
AVALIAÇÃO DA AÇÃO DO ESTEARATO DE ERITROMICINA SOBRE O ESVAZIAMENTO DA VESÍCULA BILIAR EM PACIENTES CHAGÁSICOS

José Abel Alcanfor Ximenes¹

RESUMO

A infecção pelo *Trypanosoma cruzi* leva à destruição da inervação intrínseca do trato gastrintestinal, caracterizando a doença de Chagas como um verdadeiro modelo de deservação visceral com alterações anatômicas e funcionais. A destruição dos plexos intramurais leva a modificações motoras, com conseqüentes modificações musculares, caracterizadas pela hipertrofia muscular inicial, seguida da dilatação e alongamento dos segmentos do tubo digestivo comprometidos, especialmente esôfago e cólon. O comprometimento e as alterações anatomofuncionais da vesícula biliar na doença de Chagas estão bem documentados na literatura, porém ainda não se dispõe de um método sensível, específico e simples para o diagnóstico clínico da colecistopatia chagásica. A literatura médica também demonstra que a eritromicina atua como um agonista dos receptores da motilina, e estes receptores estão, provavelmente, presentes nas células da musculatura lisa da vesícula biliar humana, porque a motilina induz, *in vitro*, a contração das mesmas. O mecanismo de ação da eritromicina sobre a vesícula biliar não se acha ainda inteiramente esclarecido. A descoberta do efeito procinético da eritromicina está possibilitando o surgimento de novo grupo de potentes procinéticos. Considerando-se a ausência de estudos registrados na literatura mundial sobre os efeitos da eritromicina sobre o esvaziamento da vesícula biliar em pacientes chagásicos, o presente projeto se propôs a investigar a ação do estearato de eritromicina sobre o esvaziamento da vesícula biliar em pacientes chagásicos, em sua forma digestiva, portadores de megaesôfago, com a finalidade de verificar se ela poderia constituir-se num método clínico simples de diagnóstico da colecistopatia chagásica. Trinta e sete pacientes, 17 chagásicos e 20 controles, foram avaliados neste estudo. Todos eles foram submetidos previamente à endoscopia digestiva alta, ultra-sonografia do abdome superior e sorologia para a detecção de anticorpos anti-*Trypanosoma cruzi*. Foram excluídos aqueles com diagnóstico de neoplasia do tubo digestivo, obstrução pilórica e/ou colelitíase. Todos os indivíduos foram submetidos ao estudo do esvaziamento da vesícula, avaliado por método ultra-sonográfico, determinando-se o seu volume basal, duas horas após a ingestão

1 Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica – Faculdade de Medicina – UFG

Dissertação apresentada ao Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás para obtenção do Título de Mestre em Medicina Tropical. Área de concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Endereço para correspondência: Rua T-27 nº 1293, Setor Bueno. CEP 74215-030, Goiânia, GO.
E-mail: jximenes@uol.com.br

Recebido para publicação em 21/7/99.

Vol. 28 (2): 61-83. jul-dez. 1999

realizada nova medida do volume vesicular. Os resultados foram submetidos à análise estatística, que não demonstrou nenhuma diferença na resposta da vesícula biliar dos pacientes chagásicos em relação aos controles após a administração da eritromicina, antes e após a refeição de prova.

UNITERMOS: Esvaziamento da vesícula biliar. Eritromicina. Doença de Chagas.

INTRODUÇÃO

A infecção pelo *Trypanosoma cruzi* leva à destruição da inervação intrínseca do trato gastrointestinal, caracterizando a doença de Chagas como um verdadeiro modelo de desnervação visceral, com alterações anatômicas e funcionais. A destruição dos plexos intramurais leva a modificações motoras, com conseqüentes alterações musculares, caracterizadas pela hipertrofia muscular inicial, seguida da dilatação e alongamento dos segmentos do tubo digestivo comprometidos, especialmente esôfago e cólon.

O comprometimento e as alterações anatomofuncionais da vesícula biliar na doença de Chagas estão bem documentados na literatura, porém ainda não se dispõe de um método sensível, específico e simples para o diagnóstico clínico da colecistopatia chagásica.

Fonseca (1960) estudou a dinâmica das vias biliares em 133 casos através do colecistograma oral e prova de Boyden em 55 casos, de colecistocolangiografia intravenosa em 78, complementada em 10 casos com a colangiografia laparoscópica de Royer e com intubação colecistográfica de Varela Fuentes, concluindo pela presença de quadro de discinesia hipocinética das vias biliares nestes pacientes.

Koeberle (1961) relata dois casos de megavesícula em 250 autópsias de pacientes chagásicos.

Rezende et al. (1993) relatam dois casos de dilatação das vias biliares extra-hepáticas, cístico dilatado e megavesícula, em 50 colecistocolangiografias em portadores de megas de etiologia chagásica.

Conte (1981) estudando, do ponto de vista histológico, os plexos intramurais de Meissner e Auerbach, na vesícula biliar de 10 pacientes chagásicos, portadores de megaesôfago (grupos II, III e IV da classificação de Ferreira Santos), observou desnervação total e completa nos 10 casos. No mesmo trabalho, foi estudada a motricidade da vesícula biliar em 29 pacientes chagásicos portadores de megaesôfago, por meio do colangiocolecistograma pré-operatório, usando como estímulo motor a ceruleína, droga colecistocinética, com a avaliação da curva cronométrica de esvaziamento. Observou que 16 pacientes se comportaram como normocinéticos, 12 como hipocinéticos e um mostrou colecistograma oral negativo. Aparentemente, a desnervação não guardou relação com o comportamento motor da vesícula biliar.

O mesmo autor registrou, ainda, o reenchimento da vesícula biliar em 21 de 28 casos estudados, variando de 0,3 a 47,2 % (média 17,2%), em relação ao volume inicial de jejum. Ressalta que o fato se dá após os primeiros 10 minutos da prova e interroga sobre o efeito colerético da ceruleína, a exemplo da colecistocinina-pancreozimina - CCK-PZ.

Rosa et al. (1984) estudaram o esvaziamento da vesícula biliar sob estímulo pela metacolina em pacientes chagásicos com megaesôfago dos grupos I, II e III, da classificação de Rezende et al. (1960), com a resposta motora avaliada por ultra-sonografia. Registraram esvaziamento acelerado nos pacientes chagásicos, quando comparados aos casos considerados como controles, e concluíram que:

1. O esvaziamento acelerado nos pacientes com megaesôfago pode ser interpretado como consequência da deservação intrínseca da vesícula biliar secundária à doença de Chagas.
2. Não se pode comprovar a correlação entre as características do grupo radiológico do megaesôfago e a resposta motora vesicular.
3. A ultra-sonografia permite avaliar o esvaziamento vesicular, sem necessidade de colecistograma oral com prova motora.

Guelrud et al. (1983) estudaram a pressão do esfíncter de Oddi em pacientes com megaesôfago chagásico, sugerindo alterações motoras caracterizadas pelo aumento da pressão basal do esfíncter de Oddi; aumento do gradiente pressórico entre o ducto biliar comum e o duodeno; e aumento da amplitude da contração fásica do esfíncter de Oddi. Com a administração de octapeptídeo da colecistocinina, estes pacientes apresentaram diminuição da pressão basal do esfíncter de Oddi e diminuição das contrações fásicas.

Campra et al. (1985), avaliando a resposta da vesícula biliar pelo método ultra-sonográfico em pacientes chagásicos submetidos a uma refeição de prova, concluíram que os pacientes chagásicos apresentaram discinesia, retardo e esvaziamento incompleto da vesícula biliar em relação ao grupo de normais, sugerindo que estas alterações decorrentes da deservação autonômica da vesícula biliar favoreceria a estase biliar, com retenção dos cristais de colesterol e, finalmente, a formação de cálculos de colesterol.

Troncon et al. (1987) realizaram estudo cintilográfico do esvaziamento da vesícula biliar na doença de Chagas crônica, usando a ceruleína como estímulo colecistocinético. Concluíram que o comprometimento da vesícula biliar na doença de Chagas pode levar à heterogeneidade dos padrões de alteração da motilidade do órgão, sobressaindo-se um conjunto de pacientes que manifestam hipersensibilidade a um agente colecistocinético exógeno.

Villanova et al. (1987) avaliaram a função motora da vesícula biliar em pacientes chagásicos com megacolon e/ou megaesôfago. A contração da vesícula biliar foi avaliada pelo método radiológico após dois diferentes estímulos: um estímulo exógeno, pela injeção intravenosa de octapeptídeo da

colecistocinina, e um estímulo endógeno, produzido pela instilação de emulsão lipídica padronizada intraduodenal. A vesícula biliar dos pacientes chagásicos mostrou-se hipersensível a ambos os estímulos, iniciando-se as contrações mais precocemente e com duração mais prolongada do que nos controles. Esta diferença de comportamento sugere a diminuição do efeito inibitório da inervação intrínseca da vesícula biliar.

Pode-se perceber que a literatura demonstra, de forma segura, o comprometimento das vias biliares na doença de Chagas, tanto do ponto de vista anatômico quanto funcional. Não se registram, entretanto, estudos sobre a ação da eritromicina na atividade motora da vesícula biliar de pacientes chagásicos.

A eritromicina (C37H67O13N) é um antibiótico do grupo macrolídeo, bacteriostático e bactericida, dependendo do microorganismo e da sua concentração, obtido do *Streptomyces erythraeus*, segundo Kapusnik-Uner et al. (1996), isolado por McGuire e colaboradores em 1952, de amostra de solo recolhida em uma ilha do arquipélago filipino. Atua principalmente sobre os germes Gram-positivos, podendo ser utilizada por via oral, sob a forma de estearato, estolato e etilsuccinato, por via intramuscular, sob a forma de etilsuccinato de eritromicina, e por via endovenosa, sob a forma de lactobionato de eritromicina. É absorvida adequadamente no segmento superior do intestino delgado. O alimento não deve ser ingerido logo antes ou logo após a administração oral da eritromicina base ou estearato. Sua concentração plasmática máxima não ultrapassa 0,3 a 0,5 µg/ml com a dose de 250 mg e de 0,3 a 1,0 µg/ml com a dose de 500mg, após quatro horas da sua administração. O estolato de eritromicina é mais estável no meio ácido, tem melhor absorção, é menos influenciado pela presença de alimentos, conseguindo uma concentração máxima de 1,5 µg/ml com 250 mg e de 4 µg/ml com 500mg após duas horas. A concentração real de eritromicina base, microbiologicamente ativa no plasma, pode ser semelhante nas três apresentações utilizadas para administração oral. Somente 2 a 5 % da eritromicina administrada por via oral são eliminados sob a forma ativa na urina. O antibiótico se concentra no fígado e é excretado sob a forma ativa pela bile. Parte da droga pode ser inativada no fígado por desmetilação. A vida média plasmática da eritromicina é de 1,6 horas. A droga não é removida por diálise peritoneal. Raramente apresenta efeitos colaterais sérios. Reações alérgicas são descritas, tais como febre, eosinofilia e erupções cutâneas. A hepatite colestática é o efeito colateral mais grave, devendo-se, principalmente, ao estolato de eritromicina. A elevação das transaminases também pode ser observada, sem colestase. Os efeitos gastrintestinais mais freqüentes são náuseas, vômitos, diarreia, epigastralgia e cólicas abdominais (Kapusnik-Uner et al., 1996).

A eritromicina atua como um agonista dos receptores da motilina (Peeters et al., 1989) e estes receptores estão, provavelmente, presentes nas

células da musculatura lisa da vesícula biliar humana, porque a motilina induz, *in vitro*, a contração das mesmas (Yamasaki et al., 1994).

Peeters (1993), em excelente artigo de revisão, conclui pelo efeito indiscutível da eritromicina sobre a motilidade do trato gastrointestinal e vesícula biliar e pela possibilidade do seu uso na terapêutica da gastroparesia e na profilaxia da litíase biliar em pacientes de risco, dentre outras.

A descoberta do efeito procinético da eritromicina está possibilitando o surgimento de novo grupo de potentes procinéticos.

Itoh et al. (1984a) observaram que a eritromicina induz a contrações migratórias interdigestivas no trato gastrointestinal de cães. As contrações gástricas produzidas pela eritromicina foram inibidas pela alimentação e infusão intravenosa de pentagastrina, colecistocinina (CCK) e atropina, não sendo afetadas pela secretina. Estes achados seriam idênticos aos que se verificam com os complexos motores interdigestivos observados naturalmente ou induzidos pela motilina. Os autores concluíram que, em cães, a eritromicina induz o complexo motor interdigestivo pela liberação endógena da motilina.

Pilot et al. (1984) chamam a atenção para o fato de que os efeitos colaterais gastrointestinais causados pelo uso oral da eritromicina, tais como cólicas abdominais, diarreia, náuseas e vômitos, ainda não têm seu mecanismo esclarecido. Avaliando o efeito da eritromicina sobre a motilidade do estômago e intestino delgado de cães em jejum e conscientes, relatam que a infusão intravenosa de lactobionato de eritromicina induziu o aparecimento de complexo motor migratório, o que sugerem que poderia explicar, pelo menos em parte, os efeitos colaterais relatados por pacientes em uso da eritromicina.

Zara et al. (1985) observaram que as alterações motoras provocadas em cães pela infusão intravenosa de propionato de eritromicina, na dose de 7mg/Kg, eram invariavelmente acompanhada de vômitos, reproduzindo, portanto, o efeito colateral já descrito em pacientes em uso desta droga. Sugerem ainda que, se as alterações do complexo motor migratório observados nos cães também ocorressem nos pacientes em uso do antibiótico, o mesmo fator poderia explicar o relato de cólicas de média e grande intensidades.

Tomomasa et al. (1986) demonstraram que a eritromicina induz complexos motores migratórios no trato digestivo humano.

Benzi et al. (1967) estudaram a ação de alguns antibióticos sobre o trato biliar extra-hepático, dentre eles a eritromicina. Este estudo, conduzido em várias espécies animais (vitelas, gatos, cães, macacos e cobaias) *in vivo* e *in vitro*, descreve a ação da eritromicina sobre a vesícula biliar e ducto biliar terminal. Mostra que a eritromicina estimula a motilidade da vesícula biliar e do ducto biliar terminal, efeitos estes observados com concentrações muito altas de eritromicina, raramente utilizadas na terapêutica clínica.

Catnach et al. (1992) estudaram o efeito do estearato de eritromicina, administrado por via oral, sobre a motilidade da vesícula biliar de pacientes normais e portadores de colelitíase, avaliando, por método ultrassonográfico, a diferença entre o volume basal de jejum e o volume residual pós-prandial da vesícula biliar após a sua administração e uma refeição de prova. Concluíram que a eritromicina tem efeito procinético nos dois grupos, e que este efeito se manteve quando a droga foi utilizada em seis indivíduos normais, três vezes por semana, durante um mês.

Baker et al. (1992), estudando a ação da motilina e da eritromicina *in vitro*, em segmentos de músculo do esfíncter de Oddi do gambá australiano, nas camadas de orientação circular e longitudinal, concluíram que ambas as drogas estimulam a sua atividade contrátil, não tendo efeito sobre a contratilidade dos segmentos musculares da vesícula biliar. Ambas também requereram a presença de cálcio extracelular para sua ação e as respostas foram diminuídas pelo Verapamil e abolidas em solução de Krebs livre de cálcio. O efeito estimulatório da motilina e da eritromicina sobre o esfíncter de Oddi não foi bloqueado pela tetrodotoxina, uma neurotoxina que bloqueia a transmissão do potencial de ação em fibras nervosas, o que demonstra que ambos os agentes atuam diretamente sobre a musculatura lisa do esfíncter de Oddi. Com o objetivo de examinar a possibilidade de a motilina e a eritromicina atuarem via de um efeito direto sobre as terminações nervosas, com a liberação de neurotransmissores, foi estudada a ação da Conotoxina omega, que reduz a liberação de neurotransmissores das terminações nervosas pelo bloqueio dos canais de cálcio tipo N, não havendo interferência na resposta. A atropina também foi testada para investigar a possibilidade de o papel dos receptores muscarínicos participarem na modulação destes agonistas, o que não foi demonstrado. Finalmente, os autores sugerem que a eritromicina mimetiza a ação da motilina estimulando o esfíncter de Oddi *in vitro*.

Jebbink et al. (1992) estudaram o efeito do loxiglumide (bloqueador do receptor da colecistocinina - CCK) e da atropina (bloqueador colinérgico) sobre a redução do volume da vesícula biliar em humanos, induzida pela eritromicina, e concluíram que tanto a CCK como o sistema colinérgico estão envolvidos na regulação do volume vesicular de jejum e que a eritromicina induz significativa redução do volume vesicular, regulado por mecanismo colinérgico, do qual a colecistocinina não participa. A atropina reduz o efeito da eritromicina enquanto o loxiglumide não interfere em sua ação.

Fiorucci et al. (1993) demonstraram que o ondansetron, um potente e seletivo antagonista do receptor tipo 3 da 5-hydroxytryptamina, inibe a ação da eritromicina, tanto no esvaziamento da vesícula biliar como na liberação da motilina, sem aumentar o volume basal vesicular e sem inibir o esvaziamento da vesícula biliar induzida por refeição regular. Estes achados sugerem que mecanismos serotoninérgicos modulem o efeito da eritromicina

sobre o trato gastrointestinal. O exato local de ação do ondansetron ainda permanece não identificado.

Esses mesmos autores (1992a) estudaram o efeito da eritromicina sobre a vesícula de pacientes diabéticos com ou sem neuropatia autonômica e sobre a liberação de motilina. A avaliação do esvaziamento da vesícula biliar foi feita pelo método ultra-sonográfico após ingestão de refeição padronizada e infusão endovenosa de lactobionato de eritromicina, isoladamente ou associada à atropina.

Os pacientes diabéticos com neuropatia autonômica apresentavam níveis basais de motilina de aproximadamente o dobro daqueles sem neuropatia. A eritromicina apresentou efeito procinético similar nos pacientes normais e nos diabéticos, com ou sem neuropatia autonômica. Além disso, provocou o aumento de quase duas vezes nos níveis séricos de motilina, em relação aos valores basais, nos pacientes normais e diabéticos sem neuropatia autonômica, sem influenciar os níveis nos diabéticos com neuropatia autonômica. A atropina inibiu completamente a ação da eritromicina, tanto no esvaziamento da vesícula biliar como na liberação da motilina.

Contrariamente às afirmações de Fiorucci (1992), Catnach et al. (1993) observaram, estudando a ação da eritromicina na vesícula biliar de pacientes diabéticos com neuropatia autonômica, um aumento significativo em sua resposta contrátil, com redução acentuada do seu volume pós-prandial, em relação aos diabéticos sem neuropatia autonômica e aos indivíduos normais, sugerindo hipersensibilidade da vesícula biliar desnervada à eritromicina e aventando a hipótese de que sua ação seja modulada via neural.

Kaufman et al. (1993) demonstraram que o estímulo da eritromicina na motilidade interdigestiva do duodeno e do esfíncter de Oddi de cães é dependente da dose, não produzindo alteração significativa na pressão da vesícula biliar. A pressão intraluminal nestes órgãos foi avaliada após a infusão de três doses diferentes de lactobionato de eritromicina.

Dando continuidade a seus estudos, Fiorucci et al. (1994b) observaram efeito procinético significativo da eritromicina em 12 pacientes com esclerodermia e com sintomas digestivos (saciedade precoce, dor abdominal, náuseas, vômitos, meteorismo e constipação), avaliando o esvaziamento gástrico e da vesícula biliar pelo método ultra-sonográfico.

Yamasaki et al. (1994) avaliaram o efeito contrátil direto da motilina sobre células da musculatura lisa isoladas da vesícula biliar humana, concluindo que receptores da motilina estão provavelmente presentes nas células da musculatura lisa da vesícula biliar humana, evidenciados pela observação de sua resposta contrátil direta à motilina.

Arenti et al. (1994) avaliaram o efeito de dose única de eritromicina oral sobre o esvaziamento gástrico e da vesícula biliar, em 10 voluntários,

demonstrando que a eritromicina acelera e aumenta o esvaziamento de ambos de forma significativa em relação ao placebo.

É ainda o grupo liderado por Fiorucci (1992b) que, avaliando por método ultra-sonográfico a ação da eritromicina no esvaziamento da vesícula biliar e na liberação de motilina em voluntários sadios, observou a redução do volume basal e pós-refeição padronizada (40-45% e 60-70%, respectivamente). A infusão de atropina com eritromicina e de eritromicina com somatostatina inibiram o esvaziamento da vesícula biliar e a liberação de motilina. Com estes resultados os autores sugerem que a atropina atua por inibição de mecanismo neural colinérgico ativado pela eritromicina e que a somatostatina poderia exercer seu efeito inibitório, bloqueando a liberação de acetilcolina nas terminações nervosas.

Fiorucci et al. (1995) ainda estudaram a ação do óxido nítrico sobre a modulação do esvaziamento gástrico e da vesícula biliar, induzida pela eritromicina e refeição líquida em humanos, e afirmam que a L-arginina causou significativa redução no índice de motilidade antral, não inibindo, porém, o esvaziamento gástrico. A L-arginina provocou aumento de 40% do volume basal da vesícula biliar, bloqueou completamente o esvaziamento induzido pela eritromicina e, parcial mas significativamente, preveniu o esvaziamento induzido pela refeição líquida. Este estudo sugere que o óxido nítrico pode ter implicações fisiológicas na modulação da motilidade gástrica e da vesícula biliar durante as fases inter e pós-prandiais no homem.

Masclee et al. (1995) avançam sobre o tema, estudando, por método ultra-sonográfico, o efeito da eritromicina sobre a vesícula biliar, em pacientes submetidos à antrectomia ou vagotomia troncular. O estudo envolveu quatro grupos de pacientes: 8 controles, 6 vagotomizados sem ressecção gástrica e 14 antrectomizados (6 a Billroth I e 8 a Billroth II). Os pacientes-controle, os vagotomizados e os antrectomizados com reconstituição a BI apresentaram uma redução significativa do volume vesicular após o uso da eritromicina, enquanto que os antrectomizados com reconstituição a BII não apresentaram resposta positiva. Concluíram que o antro e a inervação vagal não são importantes para a ação da eritromicina, sendo, entretanto, a integridade anatômica duodenojejunal essencial para a contração da vesícula biliar induzida pela eritromicina. Advogam que o efeito colinérgico-dependente da eritromicina se dê através da ativação de reflexos colinérgicos locais, gastrocolecísticos ou duodenocolecísticos, pela sua atividade procinética na região antroduodenal e não através da via vagal longa. Como nos pacientes gastrectomizados a Billroth I persiste a contração vesicular induzida pela eritromicina, os autores sugerem que esta ação esteja relacionada com a atividade prematura da fase III do complexo motor migratório, originada no duodeno.

Wehrmann et al. (1996) estudaram o efeito da eritromicina sobre a motilidade das vias biliares humanas (a vesícula biliar por método ultra-

sonográfico e o esfíncter de Oddi por manometria endoscópica) e concluíram que a eritromicina estimula a motilidade da vesícula biliar, mas induz efeitos variados na motilidade do esfíncter de Oddi.

Kakkos et al. (1996), com o objetivo de analisar a possibilidade de se utilizar o lactobionato de eritromicina na prevenção da formação de cálculos biliares em grupos de risco, tais como pacientes com sepsis, jejum prolongado, uso de alimentação parenteral total ou de octreotídio, estudaram 22 voluntários e compararam a ação do lactobionato de eritromicina (7mg/kg no grupo de estudo) e de uma solução salina (grupo controle), infundidos por via endovenosa, utilizando a medida do volume vesicular pelo método ultrasonográfico, antes e 5, 15, 35, 55, 90, 120 e 180 min após a infusão. Observaram que a eritromicina produz uma contração bifásica da vesícula biliar, com contração máxima aos 15min (10,2%) e entre 120 e 180 min (22,6%), quando comparada com o grupo-controle. Concluíram que a contração tardia está correlacionada com o index de massa corporal (BMI).

OBJETIVO

Testar a hipótese de que a eritromicina, utilizada como droga procinética, atuaria no esvaziamento da vesícula biliar dos pacientes chagásicos em condições de jejum e no período pós-prandial com uma resposta mais acentuada que nos indivíduos-controle, o que poderia constituir-se em um método simples, não invasivo para o diagnóstico da colecistopatia chagásica.

CASUÍSTICA E MÉTODO

O estudo teve como população-alvo 37 pacientes, dos quais 17 eram chagásicos e 20 controles, oriundos do Serviço de Endoscopia Digestiva do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás. Os critérios de inclusão limitaram a idade dos componentes da amostra ao intervalo entre 18 e 60 anos e exigiram que estas pessoas estivessem em bom estado geral de saúde física e mental (Tabela 1).

Todos os pacientes participantes do estudo foram submetidos previamente a exame endoscópico digestivo alto no Serviço de Videoendoscopia do Hospital de Clínicas da FM-UFG, ultra-sonografia do abdome superior no Serviço de Radiologia do Hospital de Clínicas da FM-UFG e sorologia para detecção de anticorpos anti-*Trypanosoma cruzi* no Laboratório de Pesquisa em doença de Chagas do Hospital de Clínicas da FM-UFG. O diagnóstico de neoplasia do tubo digestivo, obstrução pilórica e/ou colecistopatia calculosa foi utilizado como critério de exclusão da amostra.

Para compor o grupo dos casos, selecionaram-se pacientes portadores de megaesôfago chagásico, dentro dos critérios preestabelecidos.

Segundo Rezende et al. (1960), os pacientes chagásicos portadores de megaesôfago se distribuem, de acordo com critérios radiológicos, nos grupos I, II, III e IV. De acordo com esta classificação, o grupo de 17 pacientes com megaesôfago compunha-se de seis casos do grupo I, oito do grupo II e 3 do grupo III, com idades variando de 24 a 60 anos (com média de idade de 42 anos), sendo nove do sexo feminino e oito do sexo masculino, todos com sorologia positiva para Tripanosomíase americana, realizada no Laboratório de Pesquisa da doença de Chagas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás.

Pacientes não chagásicos, clientes do mesmo serviço, compuseram o grupo-controle.

O grupo-controle se compôs de 20 pacientes, com idades variando de 19 a 46 anos (com média de idade de 31 anos), sendo 10 de cada sexo, todos sem anticorpos anti-*Trypanosoma cruzi*.

Tabela 1. Distribuição da amostra (chagásicos e controles) por idade e sexo

Idade (anos)	Grupo Chagásico (n=17)		Controles (n=20)		Total (n=37)	
	M/F	M/F	M/F	M/F	M/F	M/F
Até 19	0/0	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2
20 - 29	3/0	2/4	2/4	5/4	5/4	5/4
30 - 39	0/5	5/2	5/2	5/7	5/7	5/7
40 - 49	3/1	2/2	2/2	5/3	5/3	5/3
50 - 59	1/2	0/0	0/0	1/2	1/2	1/2
60	1/1	0/0	0/0	1/1	1/1	1/1
TOTAL	8/9	10/10	10/10	18/19	18/19	18/19

O esvaziamento da vesícula biliar foi avaliado pela medida do seu volume por método ultra-sonográfico.

Todos os pacientes, em jejum de aproximadamente 12 horas, foram submetidos a exame ultra-sonográfico, por médico experiente, de forma aberta, com aparelho SIM 5000, ESAOTEBIOMÉDICA - Florence - Italy, usando um transdutor de 3,5 MHz, com a visualização da vesícula biliar em seus planos longitudinal e transversal, para a realização da medida de seus maiores diâmetros longitudinal, transversal e anteroposterior. Para a determinação do volume basal vesicular (VB) usou-se a seguinte fórmula do método elipsóide de Geirsson et al. (1982): $VB = 0.52 \times DL \times DT \times DA$, onde: VB = Volume basal, DL = Diâmetro longitudinal, DT = Diâmetro transversal, DA = Diâmetro anteroposterior.

Em seguida, os pacientes-controle receberam, por via oral, 750 mg de solução de estearato de eritromicina (Pantomicina do Laboratório Abbott) e os pacientes chagásicos receberam a mesma medicação, porém através de sonda nasogástrica. Duas horas depois, após nova medição do volume

vesicular (V2h), todos os componentes da amostra receberam uma refeição padronizada, preparada no Serviço de Nutrição do Hospital das Clínicas, com a seguinte composição: Leite pasteurizado-200ml; açúcar - 40g; maizena - 6g; gema de ovo - 20g; VCT 399,2cal.; 54,5% de glicose; 10,6% proteína; 34,8% de lipídeos; 12,5 mEq de Na; 8,9 mEq de K; 317 mg de cálcio e 1,4 mg de Fe.

Os pacientes chagásicos receberam a refeição por sonda nasogástrica.

Foram feitas medidas do volume vesicular 10, 20 e 40 min após a refeição de prova. O volume da vesícula biliar foi calculado por meio do método elipsóide: $\text{Volume Vesicular} = 0.52 \times \text{DL} \times \text{DT} \times \text{DA}$.

Os resultados foram registrados em planilhas preparadas para este fim e, depois de transferidos para o Banco de Dados, foram submetidos a tratamento estatístico pelo Grupo de Bioestatística do Departamento de Biologia Geral, do Instituto de Ciências Biológicas da UFG, visando a identificar associações capazes de responder às questões planteadas na hipótese inicial do trabalho. O programa utilizado foi o Epi Info 6, Version 6.04, may 1996 do CDC-USA. Foram utilizados teste t, análise de variância e o teste não paramétrico de Mann-Whitney.

Devidamente cientes dos objetivos da pesquisa e dos procedimentos a que seriam submetidos, os pacientes apresentaram sua anuência ao experimento, posteriormente à aprovação da Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da UFG.

RESULTADOS

Nas Tabelas 2 e 3 está registrado o perfil de distribuição e comportamento dos dois grupos quanto à variação do volume vesicular, antes e após a ingestão de eritromicina e refeição de prova.

Quando analisada em relação à idade e sexo, a amostra apresentou as seguintes características: as idades máxima e mínima nos casos foram, respectivamente, 24 e 60 anos, com a média de idade de 42,4 anos, desvio padrão de 11,8 e mediana de 41,0, enquanto que nos controles foi de 19 e 46 anos, com a média de idade de 31,5 anos, desvio padrão de 9,3 e mediana de 30,5. Quanto ao sexo, obteve-se a seguinte distribuição no grupo de chagásicos: 9 eram mulheres e 8 homens, enquanto no grupo-controle 10 de cada sexo.

Na Tabela 4 observou-se a distribuição da média e percentual de redução do volume da vesícula biliar nos diferentes momentos da avaliação.

A avaliação do volume basal da vesícula biliar nos dois grupos da amostra mostrou que a média no grupo-controle foi de 21,6 ml, com desvio padrão de 10,0 ml e mediana de 17,8 ml, um volume máximo de 39,0 ml e mínimo de 7,90 ml, enquanto que os chagásicos apresentaram a média de

19,6 ml, com desvio padrão de 8,7 ml e mediana de 16,7 ml, um volume máximo de 36,5 ml e mínimo de 10,1 ml. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores nos dois grupos.

Tabela 2. Variação do volume vesicular antes e após a ingestão de eritromicina e refeição de prova, nos pacientes chagásicos.

GRUPO CHAGÁSICO							
Casos	Idade	Mega	VB	V2h	% EM	V2.40h	%Refeição
1	33	I	10.14	05.72	49.00	1.43	86.00
2	60	II	11.00	10.33	06.00	6.57	40.00
3	56	III	11.82	11.23	05.00	4.36	63.00
4	27	II	12.10	08.70	28.00	1.20	90.00
5	49	I	12.19	07.11	41.00	2.29	81.00
6	47	II	12.43	08.58	30.00	4.34	65.00
7	60	III	13.75	08.39	39.00	3.78	72.00
8	29	II	14.85	12.33	17.00	08.96	40.00
9	49	I	16.70	13.80	17.00	09.60	42.00
10	51	II	17.54	08.19	53.00	01.14	93.00
11	38	II	22.27	15.72	29.00	06.52	71.00
12	31	I	23.50	16.70	29.00	06.40	73.00
13	33	II	23.75	14.40	39.00	05.89	75.00
14	24	III	30.88	23.08	25.00	06.11	80.00
15	39	I	31.36	25.32	19.00	11.88	62.00
16	41	I	32.60	24.00	26.00	08.70	73.00
17	55	II	36.50	14.82	59.00	06.52	82.00

Legenda: Mega = Megaesôfago VB = Volume Vesicular Basal V2 = Volume vesicular 2h após a ingestão de eritromicina V2.40h = Volume Vesicular 2h40min após a ingestão da EM e 40min após a ingestão da refeição de prova %EM = % de redução do Volume Vesicular em relação ao VB, 2 h após a ingestão da eritromicina(EM) %Refeição = Percentual de redução do Volume Vesicular em relação ao VB após 40 min da ingestão da refeição de prova, também chamado de Volume Vesicular Residual

A redução do volume basal da vesícula biliar, medido após duas horas da administração do estearato de eritromicina, foi bastante acentuada em ambos os grupos: a média do volume vesicular nos chagásicos foi de 13,4 ml, com desvio padrão de 6,0 ml e um percentual médio de redução de 31,5%, enquanto nos controles foi de 15,2 ml, com desvio padrão de 6,0 ml, e um percentual médio de redução do volume vesicular de 29,7%. A análise estatística mostrou, no entanto, não haver diferença significativa entre os dois grupos ($p = .783867$).

Na medida feita 40 minutos após ingestão da refeição de prova, a redução do volume da vesícula biliar não apresentou diferença significativa entre os dois grupos, em relação ao volume basal ($p = .542183$), assim como em relação ao volume da vesícula, medido duas horas após a ingestão da eritromicina ($p = .113031$), ou seja, ao final do período de teste.

Observou-se em ambos os grupos uma redução bastante acentuada do volume vesicular ao final da prova. O grupo de chagásicos apresentou um volume vesicular médio residual pós-prandial de 5,6 ml com um desvio padrão de 3,1 ml e um percentual médio de redução em relação ao volume

basal vesicular de 71,3%. O grupo-controle apresentou um volume vesicular médio residual pós-prandial de 5,6 ml, com um desvio padrão de 4,4 ml e um percentual médio de redução em relação ao volume basal vesicular de 74,2%.

Tabela 3. Variação do volume vesicular antes e após a ingestão da eritromicina e refeição de prova no grupo-controle

CASOS	IDADE	VB	V2h	% EM	V2.40h	% REFEIÇÃO
1	46	07,9	06,5	18.0	02,0	75.00
2	22	11,4	09,7	14.0	02,5	78.00
3	34	12,0	08,6	28.0	05,0	58.00
4	31	12,1	18,5	00.0	04,3	65.00
5	29	13,7	11,6	15.0	02,0	85.00
6	24	14,6	12,4	15.0	03,5	76.00
7	22	15,1	09,9	34.0	01,1	93.00
8	19	15,3	10,9	29.0	04,8	69.00
9	19	15,7	15,1	04.0	06,0	61.00
10	45	16,7	11,5	31.0	03,8	77.00
11	36	18,8	12,7	33.0	03,1	83.00
12	29	21,4	14,6	31.0	03,3	84.00
13	38	21,7	14,6	33.0	04,7	78.00
14	46	24,5	13,2	46.0	01,8	92.00
15	44	31,2	27,9	10.0	12,5	60.00
16	19	32,8	15,0	54.0	15,5	53.00
17	30	32,8	22,6	30.0	02,4	93.00
18	37	37,3	18,8	50.0	07,0	81.00
19	36	38,3	28,0	26.0	10,8	72.00
20	24	39,0	21,4	45.0	14,7	62.00

Legenda: EM = Eritromicina VB = Volume Vesicular Basal V2h = Volume Vesicular 2 horas após a administração da EM
 %EM = Percentual de redução do Volume Vesicular em relação ao Volume Basal, 2 horas após a ingestão de eritromicina
 V2.40h = Volume Vesicular 2h40min após a ingestão da EM e 40min após a ingestão da refeição de prova
 %Refeição = Percentual de redução do Volume Vesicular em relação ao VB após 40 min da ingestão da refeição de prova, também chamado de Volume Vesicular Residual

Tabela 4. Média da distribuição e percentual de redução do volume da vesícula biliar nos diferentes momentos da avaliação

Avaliações	Chagásicos	Controles
VB (ml)	19.61	21.61
V2h (ml)	13.43	15.17
DIF1 (ml)	06.17	06.45
DIF% EM	31.52	29.71
V2.40h (ml)	05.63	05.57
DIF2 (ml)	07.81	09.59
DIF% REF	58.11	63.22
DIF3 (ml)	13.98	16.04
TOTAL %	71.30	74.20

Legenda: VB = Volume Vesicular Basal(Média) V2h = Volume Vesicular 2h após a ingestão de EM(Média)
 DIF1 = Diferença entre o VB e V2h(Média)
 V2.40h = Volume Vesicular após 40min da ingestão da refeição de prova(Média)
 DIF2 = Diferença entre V2h e V2.40h
 DIF%REF = Diferença percentual da redução do Volume Vesicular de V2h para V2.40h
 DIF3 = Diferença entre VB e V2.40h
 TOTAL% = Diferença percentual da redução do Volume Vesicular de VB para V2.40h

A Figura 1 mostra as variações do volume da vesícula biliar, nos dois grupos (chagásicos e controles), desenhando um perfil de esvaziamento similar. Apesar de seu início aparentemente diferente, não houve significância estatística ($p = .5421$).

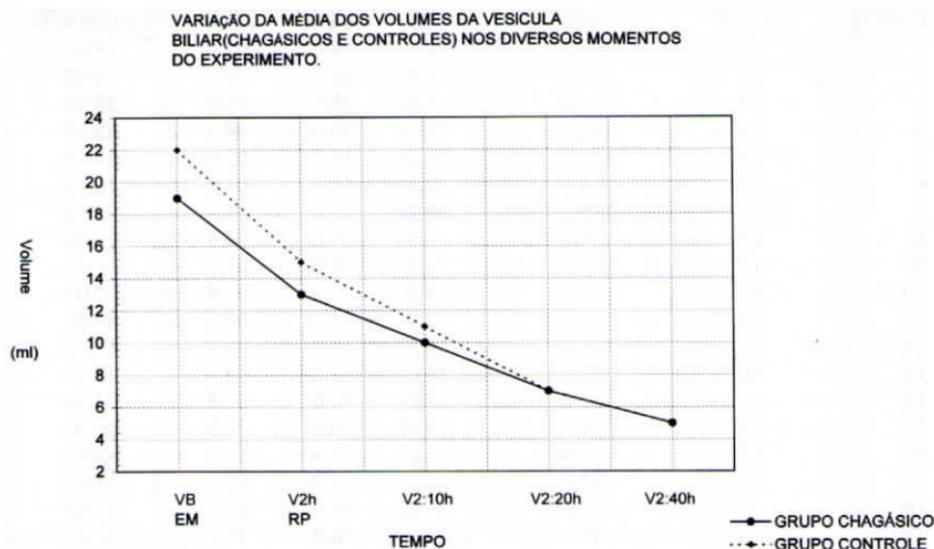


Figura 1. Variação da média dos volumes da vesícula biliar (chagásicos e controles) nos diversos momentos do experimento

DISCUSSÃO

Da análise da literatura torna-se evidente que a eritromicina tem ação bem definida sobre a motilidade do trato digestivo alto.

Um dos efeitos mais bem estudados é a sua capacidade de desencadear, a partir do antro gástrico, um evento de contrações seqüenciais com as mesmas características do complexo motor migratório interdigestivo (CMMI), promovendo aceleração do esvaziamento gástrico. Esta ação procinética gástrica tem sido verificada não somente em indivíduos normais mas também em casos de gastroparesia de diferentes etiologias (Peeters et al., 1992; Fiorucci et al., 1994a).

Outra ação procinética importante da eritromicina, e que foi objeto da presente investigação, é a exercida sobre a vesícula biliar, promovendo a contração desta e seu esvaziamento, tanto em condições de jejum como no período pós-prandial.

O mecanismo de ação da eritromicina sobre a vesícula biliar não se acha inteiramente esclarecido. Três hipóteses, não excludentes entre si, são admitidas, todas fundamentadas em resultados de pesquisas desenvolvidas por diversos autores. São elas: 1. ação através da inervação vagal; 2. reflexo duodeno-colecístico dependente do CMMI; 3. ação direta sobre o músculo liso da vesícula biliar.

A inervação intrínseca da vesícula biliar obedece ao mesmo plano do sistema nervoso entérico (SNE), com a presença, na parede do órgão, de uma rede de fibras nervosas, gânglios neurais e neurônios isolados, que se distribuem na submucosa, na camada muscular e adventícia. Todos os neurônios estão em conexão com fibras pré-ganglionares colinérgicas e muitas fibras são aferentes, integradas ao sistema nervoso central. O colo da vesícula é a região mais ricamente inervada, com maior número de fibras nervosas e neurônios (Castorina, 1992).

Segundo Mawe & Gershon (1989), a inervação intrínseca da vesícula biliar assemelha-se ao plexo submucoso do intestino delgado pela distribuição de seus elementos, atividade da acetilcolinesterase histoquimicamente demonstrável e pela presença de neurônios imunorreativos em relação à substância P, polipeptídeo vasoativo intestinal (VIP), neuropeptídeo Y e serotonina, além de outros peptídios, cuja ação sobre a vesícula biliar é pouco conhecida.

A vesícula biliar está, assim, provida de rica inervação colinérgica, adrenérgica e peptidérgica em que atuam neurotransmissores de ação oposta sobre o músculo liso.

Além da inervação, que mais parece destinada a um papel modulador, a motilidade da vesícula biliar está sob controle hormonal. O principal hormônio dotado de ação colecistocinética é a colecistocinina, como indica o seu próprio nome.

A colecistocinina (CCK) é um polipeptídeo existente sob duas formas: uma com 34 aminoácidos e outra com oito aminoácidos, denominada octapeptídeo da colecistocinina (CCK-OP). Os quatro últimos aminoácidos são os mesmos da gastrina e da ceruleína. A gastrina é praticamente destituída de ação colecistocinética, porém a ceruleína, um polipeptídeo extraído da pele da rã, é 16 vezes mais ativo do que a CCK, (Davenport, 1982), razão pela qual tem sido utilizada em trabalhos de pesquisa sobre a motilidade da vesícula biliar (Conte, 1981; Troncon et al., 1987). A CCK atua na vesícula biliar em condições fisiológicas no período pós-prandial.

No período interdigestivo, a vesícula biliar apresenta contrações cíclicas que mantêm o seu conteúdo em volume relativamente estável e tornam homogênea a concentração de bile em seu interior. Tais contrações não dependem da colecistocinina e estão associadas ao complexo motor migratório interdigestivo (CMMI). O máximo de ejeção ocorre ao final da

fase II do CMMI, coincidindo com a elevação da motilina no plasma sanguíneo (Takahashi et al., 1982; Catnach et al., 1992; Jebbink et al., 1992).

A motilina é um peptídeo com 22 aminoácidos que tem a propriedade de acelerar o esvaziamento gástrico e cujos receptores estão localizados principalmente no antro e no duodeno proximal (Peeters et al., 1992).

As contrações cíclicas da vesícula biliar no período interdigestivo têm sido atribuídas à ação da motilina. A infusão de motilina exógena no cão produz contrações semelhantes, que são inibidas pela atropina (Takahashi et al., 1982).

Os primeiros trabalhos com a motilina exógena não lograram demonstrar a mesma ação colecistocinética no homem. Mais recentemente, entretanto, Luiking et al., (1998), utilizando infusão venosa de motilina exógena em doses crescentes, obtiveram redução do volume da vesícula biliar no homem até o máximo de 18,5% do volume inicial, redução esta semelhante à que se verifica ao final da fase II do CMMI.

Yamasaki et al. (1994) demonstraram que a motilina tem efeito contrátil direto em fibras musculares lisas isoladas da vesícula biliar humana, o que pressupõe a existência de receptores da motilina na membrana celular.

A eritromicina reproduz muitos dos efeitos da motilina e representa o protótipo de um novo tipo de agente procinético, com possibilidade de uso terapêutico em várias condições patológicas. Derivados da eritromicina sem ação antibiótica e com ação procinética comprovada já estão sendo produzidos.

O mecanismo de ação da eritromicina, como já foi mencionado, comporta interpretações aparentemente contraditórias. Inicialmente pensou-se que a ação procinética da eritromicina fosse indireta, decorrente da liberação de motilina (ITOH et al., 1984b), hipótese que não se comprovou (Tomomasa et al., 1986). A eritromicina passou, então, a ser considerada como uma substância de ação semelhante à motilina.

Segundo Peeters et al. (1989), a eritromicina pode ser considerada um agonista da motilina, uma vez que é capaz de deslocar a molécula de motilina de seus receptores.

A ação colecistocinética da eritromicina se manifesta tanto quando se emprega a infusão venosa como quando se emprega a infusão via oral.

A existência de um reflexo duodeno-colecístico desencadeante da contração vesicular pela eritromicina foi sugerida por Masclee et al. (1995), ao verificarem que a infusão venosa de eritromicina produz contração da vesícula biliar em pacientes gastrectomizados a Billroth I, mas não a Billroth II. Concluíram estes autores que a integridade duodenojejunal é essencial para que se verifique a resposta motora da vesícula biliar ao estímulo pela eritromicina.

Os efeitos da eritromicina *in vivo* sobre a contração da vesícula biliar são inibidos pela atropina (Fiorucci, 1992b), o que sugere a intermediação do sistema neural colinérgico. Não obstante, em pacientes vagotomizados, a resposta motora da vesícula biliar não só é preservada, como se processa de modo mais acelerado (Maslee, 1995). Experimentos realizados em diabéticos, com e sem neuropatia autonômica, demonstraram, igualmente, maior sensibilidade vesícula biliar à ação da eritromicina nos pacientes com neuropatia.

O fato de que a eritromicina acelera o esvaziamento gástrico e estimula a vesícula biliar em pacientes vagotomizados e com gastroparesia diabética indica que a eritromicina tem uma ação direta sobre o músculo, independente da via colinérgica. Esta ação foi comprovada por Peeters et al. (1989), *in vitro*, em preparações com músculo de duodeno humano e do coelho. As contrações induzidas pela eritromicina nessas preparações não foram inibidas pela tetrodotoxina, um bloqueador de toda transmissão neural, ou pela atropina, que anula a transmissão neural por via colinérgica.

Também Baker et al. (1992) verificaram a ação direta da eritromicina *in vitro* em preparações com o músculo do esfíncter de Oddi do gambá australiano (*Trichosurus vulpecula*). As contrações induzidas *in vitro*, tanto pela motilina, como pela eritromicina, não foram bloqueadas pela atropina e tetrodotoxina. A resposta contrátil, no entanto, se reduziu pelo tratamento com Verapamil, um bloqueador dos canais de cálcio, e foi abolida na ausência de íons Ca. Os autores concluíram que o cálcio extracelular é indispensável para que a motilina e a eritromicina possam atuar no músculo liso.

A vagotomia e a neuropatia diabética são modelos distintos de desnervação, porém ambos resultam em hipersensibilidade do órgão efector aos estímulos, o que está de acordo com a lei geral de desnervação formulada por Canon, segundo a qual o órgão desnervado torna-se hiper-reativo aos estímulos.

A desnervação na doença de Chagas difere das anteriormente mencionadas, no sentido de que ela é pós-ganglionar e se caracteriza por afetar principalmente a inervação intrínseca, com redução acentuada ou total desaparecimento dos neurônios dos plexos intramurais do trato digestivo, em particular do plexo mioentérico.

Os efeitos dessa desnervação na resposta motora dos diversos segmentos do trato digestivo se manifestam basicamente por uma hiper-reatividade aos estímulos colinérgicos. Inicialmente verificada no esôfago, essa hiper-reatividade foi, a seguir, demonstrada nos demais segmentos (Meneghelli, 1985).

A vesícula biliar é igualmente afetada nesse processo de desnervação intrínseca, o que já se suspeitava pelo achado de casos de colecistomegalia em chagásicos com a forma digestiva, tanto em verificações

de autópsia como em estudos radiológicos (Koeberle, 1961; Fonseca, 1960; Rezende, 1979).

Deve-se a Conte (1981) a demonstração da existência da desnervação da vesícula biliar na doença de Chagas. Realizando estudo histológico em vesículas de 10 pacientes chagásicos com megaesôfago (cinco com colelitíase e cinco não litíasicos), constatou desnervação completa em todos os casos, com ausência completa de neurônios em mais de 4.000 cortes examinados. Serviram de controle cinco vesículas alitiásicas e cinco com litíase de indivíduos não chagásicos. A média de neurônios por mm^2 nas vesículas alitiásicas foi de 23,5 para o colo da vesícula; 7,7 para o corpo e 5,6 para o fundo da vesícula. Nas vesículas litíasicas esses números caíram para 5,8, 2,6 e 1,0, respectivamente, o que demonstra que a litíase, por si só, pode afetar a inervação intrínseca, ainda que menos intensamente que a doença de Chagas.

Neste mesmo trabalho, Conte investigou, em 29 pacientes chagásicos com megaesôfago, a função motora da vesícula biliar em resposta à injeção intravenosa de ceruleína na dose de 60 ng/kg peso. Dos 29 pacientes, 18 comportaram-se como normocinéticos e 12 como hipocinéticos. Em um caso a vesícula não se contrastou pela biligrafina.

Rosa et al. (1984) estudaram o esvaziamento da vesícula biliar sob estímulo colinérgico em condições de jejum, em 18 pacientes com megaesôfago chagásico, utilizando o método ultra-sonográfico. Empregaram a metacolina, na dose de 0.05 mg/kg por via subcutânea.

O esvaziamento de vesícula biliar foi mais rápido e o volume residual menor nos pacientes chagásicos em relação ao grupo controle de 10 indivíduos não chagásicos. A resposta motora foi, portanto, concordante com a encontrada nos diferentes segmentos do trato digestivo e indicativa de hipersensibilidade ao estímulo colinérgico.

Campra et al. (1985), empregando o método ultra-sonográfico, avaliaram o esvaziamento da vesícula biliar após uma refeição líquida em 14 pacientes com a forma crônica da doença de Chagas. Verificaram que, nos chagásicos, o esvaziamento foi mais lento e o volume residual maior do que nos indivíduos normais.

Villanova et al. (1987) investigaram a função motora da vesícula biliar pelo método radiológico em 21 pacientes com a forma digestiva da doença de Chagas. Em nove casos utilizaram estimulação exógena pela injeção intravenosa de octapeptídio da colecistocinina na dose de 30 ng/kg, e em 12 casos a estimulação pela colecistocinina endógena liberada pela infusão, diretamente no duodeno, de uma emulsão lipídica. Em ambos os experimentos, a vesícula biliar foi hipersensível ao estímulo, a contração vesicular iniciou-se mais precocemente, foi mais intensa e teve maior duração nos chagásicos do que nos normais.

Os autores interpretaram estes achados como decorrentes da desnervação intrínseca, que compromete igualmente a inervação peptidérgica de ação inibitória sobre a contração muscular.

Troncon et al. (1987), utilizando o método cintilográfico com ⁹⁹Tc-HIDA para determinar o volume da vesícula biliar, reavaliaram a ação da ceruleína em 18 pacientes chagásicos, na dose de 60 ng/kg por via intravenosa. As imagens foram obtidas antes e a cada cinco minutos até 45 minutos após o estímulo.

Estatisticamente, não houve diferença significativa global entre o grupo de chagásicos e o grupo de normais, porém os autores chamam a atenção para a diversidade de padrões de resposta da vesícula biliar ao estímulo pela ceruleína nos chagásicos, o que pressupõe heterogeneidade da amostra, com diferentes graus de comprometimento qualitativo ou quantitativo da inervação intrínseca.

Vemos, assim, que a complexidade da fisiologia motora da vesícula biliar extrapola-se para a fisiopatologia da colecistopatia chagásica.

A eritromicina, que reproduz, até certo ponto, os efeitos da motilina, não havia ainda sido testada quanto à sua ação colecistocinética em pacientes chagásicos.

Nossa hipótese inicial foi de que a vesícula biliar fosse hipersensível à ação da eritromicina na forma digestiva da doença de Chagas e para testar esta hipótese foram selecionados 17 pacientes chagásicos com megaesôfago, assim distribuídos: seis do grupo I, oito do grupo II e três do grupo III da classificação radiológica de Rezende et al. (1960). Nenhum dos pacientes apresentava colelitíase ao exame ultra-sonográfico inicial ou qualquer outra afecção detectável à endoscopia digestiva alta.

Optamos pela eritromicina por via oral, considerando que sua ação por esta via fora comprovada por diversos autores (Catnach et al., 1992; Fiorucci et al., 1994b; Arenti et al., 1994), e tivemos o cuidado de administrar a solução de eritromicina por sonda nasogástrica nos pacientes com megaesôfago, para evitar que parte do solução ficasse retida no esôfago.

A dose utilizada de 750 mg foi considerada satisfatória, tendo em vista que doses menores, de até 250 mg, têm-se mostrado eficientes no tratamento da gastroparesia diabética (Deusatel et al., 1995).

O método ultra-sonográfico utilizado neste trabalho para cálculo volumétrico da vesícula biliar foi o do elipsóide, descrito por Geirsson (1982), o qual tem sido empregado em investigações semelhantes.

A utilização de uma refeição-padrão como segunda etapa do experimento teve por fim avaliar a atuação da eritromicina no período pós-prandial após a liberação da colecistocinina endógena.

Contrariamente ao esperado, não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo de chagásicos e o grupo-controle, seja em condições de jejum, seja no período pós-prandial.

Inicialmente pensamos que este resultado se devesse ao fato de que tínhamos levado em consideração, para avaliação estatística dos resultados, somente os valores obtidos a partir de duas horas após a administração da eritromicina, quando já estaria ocorrendo o reenchimento da vesícula biliar. Talvez fosse mais interessante a análise do perfil das curvas de esvaziamento. Porém existe na literatura consultada um convincente trabalho demonstrando que a eritromicina apresenta uma contração bifásica da vesícula biliar com contração máxima aos 15min (10,2%) e entre 120 e 180 min (22,6%) após a sua administração (Kakkos, 1996).

De qualquer modo, a resposta motora da vesícula biliar à administração da eritromicina por via oral, nas condições utilizadas, não evidenciou a esperada hipersensibilidade demonstrada por outros autores ao estímulo colinérgico e à colecistocinina, favorecendo a interpretação de que a eritromicina, a exemplo da motilina, além de atuar por via colinérgica, tem ação direta em receptores específicos da fibra muscular lisa.

CONCLUSÕES

A vesícula biliar dos pacientes chagásicos responde ao estímulo procinético da eritromicina, e os nossos achados sugerem que a eritromicina provavelmente age diretamente sobre as fibras musculares da vesícula biliar.

A resposta da vesícula biliar à eritromicina nos pacientes chagásicos não apresentou diferença em relação ao grupo-controle.

SUMMARY

Evaluation of the effect of erythromycin stearate upon the gallbladder emptying in chagasic patients

The infection caused by *T. cruzi* leads to impairing of the intrinsic innervation of the gastrointestinal tract, characterizing the disease as a real form of visceral denervation which leads to anatomical and functional disorders. The impairing of *parasympathetic* plexuses causes motility disorders with consequent muscular disorders, characterized by initial muscular hypertrophy followed by dilation and enlargement of segments of the impaired digestive tract, especially of the esophagus and colon. Impairing of gallbladder in Chagas' Disease with its consequent anatomicofunctional disorders is well documented in the literature. Nevertheless a sensitive, well-defined methodology to facilitate the investigation of the impairing is not yet available for clinical assessment. The medical literature has also demonstrated that erythromycin has acted as an agonist for motilin receptors, which are probably present in the cells of smooth muscles of human gallbladder, since motilin induces, *in vitro*, to its own contraction. Therefore,

the finding of the prokinetic effect of erythromycin has made possible the emergence of new group of potential prokinetics, not including its antibiotic activity. The mechanism of effect of erythromycin on gallbladders is not yet very clear. Three hypotheses, which do not exclude one another, are admitted, all of them based on results of researches developed by several investigators. They are as follows: a) effect through the vagal innervation; b) duodeno-cholecystical reflex dependent on the Interdigestive Migrating Motor Complex (IMMC); c) direct effect on the smooth muscle of the gallbladder. Considering the various studies in the literature, which demonstrate the effects of erythromycin on the emptying of the gallbladder, including in diabetic patients with motility denervation; considering that patients with Chagas' Disease, in its digestive form, present motility denervation in the digestive tract; considering the lack of registered studies in the world literature about the effects of erythromycin on the emptying of gallbladder in chagasic patients, the present study aims to investigate the effect of erythromycin stearate on emptying of gallbladders in chagasic patients. Thirty-seven patients, 17 chagasic and 20 control, were evaluated in this study. All of them were submitted to previous upper digestive endoscopy, upper abdomen ultrasonography, and serology for the detection of anti-*Trypanosoma cruzi*. The diagnosis of neoplasia of the digestive tract, pyloric obstruction and/or cholelithiasis was used as an excluding criterium for the sample. All patients were submitted afterwards to the study of gallbladder emptying. It was then evaluated based on the variation of its volume by an ultrasonographic method, thus determining the basal volume and the 2h volume after application of erythromycin. Next, a meal proof was offered and 40 min later, a new vesicular volume was measured. The results were submitted to statistical analysis which did not demonstrate any significant difference between the response of the gallbladder of chagasic patients and control patients to the application of erythromycin before and after meal proof.

KEYWORDS: Gallbladder emptying. Erythromycin. Chagas Disease.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arenti V, Magri F, Boriani L, Maconi G, Bassein L, Baraldini M, Marzio L, Gasbarrini G. Effect of Single Dose of Oral Erythromycin on Gastric and Gallbladder Emptying – Simultaneous Assessment by Ultrasound. *Dig Dis Sci* 39:1309-1312, 1994.
2. Baker RA, Saccone GTP, Costi D, Thune A, Toouli J. Motilin and erythromycin enhance the *in vitro* contractile activity of the sphincter of ODDI of the Australian Brush-tailed possum. *Arch Pharmacol* 345:71-77, 1992.
3. Benzi G, Crema A, Frigo GM. Action of some antibiotics on the extra-hepatic biliary tract. II: Erythromycin. *Arch Int Pharmacodyn* 169:6-14, 1967.
4. Campra JL, Caeiro T, Pitt HA. Dyskinesia and Impaired Gallbladder Emptying in Patients with Chaga's Disease. *Gastroenterology* 88:1653, 1985.
5. Castorina S. Intramural ganglia of the human gallbladder: morphological and functional observations. *Boll Soc Ital Biol Sper* 68:521-528, 1992.

6. Catnach SM, Fairclough PD, Trembath RC, O'Donnel LJD, Mclean AM, Law PA, Wickham JEA. Effect of Oral Erythromycin on Gallbladder Motility in Normal Subjects and Subjects with gallstones. *Gastroenterology* 102:2071-2076, 1992.
7. Catnach SM, Ballinger AB, Stevens M, Fairclough PD, Trembath RC, Drury PL, Watkins PJ. Erythromycin induces supranormal gallbladder contraction in diabetic autonomic neuropathy. *Gut* 34:1123-1127, 1993.
8. Conte VP. Aspectos anatomo-funcionais da vesícula biliar em pacientes com megaesôfago chagásico. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 36:69-77, 1981.
9. Davenport HW. *Physiology of the digestive tract*, 5th ed. Chicago, Year Book Medical Publishers, Inc 1982.
10. Deusatels SG, Hutson RW, Christian PE, Moore JG, Datz FL. Gastric Emptying Response to Variable Oral Erythromycin dosing in Diabetic Gastroparesis. *Dig Dis Sci* 40:141-146, 1995.
11. Fiorucci S, Scionti L, Boso R, Desando A, Bottini P, Marino C, Morelli A. Effect of Erythromycin on Gallbladder Emptying in diabetic patients with and without autonomic neuropathy and high levels of motilin. *Dig Dis Sci* 37:1671-1677, 1992a.
12. Fiorucci S, Bosso R, Morelli A. Erythromycin stimulates Gallbladder Emptying and motilin release by atropine-sensitive pathways. *Dig Dis Sci* 37:1678-1684, 1992b.
13. Fiorucci S, Distritti E, Bassotti G, Gerli R, Chiucciuvi S, Betti C, Santucci L, Morelli A. Effect of Erythromycin Administration on Upper Gastrointestinal motility in Scleroderma Patients. *Scand J Gastroenterol* 29:807-813, 1994a.
14. Fiorucci S, Distrutti E, Gerli R, Morelli A. Effect of Erythromycin on Gastric and Gallbladder Emptying and Gastrointestinal Symptoms in Scleroderma Patients is maintained medium term. *Am J Gastroenterol* 89:550-555, 1994b.
15. Fiorucci S, Santucci L, Morelli A. 5-Hydroxytryptamine 3-Receptor Antagonist modulates gallbladder Emptying and motilin release Induced by Erythromycin. *Dig Dis Sci* 38:2236-2240, 1993.
16. Fiorucci S, Distrutti E, Quinter A, Sarpi L, Spirchez Z, Gulla N, Morelli A. L - Arginine / nitric oxide pathway modulates gastric motility and gallbladder emptying induced by erythromycin and liquid meal in humans. *Dig Dis Sci* 40:1365-1371, 1995.
17. Fonseca LC. O aparelho digestivo na Doença de Chagas. Contribuição para o estudo das "discinesias" e dos "megas". *Rev Bras Radiol* 3:1-14, 1960.
18. Geirsson RT, Christie AD, Patel N. Ultrasound volume measurements comparing a prolate Ellipsoid method with a parallel Planimetric Area Method Against a known volume. *J Clin Ultrasound* 10: 329-332, 1982.
19. Guelrud M, Bettarello A, Ceconello I, Pinotti W, Mantelmacher H, Velasquez H. Sphincter of ODDI Pressure in Chagasic Patients with Megaesophagus. *Gastroenterology* 85: 584-588, 1983.
20. Itoh Z, Nakaya M, Suzuki T, Arai H, Wakabayashi K. Erythromycin induces interdigestive migrating contractions in the canine gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 86:1122, 1984a.
21. Itoh Z, Nakaya M, Suzuki T, Arai H, Wakabayashi.. Erythromycin Mimics Exogenous Motilin in Gastrointestinal Contractile Activity in the Dog. *Am J Physiol* 247: (Gastrointest Liver Physiol 10) p.G688-G694, 1984b.
22. Jebbink MCW, Masclee AAM, van der Kleu F, Shipper GHJ, Rovatti LC, Jansen JBMJ, Lamers CBHW. Effect of Loxiglumide and atropine on erythromycin-induced reduction in gallbladder volume in Human subjects. *Hepatology* 9:937-942, 1992.
23. Kakkos SK, Yarmenis SD, Kalfarentzos F. Gallbladder Contraction Induced by Intravenous Erythromycin Administration. Relation to Body Mass Index. *Hepatogastroenterology*. 43: 1540-1543, 1996.
24. Kapusnik-Uner JE, Sande MA, Chambers HF. Fármacos Antimicrobianos: Tetraciclínas, Cloranfenicol, Eritromicina e outros fármacos antibacterianos. In: Goodman & Gilman, *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 9ª ed. Editora McGraw-Hill do Brasil 1996. p. 835.

25. Kaufman HS, Ahrendt SA, Pitt HA, Lillemon KD. The effect of erythromycin on motility of the duodenum, sphincter of Oddi, and gallbladder in the prairie dog. *Surgery* 114:543-548, 1993.
26. Koeberle F.- Patologia y Anatomia patológica de la enfermedad de Chagas. *Bol Of Sanit Panam* 51:404-428,1961.
27. Luiking YC, Peeters TL, Stolk MF, Nieuwenhulis VB, Portincasa P, Depoortere I, Van Berge Hegengouwen GP, Akkermans LM. - Motilin induces gall bladder emptying and antral contractions in the fasted state in humans. *Gut* 42: 830-835,1998.
28. Masclee AAM, Ledebouer ML, Gielkens HG, van der Kleu FGH, Jebbink MCW, Lamers CBHW. Effect of Erythromycin on Gallbladder Emptying in Patients with Antrectomy or Truncal Vagotomy. *Am J Gastroenterol* 90:973-977, 1995.
29. Mawe GM, Gershon MD.-Structure, afferent innervation, and transmitter content of ganglia of the guinea pig gallbladder: relationship to the enteric nervous system. *J Comp Neurol* 283: 374-390, 1989.
30. Meneghelli UG. - Chagas' disease: a model of denervation in the study of digestive tract motility. *Braz J Med Biol Res* 18: 255-264, 1985.
31. Peeters T, Matthis G, Depoortere I, Cachet T, Hoogmartens J, Vantrappen G. Erythromycin is a motilin receptor agonist. *Am J Physiol*, 247, (Gastrointest Liver Physiol 20) p. G470-G474, 1989.
32. Peeters TL, Muls E, Janssens J, Urbain JL, Bex M, Cutsem E, Depoortere I, Deroo M, Vantrappen G, Bouillon R. Effect of Motilin on Gastric Emptying in Patients With Diabetic Gastroparesis. *Gastroenterology* 102: 97-101, 1992.
33. Peeters TL. Erythromycin and Other Macrolides as Prokinetic Agents. *Gastroenterology* 105: 1886-1899, 1993.
34. Pilot MA, Ritchie HD, Thompson HH, Zara GP. Alterations in gastrointestinal motility associated with erythromycin. *Br J Pharmacol, proceedings supplement*, 168, 1984.
35. Rezende JM, Lauer KM, Oliveira AR. Aspectos clínicos e radiológicos da aperistálsis do esôfago. *Rev Bras Gastroenterol* 12:247-262,1960.
36. Rezende JM. de - *Clinica: Manifestações digestivas*. In: Brener Z, Andrade Z. *Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 312-316, 1979.
37. Rezende JM. de - *Manifestações Digestivas da Doença de Chagas*. In: Dani, R.; Castro, L.P. *Gastroenterologia Clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 1750-1751, 1993.
38. Rosa H, Normanha LM, Rezende J.M. Esvaziamento da vesícula biliar sob estímulo colinérgico em pacientes chagásicos com megaesôfago. *Rev Soc Bras Med Trop* 17:24, 1984.
39. Takahashi I, Suzuki T, Aizawa I, Itoh Z. Comparison of gallbladder contractions induced by motilin and cholecystokinin in dogs. *Gastroenterology* 82: 419-424, 1982.
40. Tomomasa T, Kuroume T, Arai H, Wakabayashi K, Itoh Z. Erythromycin induces migrating motor complex in human gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci* 31:157-161, 1986.
41. Troncon LEA, Rezende Filho J, Iazigi N. Estudo cintilográfico do esvaziamento da vesícula biliar na doença de Chagas crônica. *Arq Gastroenterol* 24: 157-163, 1987.
42. Villanova MG, Meneghelli UC, Dantas RO. Gallbladder Motor function in Chagasic Patients with Megacolon and or Megaesophagus. *Digestion* 36: 189-194, 1987.
43. Wehrmann T, Pfeltzer C, Caspary WF. Effect of Erythromycin on human biliary motility. *Aliment Pharmacol Ther* 10:421-426, 1996.
44. Yamasaki T, Chijhwa K, Chijhwa Y. Direct contractile effect of motilin on isolated smooth muscle cells from human gallbladder. *J Surg Res* 56: 89-93, 1994.
45. Zara GP, Thompson HH, Pilot MA, Ritchie HD. Effects of erythromycin on gastrointestinal tract motility. *J Antimicrob Chemother* 16: 175-179, 1985.