 172,57   | 0,002 |
| D <sup>4</sup>              | 4  | 130,00 | 24,49         | 91,02    | 168,98   | 0,000 |
| Controle <sup>1,2,3,4</sup> | 13 | 68,46  | 12,14         | 61,12    | 75,80    |       |

\* t-Student.

Tabela 8 - TTOC dos pacientes em relação à constipação e megacólon comparados com o grupo controle – Goiânia – Goiás – 2014.

|                             | n  | Média  | Desvio<br>Padrão | IC (95%) |          | P*    |
|-----------------------------|----|--------|------------------|----------|----------|-------|
|                             |    |        |                  | Inferior | Inferior |       |
| Constipação                 |    |        |                  |          |          |       |
| Não constipado <sup>1</sup> | 16 | 108,13 | 31,24            | 91,48    | 124,77   | 0,000 |
| Constipado <sup>2</sup>     | 8  | 121,25 | 30,91            | 95,41    | 147,09   | 0,000 |
| Controle <sup>1, 2</sup>    | 13 | 68,46  | 12,14            | 61,12    | 75,80    |       |
| Megacólon                   |    |        |                  |          |          |       |
| Não <sup>3</sup>            | 15 | 114,00 | 31,12            | 96,77    | 131,23   | 0,000 |
| Sim <sup>4</sup>            | 9  | 110,00 | 32,79            | 84,80    | 135,20   | 0,000 |
| Controle <sup>3, 4</sup>    | 13 | 68,46  | 12,14            | 61,12    | 75,80    |       |

\* t-Student



Tabela 9 - Distribuição dos pacientes e controles conforme faixas de variação do TTOC\* – Goiânia – Goiás – 2014

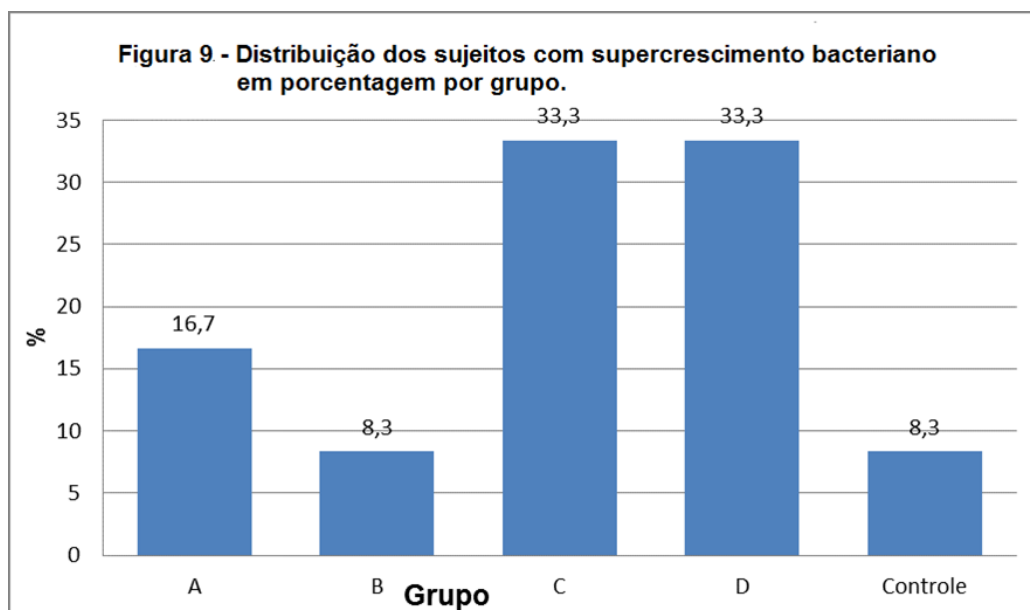
|                           | TTOC         |      |                   |      |             |       | P**     |
|---------------------------|--------------|------|-------------------|------|-------------|-------|---------|
|                           | < 100 (n=18) |      | 100  — 120 (n=12) |      | > 120 (n=8) |       |         |
|                           | n            | %    | n                 | %    | N           | %     |         |
| Grupos                    |              |      |                   |      |             |       |         |
| Experimental              | 6            | 33,3 | 11                | 91,7 | 7           | 100,0 | < 0,001 |
| Controle                  | 12           | 66,7 | 1                 | 8,3  | —           | 0,0   |         |
| Constipação               |              |      |                   |      |             |       |         |
| Não <sup>1</sup>          | 5            | 27,8 | 8                 | 66,7 | 3           | 42,9  | 0,004   |
| Sim <sup>2</sup>          | 1            | 5,6  | 3                 | 25,0 | 4           | 57,1  | 0,001   |
| Controles <sup>1, 2</sup> | 12           | 66,7 | 1                 | 8,3  | —           | 0,0   |         |
| Megacólon                 |              |      |                   |      |             |       |         |
| Sim <sup>3</sup>          | 3            | 16,7 | 9                 | 75,0 | 3           | 42,9  | 0,000   |
| Não <sup>4</sup>          | 3            | 16,7 | 2                 | 16,7 | 4           | 57,1  | 0,007   |
| Controles <sup>3, 4</sup> | 12           | 66,7 | 1                 | 8,3  | —           | 0,0   |         |

\* Foram excluídos pacientes não produtores de hidrogênio e com supercrescimento bacteriano.

\*\*Qui-Quadrado

### 5.3.1.3 Supercrescimento bacteriano no intestino delgado

Os resultados individuais dos testes respiratórios de pacientes e controles com SBID estão expostos nos apêndices R a U e AA, respectivamente; a distribuição dos sujeitos que apresentam SBID, na figura 9.



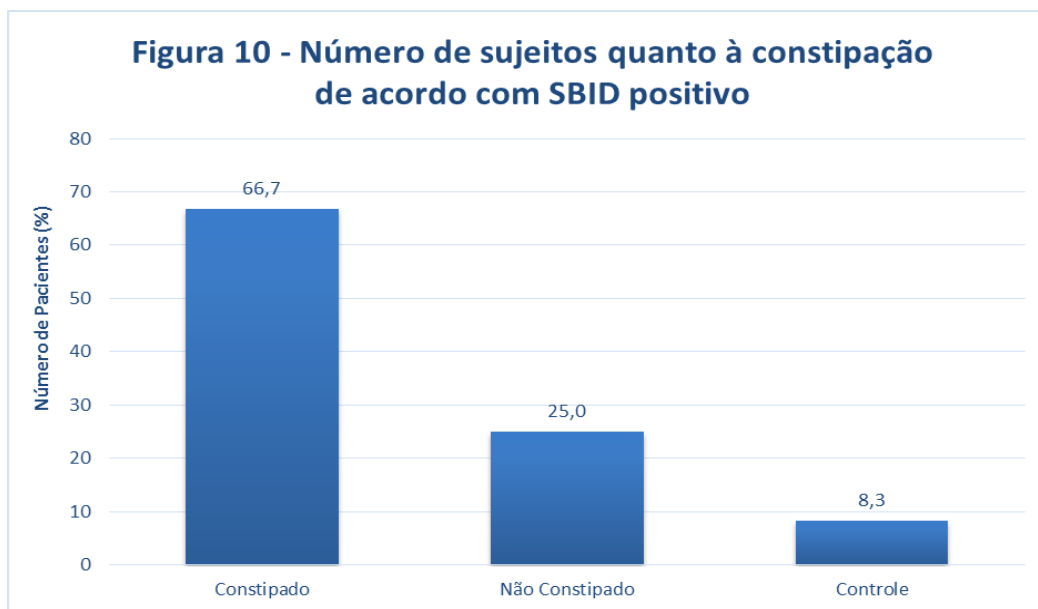
A frequência de SBID não se diferenciou entre pacientes e controles ( $P= 0,139$ ). Houve distinção entre pacientes constipados e não constipados ( $P= 0,030$ ) e o grupo controle ( $P=0,013$ ). Não se registrou diferença entre pacientes com e sem megacólon, considerados entre si ( $P=0,721$ ) e com o grupo controle ( $P= 0,181$ ) (Tabela 10).

Tabela 10 - Supercrescimento bacteriano no intestino delgado: Distribuição entre grupos de pacientes e controle – Goiânia – Goiás – 2014

|                          | SBID |      |     |      | P*    |
|--------------------------|------|------|-----|------|-------|
|                          | Sim  |      | Não |      |       |
|                          | n    | %    | n   | %    |       |
| Grupos                   |      |      |     |      |       |
| A                        | 2    | 16,7 | 11  | 29,7 | 0,039 |
| B                        | 1    | 8,3  | 5   | 13,5 |       |
| C <sup>1</sup>           | 4    | 33,3 | 4   | 10,8 |       |
| D <sup>2</sup> ,         | 4    | 33,3 | 4   | 10,8 |       |
| Controle <sup>1, 2</sup> | 1    | 8,3  | 13  | 35,1 | 0,039 |
| Grupos                   |      |      |     |      |       |
| Experimental             | 11   | 91,7 | 24  | 64,9 | 0,139 |
| Controle                 | 1    | 8,3  | 13  | 35,1 |       |
| Constipação              |      |      |     |      |       |
| Não <sup>3, 4</sup>      | 3    | 25,0 | 16  | 43,2 | 0,030 |
| Sim <sup>3, 4</sup>      | 8    | 66,7 | 8   | 21,6 |       |
| Controle <sup>4</sup>    | 1    | 8,3  | 13  | 35,1 | 0,013 |
| Megacólon                |      |      |     |      |       |
| Não                      | 5    | 41,7 | 9   | 24,3 | 0,721 |
| Sim                      | 6    | 50,0 | 15  | 40,5 |       |
| Controle                 | 1    | 8,3  | 13  | 35,1 | 0,181 |

\*Qui-Quadrado

A figura 10 apresenta o número de pacientes quanto à constipação, de acordo com SBID positivo e também o percentual de controles quanto a SBID positivo.



### 5.3.2 Teste respiratório da lactose

Os resultados dos testes respiratórios da lactose para o grupo experimental e controle estão expostos nos apêndices N e O e no Y respectivamente; a interpretação desses resultados, nos apêndices R a U e AA respectivamente.

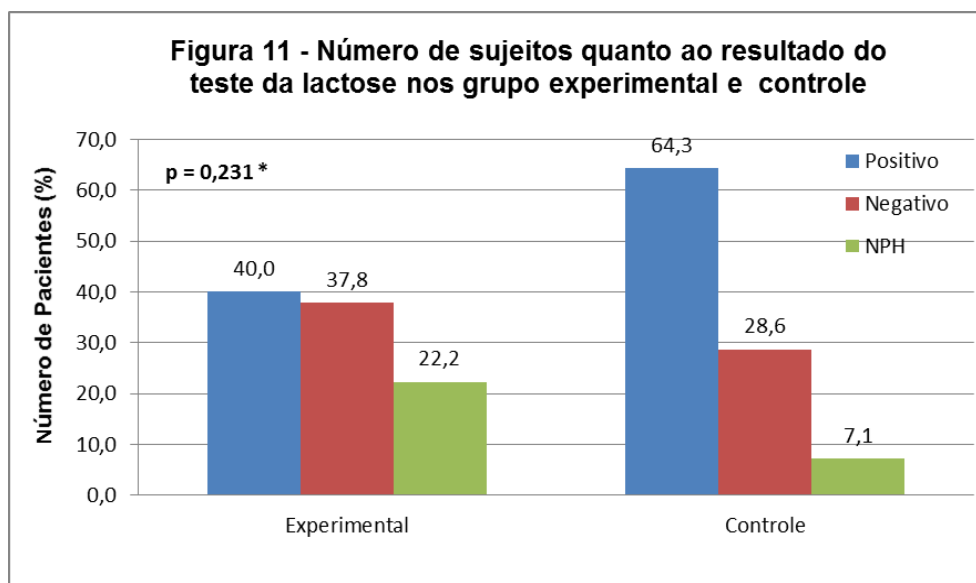
A distribuição dos caracteres lactose positivo, negativo e não produção de hidrogênio não se diferenciou entre o grupo experimental e controle ( $P=0,231$ ). O mesmo ocorreu em relação à constipação ( $P= 0,351$ ) e ao megacólon ( $P=0,520$ ).

Dentre os “não produtores de hidrogênio”, 90,9 % pertenciam ao grupo experimental. Estes resultados constam na tabela 11 e figura 11.

Tabela 11 - Distribuição de pacientes e controles quanto ao resultado do teste da lactose – Goiânia – Goiás – 2014

| Grupo            | Lactose  |       |          |       |     |       | P*    |
|------------------|----------|-------|----------|-------|-----|-------|-------|
|                  | Positiva |       | Negativa |       | NPH |       |       |
|                  | n        | %     | n        | %     | n   | %     |       |
| Experimental     | 18       | 66,7  | 17       | 81,0  | 10  | 90,9  | 0,231 |
| Controle         | 9        | 33,3  | 4        | 19,0  | 1   | 9,1   |       |
| Total            | 27       | 100,0 | 21       | 100,0 | 11  | 100,0 |       |
| Constipação:     |          |       |          |       |     |       |       |
| Não              | 8        | 29,6  | 11       | 52,4  | 6   | 54,5  | 0,351 |
| Sim              | 10       | 37,0  | 6        | 28,6  | 4   | 36,4  |       |
| Controle         | 9        | 33,3  | 4        | 19,0  | 1   | 9,1   |       |
| Total            | 27       | 100,0 | 21       | 100,0 | 11  | 100,0 |       |
| Por constipação: |          |       |          |       |     |       |       |
| Não Constipado   | 8        | 44,4  | 11       | 64,7  | 6   | 60,0  | 0,459 |
| Constipado       | 10       | 55,6  | 6        | 35,3  | 4   | 40,0  |       |
| Total            | 18       | 100,0 | 17       | 100,0 | 10  | 100,0 |       |
| Por megacólon:   |          |       |          |       |     |       |       |
| Sem megacólon    | 10       | 37,0  | 11       | 52,4  | 6   | 54,5  | 0,520 |
| Com megacólon    | 8        | 29,6  | 6        | 28,6  | 4   | 36,4  |       |
| Controle         | 9        | 33,3  | 4        | 19,0  | 1   | 9,1   |       |
| Total            | 27       | 100,0 | 21       | 100,0 | 11  | 100,0 |       |
| Por megacólon:   |          |       |          |       |     |       |       |
| Sem megacólon    | 10       | 55,6  | 11       | 64,7  | 6   | 60,0  | 0,859 |
| Com megacólon    | 8        | 44,4  | 6        | 35,3  | 4   | 40,0  |       |
| Total            | 18       | 100,0 | 17       | 100,0 | 10  | 100,0 |       |

\*Qui-Quadrado



\*Qui-Quadrado

A distribuição dos resultados positivo e negativo do teste da lactose em faixas de variação do TTOC assim se registrou: 57,9 % dos testes positivos distribuíram-se em faixas de valores de TTOC < 100 minutos; 64,7% dos testes negativos, em faixas de TTOC ≥ 100 minutos; dos 11 pacientes que apresentavam SBID, sete tinham teste da lactose positivo. Estes resultados estão expostos na tabela 12 e nas figuras 12 e 13.

Tabela 12 - Distribuição de sujeitos com teste da lactose positivo e negativo, relacionados com faixas de variação do TTOC e com supercrescimento bacteriano no intestino delgado – Goiânia – Goiás - 2014

| Variáveis | Lactose  |       |          |       | P <sup>s</sup> |
|-----------|----------|-------|----------|-------|----------------|
|           | Positivo |       | Negativo |       |                |
|           | n        | %     | n        | %     |                |
| *TTOC     |          |       |          |       |                |
| < 100     | 11       | 57,9  | 6        | 35,3  | 0,398          |
| 100 – 120 | 5        | 26,3  | 7        | 41,2  |                |
| > 120     | 3        | 15,8  | 4        | 23,5  |                |
| Total     | 19       | 100,0 | 17       | 100,0 |                |
| **TTOC    |          |       |          |       |                |
| < 100     | 4        | 36,4  | 2        | 15,4  | 0,479          |
| 100 – 120 | 4        | 36,4  | 7        | 53,8  |                |
| > 120     | 3        | 27,3  | 4        | 30,8  |                |
| Total     | 11       | 100,0 | 13       | 100,0 |                |
| ***SBID   |          |       |          |       |                |
| Sim       | 7        | 38,9  | 4        | 23,5  | 0,328          |
| Não       | 11       | 61,1  | 13       | 76,5  |                |
| Total     | 18       | 100,0 | 17       | 100,0 |                |
| ****SBID  |          |       |          |       |                |
| Sim       | 6        | 60,0  | 2        | 33,3  | 0,302          |
| Não       | 4        | 40,0  | 4        | 66,7  |                |
| Total     | 10       | 100,0 | 6        | 100,0 |                |

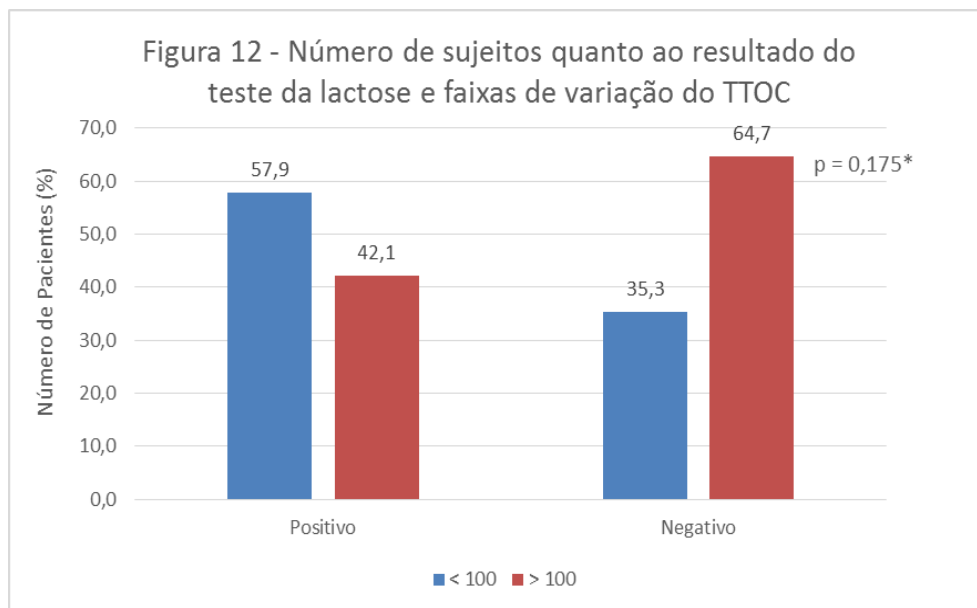
<sup>s</sup> Qui-Quadrado

\* Grupo experimental e controle

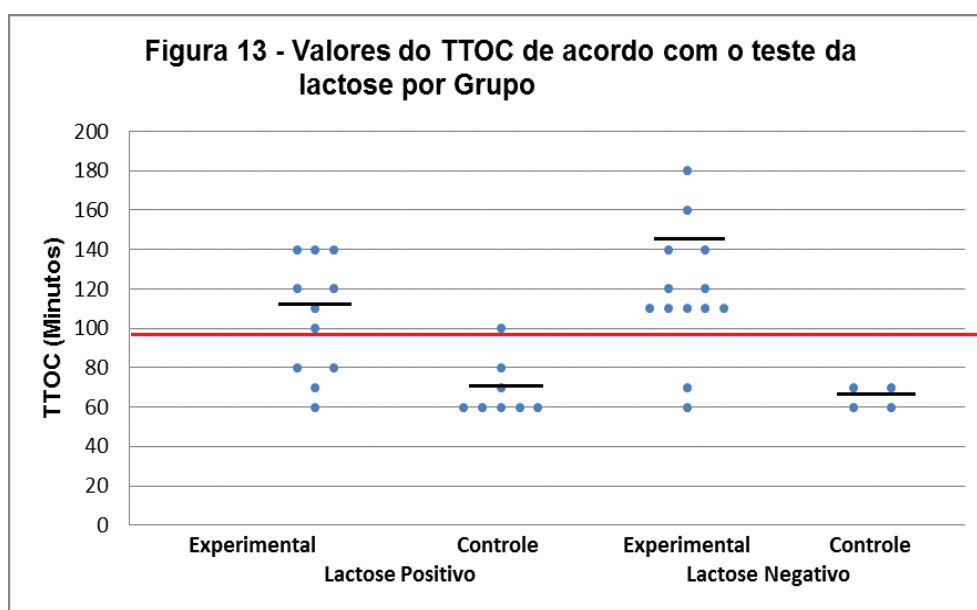
\*\* Grupo experimental

\*\*\* Grupo experimental

\*\*\*\* Grupo de constipados



\*Qui-Quadrado



Dados da ocorrência de sintomas (diários e durante o teste), percebidos pelos pacientes como de intolerância à lactose, estão expostos nos apêndices R a U e do grupo controle no apêndice AA.

Dos pacientes e controles com teste da lactose positivo, 50% não tinham sintomas diários; dos que apresentaram teste da lactose negativo, 31,3% manifestavam sintomas diários, atribuídos à intolerância. Dentre os “não produtores de hidrogênio”, 25% tinham sintomas diários. Estes dados estão expostos na tabela 13.

Tabela 13 - Resultados do teste da lactose, por grupo, relacionados a sintomas diários de intolerância – Goiânia – Goiás – 2014

| Sintoma | Lactose  |       |          |       |     |       | P <sup>s</sup> |
|---------|----------|-------|----------|-------|-----|-------|----------------|
|         | Positiva |       | Negativa |       | NPH |       |                |
|         | n        | %     | n        | %     | n   | %     |                |
| *       |          |       |          |       |     |       |                |
| Sim     | 11       | 50,0  | 5        | 31,3  | 2   | 25,0  | 0,336          |
| Não     | 11       | 50,0  | 11       | 68,8  | 6   | 75,0  |                |
| Total   | 22       | 100,0 | 16       | 100,0 | 8   | 100,0 |                |
| **      |          |       |          |       |     |       |                |
| Sim     | 9        | 64,3  | 4        | 33,3  | 2   | 25,0  | 0,13           |
| Não     | 5        | 35,7  | 8        | 66,7  | 6   | 75,0  |                |
| Total   | 14       | 100,0 | 12       | 100,0 | 8   | 100,0 |                |

<sup>s</sup> Qui-Quadrado

\* Grupo experimental e controle

\*\* Somente grupo experimental

Os resultados individuais da somatória de escores de sintomas apresentados durante o teste da lactose, para pacientes e controles, constam dos apêndices R a U e AA respectivamente.

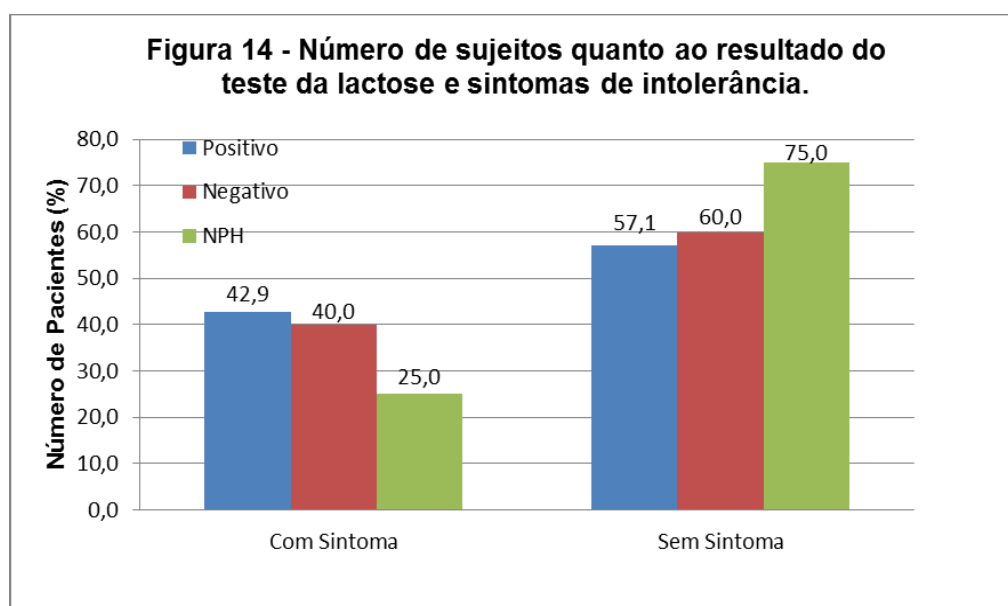
A somatória de escores de sintomas apresentados durante o teste demonstrou que, dentre os lactose positivo, 57,1% não manifestaram sintomas. Dentre os lactose negativo, 40% tinham sintomas, principalmente moderados.

Dentre os “não produtores de hidrogênio, 25% relataram sintomas intensos. Estes resultados estão expostos na tabela 14 e figura 14.

Tabela 14 - Resultados do teste da lactose por grupo, relacionados à somatória de escores de sintomas apresentados durante o teste – Goiânia – Goiás – 2014

| Soma de escores               | Lactose  |       |          |       |     |       | P*    |
|-------------------------------|----------|-------|----------|-------|-----|-------|-------|
|                               | Positivo |       | Negativo |       | NPH |       |       |
|                               | n        | %     | n        | %     | n   | %     |       |
| Grupo experimental e controle |          |       |          |       |     |       |       |
| 0                             | 12       | 57,1  | 9        | 60,0  | 6   | 75,0  | 0,389 |
| 1 – 10                        | 6        | 28,6  | 5        | 33,3  | —   | 0,0   |       |
| > 10                          | 3        | 14,3  | 1        | 6,7   | 2   | 25,0  |       |
| Total                         | 21       | 100,0 | 15       | 100,0 | 8   | 100,0 |       |
| Grupo experimental            |          |       |          |       |     |       |       |
| 0                             | 7        | 53,8  | 6        | 54,5  | 6   | 75,0  | 0,393 |
| 1 – 10                        | 3        | 23,1  | 4        | 36,4  | —   | 0,0   |       |
| > 10                          | 3        | 23,1  | 1        | 9,1   | 2   | 25,0  |       |
| Total                         | 13       | 100,0 | 11       | 100,0 | 8   | 100,0 |       |

\*Qui-Quadrado



### 5.3.3 Teste Respiratório da D-xilose

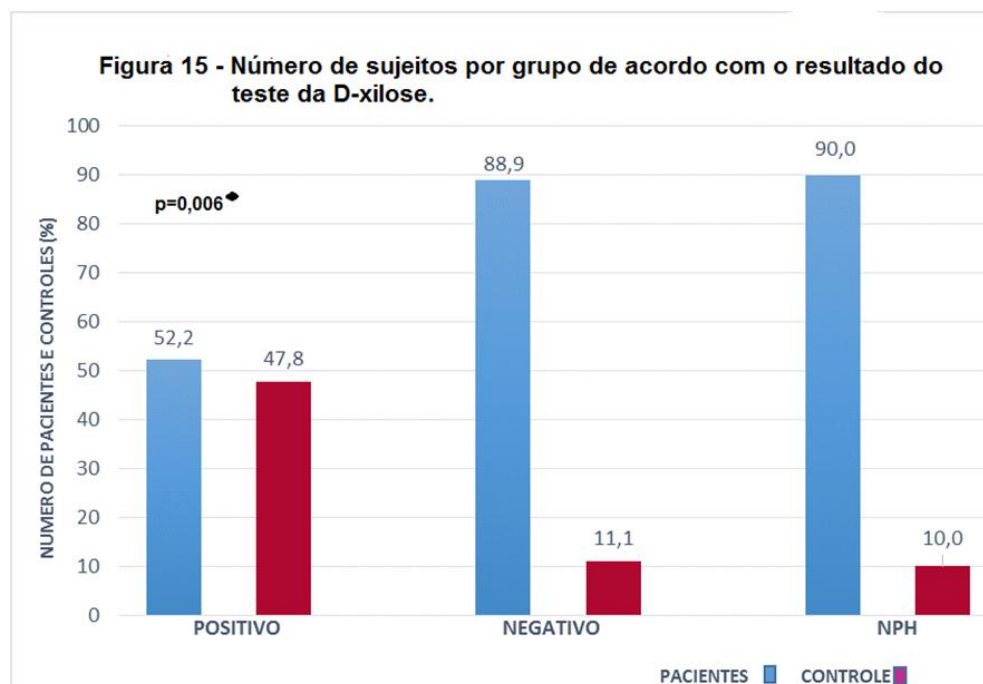
Os resultados do teste da D-xilose para pacientes e controles são apresentados nos apêndices P a Q e Z respectivamente. A interpretação de cada teste, respectivamente, nos apêndices R a U e AA.

O resultado do teste da D-xilose se diferenciou entre o grupo experimental e controle ( $P= 0,006$ ) e também entre os pacientes com e sem megacólon e o grupo controle ( $P= 0,032$ ). Estes resultados estão expostos na tabela 15 e figura 15.

Tabela 15 - Resultados do teste da D-xilose nos grupos experimental, por constipação e megacólon – Goiânia – Goiás – 2014

| Grupos                        | D-xilose |       |          |       |     |       | P*    |
|-------------------------------|----------|-------|----------|-------|-----|-------|-------|
|                               | Positivo |       | Negativo |       | NPH |       |       |
|                               | n        | %     | n        | %     | N   | %     |       |
| Experimental                  | 12       | 52,2  | 24       | 88,9  | 9   | 90,0  | 0,006 |
| Controle                      | 11       | 47,8  | 3        | 11,1  | 1   | 10,0  |       |
| Total                         | 23       | 100,0 | 27       | 100,0 | 10  | 100,0 |       |
| Por constipação               |          |       |          |       |     |       |       |
| Não Constipado                | 7        | 58,3  | 13       | 54,2  | 5   | 55,6  | 0,972 |
| Constipado                    | 5        | 41,7  | 11       | 45,8  | 4   | 44,4  |       |
| Total                         | 12       | 100,0 | 24       | 100,0 | 9   | 100,0 |       |
| Por megacólon                 |          |       |          |       |     |       |       |
| Sem megacólon <sup>A, C</sup> | 7        | 30,4  | 15       | 55,6  | 5   | 50,0  | 0,032 |
| Com megacólon <sup>B, C</sup> | 5        | 21,7  | 9        | 33,3  | 4   | 40,0  |       |
| Controle <sup>A, B, C</sup>   | 11       | 47,8  | 3        | 11,1  | 1   | 10,0  |       |
| Total                         | 23       | 100,0 | 27       | 100,0 | 10  | 100,0 |       |

\* Qui-Quadrado



\* Qui-Quadrado

Dos pacientes “não produtores de hidrogênio” ao teste da lactulose, 90,9% tiveram o mesmo resultado ao teste da D- xilose.

Considerando-se apenas os resultados positivo e negativo do teste da D-xilose ‘apurou-se que 62,5% dos positivos distribuíram-se em faixas de TTOC< 100 minutos; e 61,9% dos testes negativos, em faixas  $\geq$  100 minutos; dos 12 pacientes e controles que tinham SBID, seis registraram teste da D-xilose positivo. Entre os pacientes constipados, 80% dos que tiveram teste da D-xilose positivo exibiram SBID; 63,3% dos que tiveram teste negativo não apresentaram SBID. Estes resultados são apresentados na tabela 16 e figura 16.

Tabela 16 - Distribuição de pacientes e controles com teste de D-xilose positivo e negativo conforme TTOC e SBID – Goiânia – Goiás – 2014

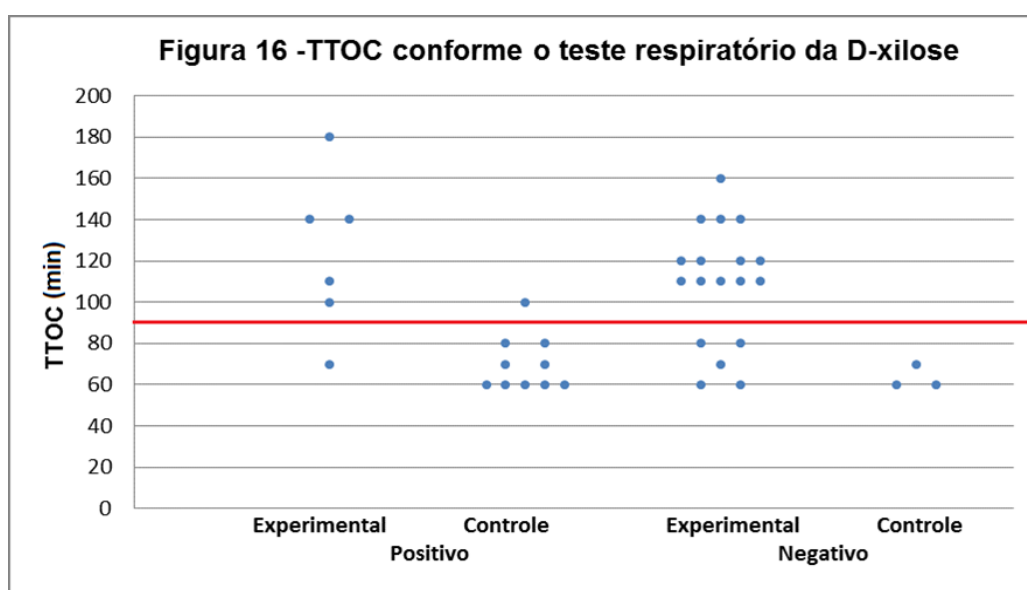
| Variáveis | D-xilose |       |          |       | P <sup>s</sup> |
|-----------|----------|-------|----------|-------|----------------|
|           | Positivo |       | Negativo |       |                |
|           | n        | %     | n        | %     |                |
| *TTOC     |          |       |          |       |                |
| < 100     | 10       | 62,5  | 8        | 38,1  | 0,254          |
| 100 - 120 | 3        | 18,8  | 9        | 42,9  |                |
| > 120     | 3        | 18,8  | 4        | 19,0  |                |
| Total     | 16       | 100,0 | 21       | 100,0 |                |
| * *TTOC   |          |       |          |       |                |
| < 100     | 1        | 16,7  | 5        | 27,8  | 0,431          |
| 100 - 120 | 2        | 33,3  | 9        | 50,0  |                |
| > 120     | 3        | 50,0  | 4        | 22,2  |                |
| Total     | 6        | 100,0 | 18       | 100,0 |                |
| *SBID     |          |       |          |       |                |
| Sim       | 6        | 27,3  | 6        | 22,2  | 0,683          |
| Não       | 16       | 72,7  | 21       | 77,8  |                |
| Total     | 22       | 100,0 | 27       | 100,0 |                |
| ***SBID   |          |       |          |       |                |
| Positivo  | 4        | 80,0  | 4        | 36,4  | 0,106          |
| Negativo  | 1        | 20,0  | 7        | 63,6  |                |
| Total     | 5        | 100,0 | 11       | 100,0 |                |

§Qui- Quadrado

\* Pacientes e controles

\*\* Somente grupo experimental

\*\*\* Entre pacientes constipados



### 6.1 CONSIDERAÇÕES SOBRE A CASUÍSTICA

Os pacientes do presente estudo foram selecionados com base na demanda de serviço ambulatorial. O critério inicial de seleção previa o estudo da enteropatia chagásica, associada ao megacólon. Para conseguir compor a casuística, entretanto, incluíram-se também pacientes com megaesôfago, desde que a disfagia não dificultasse a ingestão de líquidos.

A inclusão de pacientes com megaesôfago, em parte, se deveu ao fato de o megacólon, como condição isolada, ser pouco frequente e de os pacientes terem sido selecionados em serviço de saúde; e a disfagia, mais frequentemente que a constipação, levar o paciente a procurar atendimento médico (WHO, 2002). Em estudos realizados no HC/UFG, com pacientes com a forma digestiva da doença, a associação entre megacólon e megaesôfago foi de quase 50% (RASSI et al., 1986; VAZ, 1991)).

Não existem estudos conclusivos ou que comprovem que a concomitância dessas morbidades possa determinar maior comprometimento do intestino delgado. Com base em dados da literatura, é possível conjecturar que o megaesôfago como morbidade isolada ou associada ao megacólon possa ter interferido sobre os resultados deste estudo. Conforme Oliveira *et al.* (1983), o megaesôfago por si só relaciona-se ao comprometimento motor do intestino delgado, fato que deve ter sido relevante na presente investigação para os grupos de pacientes sem megacólon.

Ainda sobre o papel da concomitância de megaesôfago e megacólon, estudo realizado em 1988 no NEDoC/HC/UFG demonstrou que pacientes chagásicos portadores das duas morbidades têm níveis séricos de IgA mais elevados que pacientes com apenas uma das manifestações. Embora nenhum método direto tenha sido adotado para comprovar enteropatia no referido estudo, os resultados sugerem que pacientes com concomitância das morbidades possam ter maior comprometimento do intestino delgado (ANDRADE-SÁ, 1998). Estudos anteriores com pacientes chagásicos indicaram que a IgA sérica é um marcador sorológico precoce de comprometimento digestivo da doença (PRIMAVERA *et al.*, 1988; MORGAN *et al.*, 1996).

Considerando-se outras características da presente casuística que poderiam interferir nos resultados, merece destaque o fator idade. Quase metade dos pacientes tinha idade superior a 60 anos e destes, cinco tinham mais de 70 anos. Dados da literatura sugerem que a capacidade de produzir hidrogênio não sofre interferência desse fator, quando um carboidrato é mal absorvido. A habilidade dos testes respiratórios da D-xilose para identificar pacientes com lesão mucosa também não se modifica com a idade (CASELLAS *et al.*, 2001); e o teste da lactose igualmente não precisa ser particularizado para pacientes idosos (DI STEFANO *et al.*, 2001).

A idade acima de 75 anos, por outro lado, associa-se à maior frequência de supercrescimento bacteriano do intestino delgado, em parte, porque fatores que favorecem essa condição, também, aumentam com a idade (alterações motoras, diverticulose do intestino delgado, acloridria e cirurgias intestinais) (ELPHICK *et al.*, 2005; BURES *et al.*, 2010). Independentemente da idade, foram excluídos pacientes com história de operação sobre o tubo digestivo, que reconhecidamente favorecem

SBID (gastrectomias, desvios de trânsito, vagotomias e Y de Roux) (HUSEBYE, 2005).

Considerando-se que condições extraintestinais podem interferir no resultado dos testes respiratórios, excluíram-se pacientes com teste laboratorial de triagem que indicasse disfunção tireoidiana e diabetes.

Alterações de hábito decorrentes principalmente de anormalidades motoras intestinais são verificadas sobretudo nos hipertireoideos. Estes geralmente têm TTOC mais acelerado; o contrário não é observado em hipotireoideos (TOBIN *et al.*, 1989).

O diabetes pode levar à neuropatia autonômica, que é causa de estase intestinal, diarreia e supercrescimento bacteriano no intestino delgado. A neuropatia autonômica contribui para o retardo do TTOC (SCARPELLO *et al.*, 1976) e é esperado que essas alterações possam se sobrepor às da doença de Chagas, dificultando a interpretação de resultados.

## 6.2 CONSIDERAÇÕES SOBRE OS MÉTODOS

No presente estudo destacamos o método clínico e radiológico para caracterização dos grupos de estudo e os testes respiratórios para as variáveis produção de hidrogênio, TTOC, SBID e absorção de lactose e D-xilose

### 6.2.1 Avaliação Clínica

A variável constipação intestinal foi avaliada clinicamente. No presente estudo, foram considerados constipados pacientes que apresentassem período sem

evacuar superior a sete dias. Esse critério foi o mesmo adotado em outros estudos que utilizaram exclusivamente método clínico (número de dias sem evacuar), para a caracterização do megacólon (REZENDE; LUQUETTI, 1994; CASTRO *et al.*, 2010).

Optou-se por critério mais rígido, apesar de outros estudos com grandes séries de pacientes chagásicos adotarem outros valores. Vaz (1991) e Moreira *et al.* (1986) consideraram constipados pacientes que tivessem intervalo superior a 48 horas entre as dejeções.

## **6.2.2 Teste respiratório da lactulose**

Por meio do teste da lactulose avaliou-se TTOC, SBID e produção de hidrogênio.

### **6.2.2.1 Avaliação do tempo de trânsito orocecal**

A avaliação do tempo de trânsito no intestino é uma medida global e grosseira de fenômenos fisiológicos, que determinam a atividade motora do intestino (SZARKA; CAMILLERI, 2012). O estudo do TTOC, por meio de teste respiratório com lactulose, é capaz de estimar o tempo de trânsito no intestino delgado (BATE *et al.*, 2010). Outros métodos podem ser utilizados. O mais aceito e difundido é o radiológico, com contraste baritado (LONNERBLAD, 1951).

O método cintilográfico, embora confiável, carece de padronização para uso clínico; é complexo; variável entre indivíduos normais; sofre influência do esvaziamento gástrico e do trânsito colônico; expõe o paciente à radiação e delinea mal as estruturas anatômicas (SZARKA; CAMILLERI, 2012).

O mérito do teste respiratório com a lactulose relaciona-se ao fato de ser simples e não invasivo. Sofre, porém, interferências de doenças extraintestinais, de a capacidade da microbiota intestinal produzir hidrogênio e da própria fisiologia digestiva. Sabe-se que de 5 a 27% da população normal têm microbiota intestinal não produtora de hidrogênio, e que, nessa circunstância, o TTOC não pode ser determinado (SCIARRETTA *et al.*, 1994). O supercrescimento bacteriano é outro fator limitante, sobretudo quando o pico de excreção de hidrogênio produzido pelas bactérias contaminantes do intestino delgado funde-se com o pico colônico, impedindo a identificação do momento em que a lactulose chega no ceco (SCARPELLO *et al.*, 1976).

O método sofre interferência, também, do tempo de esvaziamento gástrico para as substâncias de teste, o que pode acelerar ou retardar os valores do TTOC. A lactulose retarda o esvaziamento gástrico e, em doses elevadas, tem efeito osmótico e laxativo, que pode reduzir o TTOC (FERNANDEZ-BANARES *et al.*, 1993; CLEGG; SHAFAT, 2010).

No presente estudo, parte desses problemas foram afastados, pois foram excluídos pacientes que tinham comorbidades passíveis de interferir nos resultados dos testes.

Considerando-se a dose de lactulose, esta varia de 10 a 20 g, a depender da população e do objetivo do teste. Considerou-se que, para o presente estudo, a dose intermediária (13,34 g) fosse mais pertinente, pois evita parte do efeito laxativo da substância (CLEGG; SHAFAT, 2010).

A elevação do hidrogênio expirado, a valor maior que 20 ppm, em relação à medida basal, foi o critério adotado para determinar a chegada da substância no

ceco e, portanto, o TTOC. Esses valores são os mais frequentemente utilizados na prática clínica (EISENMANN *et al.*, 2008; BRADEN, 2009).

Na presente investigação, durante cada medida, o paciente foi orientado a inspirar profundamente, prender a respiração por 15 segundos e então expirar no bocal do aparelho. Esse método é atualmente o mais aceito, por garantir troca respiratória completa e reduzir a variabilidade de resultados entre medidas (DIAS *et al.*, 2009).

Quanto ao tempo destinado ao teste, é muito provável que o critério de 180 minutos, utilizado neste estudo, tenha sido suficiente, para identificar mesmo os pacientes com TTOC mais retardado, pois, considerando-se indivíduos normais, esse tempo varia entre 70 a 90 minutos (BASILISCO *et al.*, 2009). Este critério também é respaldado por estudo de Troncon *et al.* (1993), que demonstraram, por método semelhante, que pacientes chagásicos tinham TTOC mais retardado que os controles, porém sem ultrapassar 180 minutos.

#### 6.2.2.2 Avaliação do Supercrescimento Bacteriano no Intestino Delgado

O método de referência para o diagnóstico de SBID é a cultura do aspirado jejunal. Esse método, porém, é considerado invasivo, complexo e incômodo para o paciente (SIMRÉN; STOTZER, 2006).

Os testes respiratórios são alternativas interessantes ao estudo microbiológico. Tanto a lactulose como a glicose podem ser usadas como substrato (PARODI *et al.*, 2009).

Neste estudo, considerou-se vantajoso o uso da lactulose, que permite pesquisa simultânea de outras variáveis, o que não é possível com o uso da glicose.

O teste respiratório com a lactulose tem sensibilidade relativamente baixa (68%) (SIMRÉN; STOTZER, 2006). De maneira a não comprometer ainda mais o poder discriminativo do teste, nesta investigação, foram utilizados 3 critérios não excludentes, consagrados pelo uso (RHODES; MIDDLETON; JEWELL, 1979; EISENMANN et al., 2008).

### **6.2.3 Teste respiratório da lactose**

A má absorção de lactose pode ser investigada por métodos diretos e indiretos, que não são excludentes.

Os métodos diretos com maior especificidade são os genéticos e a determinação da atividade da lactase em material de biopsia jejunal.

A biópsia jejunal diagnóstica hipolactasia primária, contudo é invasivo e tem baixa sensibilidade (METZ *et al.*, 1975; KURT *et al.*, 2003; USAI-SATTA *et al.*, 2012).

Os testes genéticos têm alta sensibilidade, todavia, são pouco disponíveis e identificam somente a hipolactasia primária (USAI SATTA *et al.*, 2008).

O teste respiratório é uma alternativa interessante aos dois últimos, porém não diferencia hipolactasia primária da secundária (HARRINGTON; MAYBERRY, 2008). No presente estudo, adotou-se esse teste, pois se pretendia identificar, sem diferenciar, os dois tipos de má absorção.

O teste respiratório tem a vantagem de medir a concentração de hidrogênio produzido pela fermentação do açúcar, cuja absorção está sendo testada; além disso, possui boa sensibilidade e especificidade, baixo custo e não é invasivo. Uma importante limitação desse teste é a possibilidade de as bactérias intestinais não produzirem hidrogênio, condição que pode ser observada em até um quarto de

indivíduos normais e que é causa de falso negativo (USAI SATTA *et al.*, 2009). A curva de excreção de hidrogênio, nessa última condição, não se diferencia da de quem absorve bem a lactose. No presente estudo, este problema foi solucionado, pois a produção de hidrogênio foi confirmada por meio do teste da lactulose, realizado previamente, que também teve a vantagem de estimar o TTOC e de identificar pacientes com supercrescimento bacteriano no intestino delgado (METZ *et al.*, 1975; BATE *et al.*, 2010).

Outra questão que merece consideração relaciona-se à dose de lactose que se usa no teste. Na presente pesquisa, utilizou-se 25 g, considerada mais fisiológica, adequada à prática clínica e induz a menos sintomas de intolerância (ARGNANI *et al.*, 2008).

Para medir sintomas percebidos e atribuídos à intolerância à lactose, recorreu-se a questionário padronizado (CASELLAS *et al.*, 2009), que é um instrumento indispensável para a interpretação do teste respiratório, quando não se dispõe de prova positiva de produção de hidrogênio (EISENMANN *et al.*, 2008).

O questionário, aplicado por um dos pesquisadores, pontuou, em escala de zero a dez, os sintomas percebidos pelo paciente durante o teste (dor abdominal, vômitos, distensão e flatulência, borborigmo e diarreia).

Esses sintomas foram verificados, quando da administração de 50 g de lactose por BEYERLEIN, *et al.* (2008) e o instrumento de avaliação, na forma de questionário, conforme o utilizado no presente estudo, foi validado por meio de testes respiratórios por Casellas *et al.* (2009).

#### 6.2.4 Teste da D-xilose para diagnóstico de má absorção intestinal

Os testes de absorção da D-xilose são usados para testar a função absorptiva da mucosa intestinal de pacientes quando se suspeita de má absorção relacionada à lesão da mucosa (CASELLAS; DE TORRES; MALAGELADA, 2000; CASELLAS *et al.*, 2001).

Embora os testes mais utilizados sejam os que dosam a D-xilose urinária e sérica, em resposta à sobrecarga oral (SLADEN; KUMAR, 1973), no presente estudo, deu-se preferência ao teste respiratório, que se fundamenta na fermentação da fração da substância que não foi absorvida e tem boa correlação com os testes convencionais (urinário e sérico) (CRAIG; ATKINSON, 1988).

A dose de D-xilose utilizada no presente trabalho foi de 25 g, por ser a usual em testes respiratórios (COOK, 1980; CASELLAS; DE TORRES; MALAGELADA, 2000; CASELLAS *et al.*, 2001), embora outros estudos questionem essa dose por considerá-la capaz de induzir efeito laxativo (CARLSON; CRAIG, 1995).

Quanto ao tempo de teste, o presente estudo destinou 3 horas. Casellas *et al.* (1994) observaram menor sensibilidade para esse tempo de teste, comparado ao de 5 horas. A adoção do teste de 3 horas foi feita à semelhança do estudo de Carlson e Craig (1995), que consideraram esse tempo também adequado e mais aplicável à prática clínica, ainda que reconhecessem a possibilidade de redução da sua sensibilidade.

Uma limitação importante do teste respiratório com D-xilose diz respeito à possibilidade da microbiota intestinal não produzir hidrogênio, problema que se evidencia, quando da interpretação das curvas de excreção de hidrogênio; a curva de um paciente que absorve bem o açúcar não se distingue da de um paciente com

microbiota não produtora de hidrogênio. Para solucionar esse problema, no presente trabalho, o teste da D-xilose foi precedido do teste da lactulose, que é prova de produção de hidrogênio pela microbiota intestinal (COOK, 1980; BATE *et al.*, 2010).

### 6.3 CONSIDERAÇÕES SOBRE RESULTADOS

No presente estudo destacamos os resultados dos dos testes respiratórios, relacionando-os às principais características dos grupo experimental e controle.

#### 6.3.1 Dados demográficos e clínicos

Participaram do presente estudo 45 pacientes chagásicos e 15 controles saudáveis. Do grupo experimental, 17 não tinham constipação nem megacólon; oito não apresentavam constipação e tinham megacólon; 10 tinham constipação e megacólon e 10 manifestavam constipação e não tinham megacólon.

A média de idade dos pacientes foi de  $58,75 \pm 12,25$  e a dos controles de  $54,80 \pm 10,27$ . Considerando-se as faixas de idade dos pacientes, pelo menos 2/3 encontravam-se na quinta e sexta década de vida. O restante, em proporções semelhantes, na terceira, quarta e sétima décadas. Dos controles, quase 2/3, na quinta e sexta décadas e o restante na terceira quarta e sétima décadas. É interessante comparar essa distribuição por faixa etária, com as de pesquisas realizadas em décadas passadas, com pacientes chagásicos, acometidos por megaesôfago. Parisi (1925) relatou incidência maior da doença entre 20 e 30 anos. Etzel (1939) encontrou a maior parte de seus pacientes entre 20 e 25 anos de idade. Rezende (1968), em dados levantados entre 1954 e 1964, encontrou maior incidência entre 30 e 39 anos. Vaz (1991) constatou maior incidência na quarta

década de vida. Esses achados e os do presente estudo vão ao encontro da observação da última autora citada, segundo a qual, houve aparente redução dos casos novos de pacientes portadores da forma digestiva da doença de Chagas.

Em todos os grupos de pacientes a concomitância de megaesôfago foi elevada. Nos pacientes com megacólon foi maior, em torno de 70%, o que está de acordo com outros estudos que indicam que o megacólon raramente cursa como manifestação isolada da doença (WHO, 2002).

Somente 1/4 dos pacientes não apresentava nem megaesôfago nem megacólon e, portanto, não manifestavam a forma digestiva da doença de Chagas.

Chama atenção a alta frequência de cardiopatia, observada nos pacientes da presente casuística, caracterizada por alterações clínicas e ou do eletrocardiograma. Segundo Rezende (1959), a esofagopatia precede a cardiopatia. No presente estudo, se considerados a faixa etária dos pacientes, a história clínica, o caráter crônico da doença e que a maior parte dos pacientes tinha esofagopatia ou colopatia, é possível cogitar que o tempo e a evolução natural da doença, por si só, possam explicar a frequência das manifestações cardiológicas.

Como se pode compreender, a maior parte dos pacientes apresentava a forma mista da doença. Tomando-se como referência observações de Rassi *et al.* (1986), sobre a prevalência dessa forma da doença, os valores apresentados no presente trabalho não devem corresponder aos da população geral de chagásicos, pois os autores demonstraram que o cálculo da prevalência da forma mista varia consideravelmente, em grupos de pacientes selecionados de acordo com um ou outro sintoma predominante, tal como acontece em serviços de saúde.

Quanto etnia, a maior parte dos pacientes era de brancos e pardos (40 e 60% respectivamente). No grupo controle, 60% eram brancos, 13% negros e 26,7%

pardos. Quanto à representatividade de cada grupo racial na composição da casuística e a sua possível interferência em resultados de testes respiratórios, merece destaque somente o da lactose. Estudos brasileiros indicam que a má absorção de lactose ocorre em 50% dos caucasóides, 85% dos negróides e 100% dos mongolóides (SEVA-PEREIRA; BEIGUELMAN, 1982). Esses valores se assemelham aos verificados por Mattar *et al.* (2009), que além disso demonstraram que o fator genético que determina hipolactasia esteve presente em mais da metade de brancos e pardos (sem diferença entre esses dois grupos étnicos), fato explicado pela grande miscigenação na população brasileira. Na presente casuística, houve predomínio de brancos e pardos; somente dois participantes do grupo controle eram da raça negra (um tinha teste da lactose negativo e o outro positivo). É provável, portanto, que no presente estudo o fator étnico tenha exercido pouca influência sobre diferença de resultados.

### **6.3.2 Resultados de testes respiratórios: produção de hidrogênio**

Este estudo é o primeiro a demonstrar que pacientes chagásicos são menos produtores de hidrogênio que a população normal, ainda que sem significado estatístico.

A variável produção de hidrogênio, medida pelo teste da lactulose, evidenciou que 22% dos pacientes tinham microbiota não produtora de hidrogênio, contra 6,7% dos controles. Esse resultado repetiu-se para os mesmos pacientes e controles com o teste da lactose. Por outro lado, somente um paciente com microbiota não produtora de hidrogênio, ao teste da lactulose, tinha teste da D-xilose positivo.

Dados da literatura indicam que de 5 a 27% dos sujeitos normais podem ter microbiota intestinal não produtora de hidrogênio (BASILISCO *et al.*, 2009). Não existem dados que particularizem a produção de hidrogênio em testes respiratórios com pacientes chagásicos ou com denervação intrínseca do tubo digestivo de outra etiologia. O percentual de pacientes “não produtores de hidrogênio” (22%) está próximo ao limite superior citado na literatura e foi um dos fatores limitantes para determinação das outras variáveis do presente estudo.

Nesta pesquisa, a realização do teste da lactulose, precedendo o teste da lactose e D-xilose, foi adotado como controle positivo da produção de hidrogênio e teve como referência outros estudos, em que o teste da lactulose também foi usado com a mesma finalidade em testes de absorção da frutose e lactose (BATE *et al.*, 2010).

Este último estudo e outros demonstram que do ponto de vista prático é importante confirmar a produção de hidrogênio, quando o paciente apresenta sintomas de intolerância durante o teste de absorção e não ocorrer produção de hidrogênio ou o valor aferido não atingir 20 ppm. Nessa situação, compete repetir o teste com a lactulose. Se a condição de “não produtor de hidrogênio” se mantiver, o primeiro teste deverá ser interpretado como tal, e é muito provável que o paciente absorva mal a substância de teste (EISENMANN *et al.*, 2008; BATE *et al.*, 2010).

### **6.3.3 Resultado de testes respiratórios: tempo de trânsito orocecal (TTOC)**

No presente estudo, os pacientes apresentaram TTOC maior que os controles.

O TTOC dos pacientes foi de  $114,67 \pm 30$  minutos, e dos controles de  $68,46 \pm 12,14$  minutos ( $P=0,001$ ). Em todos os grupos de pacientes, foi maior que nos controles ( $P=0,001$ ). Entre si os grupos de pacientes (A,B,C,D) não se diferenciaram. Os grupos com e sem megacólon e constipados e não constipados, também, não se diferenciaram entre si, embora apresentassem diferença em relação ao grupo controle ( $P < 0,001$ ).

Foi possível avaliar o TTOC em 24 pacientes do grupo experimental e em 13 pacientes do grupo controle. Do grupo experimental, 10 pacientes eram “não produtores de hidrogênio” e 11 tinham supercrescimento bacteriano no intestino delgado. Do grupo controle, um sujeito era “não produtor de hidrogênio” e outro tinha supercrescimento bacteriano no intestino delgado. Estas duas condições impediram ou dificultaram a determinação do TTOC nesses participantes do estudo.

A análise do TTOC em faixas de variação ( $<100$ ;  $110$  a  $120$ ;  $> 100$ ) demonstrou TTOC mais retardado ( $\geq 100$  minutos) para  $3/4$  dos pacientes e mais acelerado para  $2/3$  dos controles ( $<100$  minutos) ( $P < 0,001$ ).

Os resultados do presente estudo assemelham-se aos verificados em trabalho de Troncon *et al.* (1993), realizado com pacientes chagásicos, em que o TTOC foi medido por teste respiratório associado ao cintilográfico. Esses autores demonstraram que o esvaziamento gástrico e o trânsito no jejuno proximal foram mais acelerados e que o TTOC foi maior para os chagásicos ( $100,7 \pm 47,7$ ) que para os controles ( $62,9 \pm 18,2$ ). Por dedução o trânsito em delgado distal deve ter contribuído para o TTOC mais retardado. De uma maneira geral, estudos com indivíduos normais demonstram que a lactulose chega no intestino grosso dentro de 70 a 90 minutos (EISENMANN *et al.*, 2008), valores que se aproximam dos observados para o grupo controle.

Em estudo anterior, com uso de método exclusivamente cintilográfico, Troncon e Iazigi (1992) haviam demonstrado que o tempo necessário para que o marcador radioativo alcançasse o íleo e o ceco também tinha sido maior para chagásicos que para controles.

Estudo da década de 1950, antes de se estabelecer a correlação entre tripanossomíase e a doença de Chagas, constatou pelo método radiológico, que pacientes com megaesôfago endêmico tinham alterações motoras funcionais, no intestino delgado, notadamente do tônus. O autor alertou para hipotonia ileal em 30% dos pacientes, o que, pelo menos em parte, correlaciona-se com o método cintilográfico. O autor levantou a hipótese de que tais alterações deveriam ter uma patogênese comum relacionada ao comprometimento do sistema nervoso intrínseco do intestino delgado (FONSECA, 1955).

Sobre a patogênese dos fenômenos observados, estudos da década de 1960 confirmaram, por método exclusivamente morfológico, a hipótese de Fonseca (1955). Tais estudos verificaram redução neuronal em intestino delgado de pacientes chagásicos, em comparação com não chagásicos (ALCÂNTARA; COSTA, 1966; COSTA; ALCÂNTARA, 1966a).

Estudos subsequentes da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-SP, com pacientes chagásicos com comprometimento digestivo, demonstraram distúrbios da motilidade interdigestiva, caracterizados por alterações na extensão e velocidade da fase III do CMM. O estudo sugeria que tais alterações decorreriam de lesão dos plexos nervosos intrínsecos do tubo digestivo (OLIVEIRA *et al.*, 1983).

A motilidade intestinal é determinada principalmente pela fase III da atividade motora de jejum e pelas variações de tônus intestinal. Esses fenômenos podem ser aferidos grosseiramente pelos diferentes métodos que avaliam o tempo de trânsito

gastrointestinal (SZARKA; CAMILLERI, 2012). É provável que o TTOC, medido por teste respiratório, ainda que indiretamente, também avalie essas funções..

Estudo de Di Lorenzo, Dooley e Valenzuela (1991) verificaram a influência do complexo motor migratório sobre a velocidade do trânsito de refeição não calórica, com lactulose, administrada no jejuno por sonda, após manometria. Constataram que o coeficiente de variação do tempo de trânsito foi muito alto, para um mesmo grupo de voluntários e dependia da fase do CMM em que a solução com lactulose era administrada.

Estudo anterior, da década de 1980, já havia evidenciado em voluntários que receberam refeição calórica acrescida de lactulose tiveram testes mais reprodutíveis que aqueles que receberam somente solução de lactulose (LA BROOY *et al.*, 1983). O uso de refeição calórica para avaliação do TTOC, entretanto, carece de padronização.

No presente estudo, não se avaliou o complexo motor migratório, nem se confirmou a lesão do plexo nervoso entérico. A refeição com lactulose foi administrada por via oral e o TTOC não foi reavaliado. Não foi possível, portanto, confirmar a interferência direta dessas variáveis sobre os resultados alcançados.

Considerando-se a enteropatia chagásica, tanto o megaesôfago como o megacólon são marcadores de comprometimento digestivo (REZENDE; LUQUETTI, 1994). Na presente amostra, o megaesôfago esteve presente em cerca de 2/3 dos pacientes; 1/4 dos pacientes, não tinham megacólon nem megaesôfago. Destes, o TTOC foi calculado em cinco, pois quatro eram “não produtores de hidrogênio” e dois tinham SBID. O valor médio do TTOC desses pacientes foi menor  $102 \pm 31,9$  minutos e não se diferenciou do restante do grupo experimental ( $P= 0,491$ ).

Com base nos resultados dos testes respiratórios e com esse número pequeno de pacientes, não é viável afirmar que os pacientes chagásicos com comprometimento digestivo tenham TTOC mais retardado que os pacientes chagásicos com a forma indeterminada da doença. Ampliando-se a casuística, é possível que se demonstre tal diferença.

#### **6.3.4 Resultados de testes respiratórios: Supercrescimento bacteriano no intestino delgado (SBID)**

A variável SBID não se diferenciou entre o grupo controle e experimental ( $P=0,139$ ). Apresentou diferenças entre pacientes constipados e não constipados ( $P=0,030$ ) e entre os constipados e o grupo controle ( $P=0,013$ ).

O SBID foi diagnosticado em 11 pacientes e em um dos controles. Considerando-se as curvas de excreção de hidrogênio, nessa circunstância, na maior parte dos pacientes não foi possível distinguir o pico precoce de excreção (determinado por bactérias do intestino delgado), do pico tardio (determinado pela chegada da substância no ceco). Nessa situação, não foi admissível determinar o TTOC, o que está de acordo com dados da literatura (EISENMANN *et al.*, 2008).

A secreção ácida do estômago, a IgA secretória e a atividade peristáltica do intestino são mecanismos fisiológicos que protegem o tubo digestivo contra o supercrescimento bacteriano (HUSEBYE, 2005). É fato conhecido que as alterações decorrentes da doença de Chagas podem comprometer tais mecanismos.

Em pacientes chagásicos constipados e com megacólon, o SBID foi diagnosticado por meio de cultura do aspirado jejunal (GUIMARÃES QUINTANILHA *et al.*, 2000). O mesmo método havia sido utilizado anteriormente por Machado *et al.*

(1989), em pacientes com megaesôfago. Posteriormente, Machado (1995) demonstrou, por meio de teste respiratório, que pacientes com a forma digestiva da doença tinham mais SBID, que controles saudáveis. Para explicar a patogênese do SBID, os autores supra referenciados admitiram a participação da impactação fecal, no caso do megacólon. Nas outras situações, admitiram que distúrbios motores do intestino delgado e redução da secreção ácida do estômago, também, tenham participado.

Considerando-se a distribuição de SBID nos grupos de pacientes do presente estudo, pôde-se constatar que, dentre pacientes com SBID, 2/3 eram dos grupos C e D (pacientes constipados, com e sem megacólon). Os demais distribuíram-se nos grupos A e B, constituídos por pacientes não constipados.

Para explicar a patogênese do SBID nesses pacientes, é razoável pensar que o sintoma constipação, em consequência ou não de megacólon, tenha sido o elemento facilitador. Não foi factível averiguar a interferência de outros fatores, como da secreção ácida do estômago e do complexo motor migratório do intestino delgado, pois estes não foram determinados.

É importante também considerar que 2/3 dos pacientes constipados, com e sem megacólon, tinham megaesôfago concomitante, fator que pode ter contribuído para determinar maior comprometimento do intestino delgado. Tal consideração fundamenta-se em estudo realizado no NEDoC do HC/UFG por Andrade-Sá (1988). A autora demonstrou que pacientes com megacólon e megaesôfago, concomitantemente, apresentavam níveis mais elevados de IgA sérica, sugerindo comprometimento mais extenso do intestino delgado nessa circunstância. O aumento de IgA sérica e a sua possível correlação com a denervação do sistema nervoso entérico estabeleceria a ligação entre esse sistema e as funções

imunológicas do intestino delgado, com possível participação de supercrescimento bacteriano do intestino delgado.

Dentre os pacientes com SBID, o percentual nos grupos A e B foi menor. Os pacientes do grupo A tinham evacuações diárias e enema opaco normal; destes, somente 2 pacientes (16,7%) tinham SBID, um tinha megaesôfago, outro não. No primeiro caso o megaesôfago pode ter sido indicador de enteropatia. No segundo, o SBID cursou independentemente de qualquer comprometimento digestivo.

Os pacientes do grupo B, apesar do megacólon, tinham evacuações diárias. Esse grupo apresentava incidência elevada de megaesôfago associado. Admitindo-se que a associação entre megacólon e megaesôfago se associaria a maior comprometimento do tubo digestivo, esperar-se-ia que tais pacientes tivessem mais SBID, o que, entretanto, não foi verificado.

Os resultados do presente estudo permitem afirmar que o SBID foi evidente apenas em pacientes constipados, independentemente de terem megacólon ou não; e que em pacientes não constipados, independentemente de apresentarem ou não megacólon, a frequência de SBID não se diferenciou dos controles.

Os resultados indicam que o megacólon isoladamente não foi fator determinante de SBID, e que o fator constipação teve maior impacto.

### **6.3.5 Manifestações clínicas do supercrescimento bacteriano no intestino delgado**

O SBID pode cursar assintomático. Quando determina sintomas, caracteriza a síndrome de supercrescimento bacteriano do intestino delgado. Esta cursa com esteatorreia, diarreia secretória e déficit vitamínico. É o resultado da ação de

bactérias atípicas sobre o hospedeiro, as quais causam danos ao epitélio intestinal, com redução da superfície de absorção e da atividade das hidrolases e dissacaridasas e, ainda, de aumento da fermentação endoluminal de açúcares por ação bacteriana (DIBALSE, 2008).

No presente estudo, o SBID não se correlacionou com a má absorção de lactose e D-xilose. É possível, portanto, que o dano epitelial provocado pelo SBID não tenha sido tão acentuado a ponto de favorecer fermentação endoluminal e determinar sintomas de má absorção e testes respiratórios positivos.

A determinação de sintomas, além disso, depende do tipo de bactéria contaminante. É mais frequente com bactérias de origem colônica, Gram negativos, anaeróbios estritos e enterococos. Por outro lado, Gram positivos, de origem respiratória, podem colonizar o intestino delgado sem qualquer sintomatologia (SIMRÉN; STOTZER, 2006).

No presente estudo, os pacientes não tinham sintomas clínicos que sugerissem a síndrome de SBID. Não foi feita cultura do aspirado jejunal, nem dosagem de vitaminas séricas, portanto, esses importantes critérios para caracterização da síndrome não foram verificados.

#### **6.3.6 Resultados de testes respiratórios: má absorção de lactose**

No trabalho ora apresentado, a má absorção de lactose esteve presente em menos da metade dos pacientes e em mais de 2/3 dos controles. Com base no fator étnico, esperava-se resultados análogos ou mais próximos.

O grupo experimental e o controle não se diferenciaram quanto a etnia ( $P=0,162$ ) e a representatividade de cada grupo étnico na casuística não deve ter

interferido sobre resultados, assim como observaram Mattar *et al.* em trabalho de 2009. Estes autores verificaram que a prevalência do genótipo que determina a hipolactasia do adulto na população brasileira é equivalente para brancos e pardos (57%), grupos étnicos predominantes entre pacientes e controles. É razoável admitir que os resultados realmente tenham sido determinados pelo fator étnico, e que fatores secundários possam ter interferido para as diferenças verificadas.

A hipolactasia secundária pode ser determinada por qualquer doença que lese a borda em escova do enterócito, ou que acelere ou retarde o trânsito intestinal (MATTHEWS *et al.*, 2005; TURSI *et al.*, 2006; HARRINGTON; MAYBERRY, 2008; LOMER; PARKES; SANDERSON, 2008; USAI-SATTA *et al.*, 2012).

Dentre os fatores secundários que podem ter interferido nos resultados, merece destaque o TTOC. No presente estudo, verificou-se que o TTOC mais acelerado foi mais frequente entre os controles e relacionou-se a resultados positivos do teste da lactose. O contrário ocorreu para o TTOC mais lento, mais frequente entre os pacientes. Estes resultados estão de acordo com outros estudos. Casellas *et al.* (2013) verificaram sintomas mais intensos durante o teste respiratório, em pacientes que apresentavam TTOC mais acelerado. O autor admitiu que o efeito osmótico laxativo da lactose, também, pode ter contribuído para esses resultados.

Considerando-se que os controles eram saudáveis e não tinham evidência clínica de doença intestinal que pudesse favorecer hipolactasia secundária é razoável admitir que os resultados do teste respiratório desse grupo sejam decorrência do TTOC mais acelerado e do efeito laxativo da substância de teste. Os pacientes, por outro lado, tiveram o TTOC mais lento e é possível cogitar que, em parte deles, a condição possa ter ficado subdiagnosticada com o teste de 180 minutos.

No presente estudo, o SBID não foi fator determinante para má absorção de lactose ( $P=0,328$ ), mesmo nos grupos de constipados, condição em que foi mais frequente.

Por outro lado, da presente casuística, 22% dos pacientes eram “não produtores de hidrogênio”, contra 6,66% do grupo controle. Esta é uma peculiaridade do teste respiratório, que pode interferir nos resultados dos testes de absorção de açúcares.

Todos os pacientes diagnosticados como “não produtores de hidrogênio” ao teste da lactose tiveram esse mesmo resultado ao teste da lactulose.

Dados da literatura indicam que até 20% dos pacientes que têm má absorção de lactose são “não produtores de hidrogênio” por possuir flora metanogênica. Embora ocorra produção de hidrogênio, este é rapidamente consumido pelas bactérias intestinais para produzirem metano (VERNIA *et al.*, 2003). Considerando que a não produção de hidrogênio foi mais frequente entre os pacientes, e que o metano não foi medido no presente estudo, é muito provável que a não produção de hidrogênio também tenha dificultado o diagnóstico de má absorção de lactose, favorecendo o subdiagnóstico entre os pacientes.

Reconhecendo-se que pacientes chagásicos com comprometimento digestivo têm denervação intrínseca do tubo digestivo e que esta é responsável por distúrbios de absorção de carboidratos, sobretudo monossacarídeos (REIS; OLIVEIRA; VIEIRA, 1960; MENEGHELLI; REIS, 1967; MENEGHELLI; VIEIRA; *et al.*, 1971), é razoável conjecturar que tal denervação também comprometa a ação de dissacaridases. As investigações sobre esse tema, entretanto, são escassas e inconclusivas.

Estudos em situações clínicas, que pelo menos em parte podem ser comparados à denervação do paciente chagásico, provêm de séries de pacientes ulcerosos tratados com vagotomia completa e piloroplastia geralmente com diarreia pós-operatória, e datam das décadas de 1960 e 1970.

Mais recentemente, outros trabalhos que tratam da denervação completa do tubo digestivo foram feitos com animais transplantados, e os resultados sofrem influência de outros fatores além da denervação (IQBAL *et al.*, 2009) e são pouco aplicáveis para comparação com o paciente chagásico

Somayaji (1970) investigou os efeitos funcionais e metabólicos da vagotomia e piloroplastia sobre a absorção de carboidratos, por meio de provas funcionais e biopsia jejunal. O teste de tolerância à lactose não identificou má absorção e a biopsia jejunal demonstrou redução da atividade da lactase em jejuno proximal. Resultados semelhantes foram verificados por Truelov *et al.* (1971).

Ainda que os estudos evidenciem que a denervação do tubo digestivo possa interferir sobre a ação de dissacaridases, não ficou estabelecido que tal denervação se relacione à má absorção de lactose.

Com base nos dados da literatura e nos resultados do presente estudo, é plausível admitir que o distúrbio motor intestinal do paciente chagásico pode influenciar o resultado do teste respiratório da lactose na medida em que altera o TTOC.

#### **6.3.7 Sintomas autorrelatados, diários e durante o teste da lactose, percebidos como de intolerância ao leite e aos derivados**

No presente estudo, 48 pacientes e controles responderam ao item do questionário que interrogava sobre sintomas diários, e 44 aos itens sobre sintomas

percebidos durante o teste e que foram autointerpretados como de intolerância ou não ao leite e derivados.

Metade dos pacientes e controles com teste da lactose positivo tinha sintomas diários de intolerância. Com o teste da lactose negativo, 2/3 dos pacientes e controles apresentavam sintomas diários. Dentre os “não produtores de hidrogênio,” 1/4 apresentava sintomas diários.

Entre os sujeitos com teste da lactose negativo, quase dois 2/3 não apresentavam sintomas durante o teste; o mesmo foi observado acerca do teste da lactose positivo. Os resultados demonstram também que igual percentual dos pacientes e controles que tinham teste da lactose positivo ou negativo manifestavam sintomas de intolerância. Estes achados estão de acordo com dados da literatura, que demonstram que a autopercepção de sintomas atribuíveis à intolerância é mais frequente que a real má absorção de lactose e que somente 1/3 de quem absorve mal a lactose apresenta sintomas durante o teste, com doses usuais desse açúcar (USAI SATTA *et al.*, 2009).

De acordo com dados da literatura, a intensidade de sintomas percebidos durante o teste é capaz de estabelecer o diagnóstico de intolerância à lactose. Todavia, a falta de método de referência e a baixa confiabilidade dos sintomas atribuídos à má absorção são fatores que dificultam esse diagnóstico (HOVDE; FARUP, 2009).

Outra questão observada na presente investigação e que merece destaque é a relacionada à produção de hidrogênio e à intensidade de sintomas apresentados. Dos 11 pacientes e os controles considerados “não produtores de hidrogênio”, oito responderam ao questionário. Um quarto desses pacientes apresentou sintomas intensos durante o teste. Esses dados estão de acordo com os da literatura, os quais

demonstram que pelo menos 20% dos pacientes com má absorção de lactose não têm produção de hidrogênio durante o teste respiratório (VERNIA *et al.*, 2003). Foi possível, portanto, com base na sintomatologia apresentada durante o teste, diagnosticar mais casos de má digestão da lactose.

Para compreender melhor a situação supracitada, merece lembrar a observação de Eisenmann *et al.* (2008): quando o paciente apresentar sintomas de intolerância e o teste da lactose for negativo, compete realizar o teste com a lactulose. Se esse teste confirmar que o paciente é não produtor de hidrogênio, ele, realmente, é não produtor de hidrogênio e absorve mal a lactose. Nesse caso, tanto a prova de produção de hidrogênio quanto o questionário, adotados no presente estudo são ferramentas importantes para estabelecer o diagnóstico de má absorção de lactose.

Considerando-se fatores objetivos que podem desencadear sintomas em pacientes com má absorção, vale ressaltar: raça, dose do carboidrato, tempo de trânsito gastrointestinal, taxa de esvaziamento gástrico e hipersensibilidade visceral (DI STEFANO *et al.*, 2007).

Em relação ao fator racial, a maior parte da casuística do presente estudo é constituída de brancos e pardos e com base nos estudos de Mattar *et al.* (2009) é desnecessário estabelecer qualquer particularização para a interpretação dos resultados.

Quanto à dose do carboidrato, na presente pesquisa utilizou-se 25g. Segundo Argnani *et al.* (2008), essa dose é considerada fisiológica, adequada à prática clínica, e não são esperados sintomas intensos durante o teste.

Quanto à velocidade do trânsito intestinal, na presente casuística, os pacientes tiveram TTOC mais retardado que controles e, dentre os sujeitos com

teste da lactose positivo, quase 60% tinham TTOC mais acelerado. Postula-se que a maior velocidade do trânsito intestinal correlaciona-se com sintomas de intolerância, principalmente os registrados durante o teste (CASELLAS *et al.*, 2013). É possível que tal fator tenha contribuído para determinar os resultados encontrados.

#### **6.3.8 Resultados de testes respiratórios: má absorção de D-xilose**

No presente estudo, pelo menos 1/3 dos pacientes tinham teste respiratório da D-xilose positivo, contra 3/4 do grupo controle ( $P= 0,006$ ). Chama atenção que, dentre os participantes com teste da D-xilose positivo, 2/3 tinham TTOC mais acelerado e que destes somente um era do grupo experimental. O trânsito intestinal mais acelerado, pelo menos em parte, pode explicar a má absorção da D-xilose, decorrente do tempo menor de contato do açúcar com a mucosa intestinal. Dados da literatura demonstram que, em tais circunstâncias, testes falsos positivos podem ocorrer em indivíduos sem qualquer lesão da mucosa jejunal (SLADEN; KUMAR, 1973).

Outro importante estudo que ilustra tal situação foi realizado na década de 1960, com voluntários saudáveis que receberam 25 g de D-xilose, por meio de sonda de duplo lume em diferentes pontos do intestino delgado. O estudo demonstrou que o açúcar tem absorção incompleta; que a maior quantidade de D-xilose é absorvida nos primeiros 100 cm de jejuno e que a atropinização aumenta a absorção intestinal de D-xilose, efeito decorrente do aumento do tempo de contato da substância de teste com a mucosa intestinal (FORDTRAN; SOERGEL; INGELFINGER, 1962).

Outra observação relevante do presente estudo, indicativa de possível correlação do TTOC com o resultado do teste da D-xilose, é o fato de que pelo menos 2/3 de pacientes e os controles que tinham teste de D-xilose negativo, apresentavam TTOC mais retardado.

Para explicar os resultados, é importante considerar o tipo de protocolo que se adotou (25 g de D-xilose). Em estudo, Carlson e Craig (1995) compararam a absorção da substância nas doses de 15 e 25g, e verificaram que o grau de absorção foi maior para 15 g, o que foi atribuído ao efeito osmótico laxativo dessa substância, quando administrada em dose maior.

Considerando-se que, do grupo controle do presente estudo, todos os sujeitos eram saudáveis, tinham ritmo intestinal diário; não tinham qualquer indicativo (clínico, ou laboratorial), de doença extraintestinal que pudesse alterar o trânsito intestinal; que o TTOC estimado encontra-se em faixa de variação considerada normal, é plausível que se presuma que o efeito osmótico laxativo da D-xilose, junto com o TTOC mais breve possam ter contribuído para determinar os resultados encontrados para o teste respiratório da D-xilose.

Levando-se em conta a produção de hidrogênio e a sua interferência sobre o resultado do teste da D-xilose, na presente casuística, 22% dos pacientes são “não produtores de hidrogênio”, contra 6,66% do grupo controle. Somente um paciente que foi caracterizado como NPH pelo teste da lactulose, tinha teste da D-xilose positivo, o que demonstra a importância do teste da lactulose como controle positivo de produção de hidrogênio, para essa casuística. Não existem dados na literatura sobre o percentual de pacientes com comprovada má absorção de D-xilose, que tenham testes respiratórios negativo falsos, por isso não é pertinente inferir se, dentre os não produtores de hidrogênio dessa casuística, algum pudesse ter teste

positivo. Parte dessa questão pode ser explicada por estudo de Casellas *et al.* (1994). Estes autores demonstraram que pacientes com doença celíaca, com má absorção comprovada, podem ser falsamente classificados como tendo teste respiratório negativo, quando se adota o teste de 3 horas. Este teste foi menos discriminativo que o de 5 horas, fato atribuído ao tempo mais longo que a D-xilose não absorvida gasta para chegar ao ceco de pacientes que têm lesão da mucosa.

O método adotado no presente trabalho não incluiu biopsia da mucosa jejunal para investigar lesão mucosa. Com base no estudo de Casellas *et al.*, supracitado, admitindo-se que fatores semelhantes possam ter interferido na absorção de D-xilose no paciente chagásico e considerando-se o TTOC mais prolongado desses pacientes, é plausível que se deduza que, em parte dos pacientes, a condição possa não ter sido identificada.

Em outro estudo com pacientes chagásicos, a absorção da D-xilose foi testada por meio da sobrecarga oral e dosagem sérica desse açúcar. O estudo constatou alteração de permeabilidade intestinal à D-xilose, porém não como expressão da má absorção intestinal de carboidratos de uma maneira geral ou da quantidade do açúcar que deixou de ser absorvido. Esse estudo demonstrou que pacientes com teste alterado de tolerância à glicose apresentavam xilosemia mais elevada aos 30 minutos e pico de absorção mais precoce. A patogenia do distúrbio foi atribuída à denervação intrínseca do tubo digestivo, a exemplo do que tinha sido demonstrado para a glicose e galactose (REIS; OLIVEIRA; VIEIRA, 1960; MENEGHELLI; REIS, 1967; MENEGHELLI *et al.* 1971b).

## 7 CONCLUSÕES

---

- 1- O tempo de trânsito orocecal foi maior nos pacientes chagásicos que nos controles.
- 2- O TTOC não se diferenciou entre subgrupos de pacientes.
- 3- O supercrescimento bacteriano no intestino delgado foi mais frequente nos pacientes constipados.
- 4- A má absorção de lactose é menor nos pacientes chagásicos que nos controles;
- 5- O número de sujeitos com sintomas foi igual entre pacientes chagásicos e controles com teste da lactose positivo ou negativo.
- 6- A má absorção de D-xilose foi mais frequente no grupo controle.

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

---

O presente estudo é relevante por contribuir com dados adicionais sobre comprometimento do intestino delgado do paciente chagásico.

Vale ressaltar, contudo algumas limitações relacionadas à casuística e ao método adotado. Mais de 2/3 dos pacientes, além de megacólon, apresentavam também megaesôfago, de forma que não foi possível discriminar o papel do megacólon como fator determinante de enteropatia.

Quanto às limitações apresentadas pelo método, chama atenção a alta frequência de pacientes não produtores de hidrogênio, condição que impede a determinação do TTOC e também o diagnóstico de má absorção de carboidratos. A frequência de supercrescimento bacteriano no intestino delgado também foi alta entre os pacientes e dificultou a determinação do TTOC de forma segura. Somadas as duas condições, o TTOC somente pôde ser determinado em pouco mais da metade dos pacientes.

Constituíram pontos relevantes do estudo a verificação de tempo de trânsito mais lento no intestino delgado e também de os chagásicos constipados terem mais supercrescimento bacteriano no intestino delgado, independentemente de apresentarem megacólon ou não.

O presente estudo também demonstrou que a má absorção de lactose foi mais frequente entre não chagásicos, fato que pode ser explicado pelo TTOC mais acelerado verificado nesse grupo. Fato semelhante pôde ser verificado para a absorção de D- xilose.

A subdivisão da casuística em grupos, conforme a presença ou não de constipação e/ou megacólon também foi um ponto relevante do desenho do presente estudo cuja proposta era demonstrar enteropatia chagásica em pacientes portadores de megacólon.

Algumas perspectivas de novas pesquisas foram vislumbradas do desenvolvimento do presente estudo, como se seguem:

- a) seria pertinente ampliar a investigação com pacientes constipados e sem megacólon, incluindo também no protocolo a dosagem de metano expirado, resultado que, do ponto de vista prático, poderá ter implicações terapêuticas;
- b) seria importante aumentar a casuística e, com protocolo de cinco horas de teste, verificar má absorção de D-xilose no paciente chagásico, excluindo-se outras comorbidades, não incluídas nessa pesquisa, que podem interferir na má absorção desse açúcar;
- c) com protocolo semelhante, ampliar a casuística às custas do grupo de pacientes não constipados e sem megacólon, portadores da forma indeterminada da doença, para verificar se esse grupo de pacientes se diferencia dos demais quanto ao TTOC e supercrescimento bacteriano do intestino delgado.
- d) finalmente, julga-se oportuno verificar quais as consequências nutricionais do supercrescimento bacteriano do intestino delgado nos pacientes chagásicos.

## 9 REFERÊNCIAS

---

ALCÂNTARA, F. G.; COSTA, R. B. Jejunopatia chagásica. **Revista Brasileira Medicina**, v. 23, p. 316-317, 1966.

AMORIM, M.; CORREA NETTO, A. Histopathologia e pathogenes do megaesôfago e megareto: considerações em torno de um caso de “mal do engasgo”. **Anais Faculdade Medicina Universidade de São Paulo**, v. 8, p.101-127,1932.

ANDRADE-SÁ, N. M. Determinação dos níveis séricos de imunoglobulina da classe IgA em pacientes com as diferentes formas clínicas da fase crônica da doença de Chagas. **Revista de Patologia Tropical**, v. 27, p. 107-152, 1998.

\_\_\_\_\_. **IgA sérica e IgA secretória intestinal na enteropatia chagásica**. 2003. 90 F. (Doutorado em Medicina). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

ARGNANI, F. *et al.* Hydrogen breath test for the diagnosis of lactose intolerance, is the routine sugar load the best one? **World Journal Gastroenterol**, v. 14, n. 40, p. 6204-6207, Oct 28. 2008.

ARMBRECHT, U. *et al.* Assessment of orocoecal transit time by means of a hydrogen (H<sub>2</sub>) breath test as compared with a radiologic control method. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 21, n. 6, p. 669-677, Aug.1986.

AURICCHIO, S. *et al.* Isolated Intestinal Lactase Deficiency in the Adult. **Lancet**, v. 2, n. 7303, p. 324-326, Aug 17. 1963.

BALLINGER, W. F., 2ND *et al.* Structure and Function of the Canine Small Intestine Following Total Abdominal Vagotomy. **Surgery Gynecology and Obstetrics**, v. 118, p. 1305-1311, Jun.1964.

BASILISCO, G. *et al.* H<sub>2</sub>-breath testing for evaluation of oro-cecal transit time. In: GASBARRINI, A.;CORAZZA, G. R.;GASBARRINI, G., *et al* (Ed.). **Methodology and indications of H<sub>2</sub>-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference**: Aliment Pharmacol Ther, v.29 Suppl 1, 2009. p.1-49. ISBN 1365-2036 (Electronic)

BATE, J. P. *et al.* Benefits of breath hydrogen testing after lactulose administration in analysing carbohydrate malabsorption. **European Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 22, n. 3, p. 318-326, Mar. 2010.

BEJAR, J.; BROITMAN, S. A.; ZAMCHECK, N. Effect of vagotomy upon the small intestine. **Gut**, v. 9, n. 1, p. 87-90, 1968.

BEYERLEIN, L. *et al.* Correlation between symptoms developed after the oral ingestion of 50 g lactose and results of hydrogen breath testing for lactose intolerance. **Alimentary Pharmacol and Therapeutics**, v. 27, n. 8, p. 659-665, Apr. 2008.

BRADEN, B. Methods and functions: Breath tests. **Best Practice Research Clinical Gastroenterology**, v. 23, n. 3, p. 337-352, 2009.

BRAGELMANN, R. *et al.* Small bowel bacterial overgrowth in patients after total gastrectomy. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 27, n. 5, p. 409-416, May. 1997.

BULHOES, A. C. *et al.* Correlation between lactose absorption and the C/T-13910 and G/A-22018 mutations of the lactase-phlorizin hydrolase (LCT) gene in adult-type hypolactasia. **Brazilian Journal Medical and Biological Research**, v. 40, n. 11, p. 1441-1446, Nov. 2007.

BURES, J. *et al.* Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. **World Journal Gastroenterology**, v. 16, n. 24, p. 2978-2990, Jun 28. 2010.

CAMPOS, D. E. E. A. Mortalidade por doença de Chagas no Estado de Goiás em um período de 5 anos (1989 – 1993). **Revista da Sociedade Brasileira Medicina Tropical**, v. 29, n. supl 1, p. 138, 1996.

CHAGAS, C. Nova espécie morbida do homem, produzida por um trypanosoma (*Trypanosoma cruzi*). **Nota prévia. Brasil Médico**, v. 23, p. 161. 1909.

CHAGAS, C. Tripanosomiase americana. Forma aguda da moléstia. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 8, p. 37-60. 1916

CARLSON, S.; CRAIG, R. M. D-xylose hydrogen breath tests compared to absorption kinetics in human patients with and without malabsorption. **Digestive Disease and Science**, v. 40, n. 10, p. 2259-2267, Oct.1995.

CASELLAS, F.; MALAGELADA, J. R. Clinical applicability of shortened D-xylose breath test for diagnosis of intestinal malabsorption. **Digestive Disease and Science**, v. 39, n. 11, p. 2320-2326, Nov. 1994.

CASELLAS, F.; DE TORRES, I.; MALAGELADA, J. R. Improved screening for intestinal villous atrophy by D-xylose breath test. **Digestive Disease and Science**, v. 45, n. 1, p. 18-22, Jan. 2000.

CASELLAS, F. *et al.* Hydrogen breath test with D-xylose for celiac disease screening is as useful in the elderly as in other age groups. **Digestive Disease and Science**, v. 46, n. 10, p. 2201-2205, Oct. 2001.

CASELLAS, F.; MALAGELADA, J. R. Applicability of short hydrogen breath test for screening of lactose malabsorption. **Digestive Disease and Science**, v. 48, n. 7, p. 1333-1338, Jul. 2003.

CASELLAS, F. *et al.* Development, validation, and applicability of a symptoms questionnaire for lactose malabsorption screening. **Digestive Disease and Science**, v. 54, n. 5, p. 1059-1065, May. 2009.

CASELLAS, F. *et al.* Impact of orocecal transit time on patient s perception of lactose intolerance. **Revista Espanola de Enfermedades Digestivas**, v. 105, n. 1, p. 13-18, Jan. 2013.

CASTRO, C. *et al.* Estudo radiológico do megacólon em área endêmica de doença de Chagas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** , v. 43, n. 5, p. 562-566, 2010.

CLEGG, M.; SHAFAT, A. Gastric emptying and oro-caecal transit time of meals containing lactulose or inulin in men. **British Journal of Nutrition**, v. 104, n. 4, p. 554-559, Aug. 2010.

COOK, G. C. Breath hydrogen after oral xylose in tropical malabsorption. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 33, n. 3, p. 555-560, Mar. 1980.

COSTA, R. B.; ALCÂNTARA, F. G. Duodenopatia chagásica. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 23, p. 158-160, 1966a.

\_\_\_\_\_. Plexos submucoso e mientérico do íleo humano na moléstia de Chagas. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 23, p. 399-400, 1966b.

CRAIG, R. M.; ATKINSON, A. J., JR. D-xylose testing: a review. **Gastroenterology**, v. 95, n. 1, p. 223-231, Jul. 1988.

DI LORENZO, C.; DOOLEY, C. P.; VALENZUELA, J. E. Role of fasting gastrointestinal motility in the variability of gastrointestinal transit time assessed by hydrogen breath test. **Gut**, v. 32, n. 10, p. 1127-1130, 1991.

DI STEFANO, M. *et al.* Lactose malabsorption and intolerance in the elderly. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 36, n. 12, p. 1274-8, Dec. 2001.

DI STEFANO, M. *et al.* Hydrogen breath test in the diagnosis of lactose malabsorption: accuracy of new versus conventional criteria. **Journal Laboratory Clinical Medicine**, v. 144, n. 6, p. 313-318, Dec. 2004.

DI STEFANO, M. *et al.* Visceral hypersensitivity and intolerance symptoms in lactose malabsorption. **Neurogastroenterol Motil**, v. 19, n. 11, p. 887-895, Nov 2007.

DI STEFANO, M. *et al.* H<sub>2</sub>-breath tests: methodological audits in adults and children. In: GASBARRINI, A.; CORAZZA, G. R.; GASBARRINI, G., *et al* (Ed.). **Methodology and indications of H<sub>2</sub>-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference**: Aliment Pharmacol Ther, v.29 Suppl 1, 2009. p.1-49. ISBN 1365-2036 (Electronic). 0269-2813 (Linking)

DIAS, E. P. *et al.* Investigação laboratorial do diabetes melito e outras categorias de distúrbios da homeostase glicêmica. In: ERICHSEN, E. S.; VIANA, L. G.; FARIA, R. M. D., *et al* (Ed.). **Medicina Laboratorial para o Clínico**. Belo Horizonte: Coopmed, 2009.

DIBAISE, J. K. Nutritional consequences of small intestinal bacterial overgrowth. **Practice Gastroenterology**, v. 32, n. 12, p. 15-29, 2008.

EISENMANN, A. *et al.* Implementation and interpretation of hydrogen breath tests. **Journal of Breath Research**, v. 2, n. 4, p. 046002, Dec. 2008.

ELPHICK, D. A. *et al.* Small bowel bacterial overgrowth in symptomatic older people: can it be diagnosed earlier? **Gerontology**, v. 51, n. 6, p. 396-401, Nov-Dec. 2005.

ETZEL, E. Distribuição geográfica do megaesôfago-megacólon: estado atual da teoria etiológica da avitaminose B<sub>1</sub>-estudo de 626 casos. **Revista da Associação Paulista de Medicina**, n. 15, p. 103-158, 1939.

FERNANDEZ-BANARES, F. *et al.* Sugar malabsorption in functional bowel disease: clinical implications. **American Journal of Gastroenterology**, v. 88, n. 12, p. 2044-2050, Dec. 1993.

FONSECA, L. C.; TOLEDO, P. A. Radiologia do bulbo e do arco duodenal na acalásia. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 9, p. 608-616, 1952.

FONSECA, L. Alguns aspectos clínico-radiológicos do intestino delgado e do cólon na acalásia. **Arquivos do Hospital da Santa Casa de São Paulo**, v. 1, p. 63-91, 1955.

FORDTRAN, J. S.; SOERGEL, K. H.; INGELFINGER, F. J. Intestinal absorption of D-xylose in man. **New England Journal of Medicine**, v. 267, p. 274-279, Aug 9.1962.

GAMA, A. H.; RAIA, A.; NETTO, A. C. Motility of the sigmoid colon and rectum: contribution to the physiopathology of megacolon in Chagas' disease. **Diseases of the Colon and Rectum**, v. 14, n. 4, p. 291-304, Jul-Aug.1971.

GARCIA-PAREDES, J.; TRUELOVE, S. C. Disaccharidase levels in the small intestine in patients with diarrhoea following vagotomy and pyloroplasty. **Gut**, v. 12, n. 2, p. 107-109, Feb. 1971.

GHOSHAL, U. C. How to interpret hydrogen breath tests. **Journal of Neurogastroenterology and Motility**, v. 17, n. 3, p. 312-317, 2011.

GUIMARAES QUINTANILHA, A. G. *et al.* Chagasic megacolon and proximal jejunum microbiota. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 35, n. 6, p. 632-636, Jun. 2000.

HARRINGTON, L. K.; MAYBERRY, J. F. A re-appraisal of lactose intolerance. **International Journal Clinical Practice**, v. 62, n. 10, p. 1541-1546, Oct. 2008.

HIRAKAWA, M. *et al.* Hydrogen breath test assessment of orocecal transit time: comparison with barium meal study. **Ameriacan Journal of Gastroenterology**, v. 83, n. 12, p. 1361-1363, Dec. 1988.

HOVDE, O.; FARUP, P. G. A comparison of diagnostic tests for lactose malabsorption--which one is the best? **BMC Gastroenterology**, v. 9, p. 82, 2009.

HUSEBYE, E. Gastrointestinal motility disorders and bacterial overgrowth. **Journal of Internal Medicine**, v. 237, n. 4, p. 419-427, Apr. 1995.

\_\_\_\_\_. The pathogenesis of gastrointestinal bacterial overgrowth. **Chemotherapy**, v. 51 Suppl 1, p. 1-22, 2005.

IQBAL, C. W. *et al.* Expression and function of intestinal hexose transporters after small intestinal denervation. **Surgery**, v. 146, n. 1, p. 100-112, Jul. 2009.

KÖBERLE, F.; NADOR, E. Etiologia e patogenia do megaesôfago no Brasil. **Revista Paulista de Medicina**, v. 47, n. 6, p. 643-661, 1955.

KOBERLE, F. Patologia y anatomia patológica de la enfermedad de Chagas. **Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana (OSP)**, v. 51, n. 5, p. 404-428, 1961.

KURT, I. *et al.* Comparison of indirect methods of lactose absorption. **Turkish Journal of Medical Science** v. 33, p. 103-110, 2003.

LA BROOY, S. J. *et al.* Assessment of the reproducibility of the lactulose H<sub>2</sub> breath test as a measure of mouth to caecum transit time. **Gut**, v. 24, n. 10, p. 893-896, 1983.

LADAS, S. D. *et al.* Role of the small intestine in postvagotomy diarrhea. **Gastroenterology**, v. 85, n. 5, p. 1088-1093, Nov. 1983.

LOMER, M. C.; PARKES, G. C.; SANDERSON, J. D. Review article: lactose intolerance in clinical practice--myths and realities. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 27, n. 2, p. 93-103, Jan 15. 2008.

LONNERBLAD, L. Transit time through the small intestine, a roentgenologic study on normal variability. **Acta Radiologica Supplementum**, v. 88, p. 1-85, 1951.

LUQUETTI, A. O. Chagas disease and national social security. The main cause of incapacity for work among infectious and parasitic diseases in Goiás state. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 31, p. 3-7, 1996.

\_\_\_\_\_. Evolution of knowledge of the etiological diagnosis of chagasic infection. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz** v. 94 s.1, p. 283-284, 1999.

MACEDO, V. O. Forma indeterminada da doença de Chagas. In: DIAS, J. C. P. e COURA, J. R. (Ed.). **Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 1997. ISBN 8585676310.

MACHADO, W. M. *et al.* Jejunal flora of patients with megaesophagus secondary to Chagas' disease. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 83, p. 199-201, 1989.

MACHADO, W. M. Flora do delgado em megas chagásicos: estudo pelo teste do H<sub>2</sub> respiratório. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 32, n.1, p. 19-23, 1995.

MADRID, A. M. *et al.* [Small intestinal bacterial overgrowth in patients with functional gastrointestinal diseases]. **Revista Medica Chilena**, v. 135, n. 10, p. 1245-1252, Oct. 2007.

MARIE, I. *et al.* Small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis. **Rheumatology (Oxford)**, v. 48, n. 10, p. 1314-1319, Oct. 2009.

MARTINS-MELO FR *et al.* Prevalence of Chagas disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis. **Acta Tropica**, v. 130, p. 167-174, 2014.

MASTROPAOLO, G.; REES, W. D. Evaluation of the hydrogen breath test in man: definition and elimination of the early hydrogen peak. **Gut**, v. 28, n. 6, p. 721-725, Jun. 1987.

MATTAR, R. *et al.* Single nucleotide polymorphism C/T(-13910), located upstream of the lactase gene, associated with adult-type hypolactasia: validation for clinical practice. **Clinical Biochemistry**, v. 41, n. 7-8, p. 628-630, May. 2008.

MATTAR, R. *et al.* Frequency of LCT-13910C> T single nucleotide polymorphism associated with adult-type hypolactasia/lactase persistence among Brazilians of different ethnic groups. **Nutricional Journal**, v. 8, n. 46, p. 10.1186, 2009.

MATTHEWS, S. B. *et al.* Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem. **Postgraduate Medical Journal**, v. 81, n. 953, p.167-173, Mar. 2005.

MENDOZA TORRES, E. *et al.* Diagnosis of adult-type hypolactasia/lactase persistence: genotyping of single nucleotide polymorphism (SNP C/T-13910) is not consistent with breath test in Colombian Caribbean population. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 49, n. 1, p. 5-8, Jan-Mar. 2012.

MENEGHELLI, U. G.; REIS, L. C. F. Estudos sobre o metabolismo dos hidratos de carbono na moléstia de Chagas. III. A prova de sobrecarga oral de galactose. **Revista da Associação Medica Brasileira**, v. 13, p. 3-10, 1967.

MENEGHELLI, U. G. *et al.* O teste da d-xilose na moléstia de Chagas. **Arquivos de Gastroenterologia de São Paulo**, v. 8, p. 191-198, 1971.

MENEGHELLI, U. G. *et al.* Intestinal absorption of glucose in chronic Chagas' disease studied by the continuous perfusion technique. **Arquivos de Gastroenterologia de São Paulo**, v. 8, p. 109-118, 1971.

MENEGHELLI, U. G. *et al.* Basal motility of dilated and non-dilated sigmoid colon and rectum in Chagas' disease. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 19, n. 3, p. 127-132, Jul-Sep. 1982.

MENEGHELLI, U. G. *et al.* Effect of pentagastrin on the motor activity of the dilated and nondilated sigmoid and rectum in Chagas' disease. **Digestion**, v. 27, n. 3, p. 152-158, 1983.

MENEGHELLI, U. G. Chagasic enteropathy. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 37, n. 3, p. 252-260, May-Jun. 2004.

METZ, G. *et al.* Breath hydrogen as a diagnostic method for hypolactasia. **The Lancet**, v. 305, n. 7917, p. 1155-1157, 1975.

MOREIRA, H. *et al.* Ritmo intestinal em pacientes chagásicos com diagnóstico radiológico de megacolo. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** v. 19, n. sup. II, p. 28, 1986.

MORGAN *et al.* Anti-Tripanosoma cruzi antibody isotype profiles in patients with different clinical manifestations of Chagas's disease. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 55, n. 4, p. 355-359, 1966.

NOVILLO, A. *et al.* [Frequency of bacterial overgrowth in patients with clinical lactose intolerance]. **Acta Gastroenterologica Latinoamericana**, v. 40, n. 3, p. 221-224, Sep. 2010.

NUCERA, G. *et al.* Abnormal breath tests to lactose, fructose and sorbitol in irritable bowel syndrome may be explained by small intestinal bacterial overgrowth. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 21, n. 11, p. 1391-1395, Jun 1. 2005.

OLIVEIRA, R. B. *et al.* Abnormalities of interdigestive motility of the small intestine in patients with Chagas' disease. **Digestive Disease and Science**, v. 28, n. 4, p. 294-299, Apr. 1983.

PARISI, R. Contribuição ao estudo do mal de engasgo e seu tratamento cirúrgico. Tese. Faculdade de Medicina de São Paulo. 1925

PARODI, A. *et al.* H<sub>2</sub>-breath testing for small-intestinal bacterial overgrowth. In: GASBARRINI, A.; CORAZZA, G. R. e GASBARRINI, G. (Ed.). **Methodology and indications of H<sub>2</sub>-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference: Aliment Pharmacol Ther**, 2009. p.1-49.

PEREIRA, J. B.; COURA, J. R. Diferenças regionais na doença de Chagas. Aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais de duas áreas endêmicas do Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 28, p. 70-72, 1993.

PORTO, C. Gastropatia chagásica crônica. Nota prévia. **Revista Goiana de Medicina**, v. 1, p. 43-54, 1955.

PRIMAVERA, K. S. *et al.* Immunoglobulin A antibodies to *Trypanosoma cruzi* antigens in digestive forms of Chagas' disease. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 26, n. 10, p. 2101-2104, Oct. 1988.

RAIA, A.; ACQUARONI, D.; CORREA NETTO, A. L. Contribuição ao estudo da etiopatogenia do megaduodeno. **Revista Goiana de Medicina**, v. 7, p. 1-61, 1961.

RASSI, A. *et al.* Associação da cardiopatia, megaesôfago e megacólon na fase crônica da doença de Chagas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 19, n. supl II, p. 29, 1986.

REIS, J. C.; MORAIS, M. B.; FAGUNDES-NETO, U. Teste do H<sub>2</sub> no ar expirado na avaliação de absorção de lactose e sobrecrecimento bacteriano no intestino delgado de escolares. **Arquivos Gastroenterologia**, v. 36, n. 4, p. 169-176, 1999.

REIS, L. C. F.; OLIVEIRA, H. L.; VIEIRA, C. B. Curvas glicêmicas anormais observadas em pacientes com a forma crônica da moléstia de Chagas. **Revista Goiana Medicina**, v. 6, p. 156-165, 1960.

REZENDE, J. M. Forma digestiva da moléstia de Chagas. **Revista Goiana Medicina**, v. 5, p. 193-227, 1959.

\_\_\_\_\_. Manifestações digestivas da moléstia de Chagas. In: CANÇADO, J. R. (Ed.). **Doença de Chagas**. Belo Horizonte: Imp. Oficial, 1968. cap. 442-480,

\_\_\_\_\_. The digestive tract in Chagas' disease. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 79, p. 97-106, 1984.

\_\_\_\_\_. O aparelho digestivo na doença de Chagas: aspectos clínicos. In: DIAS, J. C. P. e COURA, J. R. (Ed.). **Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral**. Editora Fiocruz, 1997. SBN 8585676310.

REZENDE, J. M.; LUQUETTI, A. O. Chagasic megaviscera. In: (Ed.). **Pan American Health Organization: Chagas disease and the nervous system**. Washington Pan American Health Organization Scientific Publication v.547, 1994. p.160-183.

REZENDE, J. M.; MOREIRA, H. Forma Digestiva da Doença de Chagas. In: BRENER, Z.; ANDRADE, Z. A. e BARRAL-NETTO, M. (Ed.). **Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

REZENDE-FILHO, J.; REZENDE, J. M.; MELO, J. R. Electrogastrography in patients with Chagas' disease. **Digestive Disease and Science**, v. 50, n. 10, pp 1882-1888, Oct, 2005.

RHODES, J. M.; MIDDLETON, P.; JEWELL, D. P. The lactulose hydrogen breath test as a diagnostic test for small-bowel bacterial overgrowth. **Scandinavian Journal Gastroenterology**, v. 14, n. 3, p. 333-336, 1979.

ROLSTON, D. D.; MATHAN, V. I. Xylose transport in the human jejunum. **Digestive Disease and Science**, v. 34, n. 4, p. 553-558, Apr. 1989.

SANTOS, M. R. *et al.* Megaíleo chagásico: descrição de um caso. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 30, n. 4, p. 293-296, 1988.

SANTOS, S. L.; BARCELOS, I. K.; MESQUITA, M. A. Total and segmental colonic transit time in constipated patients with Chagas' disease without megaesophagus or megacolon. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 33, n. 1, p. 43-49, Jan. 2000.

SCARPELLO, J. H.; GREAVES, M.; SLADEN, G. E. Small intestinal transit in diabetics. **British Medical Journal**, v. 2, n. 6046, p. 1225-1226, Nov 20. 1976.

SCARPELLO, J. H. *et al.* The <sup>14</sup>C-glycocholate test in diabetic diarrhoea. **British Medical Journal**, v. 2, n. 6037, p. 673-675, Sep 18. 1976.

SCIARRETTA, G. *et al.* Lactulose hydrogen breath test in orocecal transit assessment. Critical evaluation by means of scintigraphic method. **Digestive Disease and Science**, v. 39, n. 7, p. 1505-1510, Jul. 1994.

SEVA-PEREIRA, A.; BEIGUELMAN, B. [Primary lactose malabsorption in healthy Brazilian adult caucasoid, negroid and mongoloid subjects]. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 19, n. 3, p. 133-138, Jul-Sep. 1982.

SIMRÉN, M.; STOTZER, P. Use and abuse of hydrogen breath tests. **Gut**, v. 55, n. 3, p. 297-303, 2006.

SLADEN, G. E.; KUMAR, P. J. Is the xylose test still a worth-while investigation? **British Medical Journal**, v. 3, n. 5873, p. 223-226, 1973.

SMITH, B.; MORSON, B. C. **The Neuropathology of the Alimentary Tract**. London: Edward Arnold, 1972.

SOLOMONS, N. W.; GARCIA-IBANEZ, R.; VITERI, F. E. Hydrogen breath test of lactose absorption in adults: the application of physiological doses and whole cow's milk sources. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 33, n. 3, p. 545-554, Mar. 1980.

SOMAYAJI, B. N. Functional and metabolic effects of vagotomy and pyloroplasty. **Quartely Journal Medicine**, v. 39, n. 155, p. 441-460, Jul. 1970.

STOCKBRUEGGER, R. W. Bacterial overgrowth as a consequence of reduced gastric acidity. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. S111, p. 7-15, 1985.

STORINO, R.; MILEI, J. **Evolución natural longitudinal: enfermedad de Chagas**. Buenos Aires: Dogma Argentina, 1994.

SUAREZ, F. L. *et al.* Tolerance to the daily ingestion of two cups of milk by individuals claiming lactose intolerance. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 65, n. 5, p. 1502-1506, May. 1997.

SZARKA, L. A.; CAMILLERI, M. Methods for the assessment of small-bowel and colonic transit. **Seminars Nuclear Medicine**, v. 42, n. 2, p. 113-123, Mar. 2012.

TOBIN, M. V. *et al.* Orocaecal transit time in health and in thyroid disease. **Gut**, v. 30, n. 1, p. 26-29, Jan. 1989.

TRONCON, L. E. *et al.* Abnormal progression of a liquid meal through the stomach and small intestine in patients with Chagas' disease. **Digestive Disease and Science**, v. 38, n. 8, p. 1511-1517, Aug. 1993.

TRONCON, L. E.; IAZIGI, N. Scintigraphic study of the gastrointestinal transit of a liquid meal in patients with chronic Chagas' disease. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 25, n. 2, p. 145-148, 1992.

TURSI, A. *et al.* Transient lactose malabsorption in patients affected by symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon. **Digestive Disease and Science**, v. 51, n. 3, p. 461-465, Mar. 2006.

USAI SATTA, P. *et al.* Genetic testing is ready to change the diagnostic scenario of lactose malabsorption. **Gut**, v. 57, n. 1, p. 137- 138; author reply 138, Jan. 2008.

USAI SATTA, P. *et al.* H<sub>2</sub>-breath testing for carbohydrate malabsorption. In: GASBARRINI, A.; CORAZZA, G. R.; GASBARRINI, G., *et al* (Ed.). **Methodology and indications of H<sub>2</sub>-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome**

**Consensus Conference:** Aliment Pharmacol Ther, v.29 Suppl 1, 2009. p.1-49. ISBN 1365-2036 (Electronic) 0269-2813 (Linking).

USAI-SATTA, P. *et al.* Lactose malabsorption and intolerance: What should be the best clinical management? **World J Gastrointestinal Pharmacological Therapy**, v. 3, n. 3, p. 29-33, Jun 6. 2012.

VAZ, M. G. M. **Contribuição ao estudo clínico radiológico e endoscópico do megacôlon chagásico.** 1991. 202 F. (Dissertação de Mestrado). Instituto de Patologia Tropical, da Universidade Federal de Goiás, Goiânia.

VERNIA, P. *et al.* Effect of predominant methanogenic flora on the outcome of lactose breath test in irritable bowel syndrome patients. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 57, n. 9, p. 1116-1119, Sep. 2003.

VIEIRA, C. B. **Moléstia de Chagas e secreção gástrica: Bases para a individualização clínica da gastropatia chagásica crônica.** 1968. (Tese de Doutorado). Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo.

WHO. **World Health Organization. Control of Chagas' Disease.** Geneva: WHO, 1991.

\_\_\_\_\_. **World Health Organization. Control of Chagas' Disease.** Geneva: WHO, 2002.

WYNGAARDEN, J. B.; SEGAL, S.; FOLEY, J. B. Physiological disposition and metabolic fate of infused pentoses in man. **Journal of Clinical Investigation**, v. 36, n. 10, p. 1395-1407, Oct. 1957.

XIMENES, C. A. *et al.* Técnica simplificada para o diagnóstico radiológico do megacôlon chagásico. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 17, n. ssupl, 1984.

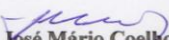
YANG, J. *et al.* Lactose intolerance in irritable bowel syndrome patients with diarrhoea: the roles of anxiety, activation of the innate mucosal immune system and visceral sensitivity. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 39, n. 3, p. 302-311, Feb. 2014.

ZICKER, F. *et al.* Mass screening for Trypanosoma cruzi infections using the immunofluorescence, ELISA and haemagglutination tests on serum samples and on blood eluates from filter-paper. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 68, n. 4, p. 465-471, 1990.

## 10 ANEXOS E APÊNDICES

---

## ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do HC/UFG

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br><b>HC</b><br>Hospital das Clínicas<br>UFG                                                                                                                                                                      | <br>MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO<br>UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS<br>HOSPITAL DAS CLÍNICAS<br>Comitê de Ética em Pesquisa | <br>UFG 50 ANOS<br>UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS<br>CONHECIMENTO SEMPRE PRESENTE |
| PROTOCOLO CEP/HC/UFG Nº 161/2011                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                      | Goiânia, 07/12/2011                                                                                                                                                 |
| <p><b>INVESTIGADOR RESPONSÁVEL:</b> <u>Dr. Felix Andre Sanches Penhavel</u><br/><b>ORIENTADOR:</b> <u>Dr. Enio Chaves de Oliveira</u><br/><b>PESQUISADORES PARTICIPANTES:</b> <u>Dr. Alejandro Luquetti Ostemayer; Dr. Salustiano Gabriel Neto; Dr. Joffre Rezende Filho; Dr. Mauro Bafutto</u></p> |                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                     |
| <p><b>TÍTULO:</b> <u>"Avaliação do tempo de trânsito orocecal em paciente chagásico com e sem megacólon"</u></p>                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                     |
| <p><b>Área Temática:</b> <u>Grupo III</u><br/><b>Local de Realização:</b> <u>Núcleo de Pesquisa em doença de chagas e Samis HC/UFG</u><br/><b>Área de conhecimento:</b> <u>Ciência da saúde/ Medicina</u></p>                                                                                       |                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                     |
| <p>Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa <b>analisou</b> e <b>aprovou</b> o projeto de pesquisa acima referido, juntamente com os documentos apresentados e o mesmo foi considerado em acordo com os princípios éticos vigentes.</p>                                                         |                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                     |
| <p>Informamos que <b>não há</b> necessidade de aguardar o parecer da CONEP- Comissão Nacional de Ética em Pesquisa para iniciar a pesquisa.</p>                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                     |
| <p>O pesquisador responsável deverá encaminhar ao CEP/HC/UFG, relatórios semestrais do andamento da pesquisa, encerramento, conclusão (ões) e publicação (ões).</p>                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                     |
| <p>O CEP/HC/UFG pode, a qualquer momento, fazer escolha aleatória de estudo em desenvolvimento para avaliação e verificação do cumprimento das normas da Resolução 196/96 (<i>Manual Operacional Para Comitês de Ética em Pesquisa – Item 13</i>).</p>                                              |                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                     |
| <br><b>Farm. José Mário Coelho Moraes</b><br>Coordenador do CEP/HC/UFG                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                     |
| <small>1ª AVENIDA, S/Nº, SETOR LESTE UNIVERSITÁRIO - CEP: 74 605-050 - FONE: 3269 8338 - FAX: 3269 8426<br/>GOIÂNIA - GOIÁS</small>                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                     |

Fonte: CEP/HC/UFG

## **APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os pacientes**

Você está sendo convidado(a) a participar, como voluntário, de uma pesquisa sobre doença de Chagas. Meu nome é Felix Andre Sanches Penhavel, sou professor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás e o pesquisador responsável. Minha área de atuação é cirurgia do aparelho Digestivo e Doença de Chagas.

Após ler com atenção este documento e ser esclarecido(o) sobre as informações que ele contém, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine-o ao final. Ele está impresso em duas vias. Uma delas é sua e a outra do pesquisador responsável.

Em caso de persistirem dúvida sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com o pesquisador responsável, Dr. Felix André Sanches Penhavel, pelo telefone (62) 8113-1610. Em caso de dúvidas sobre seus direitos como participante nesta pesquisa, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, pelos telefones (62) 3269-8338 e (62) 3269-8426.

Informações importantes que você precisa saber sobre a pesquisa:

- 1) O Título da pesquisa é: Avaliação do tempo de trânsito orocecal em pacientes chagásicos com e sem megacólon.
- 2) Objetivos: Estudar, por meio de um método não invasivo, quais outros fatores, além do megacólon, podem explicar a constipação intestinal, em pacientes com doença de Chagas.
- 3) Procedimentos: A pesquisa será realizada em duas etapas:

Na primeira etapa, você será consultado por um dos pesquisadores. Nesta consulta, serão reavaliados os exames que você dispõe, necessários ao acompanhamento de sua doença, e que fazem parte do protocolo desta pesquisa: enema opaco; glicemia de jejum; radiografia de esôfago, estômago e duodeno; sorologia para doença de Chagas; e eletrocardiograma. Ainda nesta consulta, você responderá a um questionário, com informações sobre sua doença, que está anexado a este termo de consentimento.

Na segunda etapa, você será submetido(a) a um exame, que se pretende utilizar para avaliar o comprometimento do intestino delgado pela doença, e que será realizado da seguinte forma: Você deverá comparecer ao ambulatório, pela manhã, em jejum de 12 horas, durante três dias. Em cada dia, você deverá ingerir 10g de D-xilose, ou lactulose ou lactose. Por meio de um aparelho, será medido o hidrogênio durante a expiração do ar de seus pulmões. O hidrogênio resulta da absorção e metabolismo das substâncias que você ingeriu. Ao todo, serão feitas aproximadamente 15 medidas numa manhã, e o exame deverá durar de duas a três horas. Ao final da terceira manhã, você receberá o resultado do exame e orientações sobre a forma que a sua doença interferiu no resultado destas medidas.

4) Esclarecimentos: Este exame a que você será submetido não faz parte da rotina de avaliação dos pacientes com Doença de Chagas. Os desconfortos que você terá serão o de comparecer em jejum ao hospital em três dias diferentes, exclusivamente para o cumprimento desse protocolo, de ingerir substâncias que poderão não ter sabor agradável para você, e o tempo que você gastará para a execução do exame. Além disso, no dia em que você ingerir a lactulose para o exame, poderão ocorrer sintomas de amolecimento das fezes e distensão abdominal de pequena intensidade, que regredem em poucas horas sem necessidade de qualquer tratamento. Não se conhecem, até o momento, riscos para a sua saúde relacionados a execução desse exame.

Após a conclusão da pesquisa, é possível que novos conhecimentos possam surgir para ser utilizados na orientação do seu tratamento, sobretudo do ponto de vista alimentar e dietético, no momento, ou no futuro. É possível também que esse exame seja incluído na rotina de avaliação de pacientes com a forma digestiva da Doença de Chagas.

Existem métodos alternativos para identificação do problema que se pretende estudar. Os mais confiáveis utilizam medicina nuclear. O exame que propomos poderá ser uma alternativa mais barata e também confiável.

Durante a execução do exame, você será acompanhado por um dos pesquisadores, que será o responsável pela sua assistência, e pelo esclarecimento de quaisquer dúvidas.

Você poderá se recusar a participar da pesquisa, sem nenhum prejuízo para o seu tratamento no Hospital das Clínicas. Poderá também desistir de sua participação em qualquer etapa da pesquisa. Será garantido sigilo absoluto em relação aos resultados encontrados.

O ambulatório/pesquisador garantirá a cobertura das despesas decorrentes de sua participação (transporte e alimentação nos dias do exame).

Será garantido o direito de solicitação de indenização, caso você tenha qualquer prejuízo para sua saúde, decorrente da aplicação deste protocolo.

As informações obtidas através da sua participação na pesquisa serão utilizadas somente para esse estudo e não serão armazenadas para pesquisas futuras sem que você ou o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás aceitem.

5) Consentimento: Recebi claras explicações sobre o estudo, todas registradas neste formulário de consentimento. Os investigadores do estudo responderam a todas as minhas perguntas até a minha completa satisfação. Portanto, estou de acordo em participar do estudo. Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será assinado por mim e arquivado na instituição responsável pela pesquisa. Eu, \_\_\_\_\_,

RG: \_\_\_\_\_, CPF: \_\_\_\_\_, abaixo assinado, concordo em participar do estudo “Avaliação do tempo de trânsito orocecal em chagásicos com e sem megacólon”. Fui devidamente informado(a) e esclarecido(a) pelo responsável pela pesquisa sobre os procedimento nela envolvidos, assim como sobre os possíveis riscos e benefícios da minha participação. Garantiram-me a opção de retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade.

\_\_\_\_\_  
Nome do participante

\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante

\_\_\_\_\_  
Nome do entrevistador/pesquisador

\_\_\_\_\_  
Assinatura do entrevistador/pesquisador

Goiânia, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Presenciamos a solicitação de consentimento e esclarecimento sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar. Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores em caso de paciente analfabeto):

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Fonte: Projeto do estudo

## **APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para sujeitos saudáveis**

Você está sendo convidado(a) a participar, como voluntário, do grupo de sujeitos saudáveis em uma pesquisa sobre doença de Chagas. Meu nome é Felix Andre Sanches Penhavel, sou professor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás e o pesquisador responsável. Minha área de atuação é cirurgia do aparelho Digestivo e Doença de Chagas.

Após ler com atenção este documento e ser esclarecido (a) sobre as informações que ele contém, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine-o ao final. Ele está impresso em duas vias. Uma delas é sua e a outra do pesquisador responsável.

Em caso de persistirem dúvida sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com o pesquisador responsável, Dr. Felix André Sanches Penhavel, pelo telefone (62) 8113-1610. Em caso de dúvidas sobre seus direitos como participante nesta pesquisa, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, pelos telefones (62) 3269-8338 e (62) 3269-8426.

Informações importantes que você precisa saber sobre a pesquisa:

- 1) O Título da pesquisa é: Avaliação do tempo de trânsito orocecal em pacientes chagásicos com e sem megacólon.
- 2) Objetivos: Estudar, por meio de um método funcional, pouco invasivo, quais outros fatores, além do megacólon, podem explicar a constipação intestinal, em pacientes com doença de Chagas.
- 3) Procedimentos: A sua participação nessa pesquisa, caso você aceite participar, ocorrerá em duas etapas:

Na primeira etapa, você será entrevistado por um dos pesquisadores. Nessa entrevista você responderá a um questionário, que consta anexo a esse termo de consentimento, por meio do qual o pesquisador saberá se você poderá ou não ser incluído no estudo.

Na segunda etapa, você será submetido(a) a um exame, que se pretende utilizar para avaliar o comprometimento do intestino delgado pela doença de Chagas, e que será realizado da seguinte forma: Você deverá comparecer ao ambulatório, pela manhã, em jejum de 12 horas, durante três dias. Em cada dia, você deverá ingerir 25g de D-xilose, ou lactulose, ou lactose. Por meio de um aparelho, será medido o hidrogênio durante a expiração do ar de seus pulmões. O hidrogênio resulta da absorção e metabolismo das substâncias que você ingeriu. Ao todo, serão feitas aproximadamente 15 medidas numa manhã, e o exame deverá durar de duas a três horas. Ao final da terceira manhã, você receberá o resultado do exame.

Em um dos dias destinados a essa segunda etapa, será colhida amostra de sangue em jejum para realização de provas laboratoriais: (sorologia para doença de chagas, teste de função da tireoide (TSH); testes de função renal (uréia e creatinina); exame para afastar diabetes (glicemia de jejum); e testes da função do fígado (TGO, TGP, bilirrubinas).

4) Esclarecimentos: Os desconfortos que você terá na realização desse exame serão, o de comparecer em jejum ao hospital em três dias diferentes, exclusivamente para o cumprimento desse protocolo o de ingerir substâncias que poderão não ter sabor agradável para você (adocicado), e o tempo que você gastará para a execução do exame. No dia em que você ingerir a lactulose para o exame, poderão ocorrer sintomas como amolecimento das fezes e distensão abdominal de pequena intensidade que regredem em poucas horas sem necessidade de qualquer tratamento.

Não se conhecem até o momento, riscos para a saúde, relacionados à execução desse exame.

Após a conclusão da pesquisa, é possível que novos conhecimentos possam surgir para ser utilizados na orientação do tratamento de pacientes com Doença de Chagas, sobretudo do ponto de vista alimentar e dietético, no momento, ou no futuro. É possível também que esse exame seja incluído na rotina de avaliação de alguns pacientes com Doença de Chagas.

Existem métodos alternativos para identificação do problema que se pretende estudar. Os mais confiáveis utilizam medicina nuclear. O exame que propomos poderá ser uma alternativa mais barata e também confiável.

Durante a execução do exame, você será acompanhado por um dos pesquisadores, que será o responsável pela sua assistência, e pelo esclarecimento de quaisquer dúvidas.

Você poderá se recusar a participar da pesquisa. Poderá também desistir de sua participação em qualquer etapa do estudo.

Será garantido sigilo absoluto em relação aos resultados encontrados.

O ambulatório/pesquisador garantirá a cobertura das despesas decorrentes de sua participação (transporte e alimentação nos dias do exame).

Será garantido o direito de solicitação de indenização, caso você tenha qualquer prejuízo para sua saúde, decorrente da aplicação deste protocolo.

As informações obtidas através da sua participação na pesquisa serão utilizadas somente para esse estudo; não serão armazenadas para pesquisas futuras sem que você ou o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás aceitem.

5) Consentimento: Recebi claras explicações sobre o estudo, todas registradas neste formulário de consentimento. Os investigadores do estudo responderam a todas as minhas perguntas até a minha completa satisfação. Portanto, estou de acordo em participar do estudo. Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será assinado por mim e arquivado na instituição responsável pela pesquisa.

Eu, \_\_\_\_\_,  
RG: \_\_\_\_\_, CPF: \_\_\_\_\_, abaixo assinado, concordo em participar do estudo “Avaliação do tempo de trânsito orocecal em chagásicos com e sem megacólon”. Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo responsável pela pesquisa, sobre os procedimento nela envolvidos, assim como sobre os possíveis riscos. Garantiram-me a opção de retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade.

---

Nome do participante

---

Assinatura do participante

Goiânia, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---

Nome do entrevistador/pesquisador

---

Assinatura do entrevistador/pesquisador

Goiânia, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Presenciamos a solicitação de consentimento e esclarecimento sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar. Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores em caso de paciente analfabeto):

Nome: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Fonte: Projeto do estudo

## ANEXO B – Questionário para consulta médica dos pacientes

### Ficha de identificação:

Nome: \_\_\_\_\_ Nº do prontuário: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Cor: \_\_\_\_\_

Profissão: \_\_\_\_\_ Estado civil: \_\_\_\_\_

Nome da mãe: \_\_\_\_\_

Endereço atual: Rua: \_\_\_\_\_ Bairro: \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_ Tel: \_\_\_\_\_

Cidades onde já residiu e por quanto tempo:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

Maneira de estabelecer contato: \_\_\_\_\_

Endereço de dois parentes ou amigos:

1) Nome \_\_\_\_\_ Relação: \_\_\_\_\_

Endereço: Rua \_\_\_\_\_ Bairro: \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_ CEP \_\_\_\_\_ Tel: \_\_\_\_\_

2) Nome \_\_\_\_\_ Relação: \_\_\_\_\_

Endereço: Rua \_\_\_\_\_ Bairro: \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_ CEP \_\_\_\_\_ Tel: \_\_\_\_\_

### Ficha de coleta de dados de anamnese:

Nome: \_\_\_\_\_ Nº da observação: \_\_\_\_\_

1 – Dificuldades para deglutir (disfagia): ( ) sim ( ) não

2 – Diarreia: ( ) sim ( ) não

3 – Constipação intestinal: ( ) sim ( ) não

4 – Diabetes: ( ) sim ( ) não

5 – Doença do coração: ( ) sim ( ) não

6 - Intolerância ao leite ou qualquer derivado: ( ) sim ( ) não

7- Cirurgias anteriores sobre o tubo digestivo; especifique:

\_\_\_\_\_

A) Caracterização da disfagia:

\_\_\_\_\_

Início: \_\_\_\_\_

Agravo: ( ) sim ( ) não; há quanto tempo? \_\_\_\_\_

Tipo de alimento ( ) sólidos; ( ) pastosos; ( ) líquidos; ( ) frios; ( ) quentes;

Outros tipos: \_\_\_\_\_

Depende de líquidos para deglutir: ( ) sim ( ) não

Quanto deglute: ( ) todo alimento; ( ) a maior parte; ( ) metade; ( ) menos da metade

B) Caracterização da constipação:

Início: \_\_\_\_\_

Número máximo de dias de constipação: \_\_\_\_\_

Uso de laxantes: ( ) sim ( ) não

Frequência do uso de laxantes: \_\_\_\_\_

Há quantos dias usou laxativos pela ultima vez: \_\_\_\_\_

Uso de lavagem intestinal: ( ) sim ( ) não

Frequência do uso de lavagem intestinal: \_\_\_\_\_

Há quantos dias fez uso de lavagem intestinal pela ultima vez: \_\_\_\_\_

Fonte: Prontuário especial do NEDoC/HC/UFG (com modificações)

## APÊNDICE C - Questionário para entrevista de sujeitos saudáveis

### Ficha de identificação:

Nome: \_\_\_\_\_ Data de nascimento: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Cor: \_\_\_\_\_

Profissão: \_\_\_\_\_ Estado civil: \_\_\_\_\_

Nome da mãe: \_\_\_\_\_

Endereço atual: Rua: \_\_\_\_\_ Bairro: \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_ Tel: \_\_\_\_\_

Cidades onde já residiu e por quanto tempo:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

Maneira de estabelecer contato: \_\_\_\_\_

Endereço de dois parentes ou amigos:

1) Nome \_\_\_\_\_ Relação: \_\_\_\_\_

Endereço: Rua \_\_\_\_\_ Bairro: \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_ CEP \_\_\_\_\_ Tel: \_\_\_\_\_

2) Nome \_\_\_\_\_ Relação: \_\_\_\_\_

Endereço: Rua \_\_\_\_\_ Bairro: \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_ CEP \_\_\_\_\_ Tel: \_\_\_\_\_

### Ficha de coleta de dados de anamnese

Nome: \_\_\_\_\_ Nº da observação: \_\_\_\_\_

1 – Dificuldades para deglutir: ( ) sim ( ) não

2 – Diarreia: ( ) sim ( ) não

3 – Constipação intestinal: ( ) sim ( ) não

4- Uso de laxantes: ( ) sim ( ) não

4 – Diabetes: ( ) sim ( ) não

5 – Intolerância ao leite ou derivados: ( ) sim ( ) não

6 – Cirurgias anteriores sobre o tubo digestivo; especifique: \_\_\_\_\_

Fonte: Projeto do estudo

**ANEXO C – Questionário para avaliação de intolerância à lactose durante o teste respiratório**

Durante o período de exame o Sr (a) percebeu:

|                      |         |         |            |
|----------------------|---------|---------|------------|
| – diarreia:          | não ( ) | sim ( ) | 1 a 10 ( ) |
| – cólica abdominal   | não ( ) | sim ( ) | 1 a 10 ( ) |
| – vômitos            | não ( ) | sim ( ) | 1 a 10 ( ) |
| – ruídos intestinais | não ( ) | sim ( ) | 1 a 10 ( ) |
| – gases, flatulência | não ( ) | sim ( ) | 1 a 10 ( ) |

Fonte: Referência bibliográfica

## APÊNDICE D – Dados demográficos e epidemiológicos dos pacientes dos Grupos

### A e B

| PACIENTE | NOME     | IDADE (anos) | SEXO | RAÇA   | NATURALIDADE | PROCEDENCIA | PESO | ALTURA (metro) | IMC  | EPIDEMIOLOGIA* |
|----------|----------|--------------|------|--------|--------------|-------------|------|----------------|------|----------------|
| 1A       | V.C.     | 71           | M    | Parda  | GO           | GO          | 60   | 1,67           | 21,5 | Sim            |
| 2A       | O.C.     | 68           | M    | Parda  | TO           | TO          | 65   | 1,70           | 22,5 | Sim            |
| 3A       | S.A.N.   | 68           | M    | Branca | GO           | GO          | 44   | 1,55           | 18,3 | Sim            |
| 4A       | D.F.P.   | 57           | F    | Parda  | GO           | GO          | 46   | 1,57           | 18,7 | Sim            |
| 5A       | C.J.S.   | 67           | M    | Parda  | BA           | GO          | 58   | 1,65           | 21,3 | Sim            |
| 6A       | N.A.P.O. | 54           | F    | Branca | GO           | GO          | 64   | 1,64           | 23,9 | Sim            |
| 7A       | N.B.N.   | 44           | F    | Branca | GO           | GO          | 57   | 1,68           | 20,2 | Sim            |
| 8A       | J.G.L.L. | 59           | M    | Branca | GO           | GO          | 50   | 1,58           | 20,1 | Sim            |
| 9A       | A.G.S.   | 67           | M    | Branca | GO           | GO          | 70   | 1,62           | 26,7 | Sim            |
| 10A      | J.I.S.   | 66           | F    | Branca | BA           | GO          | 35   | 1,52           | 15,1 | Sim            |
| 11A      | Z.J.B.D. | 51           | F    | Parda  | GO           | GO          | 53   | 1,51           | 23,2 | Sim            |
| 12A      | T.F.M.   | 62           | F    | Parda  | GO           | GO          | 70   | 1,54           | 29,5 | Sim            |
| 13A      | M.G.S.L  | 41           | F    | Parda  | GO           | GO          | 57   | 1,62           | 21,7 | Sim            |
| 14A      | S.P.S.   | 47           | F    | Parda  | TO           | GO          | 69   | 1,59           | 27,4 | Sim            |
| 15A      | J.M.A.   | 66           | M    | Branca | GO           | GO          | 75   | 1,75           | 24,5 | Sim            |
| 16A      | M.G.R.   | 60           | F    | Branca | GO           | GO          | 66   | 1,68           | 23,4 | Sim            |
| 17A      | J.P.S.   | 42           | F    | Parda  | GO           | GO          | 69   | 1,63           | 26,1 | Sim            |
| 1B       | O.J.G.   | 60           | M    | Parda  | MG           | GO          | 46,5 | 1,56           | 19,1 | Sim            |
| 2B       | M.R.G.   | 70           | F    | Parda  | GO           | GO          | 66   | 1,51           | 28,9 | Sim            |
| 3B       | E.C.L.   | 53           | M    | Branca | GO           | GO          | 64,5 | 1,73           | 21,6 | Sim            |
| 4B       | J.V.S.   | 59           | M    | Branca | MG           | GO          | 60   | 1,65           | 22,1 | Sim            |
| 5B       | D.A.R.   | 70           | M    | Branca | MG           | GO          | 50   | 1,64           | 18,6 | Sim            |
| 6B       | M.P.S.   | 55           | F    | Parda  | BA           | GO          | 55   | 1,55           | 22,9 | Sim            |
| 7B       | S.F.F.   | 67           | M    | Parda  | MG           | GO          | 67,5 | 1,58           | 27,1 | Sim            |
| 8B       | G.P.M.   | 71           | F    | Branca | GO           | GO          | 67   | 1,64           | 25   | Sim            |

EPIDEMIOLOGIA\* epidemiologia positiva para doença de Chagas; F feminino; M masculino; IMC índice de massa corpórea; BA Estado da Bahia; GO Estado de Goiás; MG Estado de Minas Gerais; TO Estado do Tocantins  
 Fonte: Arquivo do autor

**APÊNDICE E – Dados demográficos e epidemiológicos dos pacientes dos Grupos  
C e D**

| PACIENTE | NOME     | IDADE (anos) | SEXO | RAÇA   | NATURALIDADE | PROCEDÊNCIA | PESO | ALTURA (metro) | IMC  | EPIDEMIOLOGIA* |
|----------|----------|--------------|------|--------|--------------|-------------|------|----------------|------|----------------|
| 1C       | M.R.S.   | 72           | F    | Parda  | MT           | GO          | 66   | 140            | 33,7 | Sim            |
| 2C       | M.L.S.   | 68           | F    | Branca | GO           | GO          | 79   | 1,55           | 32,9 | Sim            |
| 3C       | M.L.C.   | 63           | F    | Branca | GO           | GO          | 61   | 1,56           | 25,1 | Sim            |
| 4C       | V.S.M.   | 61           | F    | Parda  | BA           | GO          | 60   | 160            | 23,4 | Sim            |
| 5C       | M. L.S   | 67           | F    | Parda  | BA           | GO          | 44   | 1,54           | 18,5 | Sim            |
| 6C       | M.B.S.   | 38           | F    | Branca | BA           | GO          | 52   | 1,63           | 19,6 | Sim            |
| 7C       | W.C.J.C. | 59           | F    | Parda  | GO           | GO          | 52   | 1,64           | 19,4 | Sim            |
| 8C       | M.P.S.   | 77           | M    | Parda  | GO           | GO          | 50   | 1,63           | 18,8 | Sim            |
| 9C       | I.M.A.   | 61           | F    | Parda  | BA           | BA          | 49   | 1,54           | 20,6 | Sim            |
| 10C      | D.P.S.   | 73           | F    | Parda  | MG           | GO          | 44   | 1,47           | 20,3 | Sim            |
| 1D       | L.S.S.S. | 54           | F    | Parda  | MG           | GO          | 66   | 1,59           | 26,1 | Sim            |
| 2D       | E.V.S    | 53           | F    | Parda  | MA           | GO          | 66   | 1,62           | 25,1 | Sim            |
| 3D       | E.C.S.F. | 38           | F    | Parda  | BA           | GO          | 75   | 1,65           | 28,6 | Sim            |
| 4D       | B.M.F.S. | 54           | F    | Parda  | GO           | GO          | 55   | 1,54           | 23,2 | Sim            |
| 5D       | N.A.M.   | 65           | F    | Parda  | MG           | GO          | 65   | 1,56           | 26,7 | Sim            |
| 6D       | R.R.M.   | 64           | F    | Branca | GO           | GO          | 72   | 1,61           | 27,7 | Sim            |
| 7D       | V.M.L.   | 49           | F    | Parda  | GO           | GO          | 55   | 1,59           | 21,8 | Sim            |
| 8D       | F.L.B.S  | 31           | F    | Parda  | MA           | GO          | 66   | 1,54           | 27,8 | Sim            |
| 9D       | E.O.S    | 52           | F    | Branca | BA           | BA          | 38   | 1,52           | 16,5 | Sim            |
| 10D      | M.S.S.   | 57           | F    | Parda  | BA           | GO          | 52   | 1,60           | 20,3 | Sim            |

EPIDEMIOLOGIA\* epidemiologia positiva para doença de Chagas; F feminino; M masculino;  
IMC índice de massa corpórea; BA Estado da Bahia; GO Estado de Goiás; MG Estado de Minas Gerais; TO Estado do Tocantins  
Fonte: Arquivo do autor

## APÊNDICE F – Dados clínicos dos pacientes dos Grupos A e B

| Paciente | Queixa inicial                    | Ritmo Intestinal | Uso de laxativos | Lavagem intestinal | Disfagia    | Cardiopatia | Comorbidades       |
|----------|-----------------------------------|------------------|------------------|--------------------|-------------|-------------|--------------------|
| 1A       | Embuchamento                      | 1d               | Não              | Não                | Não         | Sim         | ME op              |
| 2A       | dor abdominal                     | 3d               | Não              | Não                | Não         | Sim         | HAS                |
| 3A       | diarreia embuchamento             | 1d               | Não              | Não                | Sim (sol)   | Sim         | ME                 |
| 4A       | Embuchamento                      | 1d               | Não              | Não                | Não         | Não         | ME op              |
| 5A       | Hematoquezia                      | 1d               | Não              | Não                | Sim (sol)   | Sim         | ME; D. Div.        |
| 6A       | Tenesmo                           | 1d               | Não              | Não                | Não         | Sim         | Dist Cond          |
| 7A       | Embuchamento                      | 1d               | Não              | Não                | Não         | Sim         | ME op              |
| 8A       | Embuchamento                      | 1d               | Não              | Não                | Não         | Sim         | ME op              |
| 9A       | tumor anal                        | 1d               | Não              | Não                | Sim (sol)   | Sim         | ME; D. Div.        |
| 10A      | Hemorroidas                       | 1d               | Sim              | Não                | Não         | Não         | ME op              |
| 11A      | Embuchamento                      | 3d               | Sim              | Não                | Sim (sol)   | Sim         | -                  |
| 12A      | chagas no coração                 | 2d               | Não              | Não                | Não         | Sim         | Dist Cond; MP      |
| 13A      | Hemorroidas                       | 4d               | Não              | Não                | Não         | Não         | ME incipiente      |
| 14A      | embuchamento chagas               | 2d               | Não              | Não                | Não         | Sim         | Dist Cond          |
| 15A      | Chagas                            | 3d               | Não              | Não                | Não         | Sim         | HAS; Dist Cond     |
| 16A      | Depressão                         | 1d               | Não              | Não                | Não         | Sim         | HAS; Depressao     |
| 17A      | Chagas                            | 3d               | Não              | Não                | Sim (sol)   | Sim         | Cardiopatia        |
| 1B       | chagas intestino                  | 3d               | Não              | Não                | Não         | Sim         | Úlcera Duodenal    |
| 2B       | embuchamento; esforço evacuatório | 1d               | Sim              | Não                | Não         | Sim         | ME                 |
| 3B       | Embuchamento                      | 3d               | Não              | Não                | <u>Sim*</u> | Não         | ME op              |
| 4B       | dor na virilha                    | 1d               | Não              | Não                | Não         | Não         | Hérnia Inguinal    |
| 5B       | Embuchamento                      | 1d               | Não              | Não                | Sim         | Nim         | Div. Zenker; ME op |
| 6B       | Embuchamento                      | 1d               | Não              | Não                | Sim         | Não         | ME gr IV           |
| 7B       | Chagas                            | 2d               | Não              | Não                | Não         | Sim         | D. Div.            |
| 8B       | Chagas                            | 2d               | Não              | Não                | Não         | Sim         | ME; Dist Cond      |

d dia; Dist Cond distúrbio de condução cardíaca; D. Div. – doença diverticular colônica; Div divertículo; HAS hipertensão arterial sistêmica ME megaesôfago; ME op paciente operado de megaesôfago; MP paciente portador de marca passo cardíaco

Fonte: Arquivo do autor

## APÊNDICE G – Dados clínicos dos pacientes dos Grupos C e D

| Paciente | Queixa inicial                     | Ritmo intestinal (dias/anos) | Uso de Laxativos | Lavagem Intestinal | Disfagia | Cardiopatia | Comorbidades                   |
|----------|------------------------------------|------------------------------|------------------|--------------------|----------|-------------|--------------------------------|
| 1C       | intestino preso                    | 15d 5a                       | Sim              | Não                | Não      | Sim         | Dist Cond; ICC                 |
| 2C       | intestino preso                    | 30d 20a                      | Sim              | Não                | Não      | Sim         | Hernia Hiatal                  |
| 3C       | intestino preso;                   | 15d                          | Sim              | Sim                | Não      | Não         | D Div                          |
| 4C       | intestino preso e sangramento      | 15d 14a                      | Sim              | Não                | Não      | Não         | -                              |
| 5C       | intestino preso                    | 15d 15a                      | Sim              | Não                | Não      | Não         | ME                             |
| 6C       | intestino preso                    | 9d 8a                        | Sim              | Sim                | Sim      | Não         | ME                             |
| 7C       | gases; prisão de ventre            | 8d 15a                       | Sim              | Não                | Não      | Sim         | HAS; Hipert. Pulmonar          |
| 8C       | intestino preso                    | 30d 9a                       | Sim              | Sim                | Não      | Sim         | Dist Cond; ME                  |
| 9C       | Intestino preso                    | 12d 15a                      | Sim              | Sim                | Não      | Não         | ME                             |
| 10C      | dor abd; ressecamento              | 18d 18a                      | Sim              | Sim                | Sim      | Não         | ME                             |
| 1D       | disquezia; hematoquezia            | 10d 40a                      | Sim              | Não                | Sim      | Não         | Hemorroidas; H Hiatal; D. Div. |
| 2D       | intestino preso                    | 30d 30a                      | Sim              | sim                | Não      | Não         | ME op                          |
| 3D       | intestino preso                    | 30d 10a                      | Sim              | sim                | Não      | Sim         | Dist Cond                      |
| 4D       | intestino preso                    | 15d 15a                      | Sim              | Não                | sim      | Sim         | ME                             |
| 5D       | dor anal;                          | 10d 50a                      | Sim              | Sim                | Não      | Sim         | ME; H Hiatal; D Div            |
| 6D       | intestino preso; esforço   evacuar | 30d 2a                       | Sim              | Sim                | Não      | Sim         | Alt Repolarização              |
| 7D       | intestino preso; dor no estomago   | 8d 8a                        | Sim              | Não                | Não      | Sim         | ME                             |
| 8D       | chagas                             | 8d 20a                       | Sim              | Não                | Sim      | Sim         | Dist Cond                      |
| 9D       | intestino preso intol ao leite     | 15d 8a                       | Não              | Não                | Sim      | Sim         | ME                             |
| 10D      | Intestino preso                    | 10d 3a                       | Sim              | Sim                | Sim      | Sim         | ME; Osteoporose                |

a anos; d dias; Alt repolarização alteração de repolarização ventricular; ICC insuficiência cardíaca congestiva; Cardiop portador de cardiopatia; D Div doença diverticular; dist cond distúrbio de condução cardíaca; dor abd dor abdominal; esf evacuatório esforço evacuatório; H Hiatal hérnia hiatal; intol leite intolerância ao leite; Lav Int uso de lavagem intestinal; laxativo uso de laxativos; ME megaesôfago; ; Me op operado de megaesôfago.

Fonte: Arquivo do autor

## APÊNDICE H – Resultados de exames complementares dos Grupos A e B

| Paciente | Enema opaco | REED                           | Eletrocardiograma                              | Radiografia de tórax |
|----------|-------------|--------------------------------|------------------------------------------------|----------------------|
| 1A       | Normal      | ME gr 2, Op                    | Ritmo marca passo                              | Normal               |
| 2A       | Normal      | ME gr 2                        | Isquemia subapical; sobrecarga atrial esquerda | Normal               |
| 3A       | Normal      | ME gr 3, Op                    | BCRD                                           | Normal               |
| 4A       | Normal      | ME gr 3, Op                    | ARV                                            | Normal               |
| 5A       | D Div       | ME gr 1                        | Bradicardia sinusal                            | Normal               |
| 6A       | Normal      | ME gr 2                        | BCRD                                           | Normal               |
| 7A       | Normal      | ME gr 3, Op                    | Bradicardia sinusal                            | Normal               |
| 8A       | Normal      | ME gr 4, Op                    | BCRD                                           | Normal               |
| 9A       | D Div       | ME gr 3                        | Fibrilação atrial                              | Cardiomegalia        |
| 10A      | Normal      | ME gr 2 Op                     | ARV                                            | Normal               |
| 11A      | Normal      | Normal                         | BIRD                                           | Normal               |
| 12A      | Normal      | Normal                         | BCRD; HBASE                                    | Normal               |
| 13A      | Normal      | ME gr 1                        | ARV                                            | Normal               |
| 14A      | Normal      | Normal                         | BCRD; ARV; ESV                                 | Normal               |
| 15A      | Normal      | Normal                         | BCRD; HBAE                                     | Normal               |
| 16A      | Normal      | Normal                         | Normal                                         | Normal               |
| 17A      | Normal      | Normal                         | ARV; BIRD                                      | Normal               |
| 1B       | MC          | ME gr 2;<br>deformidade bulbar | ESV                                            | Normal               |
| 2B       | MC MR       | ME gr 1                        | ARV                                            | Normal               |
| 3B       | MC          | ME gr 3, Op                    | Normal                                         | Normal               |
| 4B       | MC          | Normal                         | Normal                                         | Normal               |
| 5B       | MC          | ME gr 3, Op;<br>div Zenker     | Ritmo de marca passo                           | Normal               |
| 6B       | MC          | ME gr 4                        | Normal                                         | Normal               |
| 7B       | MC; D Div   | Normal                         | BRD; HBASE                                     | Normal               |
| 8B       | MC          | ME gr 3                        | BAV 1o grau; ARV                               | Normal               |

ARV alteração de repolarização ventricular; BIRD bloqueio incompleto do ramo direito; BRD bloqueio de ramo direito; D Div doença diverticular; gr grupo; ESV extra sístole ventricular; HBASE hemibloqueio antero-superior esquerdo; MC megacólon; ME megaesôfago; ME op paciente operado de megaesôfago; MR megarreto; REED Radiografia de esôfago estômago e duodeno

Fonte: Prontuário do paciente Arquivo Médico HC/UFG

## APÊNDICE I – Resultados de exames complementares dos Grupos C e D

| Paciente | Enema opaco    | REED    | Eletrocardiograma      | Radiografia de tórax |
|----------|----------------|---------|------------------------|----------------------|
| 1C       | MC             | Normal  | HBASE                  | Aumento de VE        |
| 2C       | MC             | ME gr 2 | BRD                    | Normal               |
| 3C       | MC; D Div      | Normal  | Normal                 | Normal               |
| 4C       | MC MR          | Normal  | Normal                 | Normal               |
| 5C       | MC             | ME gr2  | Normal                 | Normal               |
| 6C       | MC MR          | ME gr 1 | Normal                 | Normal               |
| 7C       | MC MR          | Normal  | Fibrilação Atrial      | DPOC                 |
| 8C       | MC MR          | ME gr 2 | ESV                    | Normal               |
| 9C       | MC             | ME gr 1 | Normal                 | Normal               |
| 10C      | MC             | ME gr 1 | Normal                 | Normal               |
| 1D       | D Div          | Normal  | Normal                 | Normal               |
| 2D       | Normal         | ME op   | Normal                 | Normal               |
| 3D       | Colo catártico | Normal  | BRD                    | Normal               |
| 4D       | Normal         | ME gr 2 | Voltagem QRS diminuída | Normal               |
| 5D       | Normal         | ME gr 2 | HBASE                  | Normal               |
| 6D       | Normal         | Normal  | ARV                    | Normal               |
| 7D       | D Div          | ME gr 1 | ARV                    | Normal               |
| 8D       | Normal         | Normal  | BRD; ARV               | Normal               |
| 9D       | Normal         | ME gr 2 | ESV                    | Normal               |
| 10D      | Normal         | ME gr 2 | Fibrilação Atrial, ARV | Aumento de VE        |

ARV alteração repolarização ventricular; BIRD bloqueio incompleto do ramo direito; BRD bloqueio de ramo direito; D Div doença diverticular; DPOC doença pulmonar obstrutiva crônica; ESV extra sistole ventricular; gr grupo; HBASE hemibloqueio antero-superior esquerdo; MC megacólon; ME megaesôfago; ME op paciente operado de megaesôfago; MR megarreto; REED Radiografia de esôfago estômago e duodeno; ; VE ventrículo esquerdo

Fonte: Prontuário do paciente Arquivo Médico HC/UFG

## APÊNDICE J – Resultados de exames bioquímicos nos Grupos A e B

| Paci-<br>ente | TSH<br>mUI/L | Glicose<br>mg/dL | Uréia<br>mg/dL | Creat..<br>mg/dL | ALT<br>UI/L | AST<br>UI/L | Bil. Tot.<br>mg/dL | Bil. Dir.<br>mg/dL | Bil. Ind.<br>mg/dL |
|---------------|--------------|------------------|----------------|------------------|-------------|-------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 1A            | 2,56         | 94               | 20             | 0,86             | 21          | 35          | 0,84               | 0,4                | 0,44               |
| 2A            | 0,35         | 95               | 35             | 1,29             | 15          | 8           | 0,59               | 0,2                | 0,39               |
| 3A            | 3,2          | 92               | 69,6           | 1,28             | 36,7        | 26,8        | 1,4                | 0,39               | 1,01               |
| 4A            | 3,6          | 66               | 58             | 1,2              | 25          | 12          | 0,6                | 0,1                | 0,5                |
| 5A            | 3,4          | 72               | 30             | 0,78             | 27          | 15          | 0,93               | 0,54               | 0,39               |
| 6A            | 1,35         | 87               | 36,6           | 0,7              | 31          | 18          | 0,41               | 0,26               | 15                 |
| 7A            | 3,0          | 79               | 27             | 0,8              | 34          | 45          | 0,89               | 0,53               | 0,36               |
| 8A            | 1,06         | 93               | 30             | 1,0              | 21          | 11          | 0,53               | 0,26               | 0,27               |
| 9A            | 1,0          | 100              | 25             | 1,2              | 28          | 23          | 0,8                | 0,43               | 0,37               |
| 10A           | 1,5          | 99               | 29             | 0,5              | 38          | 17          | 0,6                | 0,3                | 0,3                |
| 11A           | 3,38         | 68               | 27             | 1,06             | 34          | 31          | 8,0                | 0,3                | 0,5                |
| 12A           | 1,4          | 96               | 21             | 0,75             | 25          | 17          | 0,71               | 0,41               | 0,30               |
| 13A           | 1,4          | 88               | 37             | 0,3              | 21          | 15          | 0,5                | 0,1                | 0,4                |
| 14A           | 3,1          | 98               | 14             | 0,7              | 32          | 39          | 0,48               | 0,25               | 0,23               |
| 15A           | 0,82         | 88               | 28             | 1,3              | 16          | 18          | 0,9                | 0,35               | 0,55               |
| 16A           | 3,9          | 94               | 38             | 0,8              | 14          | 12          | 0,4                | 0,3                | 0,1                |
| 17A           | 0,51         | 76               | 11             | 0,94             | 18          | 13          | 0,4                | 0,22               | 0,18               |
| 1B            | 3,67         | 70               | 26             | 0,73             | 18          | 20          | 0,7                | 0,08               | 0,62               |
| 2B            | 1,7          | 86,7             | 38             | 1,0              | 27          | 13          | 0,8                | 0,3                | 0,5                |
| 3B            | 1,25         | 93               | 32             | 0,8              | 7           | 8,7         | 0,69               | 0,22               | 0,47               |
| 4B            | 3,8          | 70               | 27             | 0,8              | 32          | 28          | 0,88               | 0,29               | 0,59               |
| 5B            | 2,26         | 92               | 32             | 1,1              | 12          | 18          | 0,6                | 0,3                | 0,3                |
| 6B            | 1,9          | 92               | 35             | 1,0              | 22          | 15          | 0,59               | 0,22               | 0,37               |
| 7B            | 3,38         | 89               | 49             | 0,97             | 19          | 20          | 0,87               | 0,1                | 0,77               |
| 8B            | 3,26         | 85               | 31             | 0,76             | 21          | 18          | 0,25               | 0,14               | 0,11               |

ALT Alanina amino transferase; AST aspartato amino transferase; Bil Tot. bilirrubina total; Bil. Dir. bilirrubina direta; Bil. Ind. bilirrubina indireta; Creat. creatinina; TSH hormônio estimulante da tireoide  
 Fonte: Prontuário do paciente Arquivo Médico HC/UFG

**APÊNDICE K – Resultados de exames bioquímicos nos Grupos C e D.**

| Pac-<br>ente | TSH<br>mUI/L | Glicose<br>mg/dL | Uréia<br>mg/dL | Creat.<br>mg/dL | ALT<br>UI/L | AST<br>UI/L | Bil. Tot.<br>mg/dL | Bil. Dir.<br>mg/dL | Bil. Ind.<br>mg/dL |
|--------------|--------------|------------------|----------------|-----------------|-------------|-------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| <b>1C</b>    | 3,4          | 81               | 31             | 0,71            | 15          | 12          | 0,45               | 0,2                | 0,25               |
| <b>2C</b>    | 3,37         | 95               | 44             | 0,81            | 18          | 22,9        | 0,74               | 0,23               | 0,51               |
| <b>3C</b>    | 3,3          | 100              | 30             | 1,01            | 32,6        | 37,9        | 1,05               | 0,40               | 0,65               |
| <b>4C</b>    | 1,46         | 99               | 24             | 1,0             | 21          | 12          | 0,4                | 0,34               | 0,06               |
| <b>5C</b>    | 1,2          | 98               | 27             | 0,91            | 25          | 15          | 0,5                | 0,2                | 0,3                |
| <b>6C</b>    | 1,95         | 89               | 26             | 0,76            | 24          | 14          | 1,02               | 0,34               | 0,68               |
| <b>7C</b>    | 3,4          | 100              | 14             | 1,0             | 21          | 15          | 0,5                | 0,1                | 0,4                |
| <b>8C</b>    | 1,8          | 82               | 39             | 0,56            | 19          | 12          | 0,41               | 0,10               | 0,31               |
| <b>9C</b>    | 3,1          | 90               | 23,9           | 0,84            | 18          | 13          | 0,8                | 0,4                | 0,4                |
| <b>10C</b>   | 0,85         | 81               | 24             | 0,64            | 14          | 10          | 0,48               | 0,25               | 0,23               |
| <b>1D</b>    | 4,3          | 74               | 30             | 1,0             | 18          | 13          | 0,4                | 0,1                | 0,3                |
| <b>2D</b>    | 1,88         | 94               | 50             | 1,39            | 30          | 25          | 0,1                | 0,5                | 0,5                |
| <b>3D</b>    | 1,63         | 85               | 16             | 0,89            | 37          | 35          | 0,7                | 0,2                | 0,7                |
| <b>4D</b>    | 1,2          | 85               | 15             | 0,71            | 49          | 31          | 0,49               | 0,27               | 0,22               |
| <b>5D</b>    | 1,43         | 96               | 25             | 0,86            | 20          | 12          | 0,84               | 0,57               | 0,27               |
| <b>6D</b>    | 1,52         | 87               | 28             | 0,9             | 18,9        | 13,5        | 1,10               | 0,15               | 0,95               |
| <b>7D</b>    | 1,6          | 86               | 26             | 0,9             | 18          | 14          | 0,5                | 0,2                | 0,3                |
| <b>8D</b>    | 1,22         | 91               | 23             | 0,7             | 33          | 55          | 0,54               | 0,3                | 0,24               |
| <b>9D</b>    | 1,46         | 95               | 20             | 1,0             | 47          | 33          | 0,8                | 0,3                | 0,5                |
| <b>10D</b>   | 4,0          | 72               | 34             | 1,1             | 14          | 24          | 0,7                | 0,3                | 0,4                |

ALT Alanina amino transferase; AST aspartato amino transferase; Bil. Tot. bilirrubina total; Bil. Dir. bilirrubina direta; Bil. Ind. bilirrubina indireta; Creat. creatinina; TSH hormônio estimulante da tireoide  
 Fonte: Prontuário do paciente Arquivo Médico HC/UFG

## APÊNDICE L – Resultados do teste respiratório com a lactulose nos grupos A e B

| Pacientes<br>Grupos | Tempo (minutos) |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |
|---------------------|-----------------|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|                     | 0               | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80  | 90  | 100 | 110 | 120 | 140 | 160 | 180 |
| 1A                  | 3               | 3  | 5  | 6  | 7  | 7  | 12  | 20  | 31  | 41  | 40  | 33  | 34  | 36  |
| 2A                  | 0               | 0  | 4  | 4  | 7  | 9  | 13  | 18  | 15  | 14  | 23  | 18  | 18  | 20  |
| 3A                  | 3               | 5  | 4  | 3  | 2  | 2  | 4   | 3   | 3   | 4   | 0   | 6   | 4   | 3   |
| 4A                  | 5               | 4  | 4  | 5  | 4  | 3  | 6   | 14  | 23  | 27  | 30  | 32  | 34  | 32  |
| 5A                  | 8               | 14 | 19 | 14 | 8  | 11 | 12  | 12  | 10  | 15  | 28  | 28  | 25  | 20  |
| 6A                  | 0               | 2  | 4  | 0  | 3  | 5  | 5   | 12  | 9   | 10  | 17  | 14  | 16  | 20  |
| 7A                  | 3               | 3  | 4  | 6  | 3  | 4  | 2   | 4   | 6   | 19  | 27  | 35  | 38  | 25  |
| 8A                  | 0               | 0  | 0  | 4  | 6  | 32 | 55  | 74  | 84  | 56  | 39  | 70  | 90  | 74  |
| 9A                  | 0               | 2  | 4  | 14 | 30 | 45 | 52  | 60  | 48  | 53  | 70  | 36  | 40  | 45  |
| 10A                 | 0               | 3  | 3  | 0  | 3  | 2  | 0   | 4   | 4   | 83  | 124 | 126 | 150 | 176 |
| 11A                 | 2               | 6  | 7  | 8  | 5  | 6  | 4   | 6   | 5   | 9   | 6   | 4   | 7   | 7   |
| 12A                 | 27              | 30 | 39 | 29 | 33 | 35 | 27  | 21  | 38  | 44  | 47  | 47  | 49  | 59  |
| 13A                 | 0               | 3  | 2  | 3  | 5  | 14 | 31  | 29  | 40  | 45  | 44  | 29  | 20  | 28  |
| 14A                 | 0               | 2  | 2  | 4  | 5  | 8  | 9   | 3   | 4   | 6   | 7   | 6   | 7   | 4   |
| 15A                 | 0               | 3  | 4  | 3  | 27 | 21 | 20  | 22  | 26  | 40  | 41  | 38  | 18  | 34  |
| 16A                 | 0               | 4  | 3  | 2  | 5  | 4  | 5   | 4   | 4   | 3   | 4   | 3   | 2   | 1   |
| 17A                 | 0               | 5  | 7  | 5  | 7  | 4  | 8   | 8   | 8   | 16  | 39  | 87  | 141 | 68  |
| 1B                  | 2               | 0  | 0  | 0  | 11 | 54 | 102 | 113 | 143 | 122 | 117 | 84  | --  | -   |
| 2B                  | 2               | 0  | 2  | 2  | 12 | 8  | 31  | 29  | 60  | 47  | 28  | 35  | 45  | 59  |
| 3B                  | 10              | 10 | 9  | 7  | 8  | 17 | 16  | 17  | 28  | 39  | 32  | 29  | -   | -   |
| 4B                  | 0               | 0  | 0  | 0  | 0  | 4  | 11  | 12  | 17  | 12  | 12  | 14  | 14  | 13  |
| 5B                  | 25              | 26 | 27 | 19 | 16 | 16 | 12  | 17  | 10  | 15  | 18  | 33  | 41  | 39  |
| 6B                  | 10              | 15 | 4  | 14 | 11 | 11 | 8   | 8   | 8   | 8   | 8   | 7   | 7   | 10  |
| 7B                  | 0               | 2  | 2  | 4  | 7  | 3  | 9   | 6   | 5   | 4   | 6   | 20  | 15  | 5   |
| 8B                  | 15              | 16 | 9  | 11 | 12 | 12 | 11  | 10  | 12  | 12  | 19  | 43  | 63  | 78  |

Fonte: Arquivo do autor

# **APÊNDICE M – Resultados do teste respiratório com a lactulose nos grupos C e D**

| <b>Pacientes</b><br><b>Grupos</b> | <b>Tempo (minutos)</b> |           |           |           |           |           |           |           |            |            |            |            |            |            |
|-----------------------------------|------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|                                   | <b>0</b>               | <b>30</b> | <b>40</b> | <b>50</b> | <b>60</b> | <b>70</b> | <b>80</b> | <b>90</b> | <b>100</b> | <b>110</b> | <b>120</b> | <b>140</b> | <b>160</b> | <b>180</b> |
| <b>1C</b>                         | 0                      | 0         | 5         | 8         | 10        | 7         | 8         | 6         | 6          | 9          | 14         | 21         | 18         | -          |
| <b>2C</b>                         | 8                      | 10        | 15        | 10        | 9         | 9         | 13        | 12        | 12         | 11         | 13         | 18         | 10         | 12         |
| <b>3C</b>                         | 0                      | 5         | 13        | 23        | 41        | 61        | 66        | 85        | 71         | 74         | 61         | 57         | 48         | 58         |
| <b>4C</b>                         | 0                      | 0         | 0         | 0         | 0         | 4         | 11        | 14        | 14         | 23         | 25         | 18         | 22         | 14         |
| <b>5C</b>                         | 2                      | 5         | 31        | 19        | 114       | 125       | 145       | 146       | 129        | 120        | 94         | 104        | 141        | 109        |
| <b>6C</b>                         | 2                      | 25        | 27        | 31        | 52        | 43        | 52        | 45        | 36         | 42         | 36         | 31         | 39         | 33         |
| <b>7C</b>                         | 0                      | 0         | 0         | 0         | 34        | 37        | 37        | 31        | 43         | 46         | 40         | 41         | 25         | 21         |
| <b>8C</b>                         | 3                      | 13        | 9         | 9         | 16        | 27        | 39        | 47        | 48         | 50         | 56         | 62         | 61         | 55         |
| <b>9C</b>                         | 2                      | 4         | 3         | 6         | 3         | 3         | 3         | 4         | 4          | 4          | 6          | 6          | 6          | 6          |
| <b>10C</b>                        | 4                      | 14        | 13        | 11        | 15        | 15        | 15        | 15        | 22         | 16         | 18         | 37         | 35         | 26         |
| <b>1D</b>                         | 0                      | 33        | 62        | 47        | 52        | 64        | 70        | 59        | 55         | 65         | 42         | 41         | 55         | 36         |
| <b>2D</b>                         | 11                     | 25        | 23        | 24        | 22        | 29        | 33        | 28        | 34         | 42         | 44         | 50         | 50         | 58         |
| <b>3D</b>                         | 0                      | 0         | 0         | 3         | 2         | 4         | 4         | 8         | 8          | 10         | 17         | 26         | 31         | 25         |
| <b>4D</b>                         | 0                      | 2         | 3         | 12        | 20        | 40        | 52        | 46        | 49         | 43         | 32         | 32         | 27         | 26         |
| <b>5D</b>                         | 6                      | 5         | 6         | 8         | 8         | 6         | 15        | 21        | 25         | 41         | 47         | 54         | 84         | 102        |
| <b>6D</b>                         | 0                      | 6         | 0         | 0         | 2         | 0         | 0         | 0         | 0          | 9          | 9          | 8          | 5          | 5          |
| <b>7D</b>                         | 2                      | 15        | 8         | 9         | 9         | 6         | 7         | 7         | 5          | 8          | 4          | 5          | 4          | 14         |
| <b>8D</b>                         | 5                      | 3         | 5         | 4         | 4         | 3         | 7         | 18        | 19         | 26         | 28         | 37         | 6          | 25         |
| <b>9D</b>                         | 4                      | 18        | 21        | 18        | 15        | 12        | 13        | 18        | 24         | 29         | 36         | 39         | 66         | 60         |
| <b>10D</b>                        | 3                      | 4         | 5         | 6         | 7         | 8         | 6         | 3         | 4          | 5          | 6          | 7          | 42         | 12         |

Fonte: Arquivo do autor

**APÊNDICE N – Resultados do teste respiratório com a lactose nos grupos A e B**

| Pacientes |    | Tempo (minutos) |    |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |  |
|-----------|----|-----------------|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| Grupos    | 0  | 30              | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 | 100 | 110 | 120 | 140 | 160 | 180 |  |
| 1A        | 7  | 9               | 11 | 15 | 26 | 21 | 24 | 23 | 28  | 23  | 26  | 28  | -   | -   |  |
| 2A        | 7  | 11              | 13 | 10 | 7  | 12 | 10 | 12 | 14  | 16  | 16  | 19  | 21  | 17  |  |
| 3A        | 3  | 0               | 3  | 2  | 0  | 2  | 0  | 3  | 2   | 3   | 2   | 2   | 3   | 3   |  |
| 4A        | 3  | 6               | 3  | 2  | 2  | 3  | 0  | 3  | 2   | 4   | 3   | 5   | 3   | 4   |  |
| 5A        | 6  | 10              | 11 | 13 | 17 | 18 | 22 | 19 | 24  | 20  | 29  | 29  | 15  | 3   |  |
| 6A        | 0  | 0               | 0  | 0  | 0  | 2  | 2  | 3  | 4   | 3   | 4   | 3   | 2   | 0   |  |
| 7A        | 0  | 3               | 3  | 8  | 9  | 4  | 10 | 8  | 6   | 9   | 8   | 10  | 9   | 6   |  |
| 8A        | 0  | 0               | 5  | 0  | 10 | 6  | 0  | 0  | 3   | 15  | 10  | 25  | 33  | 21  |  |
| 9A        | 0  | 0               | 0  | 2  | 5  | 4  | 5  | 12 | 26  | 14  | 34  | 24  | 20  | 19  |  |
| 10A       | 2  | 2               | 47 | 5  | 8  | 0  | 8  | 9  | 11  | 3   | 4   | 6   | 4   | 0   |  |
| 11A       | 0  | 3               | 4  | 8  | 2  | 2  | 0  | 5  | 8   | 9   | 10  | 12  | 10  | 12  |  |
| 12A       | 10 | 22              | 9  | 14 | 14 | 11 | 12 | 12 | 14  | 16  | 10  | 8   | 12  | 17  |  |
| 13A       | 0  | 4               | 7  | 9  | 10 | 12 | 30 | 23 | 34  | 43  | 33  | 29  | 42  | 37  |  |
| 14A       | 0  | 2               | 2  | 3  | 6  | 5  | 6  | 3  | 4   | 8   | 6   | 9   | 12  | 10  |  |
| 15A       | 0  | 2               | 6  | 3  | 0  | 3  | 4  | 3  | 4   | 6   | 8   | 4   | 6   | 6   |  |
| 16A       | 0  | 4               | 6  | 09 | 10 | 6  | 4  | 2  | 3   | 2   | 3   | 4   | 3   | 2   |  |
| 17A       | 10 | 23              | 17 | 17 | 17 | 14 | 13 | 42 | 74  | 72  | 61  | 69  | 59  | 47  |  |
| 1B        | 3  | 4               | 3  | 2  | 7  | 3  | 4  | 2  | 4   | 4   | 3   | 3   | 4   | 2   |  |
| 2B        | 8  | 8               | 3  | 6  | 2  | 3  | 21 | 61 | 77  | 71  | 59  | 35  | 34  | 28  |  |
| 3B        | 7  | 6               | 7  | 4  | 4  | 3  | 3  | 5  | 4   | 3   | 3   | 4   | 3   | 3   |  |
| 4B        | 0  | 2               | 0  | 2  | 0  | 3  | 2  | 2  | 0   | 3   | 2   | 4   | 3   | 4   |  |
| 5B        | 0  | 2               | 2  | 5  | 6  | 8  | 12 | 13 | 10  | 8   | 9   | 6   | 10  | 8   |  |
| 6B        | 0  | 3               | 3  | 4  | 4  | 6  | 7  | 8  | 6   | 10  | 6   | 8   | 10  | 6   |  |
| 7B        | 0  | 2               | 4  | 6  | 4  | 3  | 2  | 4  | 5   | 8   | 33  | 21  | 7   | 6   |  |
| 8B        | 0  | 2               | 2  | 3  | 4  | 3  | 5  | 6  | 3   | 4   | 5   | 6   | 5   | 4   |  |

Fonte: Arquivo do autor

# **APÊNDICE O – Resultados do teste respiratório com a lactose nos grupos C e D**

| Pacientes<br>Grupos | Tempo (minutos) |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|---------------------|-----------------|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|                     | 0               | 30 | 40 | 50 | 60  | 70  | 80  | 90  | 100 | 110 | 120 | 140 | 160 | 180 |
| <b>1C</b>           | 0               | 2  | 6  | 9  | 11  | 8   | 10  | 10  | 11  | 9   | 12  | 11  | 16  | 21  |
| <b>2C</b>           | 0               | 5  | 5  | 2  | 4   | 0   | 3   | 2   | 2   | 2   | 0   | 3   | 4   | 4   |
| <b>3C</b>           | 18              | 29 | 18 | 30 | 45  | 44  | 69  | 62  | 81  | 109 | 96  | 81  | 84  | 101 |
| <b>4C</b>           | 2               | 2  | 3  | 15 | 14  | 19  | 17  | 20  | 15  | 14  | 16  | 16  | 14  | 15  |
| <b>5C</b>           | 2               | 8  | 46 | 76 | 111 | 111 | 108 | 112 | 93  | 90  | 106 | 86  | 96  | 81  |
| <b>6C</b>           | 0               | 0  | 0  | 27 | 41  | 54  | 29  | 34  | 24  | 31  | 24  | 37  | 11  | 18  |
| <b>7C</b>           | 0               | 0  | 0  | 0  | 0   | 0   | 4   | 8   | 6   | 24  | 22  | 20  | 13  | 15  |
| <b>8C</b>           | 0               | 8  | 8  | 24 | 41  | 46  | 49  | 56  | 59  | 68  | 64  | 73  | 77  | 76  |
| <b>9C</b>           | 0               | 7  | 7  | 9  | 10  | 10  | 8   | 8   | 7   | 9   | 8   | 9   | 14  | 9   |
| <b>10C</b>          | 0               | 0  | 6  | 6  | 12  | 7   | 8   | 2   | 0   | 15  | 10  | 8   | 6   | 6   |
| <b>1D</b>           | 2               | 4  | 4  | 4  | 3   | 3   | 4   | 0   | 2   | 3   | 5   | 4   | 7   | 11  |
| <b>2D</b>           | 43              | 33 | 31 | 26 | 26  | 21  | 29  | 32  | 29  | 31  | 48  | 47  | 69  | 71  |
| <b>3D</b>           | 5               | 4  | 6  | 5  | 10  | 17  | 16  | 16  | 17  | 20  | 29  | 41  | 34  | 38  |
| <b>4D</b>           | 4               | 0  | 2  | 2  | 2   | 2   | 3   | 0   | 2   | 2   | 4   | 2   | 2   | 2   |
| <b>5D</b>           | 2               | 7  | 3  | 4  | 3   | 4   | 3   | 4   | 0   | 3   | 4   | 2   | 3   | 3   |
| <b>6D</b>           | 0               | 0  | 2  | 2  | 2   | 2   | 0   | 0   | 4   | 0   | 2   | 0   | 7   | 7   |
| <b>7D</b>           | 4               | 3  | 2  | 4  | 0   | 4   | 2   | 2   | 2   | 3   | 2   | 2   | 2   | 2   |
| <b>8D</b>           | 0               | 2  | 4  | 3  | 6   | 7   | 17  | 8   | 11  | 11  | 15  | 12  | 14  | 36  |
| <b>9D</b>           | 4               | 28 | 43 | 40 | 43  | 45  | 41  | 38  | 31  | 31  | 30  | 25  | 24  | 27  |
| <b>10D</b>          | 0               | 4  | 5  | 2  | 3   | 4   | 3   | 10  | 12  | 16  | 10  | 9   | 6   | 5   |

Fonte: Arquivo do autor

**APÊNDICE P – Resultados do teste respiratório com a D-xilose nos grupos A e B.**

| Pacientes<br>Grupos | Tempo (minutos) |    |    |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |
|---------------------|-----------------|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|                     | 0               | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 | 100 | 110 | 120 | 140 | 160 | 180 |
| 1A                  | 4               | 13 | 27 | 38 | 43 | 41 | 61 | 39 | 47  | 36  | 28  | 24  | 19  | 16  |
| 2A                  | 0               | 7  | 6  | 7  | 9  | 8  | 10 | 9  | 11  | 12  | 8   | 8   | 11  | 10  |
| 3A                  | 8               | 10 | 10 | 9  | 11 | 13 | 12 | 17 | 13  | 18  | 19  | 10  | 10  | 9   |
| 4A                  | 6               | 0  | 4  | 8  | 11 | 13 | 18 | 17 | 19  | 18  | 17  | 17  | 13  | 15  |
| 5A                  | 10              | 9  | 4  | 5  | 3  | 8  | 5  | 2  | 3   | 0   | 3   | 0   | 3   | 2   |
| 6A                  | 6               | 6  | 12 | 13 | 19 | 19 | 16 | 18 | 17  | 11  | 19  | 25  | 15  | 27  |
| 7A                  | 0               | 4  | 2  | 2  | 2  | 5  | 8  | 8  | 7   | 6   | 8   | 12  | 11  | 13  |
| 8A                  | 5               | 0  | 3  | 2  | 12 | 54 | 57 | 60 | 48  | 36  | 40  | 39  | 31  | 31  |
| 9A                  | 0               | 0  | 2  | 3  | 0  | 0  | 3  | 3  | 0   | 5   | 2   | 3   | 0   | 0   |
| 10A                 | 0               | 0  | 0  | 3  | 3  | 36 | 49 | 27 | 29  | 8   | 20  | 15  | 16  | 20  |
| 11A                 | 0               | 2  | 6  | 9  | 3  | 4  | 5  | 6  | 3   | 10  | 10  | 12  | 11  | 16  |
| 12A                 | 10              | 7  | 8  | 10 | 14 | 17 | 18 | 19 | 26  | 29  | 20  | 46  | 54  | 51  |
| 13A                 | 8               | 14 | 10 | 16 | 12 | 9  | 18 | 16 | 18  | 23  | 24  | 25  | 21  | 22  |
| 14A                 | 4               | 2  | 2  | 2  | 49 | 48 | 38 | 42 | 41  | 40  | 29  | 28  | 26  | 9   |
| 15A                 | 0               | 2  | 3  | 2  | 4  | 6  | 5  | 4  | 7   | 6   | 4   | 2   | 4   | 4   |
| 16A                 | 0               | 4  | 8  | 6  | 7  | 6  | 5  | 7  | 10  | 4   | 5   | 6   | 5   | 4   |
| 17A                 | 8               | 12 | 16 | 20 | 16 | 23 | 20 | 20 | 20  | 25  | 26  | 24  | 20  | 19  |
| 1B                  | 2               | 2  | 3  | 3  | 8  | 12 | 15 | 16 | 14  | 14  | 18  | 21  | 15  | 14  |
| 2B                  | 6               | 7  | 9  | 8  | 10 | 7  | 8  | 19 | 25  | 18  | 18  | 22  | 21  | 14  |
| 3B                  | 0               | 5  | 8  | 13 | 18 | 19 | 15 | 18 | 15  | 11  | 9   | 10  | 12  | 17  |
| 4B                  | 9               | 6  | 7  | 7  | 5  | 8  | 5  | 6  | 6   | 4   | 5   | 6   | 6   | 4   |
| 5B                  | 0               | 2  | 2  | 3  | 3  | 2  | 4  | 4  | 6   | 6   | 8   | 15  | 13  | 15  |
| 6B                  | 0               | 3  | 3  | 2  | 3  | 3  | 4  | 4  | 6   | 5   | 6   | 8   | 10  | 11  |
| 7B                  | 0               | 5  | 6  | 5  | 9  | 10 | 3  | 4  | 5   | 6   | 7   | 6   | 7   | 4   |
| 8B                  | 8               | 10 | 7  | 9  | 8  | 7  | 5  | 7  | 10  | 25  | 31  | 49  | 65  | 57  |

Fonte: Arquivo do autor

## APÊNDICE Q – Resultados do teste respiratório com a D-xilose nos grupos C e D

| Pacientes<br>Grupos | Tempo (minutos) |    |    |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |
|---------------------|-----------------|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|                     | 0               | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 | 100 | 110 | 120 | 140 | 160 | 180 |
| 1C                  | 0               | 3  | 10 | 20 | 17 | 23 | 20 | 27 | 33  | 16  | 12  | 18  | 9   | 8   |
| 2C                  | 2               | 0  | 0  | 3  | 5  | 3  | 2  | 2  | 0   | 4   | 2   | 2   | 2   | 7   |
| 3C                  | 5               | 6  | 9  | 18 | 25 | 26 | 28 | 30 | 36  | 28  | 29  | 23  | 23  | 24  |
| 4C                  | 0               | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |
| 5C                  | 0               | 0  | 16 | 28 | 33 | 31 | 23 | 39 | 26  | 24  | 37  | 36  | 39  | 37  |
| 6C                  | 0               | 0  | 0  | 0  | 2  | 3  | 5  | 0  | 2   | 3   | 0   | 2   | 3   | 2   |
| 7C                  | 0               | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 2  | 3  | 2   | 0   | 0   | 0   | 0   | 2   |
| 8C                  | 10              | 9  | 12 | 13 | 16 | 27 | 33 | 37 | 35  | 31  | 37  | 41  | 40  | 18  |
| 9C                  | 2               | 3  | 2  | 4  | 3  | 5  | 3  | 3  | 3   | 4   | 5   | 7   | 9   | 6   |
| 10C                 | 0               | 4  | 2  | 2  | 4  | 5  | 6  | 3  | 4   | 2   | 4   | 2   | 3   | 5   |
| 1D                  | 2               | 5  | 10 | 10 | 8  | 8  | 6  | 3  | 6   | 7   | 6   | 10  | 12  | 10  |
| 2D                  | 7               | 10 | 6  | 7  | 6  | 7  | 8  | 9  | 9   | 13  | 12  | 14  | 18  | 16  |
| 3D                  | 0               | 2  | 5  | 7  | 8  | 14 | 12 | 10 | 13  | 8   | 5   | 3   | 3   | 2   |
| 4D                  | 2               | 3  | 7  | 5  | 6  | 5  | 7  | 7  | 7   | 5   | 5   | 2   | 2   | 3   |
| 5D                  | 3               | 6  | 4  | 3  | 2  | 4  | 2  | 5  | 4   | 0   | 2   | 3   | 4   | 3   |
| 6D                  | 0               | 0  | 0  | 0  | 2  | 0  | 0  | 2  | 0   | 0   | 3   | 2   | 4   | 0   |
| 7D                  | 2               | 4  | 3  | 2  | 2  | 2  | 3  | 2  | 2   | 2   | 3   | 4   | 7   | 7   |
| 8D                  | 17              | 10 | 13 | 11 | 7  | 8  | 9  | 11 | 10  | 15  | 18  | 20  | 31  | 30  |
| 9D                  | 0               | 3  | 3  | 3  | 3  | 2  | 5  | 4  | 6   | 9   | 21  | 14  | 17  | 14  |
| 10D                 | 0               | 3  | 2  | 6  | 2  | 3  | 2  | 6  | 7   | 9   | 10  | 12  | 15  | 4   |

Fonte: Arquivo do autor

## APÊNDICE R – Interpretação dos testes respiratórios do Grupo A

| Paciente   | Teste lactulose | Teste Lactose | Teste Xilose | Conclusão Teste Lactul e de Má Absorção | Sint. Diário Lactose | Soma Escore Lactose | Número Sintomas Lactose | Sint. Xilose |
|------------|-----------------|---------------|--------------|-----------------------------------------|----------------------|---------------------|-------------------------|--------------|
| <b>1A</b>  | 100'            | Pos           | Pos          | 100'; Lac e Xil                         | -                    | -                   | -                       |              |
| <b>2A</b>  | 120'            | Neg           | Neg          | 120'                                    | -                    | -                   | -                       |              |
| <b>3A</b>  | NPH             | NPH           | NPH          | NPH; Inconclusivos                      | -                    | -                   |                         |              |
| <b>4A</b>  | 110'            | Neg           | Neg          | 110'                                    | -                    | -                   |                         |              |
| <b>5A</b>  | 120'            | Pos           | Neg          | 120'; Lac                               | -                    | -                   |                         |              |
| <b>6A</b>  | 180'            | Neg           | Pos          | 180'; Xil                               | Não                  | 3                   | 2                       | Mod          |
| <b>7A</b>  | 120'            | Neg           | Neg          | 120'                                    | Não                  | 2                   | 1                       | Não          |
| <b>8A</b>  | 70'             | Pos           | Pos          | 70'; Lac Xil                            | Não                  | 0                   | 0                       | Não          |
| <b>9A</b>  | SBID            | Pos           | Neg          | SBID; Lac                               | Sim                  | 4                   | 1                       | Leve         |
| <b>10A</b> | 110'            | Neg           | Pos          | 110'; Xil                               | Não                  | 0                   | 0                       | Não          |
| <b>11A</b> | NPH             | NPH           | NPH          | NPH; Inconclusivos                      | Não                  | 0                   | 0                       | Leve         |
| <b>12A</b> | SBID            | Neg           | Pos          | SBID; Xil                               | Não                  | 0                   | 0                       | Leve         |
| <b>13A</b> | 80'             | Pos           | Neg          | 80'; Lac                                | Sim                  | 13                  | 2                       | Leve         |
| <b>14A</b> | NPH             | NPH           | Pos          | NPH; Xil                                | Não                  | 0                   | 0                       | Não          |
| <b>15A</b> | 60'             | Neg           | Neg          | 60'                                     | Sim                  | 16                  | 2                       | Não          |
| <b>16A</b> | NPH             | NPH           | NPH          | NPH; Inconclusivos                      | Sim                  | 16                  | 2                       | Sim          |
| <b>17A</b> | 120'            | Pos           | Neg          | 120'; Lac                               | Sim                  | 6                   | 2                       | Não          |

Lac lactose; Mod moderado; Neg negativo; NPH não produtor de hidrogênio; Pos positivo; SBID supercrescimento bacteriano do intestino delgado; Sint sintomas; Xil D-xilose

Fonte: Arquivo do autor

## APÊNDICE S – Interpretação dos testes respiratórios do Grupo B

| Paci-<br>ente | Teste<br>lactu-<br>lose | Teste<br>Lactose | Teste<br>Xilose | Conclusão | Teste Lactul e de<br>Má Absorção | Sint.<br>Diário<br>Lacto | Soma<br>Escore<br>Lactose | Número<br>Sintomas<br>Lactose | Sint.<br>Xilose |
|---------------|-------------------------|------------------|-----------------|-----------|----------------------------------|--------------------------|---------------------------|-------------------------------|-----------------|
| 1B            | 70'                     | Neg              | Neg             |           | 70'                              | -                        | -                         | -                             |                 |
| 2B            | 80'                     | Pos              | Neg             |           | 80'; Lac                         | Não                      | 0                         | 0                             | Não             |
| 3B            | 110'                    | Neg              | Neg             |           | 110'                             | Não                      | 0                         | 0                             | Não             |
| 4B            | NPH                     | NPH              | NPH             |           | Inconclusivo                     | Não                      | 0                         | 0                             | Nao             |
| 5B            | SBID                    | Neg              | Neg             |           | 160'                             | Sim                      | 8                         | 1                             | Não             |
| 6B            | NPH                     | NPH              | NPH             |           | NPH; Inconclusivo                | Não                      | 0                         | 0                             | Não             |
| 7B            | 140'                    | Pos              | Neg             |           | 140'; Lac                        | Não                      | 0                         | 0                             | Não             |
| 8B            | 140'                    | Neg              | Pos             |           | 140'; Xil                        | Não                      | 0                         | 0                             | Nao             |

Lac lactose; Mod moderado; Neg negativo; NPH não produtor de hidrogênio; Pos positivo; SBID supercrescimento bacteriano do intestino delgado; Sint sintomas; Xil D-xilose

Fonte: Arquivo do autor

## APÊNDICE T – Interpretação dos testes respiratórios do Grupo C

| Pac-<br>ente | Teste<br>lactu-<br>lose | Teste<br>Lactose | Teste<br>Xilose | Conclusão Teste Lactul e<br>de Má Absorção | Sint.<br>Diário<br>Lacto | Soma<br>Escore<br>Lactose | Número<br>Sintomas<br>Lactose | Sint.<br>Xilose |
|--------------|-------------------------|------------------|-----------------|--------------------------------------------|--------------------------|---------------------------|-------------------------------|-----------------|
| <b>1C</b>    | 140'                    | Pos              | Pos             | 140'; Lac e Xil                            | -                        | -                         | -                             |                 |
| <b>2C</b>    | NPH                     | NPH              | NPH             | NPH; Inconclusivo                          | Sim                      | 0                         | 0                             | Não             |
| <b>3C</b>    | SBID                    | Pos              | Pos             | SBID, Lac e Xil                            | Não                      | 0                         | 0                             | Não             |
| <b>4C</b>    | 110'                    | Neg              | Neg             | 110'                                       | -                        | -                         | -                             |                 |
| <b>5C</b>    | SBID                    | Pos              | Pos             | SBID; Lac e Xil                            | Sim                      | 0                         | 0                             | Não             |
| <b>6C</b>    | SBID                    | Pos              | Neg             | SBID; Lac                                  | Sim                      | 23                        | 3                             | Sim             |
| <b>7C</b>    | 60'                     | Pos              | Neg             | 60'; Lac                                   | Sim                      | 0                         | 0                             | Não             |
| <b>8C</b>    | SBID                    | Pos              | Pos             | SBID; Lac e Xil                            | Não                      | 8                         | 2                             | Sim             |
| <b>9C</b>    | NPH                     | NPH              | NPH             | NPH; Inconclusivo                          | Não                      | 0                         | 0                             | Nao             |
| <b>10C</b>   | 140'                    | Neg              | Neg             | 140';                                      | Sim                      | 0                         | 0                             | Nao             |

Lac lactose; Mod moderado; Neg negativo; NPH não produtor de hidrogênio; Pos positivo; SBID supercrescimento bacteriano do intestino delgado; Sint sintomas; Xil D-xilose

Fonte: Arquivo do autor

## APÊNDICE U – Interpretação dos testes respiratórios do Grupo D

| Paci-<br>ente | Teste<br>lactulose | Teste<br>Lactose | Teste<br>Xilose | Conclusão Teste lactul<br>e de Má Absorção | Sint.<br>Diário<br>Lacto | Soma<br>Escore<br>Lactose | Número<br>Sintomas<br>Lactose | Sint.<br>Xilose |
|---------------|--------------------|------------------|-----------------|--------------------------------------------|--------------------------|---------------------------|-------------------------------|-----------------|
| <b>1D</b>     | SBID               | Neg              | Neg             | SBID                                       | -                        | -                         | -                             |                 |
| <b>2D</b>     | SBID               | Pos              | Neg             | SBID                                       | Sim                      | 0                         | 0                             | Não             |
| <b>3D</b>     | 140'               | Pos              | Neg             | 140'; Lac                                  | -                        | -                         | -                             | -               |
| <b>4D</b>     | SBID               | Neg              | Neg             | SBID                                       | Sim                      | 0                         | 0                             | Não             |
| <b>5D</b>     | 110'               | Neg              | Neg             | 110'                                       | Sim                      | 4                         | 1                             | Sim             |
| <b>6D</b>     | NPH                | NPH              | NPH             | NPH; Inconclusivo                          | Sim                      | 15                        | 3                             | Sim             |
| <b>7D</b>     | NPH                | NPH              | NPH             | NPH; Inconclusivo                          | -                        | -                         | -                             |                 |
| <b>8D</b>     | 110'               | Pos              | Neg             | 110'; Lac                                  | Sim                      | 30                        | 3                             | Sim             |
| <b>9D</b>     | SBID               | Pos              | Pos             | SBID; Lac e Xil                            | Sim                      | -                         | -                             | -               |
| <b>10D</b>    | 160'               | Neg              | Neg             | 160'                                       | -                        | -                         | -                             | -               |

Lac lactose; Mod moderado; Neg negativo; NPH não produtor de hidrogênio; Pos positivo; SBID supercrescimento bacteriano do intestino delgado; Sint sintomas; Xil D-xilose

Fonte: Arquivo do autor

## APÊNDICE V – Dados demográficos e epidemiológicos dos controles

| Paci-<br>ente | Nome | Id | Sexo | Raça   | Natur. | Proc. | Peso | Alt. | IMC   | Epid. |
|---------------|------|----|------|--------|--------|-------|------|------|-------|-------|
| 1             | MCQ  | 51 | F    | branca | MG     | GO    | 97   | 1,74 | 32,11 | Não   |
| 2             | MDP  | 47 | F    | branca | GO     | GO    | 55   | 1,55 | 22,91 | Não   |
| 3             | MAC  | 61 | F    | branca | MS     | GO    | 54   | 1,56 | 22,22 | Não   |
| 4             | JCO  | 62 | F    | negra  | TO     | GO    | 70   | 1,59 | 27,77 | Sim   |
| 5             | CPG  | 49 | F    | branca | GO     | GO    | 56   | 1,62 | 21,37 | Não   |
| 6             | OBC  | 64 | F    | branca | GO     | GO    | 60   | 1,70 | 20,76 | Sim   |
| 7             | JMS  | 65 | M    | branca | GO     | GO    | 66   | 1,56 | 27,16 | Não   |
| 8             | JDS  | 46 | M    | negro  | MG     | GO    | 90   | 1,71 | 30,82 | Sim   |
| 9             | JLC  | 51 | M    | branca | GO     | GO    | 71   | 1,65 | 26,10 | Não   |
| 10            | MNA  | 57 | F    | branca | GO     | GO    | 63   | 1,56 | 25,92 | Não   |
| 11            | MLP  | 49 | F    | parda  | GO     | GO    | 52   | 1,55 | 21,66 | Sim   |
| 12            | DCR  | 50 | F    | parda  | GO     | GO    | 83,5 | 1,52 | 36,14 | Sim   |
| 13            | JDS  | 28 | F    | parda  | MA     | GO    | 75   | 1,60 | 29,26 | Sim   |
| 14            | AJD  | 78 | F    | branca | BA     | GO    | 59   | 1,60 | 23,04 | Sim   |
| 15            | JFS  | 56 | F    | parda  | TO     | GO    | 65   | 1,56 | 26,74 | Sim   |

Alt. altura; Id idade; Epid. epidemiologia positiva para doença de Chagas; IMC índice de massa corpórea; Natur. naturalidade; Proc. procedência

Fonte: Arquivo do autor

## APÊNDICE – X Resultados de exames bioquímicos dos controles

| Paci-<br>ente | TSH<br>mU/L | Glicose<br>mg/dL | Uréia<br>mg/dL | Creat.<br>mg/dL | ALT<br>U/L | AST<br>U/L | Bil. Tot.<br>mg/dL | Bil. Dir.<br>mg/dL | Bil. Ind.<br>mg/dL | Sorolo-<br>gia<br>TA |
|---------------|-------------|------------------|----------------|-----------------|------------|------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------|
| 1             | 1,130       | 99               | 23             | 1,0             | 29         | 46         | 0,4                | 0,2                | 0,2                | Neg                  |
| 2             | 0,673       | 98               | 27             | 0,8             | 22         | 26         | 0,3                | 0,1                | 0,2                | Neg                  |
| 3             | 1,670       | 89               | 30             | 0,9             | 26         | 19         | 0,5                | 0,2                | 0,3                | Neg                  |
| 4             | 1,361       | 100              | 25             | 0,8             | 17         | 19         | 0,4                | 0,2                | 0,2                | Neg                  |
| 5             | 3,089       | 93               | 23             | 0,8             | 15         | 24         | 1,4                | 0,5                | 0,9                | Neg                  |
| 6             | 0,852       | 100              | 22             | 0,8             | 20         | 14         | 0,5                | 0,2                | 0,3                | Neg                  |
| 7             | 2,525       | 95               | 33             | 1,0             | 33         | 26         | 1,2                | 0,3                | 0,9                | Neg                  |
| 8             | 0,71        | 100              | 36             | 1,2             | 23         | 34         | 0,8                | 0,2                | 0,6                | Neg                  |
| 9             | 5,00        | 100              | 17             | 0,8             | 78         | 85         | 0,8                | 0,4                | 0,4                | Neg                  |
| 10            | 0,715       | 100              | 32             | 0,9             | 22         | 22         | 0,7                | 0,2                | 0,5                | Neg                  |
| 11            | 0,368       | 86               | 36             | 0,9             | 17         | 13         | 0,3                | 0,2                | 0,1                | Neg                  |
| 12            | 1,5         | 92               | 36             | 0,92            | 34         | 36         | 0,3                | 0,2                | 0,1                | Neg                  |
| 13            | 1,86        | 73               | 35             | 0,9             | 26         | 18         | 0,7                | 0,2                | 0,5                | Neg                  |
| 14            | 0,98        | 82               | 45             | 1,1             | 25         | 14         | 0,56               | 0,32               | 0,24               | Neg                  |
| 15            | 0,731       | 102              | 24             | 0,9             | 15         | 23         | 0,6                | 0,2                | 0,4                | Neg                  |

ALT Alanina amino transferase; AST aspartato amino transferase; Bil. Tot. bilirrubina total; Bil. Dir. bilirrubina direta; Bil. Ind. bilirrubina indireta; Creat. creatinina; TSH hormônio estimulante da tireoide  
Fonte: Arquivo do autor

## APÊNDICE W – Resultados do teste respiratório com a lactulose no grupo controle

| Pacientes | Tempo (minutos) |    |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |
|-----------|-----------------|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|           | 0               | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90  | 100 | 110 | 120 | 140 | 160 | 180 |
| 1         | 6               | 7  | 10 | 17 | 22 | 26 |    |     |     |     |     |     |     |     |
| 2         | 2               | 5  | 6  | 19 | 48 | 52 |    |     |     |     |     |     |     |     |
| 3         | 4               | 6  | 6  | 24 | 26 |    |    |     |     |     |     |     |     |     |
| 4         | 4               | 6  | 9  | 18 | 27 | 28 |    |     |     |     |     |     |     |     |
| 5         | 4               | 0  | 13 | 23 | 28 | 32 |    |     |     |     |     |     |     |     |
| 6         | 0               | 3  | 6  | 0  | 18 | 21 | 29 |     |     |     |     |     |     |     |
| 7         | 3               | 10 | 29 | 32 | 31 | 36 |    |     |     |     |     |     |     |     |
| 8         | 0               | 3  | 5  | 9  | 11 | 14 | 21 | 28  |     |     |     |     |     |     |
| 9         | 5               | 7  | 9  | 11 | 17 | 21 | 22 | 24  | 29  |     |     |     |     |     |
| 10        | 0               | 0  | 7  | 15 | 21 | 23 | 19 |     |     |     |     |     |     |     |
| 11        | 0               | 3  | 2  | 9  | 5  | 13 | 22 | 36  |     |     |     |     |     |     |
| 12        | 6               | 5  | 2  | 3  | 26 | 29 | 36 | 46  | 41  | 59  | 49  | 60  | 63  | 56  |
| 13        | 0               | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |
| 14        | 0               | 0  | 0  | 0  | 27 | 37 | 81 | 119 | 161 | 228 |     |     |     |     |
| 15        | 6               | 7  | 6  | 7  | 16 | 38 |    |     |     |     |     |     |     |     |

Fonte: Arquivo do autor

## APÊNDICE Y – Resultados do teste respiratório com a lactose no grupo controle

| Pacientes | Tempo (minutos) |    |    |    |    |     |    |    |     |     |     |     |     |     |
|-----------|-----------------|----|----|----|----|-----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|           | 0               | 30 | 40 | 50 | 60 | 70  | 80 | 90 | 100 | 110 | 120 | 140 | 160 | 180 |
| <b>1</b>  | 4               | 4  | 4  | 11 | 4  | 4   | 4  | 3  | 4   | 0   | 0   | 0   | 2   | 2   |
| <b>2</b>  | 5               | 9  | 8  | 6  | 5  | 7   | 8  | 6  | 9   | 7   | 6   | 5   | 6   | 6   |
| <b>3</b>  | 5               | 28 | 50 | 50 | 70 | 112 |    |    |     |     |     |     |     |     |
| <b>4</b>  | 2               | 6  | 5  | 4  | 7  | 5   | 5  | 5  | 6   | 6   | 6   | 5   | 6   | 0   |
| <b>5</b>  | 2               | 23 | 23 | 26 | 33 | 49  | 47 |    |     |     |     |     |     |     |
| <b>6</b>  | 0               | 0  | 0  | 0  | 0  | 0   | 0  | 0  | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |
| <b>7</b>  | 3               | 9  | 11 | 11 | 13 | 13  | 9  | 15 | 18  | 25  |     |     |     |     |
| <b>8</b>  | 2               | 0  | 0  | 5  | 11 | 14  | 18 | 17 | 21  | 24  | 25  |     |     |     |
| <b>9</b>  | 0               | 2  | 4  | 6  | 10 | 12  | 16 | 17 | 24  | 26  | 23  |     |     |     |
| <b>10</b> | 0               | 0  | 0  | 0  | 9  | 12  | 19 | 15 | 26  |     |     |     |     |     |
| <b>11</b> | -               | -  | -  | -  | -  | -   | -  | -  | -   | -   | -   | -   | -   | -   |
| <b>12</b> | 2               | 2  | 2  | 0  | 2  | 0   | 0  | 2  | 0   | 0   | 15  | 23  | 47  | 47  |
| <b>13</b> | 0               | 0  | 0  | 0  | 0  | 0   | 0  | 0  | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |
| <b>14</b> | 0               | 0  | 0  | 0  | 0  | 0   | 2  | 6  | 9   | 12  | 10  | 7   | 3   | 8   |
| <b>15</b> | 10              | 38 | 28 | 36 | 38 |     |    |    |     |     |     |     |     |     |

Fonte: Arquivo do autor

## APÊNDICE Z – Resultados do teste respiratório com a D-xilose no grupo controle

| Pacientes | Tempo (minutos) |    |    |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |
|-----------|-----------------|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|           | 0               | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 | 100 | 110 | 120 | 140 | 160 | 180 |
| <b>1</b>  | 6               | 11 | 19 | 25 | 45 | 56 |    |    |     |     |     |     |     |     |
| <b>2</b>  | 10              | 37 | 50 | 58 |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |
| <b>3</b>  | 9               | 5  | 7  | 9  | 11 | 17 | 28 | 53 |     |     |     |     |     |     |
| <b>4</b>  | 0               | 3  | 6  | 8  | 8  | 8  | 6  | 6  | 7   | 9   | 8   | 6   | 4   | 6   |
| <b>5</b>  | 2               | 4  | 6  | 15 | 14 | 16 | 16 | 28 |     |     |     |     |     |     |
| <b>6</b>  | 0               | 2  | 4  | 5  | 4  | 9  | 15 | 11 | 18  | 19  | 11  | 17  | 14  | 14  |
| <b>7</b>  | 0               | 3  | 8  | 16 | 18 | 17 | 22 | 23 | 31  |     |     |     |     |     |
| <b>8</b>  | 0               | 0  | 15 | 24 | 23 | 27 |    |    |     |     |     |     |     |     |
| <b>9</b>  | 0               | 10 | 12 | 14 | 17 | 21 | 28 |    |     |     |     |     |     |     |
| <b>10</b> | 2               | 4  | 9  | 15 | 18 | 21 | 19 | 23 | 29  |     |     |     |     |     |
| <b>11</b> | 0               | 5  | 5  | 6  | 19 | 25 | 23 |    |     |     |     |     |     |     |
| <b>12</b> | 0               | 0  | 4  | 3  | 2  | 0  | 0  | 2  | 2   | 4   | 4   | 9   | 11  | 11  |
| <b>13</b> | 0               | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |
| <b>14</b> | 0               | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 48 | 0   | 0   | 2   | 3   | 0   | 0   |
| <b>15</b> | 6               | 9  | 22 | 23 | 30 | 37 |    |    |     |     |     |     |     |     |

Fonte: Arquivo do autor

## APÊNDICE AA – Interpretação dos testes respiratórios dos controles

| Paciente | Teste Lactulose | Teste Lactose | Teste Xilose | Conclusão Teste Lactul e de Má Absorção | Sintomas diários lactose | Soma escore lactose | Número de sintomas Lactose | Sintomas Xilose |
|----------|-----------------|---------------|--------------|-----------------------------------------|--------------------------|---------------------|----------------------------|-----------------|
| 1        | 70'             | Neg           | Pos          | 70'; Xil                                | Sim                      | 1                   | 1                          | Sim             |
| 2        | 60'             | Neg           | Pos          | 60', Xil                                | Não                      | 0                   | 0                          | 0               |
| 3        | 60'             | Pos           | Pos          | 60'; Lac e Xil                          | Sim                      |                     |                            | Sim             |
| 4        | 60'             | Neg           | Neg          | 60'                                     | Não                      | 0                   | 0                          | Não             |
| 5        | 60'             | Pos           | Pos          | 60'; Lac e Xil                          | Não                      | 0                   | 0                          | Não             |
| 6        | 70'             | Neg           | Neg          | 70'                                     | Não                      | 0                   | 0                          | Não             |
| 7        | sbid            | Pos           | Pos          | SBID: Lac e Xil                         | Não                      | 0                   | 0                          | Não             |
| 8        | 80'             | Pos           | Pos          | 80'; Lac e Xil                          | Não                      | 0                   | 0                          | Não             |
| 9        | 100'            | Pos           | Pos          | 100'; Lac e Xil                         | Não                      | 0                   | 0                          | Não             |
| 10       | 60'             | Pos           | Pos          | 60'; Lac e Xil                          | Não                      | 0                   | 0                          | Não             |
| 11       | 80'             | -             | Pos          | 80'; Xil                                | -                        | -                   | -                          | Não             |
| 12       | 60'             | Pos           | Neg          | 60'; Lac                                | Não                      | 2                   | 1                          | Não             |
| 13       | NPH             | Nph           | Nph          | NPH; inconclusivos                      | -                        | -                   | -                          | -               |
| 14       | 60'             | Neg           | Pos          | 60'; Xil                                | -                        | -                   | -                          | -               |
| 15       | 70'             | Pos           | Pos          | 70'; Lac e Xil                          | Não                      | 2                   | 1                          | Não             |

Lac lactose; Mod moderado; Neg negativo; NPH não produtor de hidrogênio; Pos positivo; SBID supercrescimento bacteriano do intestino delgado; Sint sintomas; Xil D-xilose

Fonte: Arquivo do autor

## **ANEXO D – Comprovante de submissão de artigo científico**

## Manuscript submitted - EJCI-2014-0634

20-Nov-2014

Dear Dr. ENIO OLIVEIRA

Your manuscript entitled:

SMALL INTESTINE BACTERIAL OVERGROWTH IN PATIENTS WITH  
ACQUIRED MEGACOLON (EJCI-2014-0634)

has been received in the Journal Office and is currently being reviewed.

The manuscript has been assigned the following identification - EJCI-2014-0634. Please refer to this ID in all communications. You can check the progress of your manuscript by logging into your author center at

<https://mc.manuscriptcentral.com/ejci>

If you have any queries please contact the Editorial Office. If there are any corrections to your street address or e-mail, please inform the Editorial Office.

Yours sincerely

EJCI Editorial Office  
European Journal of Clinical Investigation Editorial Office  
[ejci.editor@gmail.com](mailto:ejci.editor@gmail.com)

**APÊNDICE BB – Artigo submetido para publicação**

**SMALL INTESTINE BACTERIAL OVERGROWTH IN PATIENTS WITH  
ACQUIRED MEGACOLON**

**Felix Andre Sanches Penhavel** <sup>1, 2</sup>

**Alejandro Ostermaier Luquetti** <sup>1</sup>

**Mauro Bafutto** <sup>1, 3</sup>

**Maria Vitoria Carmo Penhavel** <sup>1</sup>

**Salustiano Gabriel Neto** <sup>1, 2</sup>

**Enio Chaves Oliveira** <sup>1, 2</sup>

1 - Núcleo de Estudo de Doença de Chagas, Hospital das Clinicas,  
Universidade Federal de Goiás;

2 - Departamento de Cirurgia, FM, UFG;

3 - Departamento de Clinica Médica, FM, UFG.

## ABSTRACT

**Background** Patients with acquired megacolon may have normal bowel movements or long lasting constipation. Until now the influence of small bowel on the frequency of bowel movements is not clear.

**Material and methods** This prospective study addressed the small bowel motility measuring the orocecal transit time (OCTT) and the occurrence of small bowel intestinal bacterial overgrowth (SIBO) by hydrogen breath test. 45 patients with positive serology for Chagas disease were divided into four groups: A – without megacolon and no constipation (17); B – with megacolon and no constipation (8); C – with megacolon and constipation (10) and D – without megacolon and constipation (10). Constipation was defined by at least 7 days without bowel movements. 15 healthy volunteers were taken as a control group (CG)

**Results** Non hydrogen producers: 10/45 patients and 1/15 controls. The OCTT (medium time in minutes) was longer in patients than controls: A=108.18, B=108.0, C=112.5, D=130.0 and CG=68.46. Patients together showed difference compared to controls ( $P=0.001$ ). No difference was found among groups ( $P>0.05$ ). The prevalence of SIBO was: 66.7% in constipated patients (C and D), 25% in non constipated patients (A and B) and 8.3% in controls. Significant statistical difference was found only comparing constipated patients and controls ( $P=0.017$ ). The presence of megacolon did not show influence the frequency of SIBO ( $P=0.181$ ).

**Conclusions** Patients with Chagas disease have a prolonged OCTT and those with constipation showed a higher prevalence of SIBO and both factors are not related to megacolon.

**Keywords** Chagas disease, bacterial overgrowth, megacolon, lactulose breath test; small intestine.

## INTRODUCTION

Chagas disease is one of the most prevalent tropical disease in Latin America. It is estimated that Brazil has 4.6 million infected people (1, 2). This prevalence may range in different regions and in Central Brazil urban labor workers show 14% of positive serology for Chagas disease (3). Early acute phase of the disease usually is oligosymptomatic. After some years 10 to 40% of infected people develop cardiac or digestive symptoms (4). The most common digestive manifestation are megaesophagus and/or megacolon. However, patients may present megaduodenum, gastric dilatation and mal absorption complaints. Studies about intestinal motility on chagasic patients are scarce and many physiologic aspects of denervated gut or a damaged enteric nervous system and its relation to constipation remain nuclear.

To understand the problem of intestinal motility in chagasic patients in whom enteric nervous system is affected the following points must be considered (4):

- constipation is the main complaint of chagasic patients with megacolon. This symptom may last for many years and reach more than 10 days in 70% of patients;
- a group of patients with chagasic megacolon, around 50%, have normal bowel movements. Discrepancies in this prevalence may be attributed to the biased hospital population studies;
- chagasic patients without bowel dilatation may also present constipation as chagasic patients with megacolon.

The small bowel is the less studied segment of digestive tube in Chagas disease probably because it rarerly develop megaformations and it is difficulty to be evaluated (5, 6). Consequently chagasic small bowel enteropathy was assessed basicaly in patients with megaesophagus or megacolon (7). A few studies confirmed the enteric nervous system involvement and a destruction of neuron cells in the small bowel of chronic chagasic patients (8, 9).

Chagasic enteropathy may be asymptomatic or may presente a dispeptic syndrom, small intestine bacterial overgrowth or intestinal pseudo-obstruction. Mal absorption was reported in chronic chagasic patients (7, 10). Troncon et al. (1993)

(11) showed a combination of exceedingly rapid gastric emptying and abnormally delayed transit of liquids through the more distal segments of the small bowel. The mechanism on how this functional and structural changes in small bowel of chagasic patients may play a role in constipation still nuclear.

The aim of this study was to evaluate the influence of orocecal transit time and small intestine bacterial overgrowth on constipation of chagasic patients with megacolon.

## MATERIAL AND METHODS

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice and was approved by the institutional review board of ethics of the Hospital das Clinicas at the Universidade Federal de Goiás (161/2011). Written informed consent was obtained from all patients. Patients who underwent a routine follow up in the ambulatory of Chagas Disease Study Group (Núcleo de Estudo de Doença de Chagas) at Hospital das Clinicas of the Universidade Federal de Goiás were included prospectively. A group of healthy volunteers was used as controls.

Inclusion criteria included positive serology for Chagas disease, barium enema, esophagogram, and EKG. All patients and controls underwent a hydrogen breath test.

**Intestinal Constipation** – frequency of bowel movements was used as criteria to define constipation. Constipated patients had complained at least 7 days without bowel movements for more than one year.

**Barium Enema** – megacolon was a sigmoid colon with a diameter equal or greater than 6.5 cm.

**Chagas disease serology** – three positive tests: ELISA, immunofluorescence and hemmagglutination.

**Hydrogen breath test** – Patients were asked to fasting for at least 12 h after a carbo- hydrate-free dinner and without smoking since at least the night before, the amount of hydrogen in exhaled air was determined (Hydrahale®, Micro Medical Limited, Rochester, Kent, UK). Exhaled H<sub>2</sub> determination was done at basal and after the subjects ingest 13,34 g of lactulose diluted in 200 mL of water. Thirty minutes after administration of lactulose, H<sub>2</sub> was measured every 10 minutes until 120 minutes followed by measures every 20 minutes up to a 3 hours period.

**Orocecal transit time (OCTT)** – was estimated when observed a hydrogen peak greater than 20 ppm above baseline in two consecutive measures.

**Small intestinal bacteria overgrowth (SIBO)** – criteria for diagnosis of SIBO (12, 13):

- early pathologic increase in hydrogen levels ( $\geq 20$  ppm above baseline during the first 60 minutes of the measurement period);
- dual hydrogen peaks 10 ppm above baseline with a decrease of 5 ppm from before the second peak;
- two consecutive hydrogen peaks of 10 ppm above baseline that is diferente from the colonic peak defined as being 20 ppm above baseline.

**Hydrogen non-producer patient** - fail to produce an increment of hydrogen breath concentration after the meal due to the absence of hydrogen-producing colonic microflora

**Exclusion criteria** – patients with severe disfagia, diverticular disease seen in barium enema, previous gastrointestinal resections, use of laxatives in the past 30 days, gostroenteritis in the past 60 days, use of antibiotics, psychiatric disturbances, neuromuscular deficit, use of psicotropics or prokinetics drugs, diabetes, thyroid or hepatic malfunction and morbid obesity.

**Statistical analysis** - Univariate analyses were performed using the  $\chi^2$  test for qualitative variables, and normally distributed variables were analysed using Student's *t* test. For all analyses, a value of  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

## RESULTS

Forty five adult patients (14 males and 31 females) were included in the study. A group of 15 non chagasic healthy volunteers (3 males and 12 females) with normal bowel movements was considered as controls.

Patients were divided into four groups:

Group A: no constipation, no megacolon (n=17);

Group B: no constipation, with megacolon (n=8);

Group C: constipation, with megacolon (n=10);

Group D: constipation, no megacolon (n=10).

Medium age was 58.7 years and 54.8 years for patients and controls, respectively ( $P=0.116$ ). Female sex was predominant in both groups of patients and controls ( $P=0.008$ ).

Bowel frequency (days without bowel movement) in non constipated groups (A and B) was 1.7 (range 1 to 4 days) while constipated patients groups (C and D) showed bowel frequency of 16.7 days (range 8 to 30 days). Comparison of constipated and non constipated patients showed significant statistical difference ( $P<0.001$ ).

The association of megacolon, megaesophagus and cardiopathy is shown in Table 1. No one patient had isolated megacolon.

It was found 10 patients (20%) and one control (6.7%) as non hydrogen producer ( $P=0.178$ ).

The median OCTT was higher in chagasic patients ( $118\pm30$  min) than in controls ( $68.46\pm12.14$  min) ( $P=0.001$ ). However chagasic groups did not show difference among them (Table 2). OCTT was similar to patients with megacolon and without megacolon. But when compared to control group significant statistical difference was found ( $P<0.001$ ).

Considering OCTT intervals, controls are predominant (2/3) to less than 100 min while patients are majority for the interval 100 to 120 min (91.7%) and greater than 120 min (100%) ( $P<0.001$ ) (Table 3).

SIBO frequency was similar between patients and control ( $P=0.139$ ). However SIBO was more frequent in constipated patients (groups C and D) than non constipated patients (groups A and B) ( $P=0.030$ ). There is a statistical significant difference between constipated patients and controls ( $P=0.013$ ). Meanwhile non constipated patients behaved similar to controls ( $P=0.620$ ) (Table 4).

Table 1 – Association of megacolon, megaesophagus and cardiopathy.

| Groups  | Megacolon |          | Megaesophagus |          | Cardiopathy |        |
|---------|-----------|----------|---------------|----------|-------------|--------|
|         | No        | Yes      | No            | Yes      | No          | Yes    |
| A       | 17 (100)  | 0        | 7 (30)        | 12 (70)  | 9           | 8      |
| B       | 0         | 8 (100)  | 3 (37.5)      | 5 (62.5) | 6           | 5      |
| C       | 0         | 10 (100) | 4 (40)        | 6(60)    | 7 (70)      | 3 (30) |
| D       | 10 (100)  | 0        | 4 (40)        | 6(60)    | 7 (70)      | 3 (30) |
| Control | 15 (100)  | 0        | 15            | 0        | 15 (100)    | 0      |

Table 2 – Orocecal transit time in diferente clinical groups\*.

| Groups *                   | n  | Mean   | Standard<br>Deviation | CI (95%) |        | P**   |
|----------------------------|----|--------|-----------------------|----------|--------|-------|
|                            |    |        |                       | Lower    | Upper  |       |
| A <sup>1</sup>             | 11 | 108.18 | 32.19                 | 86.55    | 129.81 | 0.000 |
| B <sup>2</sup>             | 5  | 108.00 | 32.71                 | 67.38    | 148.62 | 0.001 |
| C <sup>3</sup>             | 4  | 112.50 | 37.75                 | 52.43    | 172.57 | 0.002 |
| D <sup>4</sup>             | 4  | 130.00 | 24.49                 | 91.02    | 168.98 | 0.000 |
| Control <sup>1,2,3,4</sup> | 13 | 68.46  | 12.14                 | 61.12    | 75.80  |       |

\*Non hydrogen producers and SIBO patients were excluded; \*\* Student t test

Table 3 – Orocecal transit time by intervals\*.

| Groups            | OCTT (min) |      |           |      |       |       | P**    |
|-------------------|------------|------|-----------|------|-------|-------|--------|
|                   | < 100      |      | 100 - 120 |      | > 120 |       |        |
|                   | n          | %    | n         | %    | n     | %     |        |
| Chagasic patients | 6          | 33.3 | 11        | 91.7 | 7     | 100.0 | <0.001 |
| Control           | 12         | 66.7 | 1         | 8.3  | —     | 0     |        |

\*Non hydrogen producers and SIBO patients were excluded; \*\*Chi-square

Table 4 – Small intestinal bowel overgrowth (SIBO) in clinical groups\*.

| Groups                     | SIBO |      |     |      | P**   |
|----------------------------|------|------|-----|------|-------|
|                            | No   |      | Yes |      |       |
|                            | n    | %    | n   | %    |       |
| A                          | 11   | 29.7 | 2   | 16.7 | 0.039 |
| B                          | 5    | 13.5 | 1   | 8.3  |       |
| C <sup>1</sup>             | 4    | 10.8 | 4   | 33.3 |       |
| D <sup>2</sup>             | 4    | 10.8 | 4   | 33.3 |       |
| Control <sup>1, 2, 4</sup> | 13   | 35.1 | 1   | 8.3  | 0.039 |

\*Non hydrogen producers patients were excluded; \*\*Chi-square

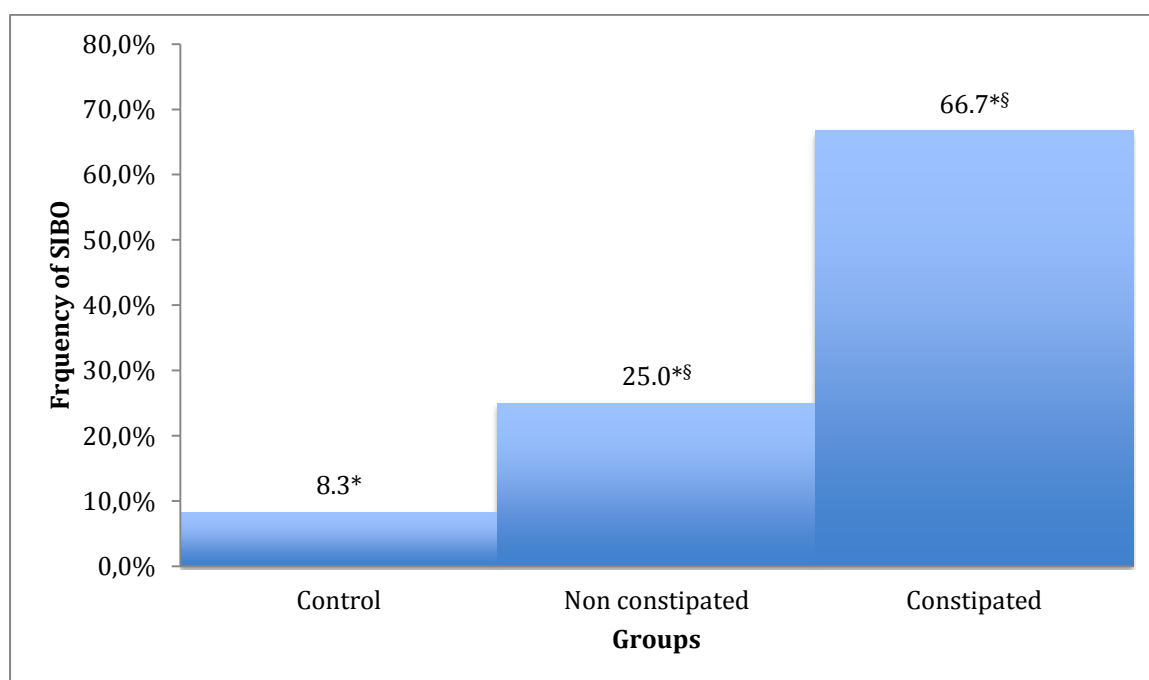


Figure 1 - Small intestinal bowel overgrowth (SIBO) in clinical groups by the symptom of constipation.

Chi-square \* P=0.013; §P =0.030

## DISCUSSION

This study showed that chagasic patients have an increased OCTT compared to normal controls ( $P=0.001$ ). However no significant correlation was found among different chagasic clinical groups and OCTT both constipated and non constipated chagasic patients had significant statistical difference in relation to controls (Table 2). A study including a higher number of chagasic patients may clarify this aspect.

Troncon & Iazigi (1993) (11), reported similar results but they used scintigraphy associated to breath test to assess OCTT in chagasic patients. They found a higher OCTT in the chagasic group ( $100,7 \pm 47,7$  min) than in controls ( $62,9 \pm 18,2$  min), despite an accelerated gastric emptying. For normal subjects the OCTT vary from 70 to 90 minutes measured by H<sub>2</sub> breath test (12). Our control group is in accordance with literature and despite the wide range of age in controls and patients. Aging seems not to play a role in OCTT (14).

This study showed that SIBO is more frequent in constipated chagasic patients than non constipated chagasic patients and normal controls. Our data showed a gradient of frequency from control (8.3) to chagasic non constipated (25%) and then to chagasic constipated (66.7%) (Figure 1). This higher incidence of SIBO in constipated patients occurred independently of colon dilatation.

To the best of our knowledge this is the first report addressing SIBO and chagasic patients with megacolon.

The association of megaesophagus was frequent in all clinical groups. However it seems to not affect results, patients with severe dilatation of the esophagus (advanced megaesophagus) may behave in a different way. Megaesophagus is believed to be a clinical marker of gut involvement in Chagas disease.

The proportion of non hydrogen producer was similar in both groups: chagasic (22%) and controls (6.7%). This range is the same in the literature that vary from 5 to 27% in normal population (15).

Intestinal microbiota has been getting more evidence as an important player in intestinal motility (16-18). Pimentel et al. (2003)(19) studying Irritable bowel syndrome (IBS) found that all constipated patients had a production of methane. The production of H<sub>2</sub> has been found in patients with diarrhea and related to SIBO. As methane are produced in the left colon a similar study addressing the methane in chagasic

patients is necessary to clarify this matter. As colon dilatation in Chagas disease is predominantly in left colon (rectosigmoid) this may play a role in methane production. Our data only allow us to say that dilatation may be an independent factor from constipation, and this symptom may reflect an compromised small bowel due to Chagas disease.

What makes interesting our data is the interaction between enteric nervous system damage (Chagas disease), dysmotility (constipation) and gut microbiota. Conversely to literature (13, 20) in which H<sub>2</sub> production is associated to diarrhea, constipated patients had a higher prevalence of SIBO. Pimentel et al. (2002) (21) reported lower frequency of MMC in patients with IBS and SIBO, but some patients in whom eradication of SIBO was accomplished a normalization of motility also happened. Subjects of our study, almost 2/3 had megacolon, and probably a compromised enteric nervous system in the small bowel (22).

Patients with SIBO generally complain of chronic or recurrent abdominal pain, abnormal bowel habits, bloating, passage of mucus, and feeling of incomplete evacuation (20). Chagasic constipated patients also has the same complaints nonetheless constipation is the worst symptom to them. It may be hypothesized an overlapping of different entities: enteric nervous system disturbance and SIBO.

The frequency of SIBO in IBS patients is controversial and may reflect different methodologies. A few studies found a high prevalence of SIBO as our data. This matter was recently painstakingly reviewed by Udai et al. (2014)(23).

Chagasic patients without constipation may be closer to non chagasic patients concerning to SIBO frequency. And probably the gastrointestinal symptoms of this group are more related to SIBO

Acid secretion of stomach, IgA secretory and normal motility and anatomical integrity are mechanism that protect against SIBO (24) and in what extent those factors influence chagasic patients is not clear. Machado et al. (1989) (25) studying the jejunal flora by aspirate of chagasic patients with megacolon found no statistically significant relation between bacterial counts between chagasic and controls. Machado (1995)(26) reported an increased prevalence of SIBO in chagasic patients using breath test compared to controls. This author attributes to fecal impaction for megacolon and an association of motor disturbances in the small bowel and reduced acid secretion in stomach to megacolon as factors influencing the higher frequency of SIBO.

**Conclusions** Patients with Chagas disease have a prolonged OCTT and those with constipation showed a higher prevalence of SIBO and both factors are not related to megacolon. Additional studies are necessary to elucidate the interaction of enteric nervous system integrity and gut microbiota.

## REFERENCES

1. Martins-Melo FR, Ramos AN Jr, Alencar CH, J. H. Prevalence of Chagas disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Acta Trop* 2014;**130**:167-74.
2. Zammarchi L, Bartoloni A, J. M. Chagas disease is a consideration in Latino patients. *Am Fam Physician* 2013;**88**(9):566.
3. Zicker F, Smith PG, Luquetti AO, Oliveira OS. Mass screening for *Trypanosoma cruzi* infections using the immunofluorescence, ELISA and haemagglutination tests on serum samples and on blood eluates from filter-paper. *Bull World Health Organization* 1990;**68**(4):465-71.
4. Rezende JM, Luquetti AO. Chagasic megaviscera. Pan American Health Organization: Chagas disease and the nervous system. 547. Washington Pan American Health Organization Scientific Publication 1994. p. 160-83.
5. Meneghelli UG. Chagasic enteropathy. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004;**37**(3):252-60.
6. Meneghelli UG, de Godoy RA, Macedo JF, de Oliveira RB, Troncon LE, Dantas RO. Basal motility of dilated and non-dilated sigmoid colon and rectum in Chagas' disease. *Arq Gastroenterol* 1982;**19**:127-32.
7. Meneghelli UG, Padovan W, Lima Filho EC, Godoy RA. Intestinal absorption of glucose in chronic Chagas' disease studied by the continuous perfusion technique. *Arq Gastroenterol S Paulo* 1971;**8**:109-18.
8. Costa RB, Alcantara FG. Duodenopatia chagásica. *Rev Bras Med* 1966;**23**:158-60.
9. Costa RB, Alcantara FG. Plexos submucoso e mientérico do íleo humano na moléstia de Chagas. *Rev Bras Med* 1966;**23**:399-400.
10. Meneghelli UG, Reis LCF. Estudos sobre o metabolismo dos hidratos de carbono na moléstia de Chagas. III. A prova de sobrecarga oral de galactose. *Rev Assoc Med Brasil* 1967;**13**:3-10.
11. Troncon LE, Iazigi N. Scintigraphic study of the gastrointestinal transit of a liquid meal in patients with chronic Chagas' disease. *Braz J Med Biol Res* 1992;**25**:145-8.
12. Eisenmann A, Amann A, Said M, Datta B, Ledochowski M. Implementation and interpretation of hydrogen breath tests. *J Breath Res* 2008;**2**:046002.
13. Gabrielli M, D'Angelo G, Di Rienzo T, Scarpellini E, V O. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in the clinical practice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;**Suppl 2**:30-5.

14. Casellas F, Sardi J, de Torres I, Malagelada JR. Hydrogen breath test with D-xylose for celiac disease screening is as useful in the elderly as in other age groups. *Dig Dis Sci* 2001;**46**:2201-5.
15. Basilisco G, Risicato R, Bonazzi P, Di Sario A, Portincasa P. H<sub>2</sub>-breath testing for evaluation of oro-cecal transit time. In: Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G, Montalto M, Di Stefano M, Basilisco G, et al., editors. Methodology and indications of H<sub>2</sub>-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; **29**(Suppl 1):1-49.
16. Kunkel D, Basseri RJ, Makhani MD, Chong K, Chang C, M P. Methane on breath testing is associated with constipation: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2011;**56**:1612-8.
17. Dima G, Peralta D, Novillo A, Lasa J, Besasso H, L S. Predominance of constipation in subjects with hydrogen-consuming intestinal flora. *Acta Gastroenterol Latinoamer* 2012;**42**:182-5.
18. Rana SV, A M. Breath tests and irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014;**20**:7587-601.
19. Pimentel M, Kong Y, S P. Breath testing to evaluate lactose intolerance in irritable bowel syndrome correlates with lactulose testing and may not reflect true lactose malabsorption. *Am J Gastroenterol* 2003;**98**:2700-4.
20. Ghoshal UC, Kumar S, Mehrotra M, Lakshmi CP, A M. Frequency of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Irritable Bowel Syndrome and Chronic Non-Specific Diarrhea. *J Neurogastroenterol Motil* 2010;**16**:40-6.
21. Pimentel M, Soffer EE, Chow EJ, Kong Y, HC L. Lower frequency of MMC is found in IBS subjects with abnormal lactulose breath test, suggesting bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci* 2002;**47**:2639-43.
22. Oliveira RB, Meneghelli UG, de Godoy RA, Dantas RO, Padovan W. Abnormalities of interdigestive motility of the small intestine in patients with Chagas' disease. *Dig Dis Sci* 1983;**28**:294-9.
23. Ghoshal UC, D S. Irritable bowel syndrome and small intestinal bacterial overgrowth: Meaningful association or unnecessary hype. *World J Gastroenterol* 2014;**20**:2482-91.
24. Husebye E. The pathogenesis of gastrointestinal bacterial overgrowth. *Chemotherapy* 2005;**51**(Suppl 1):1-22.
25. Machado WM, Moraes-Filho JP, Santos MAA, Betarello A. Jejunal flora of patients with megaesophagus secondary to Chagas' disease. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989;**83**:199-201.
26. Machado WM. Flora do delgado em megas chagásicos: estudo pelo teste do H<sub>2</sub> respiratório. *Arq Gastroenterol* 1995;**32**:19-23.

## **ANEXO E – Normas para publicação do artigo científico**

# European Journal of Clinical Investigation



## European Journal of Clinical Investigation

© Stichting European Society for Clinical Investigation Journal Foundation. Published by John Wiley & Sons Ltd



Edited By: John P.A. Ioannidis

Impact Factor: 2.834

ISI Journal Citation Reports © Ranking: 2013: 27/150 (Medicine General & Internal);  
44/122 (Medicine Research & Experimental)

Online ISSN: 1365-2362

### Author Guidelines

#### ***Revised 8 January 2014***

Effective with the 2014 volume, this journal will be published in an online-only format. Print subscription and single issue sales are available from Wiley's Print-on-Demand Partner. To order online click [through](#) to the ordering portal from the journal's subscribe and renew page on Wiley Online Library.

#### **GENERAL**

The *European Journal of Clinical Investigation* (EJCI), in publication since 1970, is a peer-reviewed general-interest biomedical journal with a broad readership. It is the official journal of the European Society for Clinical Investigation (ESCI) and it is published monthly by Wiley. It considers any original contribution from the most sophisticated basic molecular sciences to applied clinical and translational research and evidence-based medicine across a broad range of subspecialties. The EJCI publishes reports of high-quality research that pertain to the genetic, molecular, cellular, or physiological basis of human biology and disease, as well as research that addresses prevalence, diagnosis, course, treatment, and prevention of disease. We are primarily interested in studies directly pertinent to humans, but submission of robust in vitro and animal work is also encouraged. Interdisciplinary work and

research using innovative methods and combinations of laboratory, clinical, and epidemiological methodologies and techniques is of great interest to the journal. Several categories of manuscripts (for detailed description see below) are considered: **editorials**, **original articles** (also including **randomized clinical trials**, **systematic reviews** and **meta-analyses**), **reviews** (narrative reviews), **opinion articles** (including **debates**, **perspectives** and **commentaries**); and **letters to the Editor**.

## **COPYRIGHT**

If your paper is accepted, the author identified as the formal corresponding author for the paper will receive an email prompting them to login into Author Services; where via the Wiley Author Licensing Service (WALS) they will be able to complete the license agreement on behalf of all authors on the paper.

### **For authors signing the copyright transfer agreement**

If the OnlineOpen option is not selected the corresponding author will be presented with the copyright transfer agreement (CTA) to sign. The terms and conditions of the CTA can be previewed in the samples associated with the Copyright FAQs below:

[CTA Terms and Conditions](#)

### **For authors choosing OnlineOpen**

If the OnlineOpen option is selected the corresponding author will have a choice of the following Creative Commons License Open Access Agreements (OAA):

Creative Commons Attribution Non-Commercial License OAA

Creative Commons Attribution Non-Commercial -NoDerivs License OAA

To preview the terms and conditions of these open access agreements please visit the Copyright FAQs hosted on [Wiley Author Services](#) and [Wiley Online Access](#).

If you select the OnlineOpen option and your research is funded by The Wellcome Trust and members of the Research Councils UK (RCUK) you will be given the opportunity to publish your article under a CC-BY license supporting you in complying with Wellcome Trust and Research Councils UK requirements. For more information on this policy and the Journal's compliant self-archiving policy please click [here](#).

For RCUK and Wellcome Trust authors click on the link below to preview the terms and conditions of this license:

Creative Commons Attribution License OAA

To preview the terms and conditions of these open access agreements please visit the Copyright FAQs hosted on [Wiley Author Services](#) and [Wiley Open Access](#).

**OnlineOpen** OnlineOpen is available to authors of primary research articles who wish to make their article available to non-subscribers on publication, or whose funding agency requires grantees to archive the final version of their article. With OnlineOpen, the author, the author's funding agency, or the author's institution pays a fee to ensure that the article is made available to non-subscribers upon publication via Wiley Online Library, as well as deposited in the funding agency's preferred archive. For the full list of terms and conditions, [click here](#).

Any authors wishing to send their paper OnlineOpen will be required to complete the payment form available from [our website](#). Prior to acceptance there is no requirement to inform an Editorial Office that you intend to publish your paper OnlineOpen if you do not wish to. All OnlineOpen articles are treated in the same way as any other article. They go through the journal's standard peer-review process and will be accepted or rejected based on their own merit.

Reports on biomedical research involving human subjects must include a statement that informed consent was obtained from each subject or subject's guardian and from the Institutional Review Board.

**Policies** The corresponding author must verify that the manuscript, including related data, figures and tables, has not been previously reported or published, that the manuscript is not under consideration elsewhere, and that it will not be submitted elsewhere while under review by the EJCI. Any publication restricted in symposia, proceedings, etc. of preliminary results is permitted only in the format of an abstract of 400 words or fewer.

For all manuscripts reporting data from studies involving human participants or animals, formal review and approval by an appropriate institutional review board or ethics committee is required and should be described in the 'Materials and methods' section. For those investigators who do not have formal ethics review committees, the principles outlined in the Declaration of Helsinki should be followed. Reports on biomedical research involving human subjects must include a statement that informed consent was obtained from each subject or subject's guardian. Editors may request that authors provide documentation of the formal review and recommendation from the institutional review board or ethics committee responsible for oversight of the study.

**Conflicts of Interest and Financial Disclosures** A conflict of interest may arise when an author has financial or personal relationships or affiliations that could influence (or bias) the author's decisions, work, or manuscript. All authors are required to disclose all potential conflicts of interest, specific financial interests (including, but not limited to consultancies, employment/affiliation, grants or funding, honoraria, speakers' bureaus, stock ownership or options, expert testimony, royalties, or patents filed, received, pending, or in preparation), and relationships and affiliations (other than those affiliations listed in the title page of the manuscript) relevant to the subject of their manuscript.

All such disclosures must be listed in the Acknowledgment section at the end of the manuscript. Authors without conflicts of interest, including specific financial interests and relationships and affiliations relevant to the subject of their manuscript, should include a statement of no such interests in the Acknowledgment section of the manuscript. This information will be included in the published manuscript. The policy requesting disclosure of conflicts of interest applies for all manuscript submissions, including letters to the Editor. Failure to include this information in the manuscript may delay evaluation and review of the manuscript.

#### ***Funding/Support and Role of Sponsor***

All contributors who do not meet the criteria for authorship must be listed in an acknowledgements section at the end of the manuscript. Financial and material support must also be acknowledged. Authors are required to describe the role of the study sponsor(s), if any, in study design; in collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the manuscript for publication. If the supporting source had no such involvement, the authors should state so. Also, if no specific funding was obtained, this should be stated. This information will be included in the published manuscript.

## **DETAILED DESCRIPTIONS OF ARTICLE TYPES**

### **Editorials**

Editorials are commentaries on current topics or on papers published elsewhere in

the issue. Editorials are solicited by the Editor. They should not include an abstract; text should not exceed 1000 words and may have up to 20 references.

### **Original articles**

These reports typically include studies which describe substantial new mechanistic insights into biology and disease, randomized trials (see Randomized Clinical Trials below), intervention studies, cohort studies, cross-sectional studies, case-control studies, epidemiologic assessments, and other observational studies. Each manuscript should clearly state an objective or hypothesis; the design and methods (including the study setting and dates, patients or participants with inclusion and exclusion criteria and/or participation or response rates, or data sources, and how these were selected for the study); the essential features of any interventions; the main outcome measures; the main results of the study; a comment section placing the results in context with the published literature and addressing study limitations; and the conclusions. Data included in research reports must be original. A structured abstract not exceeding 250 words is required; for more information, see below instructions for preparing structured abstracts. Original articles are generally limited to 2700 words (not including abstract, tables, figures, and references), 40 references, and no more than 5 tables and figures.

### **Randomized Clinical Trials**

In this particular type of original study, individuals are randomly allocated to receive or not receive a preventive, therapeutic, or diagnostic intervention and then followed up to determine the effect of the intervention. All randomized clinical trials should include a flow diagram and authors should provide a completed randomized trial checklist (see [CONSORT Flow Diagram and Checklist](#) and a trial protocol. Authors of randomized controlled trials are encouraged to submit trial protocols along with their manuscripts. All clinical trials must be registered (before recruitment of the first participant) at an appropriate online public that must be independent of for-profit interest (<http://www.clinicaltrials.gov>; <http://www.anzctr.org.au>; <http://www.umin.ac.jp/ctr>; <http://isrctn.org>; <http://www.trialregister.nl/trialreg/index.asp>). Each manuscript should clearly state an objective or hypothesis; the design and methods (including the study setting and dates, patients or participants with inclusion and exclusion criteria, or data sources, and how these were selected for the study); the essential features of any interventions; the main outcome measures; the main results of the study; a comment section placing the results in context with the published literature and addressing study limitations; and the conclusions. Data included in research reports must be original. A structured abstract not exceeding 250 words is required; for more information, see below instructions for preparing structured abstracts. Clinical trials are limited to 2700 words (not including abstract, tables, figures, and references), 40 references, and no more than 5 tables and figures.

### **Systematic reviews and meta-analyses**

Systematic reviews and meta-analyses are a particular type of original articles that perform systematic, critical assessment of literature and data sources pertaining to clinical topics, emphasizing factors such as cause, diagnosis, prognosis, therapy, or prevention. All articles or data sources should be searched for and selected systematically for inclusion and critically evaluated, and the search and selection process should be described in detail in the manuscript. The specific type of study or analysis, population, intervention, exposure, and tests or outcomes should be described for each article or data source. A structured abstract of less than 250 words is required; for more information, see instructions below for preparing

structured abstracts. The text is limited to 3500 words (not including abstract, tables, figures, and references); about 4 tables (a flow diagram that depicts search and selection processes as well as evidence tables should be included) – and no reference limit.

**Narrative Reviews** Narrative reviews are especially suitable for describing cutting-edge and evolving developments in clinical medicine, basic research or even clinical implications of basic research and discussing those developments in light of underlying theory. Narrative reviews are usually commissioned. A structured abstract of less than 250 words is required; for more information, see instructions below for preparing structured abstracts. The text is limited to 3500 words (not including abstract, tables, figures, and references); about 4 tables (a flow diagram that depicts search and selection processes as well as evidence tables should be included) – and no more than 70 references.

### **Opinion articles**

Opinion articles are almost always commissioned. The **debate** section provides a forum for confronting viewpoints, discussion, and examination of challenging issues and difficult questions in clinical medicine, research, public health, or health policy. The section uses a “view-counterview” or “point-counterpoint” format, in which 2 articles address the topic or issue and present differing viewpoints or positions. Manuscripts should be well argued, cogent, and scholarly, with appropriate documentation for scientific content and factual assertions. The goal of this section is that lines of reasoning would lead to a constructive discussion so that the issues would be effectively engaged for readers. Debates do not have an abstract. The opinion part also publishes short, thoughtful essays (**perspective articles**) from well-known experts on issues that affect both the medical community and society at large. Perspective articles provide opinions on important and provocative subjects as well as views on unsettled questions of diagnosis and treatment, particularly questions arising on common, important clinical issues. Perspectives do not have an abstract. 3-6 bullet points summarizing key messages may be used at the discretion of the authors. Maximum length: up to 2000 words of text (excluding references); about 2 tables or figures—and no more than 30 references (all double-spaced).

**Commentaries** address nearly any significant topic in medicine, public health, research, or health policy and generally are not linked to a specific article. Commentaries should be well focused, scholarly, and clearly presented and must have no more than 3 authors. Maximum length: up to 1300 words of text; they may also include 1 small table or figure and no more than 15 references (all double-spaced). They should not include an abstract.

### **Letters to the Editor**

Letters discussing a recent EJCI article should be received within 10 weeks of the article’s publication and should not exceed 400 words of text and 5 references. The text of letters should include the names, academic degrees, and primary institutional affiliations for all authors, and the e-mail address for the corresponding author. Letters may be condensed at the Editor's discretion. **Letter in Reply.** Replies by authors should not exceed 500 words of text and 6 references. Other letters with content not pertinent to material previously published in the journal (e.g. case reports or interesting observations) may be occasionally considered for publication and length limitations are the same.

### **Reporting standards for research**

The EJCI complies with main reporting standards for key types of research, including clinical trials (CONSORT and its extensions), meta-analyses (PRISMA), diagnostic

tests (STARD), prognostic tumor markers (REMARK), microarrays (MIAME), observational studies (STROBE), genetic epidemiology (STREGA) and others as outlined in the [EQUATOR website](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2362.2009.02234.x/abstract) and in the EQUATOR article published in the first issue of January 2010 of EJCI (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2362.2009.02234.x/abstract>). When a study is of a type that needs to adhere to such EQUATOR-listed standards, the authors should make appropriate citation to them to mention that the reporting is compliant with these standards.

## **MANUSCRIPT PREPARATION AND SUBMISSION REQUIREMENTS**

### **Manuscript Preparation**

All copy must be typed double-spaced with 1-inch margins and 12-point font size, numbered consecutively, and beginning with the title page. Do not justify lines. Do not use line numbering. Double-space throughout, including Title page, Abstract, text (divided into the following sections: Introduction, Materials and methods, Results, and Discussion), Acknowledgments, References, Legends, and Tables.

### **Length of Manuscript**

While the Editors occasionally approve nonconforming manuscripts, they do so only when they are considered to possess exceptional merit. Submissions that do not conform to recommended space limitations are subjected to a particularly rigorous editorial review and are thus less likely to be accepted than those that fall within recommended guidelines (see above detailed description of article types).

### **Style of Writing**

The style of writing should conform to acceptable English usage and syntax. Slang, medical jargon, obscure abbreviations, and abbreviated phrasing are to be avoided.

### **Title Page (page 1 of manuscript)**

Titles should not exceed 70 characters, including punctuation and spacing. Avoid using declarative sentences or questions as titles. Give full names, highest academic degrees, and institutional affiliations of all authors. Designate a corresponding author and include a complete mailing address, telephone number, fax number, and e-mail address. Specify the address to which requests for reprints should be sent. Also include on the title page a word-character count of the complete text.

### **Abstract (page 2 of manuscript)**

Include a structured abstract not exceeding 250 words and a maximum of six keywords for original articles and reviews. Abstracts should be organized and formatted according to the following headings: Background, Materials and methods, Results, and Conclusions. Authors may substitute 'Materials and methods' for 'Design'. Opinion articles do not require an abstract.

### **Statistics**

Describe statistical methods with enough detail to enable a knowledgeable reader with access to the original data to reproduce the reported results. When possible, quantify findings and present them with appropriate indicators of measurement error or uncertainty (such as confidence intervals). Avoid relying solely on statistical hypothesis testing, such as the use of P values, which fails to convey important quantitative information. EJCI encourages the use of Bayesian methods in the results and their interpretation. Authors should strongly consider discussing the credibility of their findings, regardless of the P-values or other statistics observed, as well as how their results and findings modify prior evidence. Authors would benefit from following the suggestions of reporting standards and guidance for each type of research as listed in EQUATOR (see above reporting standards).

Put a general description of methods in the 'Materials and methods' section. Restrict tables and figures to those needed to explain the argument of the article and to assess its support. Use graphs as an alternative to tables with many entries; do not duplicate data in graphs and tables. Define statistical terms, abbreviations, and most symbols.

### **Abbreviations**

Except for units of measurement, abbreviations are strongly discouraged and should not appear in the title or abstract. All abbreviations must be defined at the first mention and should be coined only for unwieldy names that occur frequently.

### **Units of Measure**

Laboratory values are expressed using conventional units of measure, with relevant Système International (SI) conversion factors expressed secondarily (in parentheses) only at first mention. Articles that contain numerous conversion factors may list them together in a paragraph at the end of the 'Materials and methods' section. In tables and figures, a conversion factor to SI units should be provided in a footnote or legend. The metric system is preferred for the expression of length, area, mass, and volume.

### **Drug Names**

The generic name of a drug is preferred in almost all instances. If it is necessary to include the brand (trade) name for reproduction or interpretation of the study, the brand name should be given parenthetically, following the generic name, at first mention in the abstract, text, and each figure or table in which it appears. In addition, the brand name and supplier's name and location should be given in the 'Materials and methods' section. In the case in which a manuscript is comparing various brands of a single product, or in which an adverse event is described that might be unique to a single brand of product, both the brand name and generic name should appear at first mention and the brand name(s) should be used thereafter.

### **Gene Names, Symbols, and Accession Numbers**

Authors describing genes or related structures in a manuscript should include the names and official symbols provided by the US National Center for Biotechnology Information (NCBI). Before submission of a research manuscript reporting on large genomic data sets (e.g. protein or DNA sequences), the data sets should be deposited in a publicly available database, such as NCBI's GenBank, and a complete accession number (and version number, if appropriate) must be provided in the 'Materials and methods' section or the Acknowledgments section of the manuscript. Authors of microarray papers should include in their submission the information recommended by the MIAME guidelines. Authors should also submit their experimental details to one of the publicly available databases (ArrayExpress or GEO).

**Acknowledgment Section (See also above under 'Funding/Support and Role of Sponsor' above)** List all persons who have made substantial contributions to the work reported in the manuscript (including writing and editing assistance), but who are not authors; any financial interest in the subject matter or materials discussed in the manuscript; any research or project support/funding; grant support. Authors should also obtain written permission to include the names of individuals in the Acknowledgement section.

### **Contributions**

All persons listed as authors must have contributed substantially to the design, performance, analysis, or reporting of the work and are required to indicate their specific contribution. The specific requirements for authorship have been defined by

the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE; <http://www.icmje.org>). Examples of authors' contributions are: 'designed research/study', 'performed research/study', 'contributed important reagents', 'collected data', 'analyzed data', 'wrote paper' etc. This information must be included in the submitted manuscript and will be published in a separate paragraph at the end of the paper if accepted for publication. The corresponding author is responsible for obtaining permission from all co-authors for the submission of any version of the manuscript and for any changes in authorship.

## References

We recommend the use of a tool such as Reference Manager for reference management and formatting. Reference Manager reference styles can be searched for [here](#).

References should be numbered consecutively in the order in which they are first mentioned in the text, and should appear as numbers in square brackets. The reference list should show the references in numerical order. Work that has not been accepted for publication and personal communications should not appear in the reference list. List 6 authors, followed by 'et al' if the number exceeds 6. An example of a correct reference is given below:

1 Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Friedl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996;73:1006-12.

## Tables, Illustrations, Legends

All tables and illustrations should be numbered in the order of their citation in the text. Include a title for each table and figure—a brief, succinct phrase, preferably no longer than 15 words. Tables and illustrations should be original work and only rarely should they be reproduced material.

### Tables

Tables should be able to stand alone, without the need to refer to the text. Table titles should convey complete information about the study population, research question, methods, and sample size. Table footnotes should include adequate descriptions of outcome variables, covariates in multivariate models, and model diagnostics, where relevant. All tables should be numbered in the order of their citation in the text. If a table must be continued, repeat the title on a second sheet, followed by "cont." Make certain each item in the table is in its own table cell. Do not use paragraph returns (to start new rows) or tabs (to start new columns) to format the table.

### Illustrations

Each figure should have a legend, and these should be listed together on a separate sheet. In the full-text online edition of the journal, figure legends may be truncated in abbreviated links to the full screen version. Therefore, the first 100 characters of any legend should inform the reader of key aspects of the figure. We would like to receive your artwork in electronic form. Please save vector graphics (e.g. half-tones) in Tagged Image File Format (TIFF). Ideally, vector graphics that have been saved in metafile (.WMF) or pict (.PICT) format should be embedded within the body of the text file. Detailed information on ideal digital illustration standards can be found at [Wiley Author Services](#).

Colour illustrations are welcome and published free of charge.

## Manuscripts - Submission Requirements

The journal prefers to receive all manuscript submissions electronically. To submit a manuscript, please follow the instructions below. Microsoft Word documents should

preferably be saved as an older (.doc) file type.

### **Getting Started**

1. Point your web browser to the journal's Manuscript Central homepage (<http://mc.manuscriptcentral.com/ejci>).
2. Log-in (click the 'Create Account' option if you are a first-time user of Manuscript Central) and select 'Author Center'.

### **Submitting Your Manuscript**

3. After you have logged in, click the 'Submit a Manuscript' link in the menu bar; enter data and answer questions as appropriate, clicking the 'Next' button on each screen to save your work and advance to the next screen, as necessary.
4. You are required to upload your files.

Click on the 'Browse' button and locate the file on your computer, and select the designation of each file in the drop down next to the Browse button.

When you have selected all files you wish to upload, click the 'Upload Files' button.

5. Review your submission (in both PDF and HTML formats) before sending to the Journal. Click the 'Submit' button when you are finished reviewing. You may suspend a submission at any phase before clicking the 'Submit' button and save it to submit later. After submission, you will receive a confirmation e-mail. You can also access Manuscript Central any time to check the status of your manuscript. The Journal will inform you by e-mail once a decision has been made.

**Cover Letter** Include a cover letter and complete contact information for the corresponding author (postal/mail address, e-mail address, and telephone and fax numbers) and whether the authors have published or submitted any related papers from the same study (see Policies above).

### **Previous submission in other journals**

We strongly encourage authors to share with us the comments of previous reviewers and their responses to them. We understand that authors may have tried other journals first and that many excellent papers are rejected simply based on perceived priority in journals with extremely limited space or, sometimes, from erroneous judgments. A cogent response to previous comments will weigh very positively in our evaluation towards publication in the EJCI and may expedite the time to acceptance.

### **Suggestions for reviewers**

The EJCI is a peer-reviewed journal. Authors may suggest in their covering letter the names, addresses, telephone and fax numbers and email address of at least three reviewers with appropriate expertise. These individuals should not be involved in the work of the authors in any possible way for the last three years. In addition, any reviewers that the authors would prefer to exclude should be listed with the reason for exclusion. Nevertheless, the journal reserves the right of final selection of reviewers.

### **Proofs**

The corresponding author will receive an e-mail alert containing a link to a website. A working e-mail address must therefore be provided for the corresponding author. The proof can be downloaded as a PDF (portable document format) file from this site. Acrobat Reader will be required in order to read this file. This software can be downloaded (free of charge) from [Adobe](http://www.adobe.com).

This will enable the file to be opened, read on screen and printed out in order for any corrections to be added. Further instructions will be sent with the proof. Hard copy proofs will be posted if no e-mail address is available. Excessive changes made by

the author in the proofs, excluding typesetting errors, will be charged separately. Page proof corrections should be returned within three days of receipt.

**Offprints** The corresponding author will receive a free PDF offprint that can be downloaded via Author Services. Please sign up for the service if you would like to access your free article PDF offprint and enjoy the many other benefits the service offers. Visit [Author Services](#) for more information.

**Early View** *European Journal of Clinical Investigation* is covered by Wiley's Early View service. Early View articles are complete full-text articles published online in advance of their publication in a regular issue. Articles are therefore available as soon as they are ready, rather than having to wait for the next scheduled regular issue. Early View articles are complete and final. They have been fully reviewed, revised and edited for publication, and the authors' final corrections have been incorporated. Because they are in final form, no changes can be made after online publication. The nature of Early View articles means that they do not yet have volume, issue or page numbers, so Early View articles cannot be cited in the traditional way. They are therefore given a Digital Object Identifier (DOI), which allows the article to be cited and tracked before it is allocated to an issue. After online publication, the DOI remains valid and can continue to be used to cite and access the article.

#### **Online production tracking through Wiley's Author Services**

Author Services enables authors to track their article – once it has been accepted – through the production process to publication online. Authors can check the status of their articles online and choose to receive automated e-mails at key stages of production. The author will receive an e-mail with a unique link that enables them to register and have their article automatically added to the system. Please ensure that a complete e-mail address is provided when submitting the manuscript. Visit [Author Services](#) for more details on online production tracking and for a wealth of resources including FAQs and tips on article preparation, submission and more.

#### **Note to NIH Grantees**

Pursuant to NIH mandate, Wiley will post the accepted version of contributions authored by NIH grant-holders to PubMed Central upon acceptance. This accepted version will be made publicly available 12 months after publication.

For further information, see [www.wiley.com/go/nihmandate](http://www.wiley.com/go/nihmandate).

**Influência dos distúrbios motores do intestino delgado sobre a absorção de lactose e D-xilose em pacientes chagásicos**

**Resumo**

**Introdução:** A Tripanossomíase Americana é uma das doenças tropicais mais prevalentes na América Latina. No Brasil, a transmissão vetorial ainda não se interrompeu em todos os estados da federação. No Estado de Goiás, as megassíndromes digestivas são muito frequentes. A enteropatia, entretanto, raramente evolui com a forma ectásica e tem sido diagnosticada principalmente por métodos funcionais. **Objetivo:** Estudar o tempo de trânsito orocecal (TTOC) e função absorptiva do intestino delgado de pacientes chagásicos por meio de testes respiratórios do hidrogênio expirado, após ingestão de lactulose, lactose e D-xilose. **Métodos:** Participaram 45 pacientes soropositivos para doença de Chagas, com idade média de  $58,75 \pm 12,25$  anos, distribuídos em quatro grupos, conforme o sintoma constipação e o diagnóstico de megacólon, e 15 controles soronegativos não constipados. O teste da lactulose foi adotado como controle de produção de hidrogênio e também para avaliar o TTOC. **Resultados:** Pacientes tiveram TTOC mais lento que os controles. Os pacientes não produtores de hidrogênio ao teste da lactulose tiveram o mesmo resultado aos testes da lactose e D-xilose. Tanto a má absorção de lactose quanto de D-xilose foram mais frequentes em controles que em pacientes. Sintomas atribuíveis à intolerância de lactose foram mais frequentes que má absorção tanto em pacientes como em controles. **Conclusão:** As diferenças de resultados do teste da lactose e D-xilose entre pacientes e controles podem se relacionar aos valores do TTOC e ao efeito osmótico laxativo das substâncias de teste. O TTOC mais acelerado interferiu nos índices observados para os controles.

**Palavras Chave:** Doença de Chagas; testes respiratórios; intestino delgado.

**Background:** American tripanosomiasis is one of the most prevalent tropical disease in Latin America. In the chronic phase 10% to 15% of patients may develop digestive manifestations. Symptomatic patients may or not present dilation of esophagus, small or large bowel. Usually enteropathy rarely show small bowel enlargement and its mal functioning are based in physiological tests. **Objective:** To study the orocecal transit time (OCTT) and its relation to absorption capacity of the small bowel in chagasic patients using breath test, prospectively. **Material and Methods:** Forty five patients with positive serology for Chagas disease were divided into four groups: A – without megacolon and no constipation (17); B – with megacolon and no constipation (8); C – with megacolon and constipation (10) and D – without megacolon and constipation (10). Constipation was defined by at least 7 days without bowel movements. 15 healthy volunteers were taken as a control group (CG). Lactulose was used to measure OCTT and absorption was assessed with lactose and D-xylose as substrate. **Results:** The OCTT (medium time in minutes) was longer in patients than controls: A=108.18, B=108.0, C=112.5, D=130.0 and CG=68.46. Non hydrogen producers had the same profile with lactose and D-xylose. Lactose and D-xylose mal absorption were more prevalent in controls than in patients. Symptoms related to lactose intolerance were more frequent than real mal absorption in both controls and patients. **Conclusions:** Chagasic patients have a longer OCTT and less prevalence of lactose and D-xylose mal absorption. This may be related to both OCTT and osmotic effect of those substrates.

**Keywords** Chagas disease, breath tests, small intestine.

## **Introdução:**

A enteropatia chagásica é o comprometimento do intestino delgado e foi estudada principalmente em portadores de megaesôfago e megacólon (1). Raramente evolui para a forma ectásica, por isso foi pouco identificada em exames contrastados (2, 3). A sua patogênese relaciona-se à denervação intrínseca, confirmada por estudos que demonstraram redução neuronal na parede de todo intestino delgado de chagásicos crônicos (4).

A enteropatia pode cursar assintomática ou com sinais e sintomas de síndromes dispéptica mal absorptiva, de supercrescimento bacteriano no intestino delgado e de pseudo obstrução intestinal (2).

Os estudos sobre absorção intestinal de carboidratos em pacientes chagásicos crônicos foram feitos com a glicose, galactose e D-xilose e caracterizaram pico precoce de absorção desses açúcares e tempo variável para o retorno aos níveis sanguíneos normais, a depender do açúcar empregado (5, 6, 1). Tais alterações foram atribuídas à denervação intrínseca do tubo digestivo.

Estudos sobre a atividade motora intestinal, por outro lado, verificaram TTOC mais lento em pacientes chagásicos com comprometimento digestivo que em indivíduos normais. Admite-se que falhas na atividade motora de jejum possam contribuir para determinar tais alterações (7).

Não existem, entretanto, estudos das consequências da denervação intrínseca sobre a atividade de dissacaridases em pacientes chagásicos. Pesquisas em outras situações clínicas comparáveis à do chagásico demonstram que esse efeito é pouco expressivo. Ficou demonstrado em poucos estudos que ela ocorre para a lactase, no jejuno proximal e tem pouca influência sobre a absorção desse açúcar (8, 9).

Os métodos disponíveis para o estudo do intestino delgado são complexos, invasivos ou expõe o paciente à radiação. Os testes respiratórios não têm essas características e, além disso, poucas vezes foram aplicados ao estudo de pacientes chagásicos.

O teste do hidrogênio expirado após sobrecarga oral de carboidratos pode fornecer dados indiretos sobre o peristaltismo, absorção e permeabilidade no intestino delgado. O objetivo do presente estudo foi avaliar essas variáveis por meio dos testes respiratórios da lactulose, lactose e D-xilose.

## **CASUÍSTICA E MÉTODOS**

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (161/2011). Todos os pacientes e controles assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Este estudo foi prospectivo, observacional, transversal. Os pacientes foram

recrutados no ambulatório do Núcleo de Estudo de Doença de Chagas (NEDoC), do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás. Foram 45 adultos, 14 do sexo masculino e 31 do feminino. Quinze voluntários, três do sexo masculino e 12 do feminino, todos não chagásicos e sem constipação, foram controles normais.

Foram excluídos pacientes e controles que apresentassem outras comorbidades que pudessem interferir na absorção e motilidade intestinal ou que facilitassem supercrescimento bacteriano.

Em dias distintos após jejum de 12 horas, procedeu-se à medida basal do hidrogênio expirado, seguida de ingestão da substância de teste: lactulose (13,34 g), lactose (25g) e D-xilose (25g), diluídas em 200 ml de água. A segunda medida foi feita após 30 minutos de ingestão e as demais a cada 10 minutos até 120 minutos e de 20 em 20 minutos, até 180.

Para interpretação dos resultados, consideraram-se a substância de teste, o incremento do hidrogênio expirado em relação à medida basal e o tempo em que ocorreu:

- 1- aumento do H<sub>2</sub> maior que 20 ppm, após 60 minutos: TTOC; má absorção de lactose e ou D-xilose (10, 11,12).
- 2- aumento precoce do H<sub>2</sub> expirado antes de 60 minutos, progressivo e maior que a medida basal em pelo menos 20 ppm, até 90 minutos : SBID (11).
- 3- Aumento do hidrogênio expirado menor que cinco ppm, até 180 minutos: não produção de hidrogênio, ou absorção da lactose e ou D-xilose (11, 12).

Para confirmar a absorção da lactose e D-xilose, adotou-se como controle positivo da produção de hidrogênio a produção desse gás durante o teste da lactulose (12, 11).

Após o teste com a lactose, aplicou-se questionário para identificar sintomas de intolerância ao açúcar, e estes foram relacionados ao resultado do teste. Foram pesquisados e quantificados cinco sintomas: diarreia, cólica abdominal, vômitos, borborismo e flatulência (13).

Para análise estatística foi usado o Software SPSS versão 15.0. Foi estimada significância estatística para  $P < 0,05$ ; teste t-Student e teste Qui-Quadrado.

## RESULTADOS

### Teste da lactulose

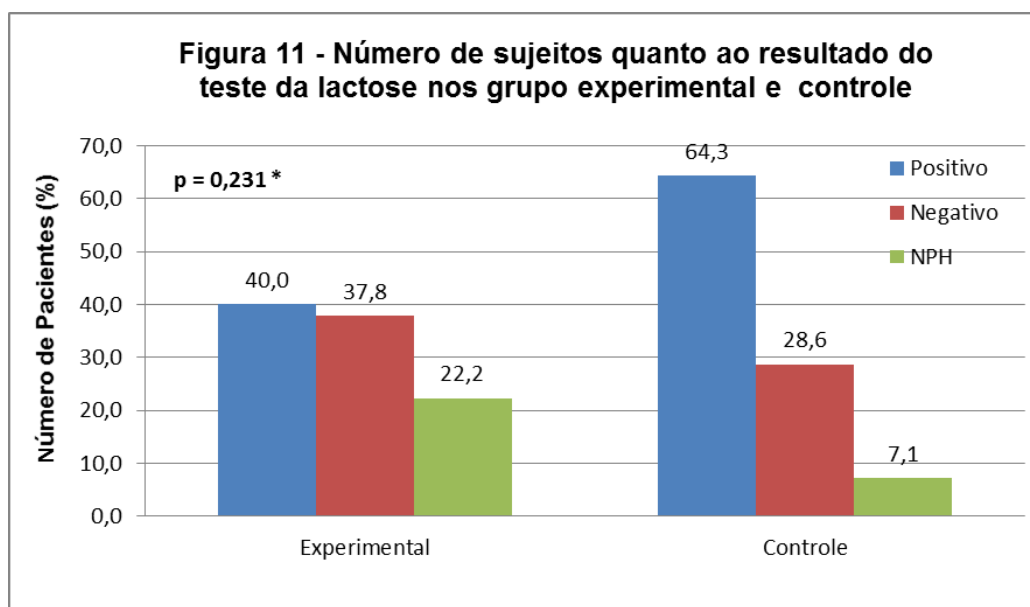
A média de idade dos pacientes foi  $58,75 \pm 12,25$  anos e dos controles  $54,80 \pm 10,27$  anos ( $P = 0,116$ ). Nos dois grupos, houve predomínio do sexo feminino ( $P = 0,008$ ) e de brancos e pardos. Dois terços dos pacientes apresentavam megaesôfago, associado ou não ao megacólon. Somente 1\4 dos pacientes não apresentavam nem megaesôfago nem megacólon e, portanto, não tinham a forma digestiva da doença de Chagas.

Da casuística, 10 pacientes (22%) e um controle (6,7%) eram não produtores de hidrogênio ( $P = 0,178$ ) ao teste da lactulose e tiveram igual resultado ao teste da lactose e D-xilose.

O TTOC dos pacientes foi de  $118 \pm 30$  minutos e dos controles de  $68 \pm 12,14$  minutos ( $p = 0,001$ ). Doze sujeitos tinham supercrescimento bacteriano no intestino delgado (SBID) dos quais onze eram pacientes (91,7%).

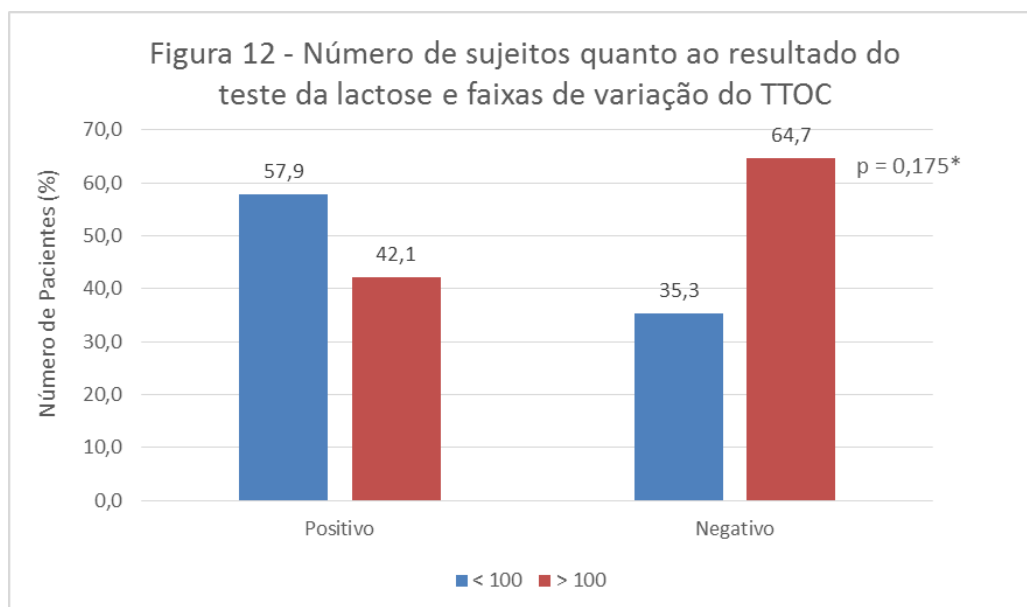
### Teste da lactose

A má absorção de lactose foi mais frequente entre os controles (64,3%) que entre os pacientes (40,0%), ( $P = 0,269$ ). Estes resultados são apresentados na figura 11.



\* Qui-Quadrado

Os resultados do teste da lactose em faixas de variação do TTOC estão expostos na figura 12 e na tabela 1.



\* Qui-Quadrado

Tabela 1 – Distribuição de pacientes e controles conforme resultados do teste da lactose, em faixas de variação do TTOC.

| Variáveis  | Lactose  |       |          |       | P*    |
|------------|----------|-------|----------|-------|-------|
|            | Positivo |       | Negativo |       |       |
|            | n        | %     | n        | %     |       |
| **TTOC     |          |       |          |       |       |
| < 100      | 11       | 57,9  | 6        | 35,3  | 0,398 |
| 100  — 120 | 5        | 26,3  | 7        | 41,2  |       |
| > 120      | 3        | 15,8  | 4        | 23,5  |       |
| Total      | 19       | 100,0 | 17       | 100,0 |       |

\*Teste: Qui-Quadrado \*\* Grupo experimental e controle

A somatória de escores de sintomas apresentados durante o teste demonstrou que, dentre os lactose positivo, 57,1% não apresentavam sintomas. Dentre os lactose negativo, 40% tinham sintomas. Dentre os “não produtores de hidrogênio”, 25% apresentavam sintomas intensos (tabela 2).

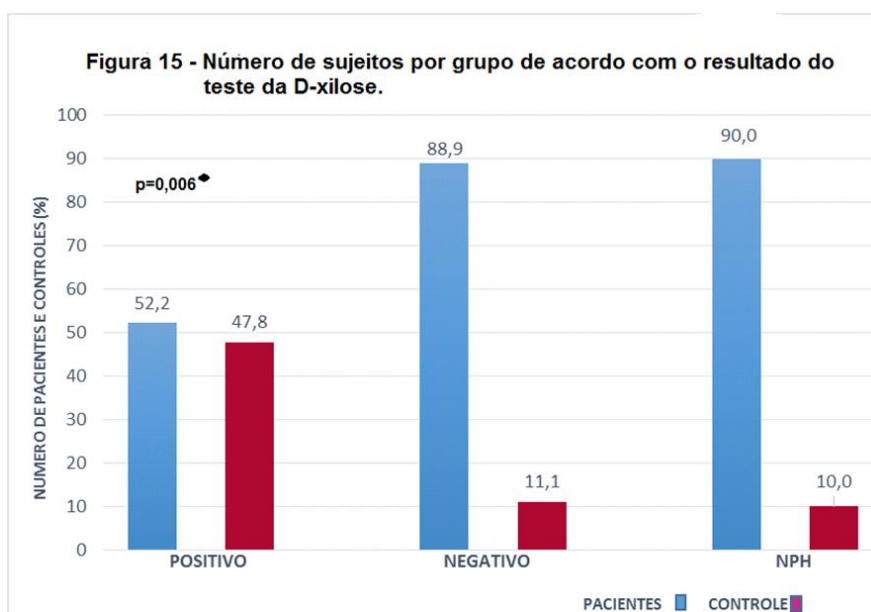
Tabela 2 - Resultado do teste da lactose, relacionado à somatória de escores de sintomas apresentados durante o teste

| Soma de escores         | Lactose  |       |          |       |     |       | P*    |
|-------------------------|----------|-------|----------|-------|-----|-------|-------|
|                         | Positivo |       | Negativo |       | NPH |       |       |
|                         | n        | %     | n        | %     | n   | %     |       |
| Experimental e controle |          |       |          |       |     |       |       |
| 0                       | 12       | 57,1  | 9        | 60,0  | 6   | 75,0  | 0,389 |
| 1  — 10                 | 6        | 28,6  | 5        | 33,3  | —   | 0,0   |       |
| > 10                    | 3        | 14,3  | 1        | 6,7   | 2   | 25,0  |       |
| Total                   | 21       | 100,0 | 15       | 100,0 | 8   | 100,0 |       |

\*Teste: Qui-Quadrado.

### Teste da D-xilose

Os controles apresentaram mais má absorção de D- xilose que os pacientes (P= 0,006) (figura 15).



\* Qui-Quadrado

Considerando-se os resultados do teste da D-xilose e as faixas de variação do TTOC, 62,5% dos pacientes e controles com testes positivos apresentavam TTOC em faixa < 100 minutos, e 61,9% dos negativos em faixas ≥ 100 minutos (tabela 3).

Tabela 3 – Distribuição de pacientes e controles com teste de D-xilose positivo e negativo e conforme faixas de variação do TTOC

| Variáveis  | D-Xilose |       |          |       | P*    |
|------------|----------|-------|----------|-------|-------|
|            | Positivo |       | Negativo |       |       |
|            | n        | %     | n        | %     |       |
| *TTOC      |          |       |          |       |       |
| < 100      | 10       | 62,5  | 8        | 38,1  | 0,254 |
| 100  — 120 | 3        | 18,8  | 9        | 42,9  |       |
| > 120      | 3        | 18,8  | 4        | 19,0  |       |
| Total      | 16       | 100,0 | 21       | 100,0 |       |

\*Teste Qui-Quadrado

## DISCUSSÃO

A média de idade dos pacientes foi de 58,7 anos e dos controles 54,8 anos ( $P = 0,116$ ). Quase metade dos pacientes tinham mais de 60 anos. Os idosos integraram o mesmo grupo de estudo que os adultos jovens, pois a idade mais avançada não interfere na capacidade de produção de hidrogênio (14), na habilidade de o teste da D-xilose identificar pacientes com lesão mucosa; e, nem em resultados do teste da lactose (15).

Quanto à etnia, seria esperada interferência desse fator apenas na absorção da lactose. Na presente casuística, entretanto, a maior parte dos pacientes e controles eram brancos e mulatos e na população adulta brasileira o genótipo que determina hipolactasia tem frequência igual para esses dois grupos étnicos (16). É possível, portanto, que a interferência desse fator tenha sido igual para sujeitos de quaisquer grupos étnicos.

A maior parte dos pacientes apresentavam megaesôfago associado ao megacólon. Na prática, tanto o megaesôfago quanto o megacólon têm sido adotados como marcadores de enteropatia e relacionam-se com denervação intrínseca intestinal em pacientes com doença de Chagas (17).

Quase 1/4 dos pacientes deste estudo tinha microbiota intestinal não produtora de hidrogênio, o que foi uma limitação importante do método, sobretudo

no tocante à determinação do TTOC, que não pode ser estimado nesses pacientes. Essa frequência, embora alta, está de acordo com os resultados de Basílico et al. 2009 (18) que verificaram que mesmo na população normal a condição tem frequência de 5 a 27%.

Apesar dessa limitação, no presente estudo, a realização do teste da lactulose teve especial importância, pois foi adotada como uma prova adicional de produção de hidrogênio, a exemplo de outras pesquisas de absorção de carboidratos (12)

Neste estudo, os pacientes tiveram TTOC maior que os controles ( $P = 0,001$ ); e ficou confirmado que os controles tinham TTOC em faixas de valores mais baixos, contrapondo-se a faixas de valores mais altos para os pacientes ( $P < 0,001$ ).

Os valores do TTOC, no presente estudo, assemelham-se aos verificados por Troncon et al. (1993) (7), também com pacientes chagásicos, em que o TTOC foi medido por teste respiratório associado ao método cintilográfico. Esses autores verificaram valores de TTOC de ( $100,7 \pm 47,7$  minutos) para os chagásicos e de ( $62,9 \pm 18,2$  minutos) para os controles.

Em diferentes estudos, em indivíduos normais, o TTOC verificado por teste respiratório foi de 70 a 90 minutos (11), valores que se aproximam dos observados para o grupo controle do presente estudo.

Outra variável verificada pelo teste da lactulose foi o SBID presente em 25% dos pacientes e 7% dos controles.

A secreção ácida do estômago, a IgA secretória e a atividade peristáltica do intestino são mecanismos fisiológicos que protegem o tubo digestivo contra o supercrescimento bacteriano do intestino delgado (19, 20). É reconhecido que as alterações decorrentes da doença de Chagas podem comprometer tais mecanismos.

No presente estudo, a má absorção de lactose esteve presente em menos da metade dos pacientes e em  $\frac{2}{3}$  dos controles. Com base no fator étnico, esperava-se que os resultados fossem semelhantes, pois a representatividade dos diferentes grupos étnicos entre pacientes e controle foi equivalente ( $P = 0,162$ ). Considerando-se que a maior parte dos pacientes tem enteropatia, que essa se relaciona à denervação intrínseca intestinal e exerce pouca influência sobre a atividade das

dissacaridases (8, 9), é razoável admitir que outros fatores secundários possam ter interferido para determinar esses valores.

A hipolactasia secundária pode ser determinada por qualquer morbidade que resulte em lesão da borda em escova do enterócito, ou que acelere ou retarde o trânsito intestinal. (21, 22, 23, 24, 25).

No presente estudo, verificou-se que o TTOC mais acelerado relacionou-se com resultados positivos do teste da lactose e, o contrário, com o TTOC mais lento. Resultados semelhantes foram verificados por Casellas et al. (2013) (26), que demonstraram que sintomas de intolerância, durante o teste, foram mais intensos em pacientes com TTOC mais acelerado.

No presente estudo, SBID foi mais frequente entre pacientes. Esta condição, entretanto, não correlacionou-se com má absorção de lactose ( $P= 0,328$ ), apesar de dados da literatura indicarem que a superpopulação de bactérias pode levar a dano metabólico e enzimático do intestino delgado, favorecendo a má absorção de lactose (25).

Na presente casuística, a prova adicional de produção de hidrogênio, proporcionada pelo teste da lactulose, foi importante para verificar se pacientes e controles eram realmente “não produtores de hidrogênio” (NPH) ou se absorviam bem a substância de teste.

Na eventualidade de o paciente ser classificado como NPH com os dois testes, o questionário para pesquisar sintomas de intolerância demonstra-se imprescindível para a conclusão dos resultados do teste. Na presente casuística, um quarto dos pacientes NPH aos testes da lactulose e lactose apresentaram sintomas intensos. Esses dados estão de acordo com os da literatura, que demonstram que pelo menos 20% dos pacientes com má absorção de lactose não produzem hidrogênio durante o teste respiratório, o que se deve ao consumo desse gás por microbiota metanogênica (27).

Independentemente do resultado do teste da lactose, um terço dos participantes deste estudo, tinha sintomas de intolerância. Dados da literatura indicam que a autopercepção de sintomas de intolerância é mais frequente que a má absorção de lactose e que somente um terço de quem absorve mal a lactose, apresenta sintomas durante o teste (28).

## **Má absorção de D-xilose**

No presente estudo, pelo menos 1\3 dos pacientes tinha teste respiratório da D-xilose positivo, contra 3\4 do grupo controle ( $P= 0,006$ ). Dentre os participantes com teste da D-xilose positivo, 2\3 tinham TTOC mais acelerado; dos com teste negativo, 2\3 tinham TTOC mais lento. O trânsito intestinal mais acelerado, pelo menos em parte, pode explicar a má absorção, decorrente do menor tempo de contato do açúcar com a mucosa intestinal (29); e testes falsos positivos podem ocorrer em indivíduos sem qualquer lesão da mucosa jejunal (30).

Considerando-se que, do grupo controle, todos os sujeitos eram saudáveis, tinham ritmo intestinal diário; não tinham qualquer indicativo (clínico, ou laboratorial), de doença extraintestinal que pudesse alterar o trânsito intestinal, é plausível admitir que o TTOC relativamente mais acelerado juntamente com o efeito osmótico laxativo da D-xilose possam ter contribuído para determinar os resultados encontrados (11).

Considerando-se a interferência da produção de hidrogênio sobre o resultado do teste, não existem dados na literatura, sobre que percentual de pacientes que com comprovada má absorção de D-xilose apresentam testes respiratórios negativos. Parte dessa questão pode ser explicada por estudo de Casellas et al. (1994(31)), que demonstraram que pacientes com doença celíaca, com má absorção comprovada, podem ser falsamente categorizados como tendo teste negativo, quando se adota o teste de três horas, comparado com o de cinco horas. O teste de 3 horas foi menos discriminativo no estudo desses autores, fato atribuído ao tempo mais longo que a D-xilose não absorvida gasta para chegar ao ceco em pacientes que têm lesão da mucosa. Adotando-se o mesmo raciocínio para pacientes chagásicos, e com base no conhecimento de que tais pacientes têm TTOC mais retardado, é plausível deduzir que, em parte dos pacientes, a má absorção não tenha sido identificada, já que se adotou o teste de 3 horas. Nessa circunstância, parte dos pacientes poderiam ter sido falsamente classificados como não produtores de hidrogênio, ou como tendo teste da D-xilose negativo.

Limitações e pontos relevantes:

Consideraram-se limitações do presente estudo o fato de o método utilizado ser indireto e depender da produção de hidrogênio pela microbiota intestinal e a falta de um método direto para comparação.

Como pontos relevantes, considerou-se tratar-se de um estudo que utilizou método simples não invasivo e de baixo custo, que proporcionou resultados importantes para melhor compreensão da fisiologia intestinal do paciente chagásico.

O presente estudo permitiu concluir que pacientes chagásicos têm menor índice de má absorção de lactose e D-xilose que controles saudáveis. O TTOC mais acelerado interferiu nos índices observados para os controles. Sintomas de intolerância à lactose foram mais frequentes que a má absorção determinada pelos testes respiratórios.

As diferenças de resultados do teste da lactose e D-xilose entre pacientes e controles podem relacionar-se aos valores do TTOC e ao efeito osmótico laxativo das substâncias de teste.

1 MENEGHELLI, U. G. *et al.* Intestinal absorption of glucose in chronic Chagas' disease studied by the continuous perfusion technique. **Arquivos de Gastroenterologia de São Paulo**, v. 8, p. 109-118, 1971.

2 MENEGHELLI, U. G. Chagasic enteropathy. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 37, n. 3, p. 252-260, May-Jun. 2004.

3 SANTOS, M. R. *et al.* Megaíleo chagásico: Descrição de um caso. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 30, n. 4, p. 293-296, 1988.

4 ALCANTARA, F. G.; COSTA, R. B. Jejunopatia chagásica. **Revista Brasileira Medicina**, v. 23, p. 316-317, 1966

5 REIS, L. C. F.; OLIVEIRA, H. L.; VIEIRA, C. B. Curvas glicêmicas anormais observadas em pacientes com a forma crônica da moléstia de Chagas. **Revista Goiana Medicina**, v. 6, p. 156-165, 1960.

6 MENEGHELLI, U. G.; REIS, L. C. F. Estudos sobre o metabolismo dos hidratos de carbono na moléstia de Chagas. III. A prova de sobrecarga oral de galactose. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 13, p. 3-10, 1967.

7 TRONCON, L. E. *et al.* Abnormal progression of a liquid meal through the stomach and small intestine in patients with Chagas' disease. **Digestive Disease and Science**, v. 38, n. 8, p. 1511-1517, Aug, 1993.

8 SOMAYAJI, B. N. Functional and metabolic effects of vagotomy and pyloroplasty. **Quartely Journal Medicine**, v. 39, n. 155, p. 441-460, Jul. 1970.

- 9 GARCIA-PAREDES, J.; TRUELOVE, S. C. Disaccharidase levels in the small intestine in patients with diarrhoea following vagotomy and pyloroplasty. **Gut**, v. 12, n. 2, p. 107-109, Feb. 1971.
- 10 CRAIG, R. M.; ATKINSON, A. J., JR. D-xylose testing: a review. **Gastroenterology**, v. 95, n. 1, p. 223-231, Jul. 1988.
- 11 EISENMANN, A. *et al.* Implementation and interpretation of hydrogen breath tests. **Journal of Breath Research**, v. 2, n. 4, p. 046002, Dec. 2008.
- 12 BATE, J. P. *et al.* Benefits of breath hydrogen testing after lactulose administration in analysing carbohydrate malabsorption. **European Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 22, n. 3, p. 318-326, Mar. 2010.
- 13 CASELLAS, F. *et al.* Development, validation, and applicability of a symptoms questionnaire for lactose malabsorption screening. **Digestive Disease and Science**, v. 54, n. 5, p. 1059-1065, May. 2009.
- 14 CASELLAS, F. *et al.* Hydrogen breath test with D-xylose for celiac disease screening is as useful in the elderly as in other age groups. **Digestive Disease and Science**, v. 46, n. 10, p. 2201-2205, Oct. 2001.
- 15 DI STEFANO, M. *et al.* Lactose malabsorption and intolerance in the elderly. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 36, n. 12, p. 1274-1278, Dec. 2001.
- 16 MATTAR, R. *et al.* Frequency of LCT-13910C> T single nucleotide polymorphism associated with adult-type hypolactasia/lactase persistence among Brazilians of different ethnic groups. **Nutricional Journal**, v. 8, n. 46, p. 10.1186, 2009.
- 17 OLIVEIRA, R. B. *et al.* Abnormalities of interdigestive motility of the small intestine in patients with Chagas' disease. **Digestive Disease and Science**, v. 28, n. 4, p. 294-299, Apr. 1983.
- 18 BASILISCO, G. *et al.* H<sub>2</sub>-breath testing for evaluation of oro-cecal transit time. In: GASBARRINI, A.; CORAZZA, G. R.; GASBARRINI, G., *et al* (Ed.). **Methodology and indications of H<sub>2</sub>-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference**: Aliment Pharmacol Ther, v.29 Suppl 1, 2009. p.1-49. ISBN 1365-2036 (Electronic)
- 19 HUSEBYE, E. Gastrointestinal motility disorders and bacterial overgrowth. **Journal of Internal Medicine**, v. 237, n. 4, p. 419-427, Apr. 1995.
- 20 \_\_\_\_\_. The pathogenesis of gastrointestinal bacterial overgrowth. **Chemotherapy**, v. 51 Suppl 1, p. 1-22, 2005.
- 21 USAI SATTA, P. *et al.* H<sub>2</sub>-breath testing for carbohydrate malabsorption. In: GASBARRINI, A.; CORAZZA, G. R.; GASBARRINI, G., *et al* (Ed.). **Methodology and indications of H<sub>2</sub>-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference**: Aliment Pharmacol Ther, v.29 Suppl 1, 2009. p.1-49. ISBN 1365-2036 (Electronic)
- 22 LOMER, M. C.; PARKES, G. C.; SANDERSON, J. D. Review article: lactose intolerance in clinical practice--myths and realities. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 27, n. 2, p. 93-103, Jan 15. 2008.

- 23 HARRINGTON, L. K.; MAYBERRY, J. F. A re-appraisal of lactose intolerance. **International Journal Clinical Practice**, v. 62, n. 10, p. 1541-1546, Oct. 2008
- 24 MATTHEWS, S. B. *et al.* Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem. **Postgraduate Medical Journal**, v. 81, n. 953, p.167-173, Mar. 2005
- 25 TURSI, A. *et al.* Transient lactose malabsorption in patients affected by symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon. **Digestive Disease and Science**, v. 51, n. 3, p. 461-465, Mar. 2006.
- 26 CASELLAS, F. *et al.* Impact of orocecal transit time on patient s perception of lactose intolerance. **Revista Espanola de Enfermedades Digestivas**, v. 105, n. 1, p. 13-17, Jan. 2013
- 27 VERNIA, P. *et al.* Effect of predominant methanogenic flora on the outcome of lactose breath test in irritable bowel syndrome patients. **European Journal of Clinical Nutrituion**, v. 57, n. 9, p. 1116-1119, Sep. 2003
- 28 USAI SATTA, P. *et al.* H2-breath testing for carbohydrate malabsorption. In: GASBARRINI, A.;CORAZZA, G. R.;GASBARRINI, G., *et al* (Ed.). **Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference**: Aliment Pharmacol Ther, v.29 Suppl 1, 2009. p.1-49. ISBN 1365-2036 (Electronic) 0269-2813 (Linking).
- 29 FORDTRAN, J. S.; SOERGEL, K. H.; INGELFINGER, F. J. Intestinal absorption of D-xylose in man. **New England Journal of Medicine**, v. 267, p. 274-279, Aug 9.1962.
- 30 SLADEN, G. E.; KUMAR, P. J. Is the xylose test still a worth-while investigation? **British Medical Journal**, v. 3, n. 5873, p. 223-226, 1973.
- 31 CASELLAS, F.; MALAGELADA, J. R. Clinical applicability of shortened D-xylose breath test for diagnosis of intestinal malabsorption. **Digestive Disease and Science**, v. 39, n. 11, p. 2320-2326, Nov. 1994.