

Dupl.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
Faculdade de Medicina
Curso de Pós-graduação em Gastroenterologia

AVALIAÇÃO DA MOTILIDADE DA VESÍCULA BILIAR EM PACIENTES
SUBMETIDOS À VAGOTOMIA TRONCULAR

PAULO DE ARAUJO CARVALHO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO apresentada para obtenção do
TÍTULO DE MESTRE

Orientador: Prof. Adj. José Cutin

Comissão Coordenadora: Prof. Adj. José Cutin - Coord.
Prof. Adj. Hugo Haase
Prof. Adj. Hypólito P. Carvalho
Prof. Adj. Léo Weiss

Porto Alegre, 1984

C331 Carvalho, Paulo de Araujo
Avaliação da motilidade da vesícula biliar em
pacientes submetidos à vagotomia troncular. Por-
to Alegre, 1984.
128 p. il.

Diss. (Mestr. Med. Gastro.) UFRGS - Curso Pós-
Grad. Med., Porto Alegre, BR-RS, 1984.

1. Vesícula biliar- Vagotomia. 2. Vesícula bi-
liar - Ejeção - Carbacol. 3. Raios Gama - Física
nuclear - Diagnóstico. I. Título.

CDU 616-073:539.166
616.366:616.833.191-089
616.366-088.6:615.244Carbacol

CDD 616.365

Aos MEUS PAIS,
com a minha admiração e afeto.

À MARIA ALICE e à CAROLINA,
pela compreensão e carinho.

AGRADECIMENTOS

Ao PROFESSOR JOSÉ CUTIN, orientador deste trabalho, pelo apoio inestimável e pelas sugestões oferecidas.

Agradecemos, de forma especial, aos PROFESSORES EDUARDO BRUNEL LUDWIG e BERNARDO LEÃO SPIRO pela orientação e auxílio na realização dos exames cintigráficos.

Ao DR. MARCO AURÉLIO FORMEL COUTO, mestre e amigo, pelo incentivo e cooperação na realização deste trabalho.

Ao DR. SIGFRIED MAX BOETTCHER, pelo encaminhamento e auxílio no tratamento dos pacientes estudados.

Aos PROFESSORES JOSUÉ MACHADO VIEIRA e MANOEL ROBERTO MACIEL TRINDADE, pelo encaminhamento de pacientes para a composição de nossa casuística.

Ao PROFESSOR EDGAR MARIO WAGNER, pelo adequado tratamento estatístico dos dados levantados.

À DRA. MARIA INÊS SCHMIDT e ao DR. BRUCE DUCAN, pelas sugestões referentes à metodologia.

Ao Laboratório Farmacêutico do Estado do Rio Grande do Sul, na pessoa do DR. LUIZ ARMANDO CARRAVETTA, sempre solícito e cordial no atendimento de nossos pedidos referentes à preparação do carbacol.

Ao DR. FRIEDRICH ERNST BEYHL, bioquímico da Hoechst A. G. (Frankfurt am Main - Alemanha Ocidental), por sua colaboração na obtenção do carbacol empregado neste estudo.

À PROFESSORA MARIA DO HORTO SOARES MOTTA, pelo auxílio na elaboração e padronização técnica do texto.

Agradecemos às SECRETÁRIAS ROSAURA DUTRA NUNES e VERA NIS pela dedicação nos trabalhos de ordenação bibliográfica e datilografia.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	VII
LISTA DE TABELAS	IX
1 - INTRODUÇÃO	1
1.1 - SISTEMA NERVOSO ENTÉRICO	3
1.1.1 - Classificação neuronal	3
1.1.2 - Anatomia funcional	5
1.1.3 - Fisiologia	10
1.1.3.1 - Propriedades eletrofisiológicas	12
1.1.3.2 - Neurotransmissão química	15
1.1.3.3 - Controle neural da função efetora ...	18
1.2 - INERVAÇÃO DO TRATO BILIAR	19
1.2.1 - Plexos intramurais e junção neuroefetora autônômica	19
1.2.2 - Atividade intrínseca das fibras musculares lisas	20
1.2.3 - Ação colinérgica sobre a vesícula biliar	21
1.2.4 - Ação adrenérgica sobre a vesícula biliar	22
1.3 - AÇÃO HORMONAL SOBRE A VESÍCULA BILIAR	22
1.3.1 - Colecistocinina.....	23
1.3.2 - Gastrina	23
1.3.3 - Secretina	24
1.3.4 - Peptídio intestinal vasoativo	24
1.3.5 - Outros peptídios	25
1.4 - AÇÃO DE NEUROTRANSMISSORES SOBRE A VESÍCULA BI-	

LIAR	26
1.4.1 - Acetilcolina	26
1.4.2 - Catecolaminas	32
1.4.3 - 5-Hidroxitriptamina	34
1.4.4 - Histamina	35
1.4.5 - Nucleotídios purínicos	36
1.4.6 - Prostaglandinas	37
1.4.7 - Encefalinas, substância P e somatostatina	38
1.4.8 - Características dos neurotransmissores.	39
1.5 - FISILOGIA DA JUNÇÃO COLEDOCODUODENAL	40
1.6 - EFEITOS DA VAGOTOMIA TRONCULAR SOBRE A VESÍCULA BILIAR E O ESFÍNCTER DE ODDI	43
1.7 - ESTIMULAÇÃO DA MOTILIDADE DA VESÍCULA BILIAR DENERVADA E SUA QUANTIFICAÇÃO	47
2 - OBJETIVOS DA PESQUISA	54
3 - MATERIAL E MÉTODOS	59
4 - RESULTADOS	68
5 - DISCUSSÃO	81
6 - CONCLUSÕES	100
7 - RESUMO	102
8 - SUMMARY	105
9 - BIBLIOGRAFIA.....	108

LISTA DE FIGURAS

- Fig. 1 - a - Imagem anterior do fígado e vias biliares 2 horas após a injeção EV de ^{99m}Tc -HIDA: HD = ducto hepático direito; HE = ducto hepático esquerdo; HC=hepatocolédoco; VB = vesícula biliar; ID = intestino delgado 65
- b - Demonstração esquemática das áreas de interesse demarcadas, compreendendo a área da vesícula biliar (AVB) e a área utilizada para a determinação da radiação de fundo (BG)..... 65
- Fig. 2 - Fotos seqüenciais de colecintigrafia representativa dos pacientes do Grupo A (não vagotomizados e tratados com antiácido e metoclopramida) 70
- Fig. 3 - Fotos seqüenciais de colecintigrafia representativa dos pacientes do Grupo B (não vagotomizados e tratados com antiácidos, metoclopramida e cimetidina)..... 71
- Fig. 4 - Fotos seqüenciais de colecintigrafia representativa dos pacientes do Grupo C (vagotomizados)..... 72
- Fig. 5 - Representação gráfica da média e erro padrão das frações de ejeção a cada intervalo de tempo (15', 30' e 45') 74

- Fig. 6 - Representação gráfica da média e erro padrão da resposta máxima ao carbacol durante o período de observação (15' aos 45') dos Grupos B e C (não vagotomizados usando cimetidina e vagotomizados, respectivamente) em comparação com o Grupo A (não vagotomizado, sem uso de cimetidina). Os pontos isolados representam a fração de ejeção de pacientes que atingiram valores percentuais não diferenciáveis..... 76
- Fig. 7 - Variações da normalidade no padrão de fluxo biliar nos ductos hepáticos direito e esquerdo (fotos no canto superior esquerdo). Paciente A: ducto hepático esquerdo mais saliente que o direito, verificando-se com clareza a divisão entre os ductos segmentares medial e lateral. Paciente B: os ductos hepáticos não são identificados devido à entrada mais rápida de bile no duodeno (esfíncter relaxado). Os diagramas, à esquerda e à direita, representam a divisão fisiológica do fígado em dois lobos, quatro segmentos e oito áreas, assim como a anatomia biliar normal ao estudo cintigráfico¹⁷⁴ 87

LISTA DE TABELAS

TABELA I	- Dados clínico-demográficos e valores da fração de ejeção da vesícula biliar.....	63
TABELA II	- Comparação entre a média do tempo de evolução da doença dos grupos estudados....	69
TABELA III	- Fração de ejeção da vesícula biliar nos grupos estudados (média \pm EP e amplitude da amostra)	73
TABELA IV-a	- Comparação entre as médias \pm EP da fração máxima de ejeção de cada grupo durante o período de observação, independente do tempo em que esta tenha ocorrido (dos 15' aos 45' de observação)....	75
TABELA IV-b	- Fração de ejeção da vesícula biliar nos grupos estudados excluindo-se os pacientes estudados em duas oportunidades (média \pm EP).....	78
TABELA V	- Variabilidade da fração de ejeção da vesícula biliar entre 2 observadores após injeção de 75 μ g de carbacol (IM) (dados em p%; n=9).....	79
TABELA VI	- Reprodutibilidade da determinação da fração de ejeção da vesícula biliar após estímulo com 75 μ g de carbacol (n=4).....	80
TABELA VII	- Esvaziamento da vesícula biliar denervada quando estimulada por 75 μ g de carbacol IM (observação feita aos 45' após a injeção do estimulante colinérgico).....	98

1 - INTRODUÇÃO

Até há bem pouco tempo, a inexistência de métodos diagnósticos não invasivos capazes de quantificar o conteúdo da vesícula biliar constituía o principal entrave para uma adequada avaliação da motilidade do órgão.

A introdução dos métodos cintigráficos tornou possível tal quantificação, permitindo o estudo das alterações volumétricas do conteúdo associadas à motilidade da parede vesicular.

Apesar do grande avanço da metodologia do estudo da motilidade da vesícula biliar, representada pela colecintigrafia, verifica-se que a fisiologia desse órgão permanece em grande parte desconhecida no que se refere às interações neuro-hormonais e entre os diversos hormônios. São ainda escassos os conhecimentos acerca da repercussão dessas interações sobre os receptores das fibras musculares lisas do órgão. A própria anatomia funcional e a eletrofisiologia dos plexos nervosos vêm se constituindo em objeto de investigação das pesquisas mais recentes^{50,112,134,176}.

Conseqüentemente, ao estudar-se a motilidade da vesícula biliar, devem-se levar em conta as constantes alterações de conceitos, tornando-se necessária uma atualização dos

dados referentes à morfofisiologia do sistema nervoso entérico como um todo e, especificamente, da vesícula biliar. Deve-se ter presente o fato de que muitas afirmativas acerca do sistema nervoso entérico baseiam-se em pesquisas realizadas em animais de laboratório, merecendo, portanto, a devida cautela quando da extrapolação de seus resultados para a fisiologia humana.

1.1 — SISTEMA NERVOSO ENTÉRICO

O sistema nervoso entérico (SNE), segundo Wood¹⁷⁶, funcionaria como um "cêrebro", coordenando e programando as funções do aparelho digestivo. Tal associação procede, pois são muitas as funções exercidas por esse sistema as quais independem do sistema nervoso central (SNC). Verifica-se que o funcionamento contrátil sincronizado independente do SNC, a produção de peptídios e a semelhança histoanatômica e neuroquímica entre os dois sistemas favorecem tal ponto de vista¹⁷⁶. Essa independência torna-se fundamental para a compreensão, embora incompleta, da neurofisiologia do SNE quando se pretende estudar suas funções.

1.1.1 — Classificação neuronal

O sistema nervoso autônomo (SNA) atua sobre o aparelho digestivo através de comandos centrais e de arcos reflexos extrínsecos e intrínsecos (intramurais). Além dessas vias de atuação, uma variedade de receptores pré e pós-juncionais,

sensíveis a neurotransmissores, hormônios, autacóides e outras substâncias, modula as respostas fisiológicas das fibras lisas do aparelho digestivo.

Os estudos relativos à ação do SNA sobre o trato digestivo tiveram início no século passado, quando começaram a ser desenvolvidas pesquisas histológicas para identificação dos tipos de neurônios encontrados na parede das vísceras⁵⁵.

Em 1899, Dogiel⁵⁵ descreveu as células ganglionares da parede da vesícula biliar no homem e em diversos mamíferos, utilizando a coloração pelo azul de metileno, o que permitiu a identificação de três tipos de células nervosas: TIPO I — com numerosos dendritos curtos e um único axônio central (possivelmente neurônios motores); TIPO II — com dendritos longos que atingiam a mucosa (possivelmente neurônios sensitivos); TIPO III — com dendritos de comprimento intermediário, os quais terminavam em gânglios (correspondem aos atuais interneurônios).

Outras classificações morfológicas dos neurônios têm sido propostas a partir da impregnação pela prata ou pelo próprio azul de metileno. Embora os estudos de Dogiel⁵⁵ continuem válidos para muitos pesquisadores, outros contestam a existência de tipos morfológicos diferenciáveis entre os neurônios do SNE⁵⁰.

Burnett e colaboradores¹⁷, utilizando preparações

de vesículas biliares de pacientes submetidos a colecistectomia, corando-as pelo azul de metileno e por impregnação pela prata, verificaram que os cortes impregnados pela prata mostravam-se mais apropriados para o estudo da microestrutura das fibras e dos neurônios, enquanto que os corados pelo azul de metileno forneciam melhores informações sobre a distribuição geral dos plexos nervosos.

A afinidade dos neurônios pela prata permite classificá-los como argentofílicos e argentofóbicos. Dos neurônios do SNE 80 a 95% são argentofóbicos, enquanto 5 a 20% são argentofílicos, acreditando-se, hoje, que estes últimos sejam neurônios integradores (interneurônios) do plexo entérico⁵⁵. Outras tentativas de classificação morfológica dessas células consideram a separação dos neurônios conforme o tamanho de seus pericários ou a divisão dos mesmos em neurônios multipolares, bipolares e unipolares⁵⁰.

Pouca correlação entre as propriedades eletrofisiológicas e a morfologia dos neurônios tem sido demonstrada⁶⁶. Entretanto, Wood¹⁷⁶ propõe uma classificação neuronal baseada em suas propriedades eletrofisiológicas, dividindo-os em *mechanosensitive*, *burst-type* e *single-spike*, embora as respectivas características estruturais não estejam ainda determinadas.

1.1.2 — Anatomia funcional

Em 1921, Langley⁵⁰ sugeriu que o plexo entérico de-

veria ser considerado como uma subdivisão do SNA e propôs a designação de sistema nervoso entérico para os diferentes grupos de células ganglionares associados aos plexos intramurais das alças intestinais.

Segundo Wood¹⁷⁶, considera-se atualmente o SNE como um sistema integrador independente, com propriedades estruturais e funcionais análogas às do SNC. Esse e outros pesquisadores^{50,55,176} levam em conta as seguintes semelhanças entre ambos: a) compacta organização dos elementos neuronais e gliais, com espaço intercelular de 20 a 30 nm; b) presença de neurôpipla sináptica muito densa formada por dendritos, axônios de origem extrínseca, assim como por células gliais e seus processos; c) capilares que não penetram nos glânglios, formando-se uma barreira para macromoléculas, as quais não podem atravessar a membrana basal que envolve os glânglios; d) presença de neurotransmissores idênticos como, por exemplo, a acetilcolina, a norepinefrina, a 5-hidroxitriptamina, os nucleotídeos purínicos, a dopamina, a somatostatina, o peptídeo intestinal vasoativo, as encefalinas, a substância P e a bombesina.

O conjunto desses fatores sugere que o processo de transmissão de estímulo ao nível do SNE é tão complexo quanto o do SNC^{50,55,176}. Os estímulos emitidos a partir do SNC chegam ao SNE através de vias extrínsecas simpáticas e parassimpáticas. Fibras aferentes conduzem os sinais emitidos na periferia em direção ao SNC. Os glânglios e fibras intrínsecos ã

parede das vísceras e que constituem o SNE funcionam como uma rede integradora, possuindo circuitos capazes de processar a informação fornecida por mecanorreceptores e por quimiorreceptores localizados ao longo do tubo digestivo. Ao mesmo tempo, os glânglios são capazes de gerar um fluxo eferente em direção às células efectoras¹⁷⁶. Portanto, a chegada de estímulos extrínsecos (simpáticos ou parassimpáticos) representa somente um dos vários mecanismos capazes de provocar uma resposta das células efectoras.

A transmissão dos estímulos nervosos extrínsecos até a vesícula biliar é realizada através de ramos simpáticos esplâncnicos e parassimpáticos vagais¹³⁵. As fibras vagais provêm principalmente do tronco vagal anterior, através do plexo hepático, embora fibras que passam pelo glânglio celíaco também atinjam esse órgão^{9, 71, 107, 110, 120, 132, 136, 156}. A inervação parassimpática da vesícula biliar consiste de um fluxo cranial de estímulos gerados a partir dos neurônios vagais do núcleo dorsal motor da medula oblonga, junto ao assoalho do quarto ventrículo, cujos axônios formam as fibras pré-ganglionares parassimpáticas do nervo vago. Esse nervo contém ainda outros dois tipos de fibras somáticas eferentes com origens no *nucleus ambiguus* da medula oblonga e fibras eferentes, cujos corpos celulares encontram-se nos glânglios nodoso e jugular do sistema parassimpático⁵⁵.

Segundo alguns autores^{55, 176}, os nervos vagos contêm uma média de 56.138 fibras aferentes (sensitivas) e somente de 1.500 a 3.000 fibras eferentes (principalmente fibras pa-

rassimpáticas pré-ganglionares) compondo os troncos vagais ao nível do diafragma. Tal fato favorece o atual conceito neurofisiológico de que o SNE não depende do fluxo extrínseco de estimulação.

A distribuição e a conexão intramural das fibras parassimpáticas pré-ganglionares não são bem conhecidas. Como o nervo vago é um nervo misto, constituído por 3 tipos de fibras, as fibras parassimpáticas não se distribuem uniformemente a todos os ramos vagais do abdômen, entrando em contato com um número limitado de neurônios intramurais⁵⁵. A grande disparidade entre o número de fibras pré-ganglionares parassimpáticas e o de células ganglionares (2×10^7 pelo menos) encontradas na parede do tubo digestivo, sugere que o SNE contém circuitos neurais que são pré-programados para controlar vários padrões de motilidade. Esses circuitos pré-programados receberiam estímulos a partir do SNC através das fibras vagais. Tal concepção explica a influência de um pequeno número de fibras eferentes sobre a motilidade de grande área do aparelho digestivo¹⁷⁶.

Os neurônios pré e pós-ganglionares que compõem as fibras parassimpáticas são considerados colinérgicos. Entretanto, estudos recentes sugerem que vários neurônios pós-ganglionares do tubo digestivo podem ser não-colinérgicos e não-adrenérgicos⁵⁴.

A distribuição das fibras aferentes e o tipo de transmissão neuro-humoral nelas existentes são ainda desconhecidos.

Não existem métodos morfológicos ou histoquímicos que permitam diferenciar as fibras aferentes entre si. Segundo Goyal⁵⁵, a maioria delas é mielinizada. Meyer¹¹² propõe a inexistência de diferenças fisiológicas importantes entre as fibras aferentes viscerais e as somáticas, que também não se distinguem significativamente quanto às suas respostas às drogas.

Os neurônios das fibras aferentes obtêm informações através de receptores sensitivos especializados que atuam como transdutores e convertem a atividade mecânica ou química em sinais elétricos (diferentemente dos receptores das junções neuromusculares). O aparelho digestivo contém mecanorreceptores, osmorreceptores, quimiorreceptores e nocirreceptores⁵⁵. As sensações de dor a partir da vesícula biliar são levadas ao SNC através de fibras aferentes que acompanham principalmente as fibras simpáticas.

O sistema nervoso simpático consiste dos gânglios vertebrais, das cadeias simpáticas paravertebrais, dos gânglios pré-vertebrais e suas conexões com o SNC e com as células efectoras periféricas⁶⁸. O gânglio celíaco e seu plexo são os responsáveis pela inervação simpática da vesícula biliar. A ele chegam as fibras pré-ganglionares que se originam na coluna intermediolateral da medula, do 5º segmento vertebral torácico em diante, formando os nervos esplâncnicos maior e menor. O gânglio celíaco contém principalmente neurônios adrenérgicos (somente 1 a 10% de neurônios colinérgicos), fibras terminais de neurônios pré-ganglionares, fibras aferentes do

trato digestivo, fibras provenientes de outros gânglios pré-vertebrais, células cromafínicas e células gliais.

Em contraste com os glânglios do SNE, os glânglios simpáticos contêm neurônios não envoltos por células da glia. O axônio terminal adrenérgico inerva várias células efetoras, sendo que cada uma dessas células é, por sua vez, inervada por vários ramos axoniais. O axônio terminal adrenérgico possui varicosidades com 0,4 a 2 μ de diâmetro por 0,5 a 3 μ de comprimento, contendo vesículas de 30 a 50 nm e um núcleo denso de 15nm. No homem, a inervação simpática da camada muscular longitudinal e da camada circular do tubo digestivo é esparsa⁵⁵.

O hipotálamo é o principal integrador de todo o SNA. Os núcleos hipotalâmicos situam-se nas porções posterior e lateral, sendo que uma estimulação desses locais provoca uma descarga simpatoadrenal. As funções parassimpáticas são integradas pelos núcleos da linha média da região do tubérculo cinéreo e da região anterior do hipotálamo. O córtex cerebral é o nível supra-segmentar de integração entre o simpático e o parassimpático¹¹².

1.1.3 — Fisiologia

Os atuais conceitos acerca da fisiologia e da farmacologia da transmissão sináptica desenvolveram-se a partir dos trabalhos de Claude Bernard em 1850. Seus estudos sobre o local de atuação do curare provaram a existência de uma descontinuidade funcional entre o nervo e o músculo. Entretanto,

Claude Bernard pensou, inicialmente, que o bloqueio ocorresse ao nível do terminal neural, o que, na realidade, se verifica ao nível da membrana pós-juncional¹¹².

Além do bloqueio pós-juncional (D-tubocurarina) da ação colinérgica, provavelmente sejam importantes os eventos pré-juncionais a partir da atuação da acetilcolina e de outras drogas colinérgicas sobre esse componente de junção neuromuscular¹¹⁵. Essa hipótese torna-se significativa porque a acetilcolina é capaz de atuar sobre qualquer membrana não mielinizada como, por exemplo, as fibras sensitivas, fibras vagais do tipo C, fibras simpáticas, assim como nos terminais nervosos pré-ganglionares e motores^{8,115}.

A maioria dos trabalhos acerca da junção neuroefetora refere-se à placa motora terminal dos músculos esqueléticos^{103,115,176}. Somente na última década desenvolveram-se técnicas mais apuradas, capazes de estudar a eletrofisiologia do SNE¹⁷⁶. Esse sistema está profundamente situado na parede dos órgãos do trato digestivo, o que aumentava a dificuldade do estabelecimento de métodos adequados para o acesso aos seus gânglios. As pesquisas mais recentes referem-se ao plexo entérico do intestino delgado de animais de laboratório¹⁷⁶. Embora se desconheçam estudos semelhantes sobre a neurofisiologia da vesícula biliar, é lícito supor-se que, a partir de uma origem embriológica semelhante à do plexo nervoso intestinal, as fibras do plexo nervoso da vesícula biliar possuem comportamento semelhante¹⁷⁶. Tal pressuposição, no entanto, deve ser

comprovada, pois a musculatura da vesícula biliar difere das fibras lisas do restante do aparelho digestivo no tocante à sua resposta à colecistocinina, embora a ação desta seja, provavelmente, direta sobre a fibra muscular lisa¹³⁴.

1.1.3.1 — Propriedades eletrofisiológicas

Com o desenvolvimento de técnicas capazes de avaliar a eletrofisiologia dos neurônios intramurais, tornou-se possível diferenciá-los conforme sua atividade elétrica extra ou intracelular.

Os métodos de avaliação extracelular dos padrões de descarga dos neurônios são tecnicamente mais fáceis de realizar, e sua principal vantagem reside no fato de se poder determinar o padrão de descarga de um único neurônio por um período prolongado, ao mesmo tempo que permite avaliar as interações neuronais a partir da determinação do padrão de descarga de vários neurônios simultaneamente¹⁷⁶.

Já os métodos de avaliação intracelular dos padrões de descarga são tecnicamente mais difíceis¹⁷⁶, porém levam vantagem em relação aos extracelulares por permitirem o controle do potencial de membrana de um neurônio através da injeção de corrente elétrica para dentro da célula por meio do microeletrodo.

Os neurônios intramurais que compõem os gânglios do plexo mioentérico e do submucoso emitem descargas elétricas

extracelulares mensuráveis a partir dos seus potenciais de ação espontâneos ou provocados. Tais determinações foram realizadas em segmentos intestinais de cobaio tanto *in vivo* como *in vitro*. Baseando-se nos padrões de descarga extracelular dos potenciais de ação, Wood¹⁷⁶ classifica os neurônios intramurais em três categorias distintas: a) neurônios *burst-type*, que apresentam descargas em picos periódicos com intervalos silenciosos; b) neurônios *mechanosensitive*, podendo ser receptores sensitivos que apresentam picos únicos persistentes ou, então, possuindo atividade permanente sem ocorrência de picos (são silenciosos); c) neurônios *single-spike*, caracterizados por descarga contínua do potencial de ação a intervalos irregulares, não sendo afetados por estímulo mecânico¹⁷⁶.

A partir dessa classificação, tornou-se possível a avaliação dos efeitos de agentes farmacológicos sobre a atividade neural, assim como a comparação dessa atividade com as respostas do sistema efector.

A medição intracelular do comportamento elétrico da membrana dos neurônios entéricos permite ainda distingui-los em dois tipos: AH/tipo 2 e S/tipo 1¹⁷⁶. Os neurônios AH/tipo 2 apresentam as seguintes características: a) alto potencial de repouso da membrana em relação ao neurônio S/tipo 1; b) baixa resistência de influxo em comparação com S/tipo 1; c) descarga de somente 1 ou 2 picos após estímulo por corrente despolarizante; d) ausência de excitação por *anodal-brake* ao término do estímulo por corrente hiperpolarizante intracelular; e) po-

tenciais longos pós-hiperpolarização associados com descarga do potencial de ação; f) potenciais de ação não são afetados pela tetrodotoxina.

Os neurônios S/tipo 1 apresentam características exatamente contrárias às dos AH/tipo 2, sendo esses últimos raros no plexo submucoso.

Além da diferenciação entre os dois tipos citados, a medição intracelular dos potenciais de ação permite a verificação de uma heterogeneidade topográfica dos neurônios entéricos. Sugere-se, atualmente, que cada neurônio multipolar (maioria dos neurônios do plexo entérico) seja uma unidade multifuncional integradora com diferentes tipos de função eletrofisiológica, que ocorrem em distintas regiões topográficas de um mesmo neurônio¹⁷⁶.

As medições intracelulares proporcionam informações acerca do potencial de repouso, das constantes da membrana, dos potenciais sinápticos e das alterações de condutância dos íons. A resistência elétrica da membrana é determinada por sua permeabilidade aos íons e, portanto, alguma alteração dessa condutância dos íons produzida por transmissores, estímulos sensoriais, drogas em geral e outros estímulos, reflete-se em alterações na resistência elétrica. Essa resistência pode ser determinada pela relação entre a quantidade de corrente (despolarizante ou hiperpolarizante) injetada e a correspondente alteração de voltagem transmembrana¹⁷⁶.

1.1.3.2 - Neurotransmissão química

Estudos eletrofisiológicos e de ultraestrutura do SNE indicam que o mecanismo sináptico é semelhante ao do SNC e esta similaridade reflete a origem neuroectodérmica do SNE¹⁷⁶.

Os neurotransmissores são capazes de provocar alterações dos potenciais sinápticos das células glanglionares entéricas. Os potenciais sinápticos são classificados conforme sua duração, ou seja, rápidos, quando duram menos de 50 mseg, e lentos, quando duram por vários segundos. Podem também ser classificados conforme sua ação excitatória ou inibitória sobre a membrana pós-sináptica.

Os potenciais pós-sinápticos excitatórios rápidos (PPSER) ocorrem tanto no plexo submucoso como no mioentérico, principalmente nos neurônios S/tipo 1. Esse tipo de potencial parece ser mediado pela acetilcolina ao atuar nos receptores nicotínicos. Inibidores da acetilcolinesterase prologam os PPSERs, enquanto os bloqueadores nicotínicos abolem esse tipo de potencial.

Os potenciais pós-sinápticos excitatórios lentos (PPSEL) são produzidos pela estimulação elétrica das fibras interglanglionares do plexo mioentérico, produzindo um aumento lento do potencial despolarizante, o qual se prolonga por 88 segundos, em média, após o término do estímulo elétrico inicial. Os PPSELS ocorrem somente nos neurônios AH/tipo 2. Há evidências de que o neurotransmissor liberado por esse tipo de neurônio

é a 5-hidroxitriptamina. Verifica-se que a metisergide, substância bloqueadora dos receptores serotoninérgicos, impede a ação da 5-HT exógena ao nível desses neurônios, abolindo os PPSELS. O mecanismo desencadeante desse potencial excitatório lento parece ser uma redução da condutância da membrana do neurônio ao K^+ , o que se reflete num aumento da resistência da membrana ao influxo iônico. Quando em repouso, os neurônios AH/tipo 2 possuem uma elevada condutância de sua membrana ao K^+ , provavelmente Ca^{++} dependente. A 5-HT parece atuar pela diminuição dessa condutância, interferindo na disponibilidade de Ca^{++} à membrana celular. Entretanto, chama a atenção o fato de que antagonistas orgânicos do cálcio, como o verapamil e a D-600, bloqueiam o fluxo de Ca^{++} na membrana da fibra muscular lisa, não afetando a condutância cálcio-dependente ao K^+ na membrana dos neurônios do plexo mioentérico¹⁷⁶.

A 5-HT estimula a liberação da acetilcolina por esses neurônios do plexo mioentérico, sendo provável que os AH/tipo 2 sejam colinérgicos motores ou, então, possibilitam a liberação de acetilcolina por um deles. Os PPSELS são bloqueados por concentrações desensibilizantes de serotonina ($1 \mu N$), exatamente nas mesmas concentrações encontradas no sangue portal após estimulação ácida do duodeno⁸². Os neurônios AH/tipo 2 atuam ainda como prováveis sincronizadores de estímulos, pois os direcionam aos pólos opostos ao ponto inicial da excitação (neurônios multipolares).

As células enterocromafínicas do intestino contêm

tanto serotonina quanto substância P. Esta última mimetiza os PPSELS quando atua sobre os neurônios AH/tipo 2. Como as duas são liberadas concomitantemente por aquelas células após estímulo ácido duodenal, sua ação poderia ser considerada como parácrina. O significado real dessa associação é obscuro¹⁷⁶.

Os potenciais pós-sinápticos inibitórios (PPSI) são encontrados tanto no plexo mioentérico quanto no submucoso do intestino de cobaio. Os PPSIs espontâneos ocorrem somente no plexo mioentérico, o qual, se estimulado por corrente elétrica, não registra esse tipo de potencial. Já 50% dos neurônios do plexo submucoso apresentam PPSI quando estimulados eletricamente¹⁷⁶. As características dos PPSIs dos neurônios do plexo submucoso são inversas às daquelas dos neurônios do plexo mioentérico.

Os PPSIs ocorrem nas células S/tipo 1 dos plexos intramurais e resultam de um único estímulo sináptico à célula. Esses potenciais estão associados à diminuição da resistência ao influxo de íons na membrana celular do neurônio, provavelmente pelo aumento da condutância dessa membrana ao K^+ a partir do estímulo desencadeado pelo neurotransmissor. É provável que esse neurotransmissor seja uma catecolamina. A guanetidina (bloqueador adrenérgico) bloqueia os PPSIs. Alguns pesquisadores⁶⁵ sugerem que o significado funcional dos PPSIs seja o retardo no início da propagação excitatória dos neurônios colinérgicos motores durante o reflexo peristáltico.

Outra forma de transmissão sináptica especializada

é a inibição pré-sináptica. Há uma inibição da liberação do neurotransmissor pela ação desse mesmo neurotransmissor sobre o terminal axonal. Essa inibição pré-sináptica funciona nos gânglios entéricos, suspendendo a liberação de acetilcolina, serotonina e outros transmissores não identificados¹⁷⁶.

1.1.3.3 — Controle neural da função efetora

O SNE atua de modo a integrar e processar as informações recebidas. Pode ser subdividido em três categorias funcionais: a) neurônios sensoriais, representados pelos receptores sensoriais na parede das alças intestinais, os quais transformam energia mecânica ou química em um fluxo de informações neurais contínuo, transmitindo sob forma de potenciais de ação através das fibras aferentes até o SNC; b) neurônios internunciais (interneurônios) que, através de suas fibras, formam um complexo circuito que processa as informações sensoriais, gerando em seguida sinais apropriados que controlam o afluxo de comandos dos neurônios motores para as células efetoras. Desta maneira, geram padrões de estímulos cíclicos e estereotipados para os neurônios motores, independentes de mecanismos reflexos; c) neurônios motores, os quais representam a decisão final do circuito integrador e a transmitem à célula efetora.

O controle exercido pelo SNE é determinado pelas propriedades funcionais da célula ou do órgão efector. Há indicações¹⁷⁶ de que o SNE tem importante papel na coordenação das

atividades secretoras, do transporte de mucosa, do fluxo sanguíneo e da motilidade do tubo digestivo. Entretanto, os estudos neurofisiológicos sobre tais eventos são ainda recentes, observando-se uma tendência a relacionar a eletrofisiologia do neurônio entérico com sua atividade motora¹⁷⁶.

1.2 — INERVAÇÃO DO TRATO BILIAR

1.2.1 — Plexos intramurais e junção neuroefetora autonômica

A vesícula biliar contém um plexo nervoso entérico constituído por uma rede ganglionar submucosa (plexo de Meissner) e uma rede mioentérica entre a camada muscular longitudinal e a circular (plexo de Auerbach). Os gânglios são menores e menos numerosos no colo vesicular, enquanto os localizados no corpo e no fundo são maiores e mais numerosos¹³⁴.

A utilização da microscopia eletrônica, da eletrofisiologia intracelular e da histoquímica fluorescente possibilitou um estudo mais preciso da junção neuroefetora autonômica, a qual difere da junção neuromuscular esquelética¹¹².

Na vesícula biliar e em outras partes do aparelho digestivo, a junção neuroefetora autonômica forma um rico plexo ou retículo terminal. Esse retículo é composto por uma tríade constituída por ramificações finais das fibras eferentes pós-ganglionares simpáticas e parassimpáticas, além de fibras aferentes sensitivas¹¹². Esse conjunto de fibras é envol-

to por uma bainha de células de Schwann, interrompida em alguns pontos onde se notam varicosidades que, conforme o aspecto das vesículas nelas contidas, podem ser classificadas em colinérgicas (vesículas agranulares), adrenérgicas (vesículas pequenas e granulares) e não colinérgicas não-adrenérgicas (vesículas grandes e granulares)⁵⁵.

Os neurotransmissores são liberados por essas vesículas, quando da passagem de um impulso representado pela despolarização da membrana axonal¹¹². Os axônios varicosos vão progressivamente perdendo seu envoltório de células de Schwann, e as últimas varicosidades encontram-se descobertas na porção terminal da fibra.

A fenda juncional das sinapses autonômicas varia conforme o órgão e o sentido das fibras musculares lisas, longitudinais ou circulares. Na camada muscular longitudinal, encontram-se fendas sinápticas com 100 nm ou mais de espessura, enquanto as situadas nas fibras lisas circulares medem em torno de 20 nm¹¹².

1.2.2 — Atividade intrínseca das fibras musculares lisas

A musculatura lisa do aparelho digestivo normalmente apresenta atividade intrínseca, tanto elétrica quanto mecânica, que é modificada por impulsos nervosos e não iniciada pelos mesmos¹¹².

Em condições basais, essas fibras musculares apresentam ondas de condução aumentadas através de sua membrana, as quais se propagam de uma célula para outra. Essas ondas formam pontas ou picos de estimulação em diversos pontos da superfície celular, provavelmente iniciados por flutuações rítmicas do potencial de repouso da membrana celular¹¹².

A acetilcolina provoca uma queda do potencial de repouso da fibra muscular lisa, tornando mais frequentes os picos de estimulação e as ondas de condução. Isto se deve à despolarização parcial da membrana celular a qual é desencadeada pelo aumento da condutância ao Na^+ . Verifica-se, concomitantemente, uma alteração idêntica da condutância da membrana celular ao K^+ e Cl^- , cuja significação é desconhecida¹¹². Além disso, há evidência crescente de que a acetilcolina afeta o fluxo de íons Ca^{++} através da membrana celular das fibras lisas, regulando a permeabilidade da membrana ao Na^+ e atuando na contração da fibra¹¹². A resposta da musculatura lisa da vesícula biliar à acetilcolina *in vitro* é, na maioria dos aspectos, semelhante à das fibras lisas do intestino¹⁰¹.

1.2.3 — Ação colinérgica sobre a vesícula biliar

A influência colinérgica das fibras pós-ganglionares parassimpáticas sobre a musculatura lisa da vesícula biliar está representada pelo aumento do tônus e conseqüente elevação da pressão intraluminal, sem que, no entanto, ocorra evacuação do seu conteúdo. O significado fisiológico desse fa-

to é ainda incerto¹³⁴.

1.2.4 — Ação adrenérgica sobre a vesícula biliar

A influência do sistema adrenérgico, através de suas fibras pós-ganglionares, sobre as fibras musculares lisas da vesícula biliar parece estar representada por uma inibição da motilidade. O significado dessa inibição é desconhecido, julgando-se que tenha função de modular a resposta colinérgica¹³⁶.

1.3 — AÇÃO HORMONAL SOBRE A VESÍCULA BILIAR

1.3.1 — Colecistocinina

No início deste século, os estudos sobre a fisiologia do trato biliar mostraram que uma refeição gordurosa é capaz de evacuar o conteúdo da vesícula biliar⁷⁶. Tal fato levou à descoberta e síntese da colecistocinina⁸⁰ a qual é secretada pelas células I da série *Amine Precursor Uptake and Decarboxilation* (APUD) do intestino delgado, principalmente ao nível do jejuno e duodeno e, menos, do íleo¹³⁶. A colecistocinina é liberada por essas células endócrinas em resposta a várias substâncias, particularmente a fenilalanina e outros aminoácidos, ácidos graxos, íons H^+ e cátions divalentes (Ca^{++} e Mg^{++})^{30,173}.

O esvaziamento da vesícula biliar é desencadeado principalmente pelo estímulo hormonal representado pela colecistocinina. Esse hormônio ou sua fração octapeptídica¹²² atuam

diretamente sobre a musculatura lisa^{104, 136}. Essa ação parece estar relacionada com a alteração do conteúdo intracelular de nucleotídeos cíclicos. Ainda não está determinado se o adenosina monofosfato cíclico (AMPc) ou o guanidina monofosfato cíclico (GMPc)^{4, 5, 10, 136}.

Tais nucleotídeos, quando presentes, podem desencadear alterações metabólicas intracelulares, assim como influenciar a permeabilidade iônica da membrana celular ao Ca^{++} , alterando a concentração e os movimentos intracelulares desse íon⁵⁵. A contração da vesícula biliar desencadeada pela colecistocinina independe do SNA, pois não é modificada pela ação de bloqueadores colinérgicos ou alfa e beta-adrenérgicos^{62, 178, 136}. Entretanto, segundo Meyer¹¹², a atropina (bloqueador colinérgico) retarda o esvaziamento da vesícula quando estimulada pela colecistocinina.

1.3.2 — Gastrina

Além da colecistocinina, outros peptídeos do trato gastrointestinal exercem algum efeito sobre a contratilidade da vesícula biliar. A gastrina, secretada pelas células S no antro gástrico e, em menor quantidade, no duodeno, apresenta atividade colecistocinética, provavelmente devido a sua semelhança estrutural com a colecistocinina, pois ambas possuem o mesmo grupamento carboxiterminal pentapeptídico (Tri-Met-Asp-Fen-NH₂)^{33, 167, 178}.

A pentagastrina, o análogo sintético da gastrina, mostra também atividade colecistocinética¹⁷⁸. Essa atividade da gastrina e seu análogo pode, no entanto, dever-se a efeitos farmacológicos e não fisiológicos, já que a dose requerida para contrair a vesícula biliar é muitas vezes maior do que a necessária para estimular a secreção gástrica¹⁶⁷.

1.3.3 — Secretina

A secretina, outro hormônio peptídico do aparelho digestivo, é secretada pelas células S do sistema APUD ao nível do duodeno e, em quantidades mínimas, no restante do intestino delgado, estômago, cólon e pâncreas¹⁷¹. Esse hormônio é secretado no intestino em resposta a um estímulo ácido. A secretina potencializa o efeito da colecistocinina endógena²³ e, quando isolada, é incapaz de exercer ação sobre a musculatura lisa da vesícula biliar¹⁶⁸. O significado da interação secretina-colecistocinina é desconhecido, provavelmente com efeito farmacológico, pois as doses capazes de potencializar a ação da colecistocinina são bem maiores do que as necessárias para estimular a secreção pancreática¹³⁴.

1.3.4 — Peptídio intestinal vasoativo

O peptídio intestinal vasoativo (VIP) é secretado por células H do sistema APUD, encontradas em quase todo o tubo digestivo, do estômago ao cólon, principalmente ao nível do intestino terminal⁵⁵. Sua ação sobre a atividade motora da ve-

vesícula biliar de animais de laboratório é inibitória^{178,136,168}. Sundler e colaboradores¹⁵⁵ demonstraram a presença de VIP nas fibras musculares lisas da vesícula biliar humana. Consideram que o VIP atua como um neurotransmissor, pois neurônios VIP-*imunorreativos* são encontrados tanto no plexo submucoso quanto no mioentérico, havendo, no entanto, grande diferença na quantidade do peptídeo nos diversos segmentos do tubo digestivo. Os neurônios VIP-secretores são provavelmente interneurônios (neurônios integradores dos plexos entéricos), embora não exista comprovação dos efeitos do VIP sobre a eletrofisiologia dos mesmos¹⁷⁶.

Shafalitsky e colaboradores¹⁴⁰ demonstraram que um estímulo elétrico sobre o vago provoca um aumento da concentração de VIP no sangue portal e arterial periférico de suínos, aumento este que não foi abolido pela atropina. Tais fatos associados tornam provável a ação moduladora desse hormônio sobre o tônus da musculatura lisa da vesícula biliar¹³⁶.

1.3.5 — Outros peptídios

O glucagon, o peptídeo inibitório gástrico (GIP) e a motilina parecem não exercer efeito sobre a motilidade da vesícula biliar^{136,168}. No entanto, a ceruleína, um decapeptídeo extraído da pele do sapo, é um potente estimulante da contração vesicular, sendo útil na farmacologia experimental¹⁷⁸.

Assim como o VIP, outros peptídios produzidos pelas células APUD do trato gastrintestinal foram recentemente locali-

zadas em muitos dos neurônios que compõem o SNE. Através de técnicas por imunofluorescência foi possível comprovar a presença de colecistocinina, gastrinas, substância P, somatostatinas, encefalinas, assim como várias outras substâncias ao nível do SNE, estando distribuídas por grupos de neurônios e sendo produzidas ao nível do axônio e não pelo corpo celular do neurônio⁵⁰.

1.4 — AÇÃO DE NEUROTRANSMISSORES SOBRE A VESÍCULA BILIAR

Os diversos tipos de transmissão neuro-hormonal estão relacionados com o neurotransmissor que os caracteriza. As transmissões colinérgicas e adrenérgicas são relativamente bem conhecidas, enquanto as não-colinérgicas não-adrenérgicas (serotoninérgicas, purinérgicas, peptidérgicas e outras) somente nos últimos anos estão sendo consideradas¹³⁶.

1.4.1 — Acetilcolina

A acetilcolina é o transmissor encontrado nas sinapses colinérgicas, tendo sido sintetizada por Baayer em 1857¹⁶³. Entretanto, somente em 1901, Langley¹¹² propôs a existência de um mecanismo de transmissão neuro-humoral para a junção nervo-músculo. Em 1921, as clássicas experiências de Loewi¹¹² demonstraram a presença de mediadores químicos associados aos impulsos nervosos. Loewi referiu-se a essa substância como parassimpática ou substância vagal e, alguns anos após, iden-

tificou-a como sendo a acetilcolina descrita por Baayer¹⁶³. Atualmente, aceita-se que a acetilcolina é o neurotransmissor liberado por determinados neurônios (colinérgicos) que compõem as fibras pré-ganglionares (tanto simpáticas quanto parasimpáticas), as fibras pós-ganglionares parassimpáticas, algumas fibras simpáticas pós-ganglionares, as fibras motoras para a musculatura esquelética e alguns neurônios do SNC¹¹².

A acetilcolina é sintetizada a partir da colina e da acetil-CoA através da ação da enzima acetiltransferase da colina. A colina livre no plasma é utilizada para a síntese da acetilcolina, embora seja significativa a reutilização da colina através da captação pela membrana pré-juncional⁶¹. A acetil-CoA é produzida principalmente ao nível da mitocôndria neural. A acetilcolina é armazenada em vasos sinápticos que, ao microscópio eletrônico, aparecem como vesículas agranulares. Nos terminais nervosos, esse neurotransmissor é dividido em um *pool* estacionário (15%) e um outro liberável (85%). Este último é subdividido conforme a capacidade de liberação mais ou menos rápida, sendo que a fração mais disponível e imediatamente liberada corresponde às vesículas mais próximas da fenda sináptica^{55,61}. A vida média das vesículas pré-sinápticas é de 21 dias⁵⁵.

A síntese da acetilcolina é diretamente proporcional a sua liberação e, em condições ideais, sua quantidade armazenada mantém-se constante⁶¹. O íon Ca^{++} é essencial para a liberação da acetilcolina através da exocitose das vesículas

ao nível da junção neuromuscular e em outras sinapses⁸¹. A acetilcolina, assim como outros neurotransmissores, tem sua liberação expressa em *quanta* (cada *quantum* corresponde à quantidade de acetilcolina liberada em uma vesícula pré-sináptica⁵⁵).

Após a sua liberação na fenda sináptica, a acetilcolina interage com receptores colinérgicos na membrana pós-juncional. Esses receptores são macromoléculas (proteínas) que sofrem uma transição conformacional quando da interação com a acetilcolina. A mudança na estrutura do receptor provoca alterações iônicas, elétricas ou químicas na membrana pós-juncional, levando a uma queda do potencial de repouso da fibra muscular lisa, com conseqüente despolarização e contração^{55,51}. A ação primária da acetilcolina sobre a membrana da célula efetora é a sua despolarização parcial através do aumento da condutância ao Na^+ , ao K^+ e ao Cl^- . Embora com um significado fisiológico ainda incerto, a acetilcolina afeta o fluxo de Ca^{++} através da membrana plasmática do músculo liso, e esse íon, por sua vez, está diretamente envolvido na regulação do fluxo de Na^+ através da membrana, desencadeando a despolarização e, ao mesmo tempo, a contração da fibra muscular¹¹².

Dale²⁰, em 1914, propôs a diferenciação dos tipos de resposta dos receptores colinérgicos a diferentes drogas. Quando uma substância produz o mesmo efeito que a acetilcolina ao combinar-se com o receptor, seu efeito é denominado colinomimético. Entretanto, se uma substância, ao combinar-se com um

receptor colinérgico, não provocar efeito aparente, impedindo a ação da acetilcolina endógena, seu efeito é bloqueador colinérgico. A muscarina é um alcalóide que produz um efeito colinomimético sobre as células efectoras autônomas e, por convenção, os receptores que desencadeiam esses efeitos colinomiméticos são denominados receptores muscarínicos. Já outras drogas possuem ação colinomimética, porém em seqüência, impedem a ação da acetilcolina endógena. A nicotina é o exemplo clássico desse grupo de substâncias que, ao estimularem os receptores colinérgicos a ela sensíveis, provocam, inicialmente, uma resposta colinérgica pura, para, logo após, suprimirem completamente essa ação. Tais receptores e seu modo de ação foram, também por convenção, denominados de receptores nicotínicos¹¹².

Todas as ações da acetilcolina sobre os receptores muscarínicos são bloqueadas pela atropina (alcalóide antimuscarínico clássico). A acetilcolina, quando empregada em altas doses, é capaz de provocar uma resposta inicial nicotínica em alguns sítios como as células ganglionares autônomas e a junção neuromuscular¹⁵⁸.

Os receptores colinérgicos, tanto os muscarínicos quanto os nicotínicos, possuem uma extremidade negativa capaz de formar uma ligação iônica com um grupamento amônio quaternário ou seu equivalente. A acetilcolina, assim como várias outras drogas ativadoras e bloqueadoras muscarínicas e nicotínicas, possuem esse grupamento. A ligação iônica entre esses

dois componentes é suficiente para ativar o receptor. Outra característica comum à acetilcolina e outros agonistas colinérgicos é a presença de um átomo aceptor de hidrogênio, capaz de formar uma ponte de hidrogênio com outro átomo doador de hidrogênio ao nível do receptor colinérgico. Os agonistas muscarínicos possuem esse átomo aceptor de H^+ a uma distância de 4,3 a 4,4 Å do grupamento N^+ de sua molécula, correspondendo ao átomo O-ester da acetilcolina. Já os agonistas nicotínicos possuem um átomo aceptor de H^+ correspondente ao O-carbonil a uma distância de 5,9 Å do átomo N^+ de acetilcolina. Essas distâncias sugerem a existências de um átomo doador de H^+ de mesmo afastamento na extremidade negativa do receptor^{51, 112}.

A presença de grupamentos hidrófobos como, por exemplo, os grupamentos metil do N^+ da acetilcolina, ligados ao grupamento amônio quaternário, aumenta a potência das ligações iônicas entre o agonista e o receptor, enquanto grupamentos hidrofílicos inibem tais ligações⁵¹. Há evidências de que grupamentos dissulfetos encontram-se perto da extremidade negativa do receptor. Verifica-se que a modificação desses grupamentos por redução ou alquilação altera a especificidade e a eficácia do agonista sobre o receptor^{51, 112}.

A formação de um complexo acetilcolina-receptor induz alterações conformacionais ao nível do receptor, resultando na formação de canais iônicos (ionóforos) nesse mesmo receptor. Esses canais produzidos pelo complexo transmissor-recep-

tor tornam a membrana sináptica (célula efetora) mais permeável ao Na^+ e ao K^+ . A permeabilidade relativa a cada um desses íons pode aumentar devido a alterações não só na relação Na/K de um grupo de canais, como também no número de canais próprios para o Na^+ e para o K^+ . A suspensão da atividade do agonista junto ao receptor é provavelmente determinada pelo relaxamento dos canais iônicos ou pela dissociação da acetilcolina dos receptores. Tanto o relaxamento quanto a dissociação são modificados pela temperatura, pelo potencial de membrana ou por ação farmacológica em estudos *in vitro*⁵¹.

A relação entre a concentração de acetilcolina e a condutância sináptica pode ser afetada pela interação entre os receptores. A exposição prolongada dos receptores colinérgicos à acetilcolina provoca uma desensibilização (inativação) desses mesmos receptores, provavelmente por uma alteração conformacional⁵¹.

A ação da acetilcolina é concluída por destruição enzimática pela acetilcolinesterase, havendo, a seguir, uma difusão de seus componentes na circulação sanguínea ou, então, uma recaptação da colina através da membrana pré-juncional⁵⁵. Em cada uma dessas etapas, desde a síntese até a reutilização de seus componentes, a ação da acetilcolina pode sofrer interferência por parte de agonistas ou antagonistas, mimetizando ou modificando esta ação.

Muitos neurônios do plexo entérico são intensamente positivos em reações que demonstram a presença de acetilcoli-

nesterase, fato que pode caracterizar indiretamente a presença de neurônios colinérgicos. Não há método com resolução adequada para identificar os diversos tipos de terminações nervosas autônomas. O número das que são colinérgicas pode ser estimado através da grande quantidade de acetilcolina liberada e identificada nas mesmas⁵⁰.

1.4.2 - Catecolaminas

As catecolaminas (epinefrina, norepinefrina e dopamina) são os neurotransmissores das fibras adrenérgicas¹¹².

A epinefrina é secretada pelas células cromafínicas da medula da adrenal (origem neuroectodérmica) bem como pelas células cromafínicas do restante do corpo humano¹¹². A liberação desse neurotransmissor está ligada à ação da acetilcolina produzida pelas fibras adrenérgicas pré-ganglionares, a qual interage com os receptores das células cromafínicas. Junto com a epinefrina são lançadas na circulação substâncias como a adenosina trifosfato (ATP), as cromograninas e a enzima dopamina-β-hidroxilase¹¹².

A norepinefrina é o neurotransmissor das fibras pós-ganglionares simpáticas, embora algumas delas liberem pequena quantidade de dopamina⁵⁵. A norepinefrina é sintetizada e armazenada em vesículas no interior das varicosidades existentes na terminação nervosa simpática. A tirosina transportada ativamente para o exoplasma é convertida em dopa e esta em dopamina a-

través de enzimas citoplasmáticas. A dopamina é transportada para o interior das vesículas onde é sintetizada a norepinefrina. Um influxo de Ca^{++} através da membrana da varicosidade provoca a exocitose da vesícula e o lançamento do neurotransmissor na junção neuroefetora⁵⁵. Ahlquist¹ propôs, em 1948, os termos alfa e beta para os locais da fibra muscular lisa onde as catecolaminas produzem respostas excitatórias e inibitórias respectivamente. A norepinefrina atua sobre os receptores alfa (alfa-1 pós-juncionais ativadores e alfa-2 pré-juncionais inibidores) bem como sobre os receptores beta (beta-1 localizados principalmente na fibra muscular cardíaca e beta-2 da musculatura lisa do aparelho digestivo).

A vesícula biliar contém receptores beta-adrenérgicos inibitórios em maior quantidade do que as alfa-adrenérgicos excitatórios. Conseqüentemente, um estímulo adrenérgico inibe a musculatura lisa da vesícula. Supõe-se que essa ação inibitória seja capaz de modular a ação colinérgica de contratilidade^{126,127,136}.

A musculatura lisa do trato gastrintestinal possui receptores beta-adrenérgicos (1 e 2) que, se estimulados por substâncias simpaticomiméticas, inibem a motilidade. Substâncias simpaticomiméticas que atuam seletivamente sobre os receptores alfa-2 pré-juncionais são inibidoras da liberação de norepinefrina¹³⁶.

A dopamina atua como neurotransmissor predominante-

mente sobre o sistema extrapiramidal¹¹². Sua ação sobre a motilidade do trato digestivo é ainda desconhecida. Sabe-se que os receptores dopaminérgicos das fibras musculares lisas são antagonizados pela metoclopramida. Essa substância atua promovendo a motilidade das fibras lisas. Portanto, a dopamina provavelmente teria efeito inibidor sobre a motilidade (contratilidade)¹³⁶.

1.4.3 — 5-Hidroxitriptamina

A 5-hidroxitriptamina (5-HT ou serotonina) é utilizada como um neurotransmissor por uma população de neurônios dos gânglios entéricos (serotoninérgicos). Além de ser sintetizada por esses neurônios, a 5-HT é produzida pelas células enterocromafínicas (APUD). Sugere-se que a atuação desse autócide esteja relacionada com a produção de potenciais excitatórios pós-sinápticos e com a inibição pré-sináptica da liberação de acetilcolina⁵⁰.

A 5-HT exógena atua sobre a motilidade das fibras lisas do trato digestivo, entretanto sua ação fisiológica permanece desconhecida¹⁶. A 5-HT atua como um neurotransmissor para os interneurônios do plexo mioentérico, podendo ser liberada a partir dos depósitos nas células enterocromafínicas pela estimulação vagal ou pela ação de drogas.

Grubb⁵⁶ evidencia que a 5-HT estimula dois tipos de neurônios intramurais excitatórios, um liberando acetilcolina e outro liberando um transmissor ainda não identificado. Pa-

rece haver dois tipos de receptores para 5-HT, um localizado provavelmente nos neurônios intramurais e outro nas fibras musculares lisas do trato digestivo¹³⁷.

A metisergide, um alcalóide derivado do ácido lisérgico, é considerada como protótipo dos antagonistas da 5-HT¹⁶. Injeções intravenosas de 5-HT estimulam as fibras musculares do intestino humano. A resposta típica consiste em um espasmo intestinal intenso, seguido de contrações propulsivas para, logo após, surgir um período de inibição da atividade espontânea³⁶. A metisergide diminui esse efeito¹⁶.

Mack e Todd¹⁰¹ estudaram a resposta da musculatura lisa da vesícula biliar humana *in vitro* e chegaram à conclusão de que a 5-HT não afeta as fibras musculares, quando numa concentração de 1µg a 100µg/ml.

1.4.4 — Histamina

A histamina é sintetizada e armazenada nos mastócitos, nas células enterocromafínicas (APUD) e num terceiro tipo de célula ainda não identificado¹⁶. Diferentes técnicas têm sido utilizadas na avaliação do efeito da histamina sobre a musculatura lisa, desde estudos *in vivo* até estudos em órgãos isolados e em fitas musculares *in vitro*, resultando em uma série de dados conflitantes¹²⁴.

A histamina atua sobre os receptores H₁ (bloqueados pelos anti-histamínicos clássicos) e sobre os receptores H₂

(bloqueados pela cimetidina, ranitidina e outras substâncias). Observações recentes demonstram que os receptores H_1 e H_2 estão presentes na musculatura lisa da vesícula biliar de cobaia¹²⁴ e que a histamina possui efeito espasmogênico mediado pelos receptores H_1 e efeito relaxante mediado pelos receptores H_2 ⁷³.

Mack e Todd¹⁰¹ demonstraram que a histamina contrai fitas musculares da vesícula humana *in vitro*. Essa resposta é semelhante à desencadeada pela acetilcolina sem, no entanto, ser afetada pela atropina. A contração vesicular provocada pela histamina é abolida pela mepiramina (anti-histamínico bloqueador H_1). Durant e colaboradores⁴⁰ demonstraram que a impromidina (agonista dos receptores H_2) antagoniza competitivamente os efeitos agonistas da histamina sobre os receptores H_1 . Verificaram também que a impromidina antagoniza, competitivamente, a ação agonista do carbacol (agonista colinérgico), indicando que a impromidina não possui efeito muscarínico.

1.4.5 — Nucleotídeos purínicos

O intestino contém um grande número de neurônios intramurais classificados como não-adrenérgicos não-colinérgicos. Burnstock e colaboradores¹⁸ sugerem que o neurotransmissor para esses neurônios seja a adenosina trifosfato (ATP), sendo, portanto, denominados purinérgicos. A utilização da histoquímica com fluorescência pelo antimalárico quinacrina,

que cora os depósitos de ATP, demonstra que o plexo mioentérico de alguns mamíferos contém de 10 a 16% de neurônios que são corados por esse método⁵⁰. Aparentemente, essas fibras exerceriam efeito inibitório direto sobre a musculatura lisa do trato gastrintestinal¹⁸. Entretanto, Small e Weston¹⁴⁷ demonstraram, através do emprego de teofilina (antagonista dos receptores purinérgicos) e através da exposição continuada do receptor purinérgico a altas doses de ATP (auto-inibição do ATP), que o neurotransmissor liberado pelos neurônios inibitórios não-adrenérgicos não-colinérgicos não é o ATP nem a adenosina. Burks¹⁶ acredita que esse neurotransmissor é um peptídeo. Portanto, permanece incerta a ação desses neurônios assim como a identidade do seu neurotransmissor.

1.4.6 — Prostaglandinas

As prostaglandinas (PG) são autacóides liberados por diversos tecidos, imediatamente após a sua síntese, dependendo da disponibilidade dos precursores químicos. Essas substâncias atuam diminuindo a secreção neural de norepinefrina e mantendo a liberação de acetilcolina, o que favorece a motilidade do trato digestivo¹⁶.

A resposta *in vitro* da musculatura lisa às prostaglandinas varia com a espécie animal em estudo, com o segmento intestinal testado, com o tipo de músculo e com a prostaglandina empregada¹¹⁰. Em geral, as PGEs e as PGFs contraem a musculatura longitudinal do estômago e do cólon, enquanto a

camada circular é contraída pelas PGFs e relaxada pelas PGEs. A PGA e a PGD exercem pouco efeito sobre a musculatura lisa. Há evidência de que as prostaglandinas atuam em pelo menos dois tipos de receptores na musculatura lisa¹⁶.

Os efeitos dessas substâncias sobre o trato digestivo no homem incluem um tempo de trânsito intestinal diminuído, diarréia, cólica e refluxo biliar¹⁸.

1.4.7 — Encefalinas, Substância P e Somatostatina

As encefalinas, a substância P e a somatostatina são substâncias que atuam como neurotransmissores e exercem algum efeito sobre a musculatura lisa da vesícula biliar¹³⁰.

As encefalinas apresentam grande afinidade com receptores opióides e propriedades farmacológicas semelhantes aos alcalóides opiáceos, provocando um aumento de pressão no trato biliar e contração do esfíncter de Oddi^{37,130}.

A substância P exerce um efeito estimulante sobre a musculatura lisa do trato digestivo e acha-se presente nas células enterocromafínicas da vesícula biliar^{37,130}. Ela parece estar envolvida na transmissão nas fibras aferentes⁵⁰.

A somatostatina foi localizada nas fibras varicosas do SNE, provavelmente dos interneurônios. Seu efeito farmacológico está ligado à inibição da liberação de acetilcolina e do mecanismo de gatilho dos neurônios mioentéricos^{50,130}.

1.4.8 — Características dos neurotransmissores

As substâncias citadas e, provavelmente, outras ainda não identificadas sugerem que o SNE utiliza um modelo de transferência química de informação tão complexo quanto o empregado pelo SNC.

Os neurotransmissores que atuam na junção neuroefetora autonômica obedecem aos critérios necessários para caracterizá-los como tal: a) liberação do transmissor durante a estimulação do nervo; b) resposta pós-juncional a transmissor exógeno que mimetiza a resposta desencadeada pelo nervo; c) inativação enzimática ou recaptação do transmissor ou de seus constituintes; d) existência de substâncias agonistas e antagonistas tanto para o transmissor exógeno quanto para o liberado pelo estímulo neural¹¹².

O conceito de que cada neurônio produz e libera um único transmissor (Princípio de Dale) tem sido revisto. Segundo Furshpan⁴⁹, pode haver uma evolução gradual de um neurotransmissor para outro dentro de um mesmo neurônio. Tal hipótese favorece a idéia da presença de cotransmissores. Há evidência de que, sob condições especiais *in vitro*, alguns neurônios simpáticos podem liberar, em tempos diferentes, tanto acetilcolina quanto norepinefrina ou, então, uma mistura de dois neurotransmissores⁴⁹.

Outros eventos ligados à fisiologia da junção neuroefetora autonômica incluem: a neuromodulação, definida como

controle da liberação do transmissor por ação de agentes neuro-humorais sobre os receptores pré-juncionais; os mensageiros secundários, que são substâncias produzidas como resultado da ação do neurotransmissor e biologicamente ativas. O AMPc, as prostaglandinas, a histamina e os polipeptídios produzidos pelas células APUD são exemplos de mensageiros secundários¹⁸.

Em resumo, a motilidade do trato digestivo depende da ação coordenada da musculatura lisa que é controlada por estímulos nervosos (colinérgicos, adrenérgicos, peptidérgicos ou purinérgicos), por estímulos parácrinos (ação do hormônio no local em que é liberado, por exemplo, o VIP) e por estímulos endócrinos (colecistocinina e outros hormônios)¹³⁰. A capacidade de contração da fibra muscular lisa origina-se da ativação do sistema actinmiosina/troponina através dos íons cálcio. O trânsito do conteúdo luminal resulta da integração da atividade propulsora e dos efeitos reguladores dos esfíncteres⁴¹.

1.5 — FISILOGIA DA JUNÇÃO COLEDOCODUODENAL

Além da vesícula biliar, também a junção coledocoduodenal exerce influência decisiva sobre o fluxo biliar para o duodeno. Segundo observações mais recentes, a dinâmica do fluxo biliar é influenciada pelo aumento ou pela diminuição da pressão ao nível do esfíncter de Oddi. O mecanismo regulador desse esfíncter e a ação de diversas drogas sobre o mesmo estão sujeitos a muita controvérsia¹²⁹.

Atualmente, está bem estabelecida a independência estrutural do esfíncter de Oddi em relação à musculatura da parede duodenal³⁰, embora a atividade da musculatura duodenal possa modificar o padrão de drenagem biliar³⁰. Vários pesquisadores verificaram que esse esfíncter apresenta um movimento de abrir e fechar espontâneo e rítmico^{3,75,116,144,139}. Essa atividade espontânea do esfíncter parece ser miogênica, pois não é afetada pela fenoxibenzamidina (bloqueador alfa-adrenérgico), pela atropina (antimuscarínico), pelo hexametônio (bloqueador ganglionar) ou pela tetrodotoxina (bloqueador da condução axional)^{127,128}. Essa atividade espontânea não produz efeito propulsor de bile, mas está associada às variações de resistências ao fluxo biliar desencadeadas pelo esfíncter¹²⁸.

Dentre os hormônios do trato digestivo, a colecistocinina exerce um efeito relaxante direto sobre a musculatura esfíncteriana⁶², enquanto somente a secretina, dentre os demais hormônios, exerce um efeito de potencialização dessa ação relaxante da colecistocinina⁵⁷.

A pesquisa dos efeitos neurais adrenérgicos e colinérgicos sobre o esfíncter de Oddi tem revelado resultados conflitantes. Segundo alguns, a estimulação das fibras adrenérgicas contrairia o esfíncter pela ativação dos receptores alfa-adrenérgicos¹²⁷, enquanto outros atribuem ao simpático um efeito relaxante do esfíncter²⁶. Esse antagonismo de opiniões torna impossível atribuir qualquer significado fisiológico à ação simpática sobre o esfíncter¹³⁴. Tal afirmativa é refor-

çada pelo fato de que bloqueadores simpáticos não afetam a dinâmica do esfíncter¹⁴¹.

Estudos realizados em cães, em estado de vigília e sem interferência de qualquer droga, permitiram a Hopton e White⁷¹ avaliar o efeito da estimulação elétrica dos ramos hepático e celíaco do vago, mostrando não haver controle desse sobre o tônus esfíncteriano. Já Pitt e colaboradores¹²⁹ afirmam que o tônus vagal inibe as contrações fásicas do esfíncter de Oddi em cães. Segundo Ryan¹³⁶, o efeito colinérgico sobre o funcionamento do esfíncter parece não ser significativo, embora a utilização de substâncias parassimpaticomiméticas produza um aumento da resistência ao fluxo biliar através da junção coledocoduodenal.

Há evidência crescente de que a musculatura do esfíncter de Oddi seja suprida por fibras não-adrenérgicas não-colinérgicas, desconhecendo-se, no entanto, qual o neurônio transmissor para essas terminações nervosas^{93,128}.

Segundo Kyosola⁹⁴, a integridade do plexo intrínseco do esfíncter é fundamental para a manutenção da dinâmica biliar, assim como acredita-se que haja uma ligação entre a inervação vagal e o efeito hormonal desencadeado pelo estímulo vagal das células enterocromafínicas produtoras de colecistocinina, secretina e gastrina.

Pesquisas mostraram que o tônus vagal é capaz de inibir a atividade fásica da contração do esfíncter, diminuindo

do a resistência ao fluxo biliar¹²⁹. Gershon⁵² e outros autores^{11,128,165} confirmam tal observação através da utilização da tetrodotoxina (bloqueador da transmissão nervosa sem afetar a musculatura lisa). Demonstram eles que os estímulos neurais afetam o funcionamento do esfíncter e exercem influência sobre a ação de diversas substâncias (colecistocinina, pentagastina, 5-HT e histamina) sobre as contrações fásicas do esfíncter.

Toulli e colaboradores¹⁶⁵ demonstraram que, no homem, aproximadamente 60% das contrações fásicas do esfíncter de Oddi propagam-se em direção anterógrada, 25% não se propagam e 15% são retrógradas. Pacientes com cálculos biliares em colédoco apresentam uma percentagem aumentada de contrações fásicas retrógradas, favorecendo a diminuição do fluxo biliar. As contrações fásicas do esfíncter de Oddi são controladas tanto por estímulos hormonais quanto neurais, havendo uma perfeita interação que, no entanto, pode ser interrompida por ação farmacológica ou por denervação cirúrgica^{129,165}.

1.6 — EFEITOS DA VAGOTOMIA TRONCULAR SOBRE A VESÍCULA BILIAR E O ESFÍNCTER DE ODDI

O efeito da denervação vagal sobre a fisiologia da vesícula biliar tem sido muito estudado, pois a vagotomia troncular é um dos procedimentos terapêuticos no tratamento da úlcera péptica. Desde 1943, quando Dragsted reintroduziu a vagotomia troncular para o tratamento da úlcera duodenal, registra-se alguma implicação desse procedimento sobre a vesícula

biliar ou outros órgãos do trato digestivo^{136, 156}.

É controverso o efeito da denervação vagal sobre a vesícula biliar e o esfíncter de Oddi. Levando-se em consideração que a influência colinérgica sobre a vesícula é representada por uma manutenção do tônus e de uma motilidade a qual não é capaz de evacuar o seu conteúdo^{9, 77, 107}, a suspensão desse estímulo extrínseco, segundo a maioria dos autores^{4, 63, 86, 136, 178} traz uma diminuição do tônus com conseqüente dilatação, provavelmente secundária, e um aumento de pressão ao nível da junção coledocoduodenal^{129, 173}. Embora atônica e dilatada, a vesícula biliar não alterará sua resposta ao estímulo colecistocinético¹³⁶. Entretanto, nem todos verificam a dilatação da vesícula após a vagotomia troncular, acreditando que, nos casos em que ela ocorre, seja lenta e progressiva, sendo detectada somente vários anos após o procedimento¹³⁵.

A vagotomia troncular associada à drenagem do estômago deixa, em um número limitado de pacientes, seqüelas como diarréia, *dumping* e uma incidência aumentada de colelitíase. A diarréia e o *dumping* apresentam fisiopatologia ainda controversa^{153, 157}, provavelmente não envolvendo o trato biliar. Segundo Tompkins¹⁶⁴, há forte impressão clínica de uma maior incidência de colelitíase na população de pacientes vagotomizados, quando comparados a um grupo controle. Vários autores concordam com essa afirmativa^{24, 55, 138, 142}. Entretanto, há evidência de uma predisposição contra a formação de cálculos biliares em pacientes vagotomizados^{129, 146, 151, 172}. Schaffer¹⁴⁵ estudou a com-

posição biliar desse tipo de pacientes oito meses após a cirurgia e verificou que a saturação do colesterol diminuiu significativamente, tanto em termos de conteúdo relativo quanto de índice de litogenicidade. Não observou, no entanto, alteração na composição dos sais biliares, tanto antes como após a cirurgia. Stempel e Duane¹⁵¹ chegaram às mesmas conclusões, constatando, paralelamente, um aumento do *pool* dos sais biliares em relação a um grupo controle.

O efeito da vagotomia troncular sobre o esfíncter de Oddi também não é pacífico. Dardik e colaboradores²⁹ verificaram uma diminuição da pressão ao nível do esfíncter de Oddi em cães vagotomizados. Kyosola⁹⁴ observou que a junção colecoduodenal de gatos é histoquímica e morfológicamente independente de conexões vagais extrínsecas e constatou que o efeito da vagotomia sobre o plexo intrínseco esfíncteriano é desprezível. Lindberg e Halabi^{97,98} concluíram que a vagotomia troncular não altera o efeito relaxante da colecistocinina sobre o esfíncter, assim como não provoca alteração do tônus esfíncteriano em gatos anestesiados com pentobarbital sódico.

Pitt e colaboradores¹²⁹ afirmam que a controvérsia existente acerca do efeito da vagotomia troncular sobre o esfíncter de Oddi deve-se a pesquisa em diferentes espécies animais, erros metodológicos, diferentes níveis de secção do vago e falha em analisar a atividade fásica do esfíncter. Afirmam eles que a divisão dos troncos vagais provocaria um de-

sequilíbrio nas influências neurais sobre o esfíncter coledocoduodenal, aumentando a frequência e a amplitude das contrações fásicas do mesmo e uma resposta contrátil alterada à fração octopeptídica da colecistocinina. O incremento das contrações fásicas após a vagotomia deve-se a um aumento das contrações retrógradas, incapazes de propulsar a bile em direção ao duodeno. Tal fato explicaria a elevação da resistência total ao fluxo biliar. Esses achados sugerem que o tônus vagal inibe a atividade fásica retrógrada do esfíncter de Oddi, reduzindo a resistência ao fluxo de bile em direção ao duodeno. Os mesmos autores afirmam que a denervação vagal acarreta um aumento da resistência total ao fluxo biliar com conseqüente dilatação da vesícula biliar, a qual precisa, então, trabalhar contra um gradiente de pressão. A estase provocada pelo aumento da pressão ao nível do esfíncter de Oddi pode ser o fator crítico na patogênese da colecistite e da coledocolitíase pós-vagotomia troncular.

A piloroplastia como procedimento associado à vagotomia troncular parece não afetar a drenagem biliar ou o funcionamento do esfíncter de Oddi. Entretanto, os estudos de Debas e Yamagishi³¹ sugerem que qualquer procedimento que afete a capacidade de distensão antral gástrica pode exercer um efeito direto ou indireto sobre a vesícula biliar e o esfíncter de Oddi. Esses pesquisadores demonstraram a presença de um reflexo pilorocolecistocinético, através do qual a distensão antral estimula a contração da vesícula biliar. Afirmam eles que o antro gástrico desempenharia o papel de um centro inte-

grador do funcionamento do estômago proximal com o pâncreas e a vesícula biliar, através da ação da gastrina e de mecanismos reflexos neurais. Tais mecanismos estariam alterados após a piloroplastia, provocando dificuldade para a mistura adequada do alimento ingerido com as secreções pancreática e biliar. Entretanto, para que se possa comparar e ter certeza acerca da influência da piloroplastia ou qualquer outro tipo de drenagem gástrica sobre o funcionamento da via biliar extra-hepática, são necessários estudos que revisem cada um desses procedimentos, associados ou não à vagotomia troncular¹²⁹.

1.7 — ESTIMULAÇÃO DA MOTILIDADE DA VESÍCULA BILIAR DENERVADA E SUA QUANTIFICAÇÃO

Várias substâncias que atuam sobre a motilidade gastrointestinal e do trato biliar exercem seu efeito sobre os receptores farmacológicos específicos ao nível da fibra muscular lisa. Esses receptores são considerados como macromoléculas que possuem propriedades eletroquímicas e espaciais complementares às moléculas dessas substâncias¹⁶.

O efeito da denervação parassimpática sobre esses receptores resulta num aparente aumento de potência dessas substâncias estimuladoras. Esse aumento de potência pode ser representado por um deslocamento para a esquerda da curva logarítmica de dose-resposta de determinada substância, verificando-se a manutenção dos níveis máximos de resposta, porém com uma diminuição da dose média efetiva (DM_{50}). Acredita-se que

a resposta aumentada a doses menores deva-se a uma hipersensibilidade dos receptores desencadeada pela denervação das fibras musculares lisas¹⁶.

Cannon¹³⁶, em 1949, descreveu essa hipersensibilidade dos receptores após a sua denervação, enunciando a Lei de Cannon, hipótese mais aceita para explicar o aumento da sensibilidade da vesícula biliar^{103,163}. Segundo Cannon, quando estimulados por doses subliminares de um agonista, os receptores denervados comportar-se-iam como se o fossem por uma dose efetiva dessa mesma droga.

Outra hipótese plausível para a resposta contrátil aumentada a estímulos agonistas seria a da diminuição do conteúdo ou da liberação de VIP ao nível da junção neuroefetora da musculatura lisa da vesícula biliar¹³⁶. O VIP é normalmente secretado por estímulo vagal¹⁴⁰ e exerce efeito inibidor sobre a motilidade da vesícula biliar¹³⁵. Conseqüentemente, a vagotomia troncular teoricamente deveria suprimir o efeito inibitório do VIP, favorecendo a resposta contrátil a determinado agonista¹³⁶.

A vesícula biliar denervada apresenta uma resposta contrátil aumentada ao ser estimulada pela colecistocinina exógena. Tal fato sugere que a ação hormonal pode ser modulada pelo estímulo neural¹³⁶. Fosel e Sewing⁴⁷ demonstraram que doses subliminares de colecistocinina e gastrina aumentam as contrações da vesícula biliar de cobaia *in vitro*, contrações es-

sas que foram estimuladas por corrente elétrica.

Em 1969, Tinker e Cox¹⁶³ empregaram a colecistocinina e o carbacol como estimulantes da vesícula biliar. O carbacol é o éster carbamil da colina, atuando como um agonista colinérgico e sendo resistente à hidrólise pela acetilcolinesterase. Após avaliarem a resposta da vesícula humana a diferentes doses desses compostos, estabeleceram as doses subliminares dos mesmos, isto é, as doses que, em todos os pacientes estudados, não contraíram a vesícula normalmente inervada. Verificaram que a dose de 250 μ g de carbacol era capaz de contrair a vesícula inervada em 40% dos indivíduos testados. Já as doses de 125 e 75 μ g foram consideradas subliminares por não desencadearem a contração em qualquer desses indivíduos. Demonstraram que as doses subliminares de colecistocinina (0,06 unidades por kg, EV) e de carbacol (75 μ g, IM) eram capazes de contrair a vesícula biliar dos pacientes submetidos à vagotomia troncular. Tais respostas foram documentadas através da colecistografia oral, utilizando-se um planímetro para medir as áreas correspondentes à vesícula biliar, antes e após o estímulo. Constataram que, na maioria dos indivíduos vagotomizados, havia uma diminuição significativa da área vesicular (redução média de 44%, quando estimulada pelo carbacol, e de 27% quando pela colecistocinina). Não puderam, no entanto, quantificar o esvaziamento da vesícula biliar ou caracterizar as alterações de área que correspondiam ou a um esvaziamento efetivo ou simplesmente a uma mudança na posição do órgão estudado.

Atualmente, a quantificação do conteúdo da vesícula biliar pode ser realizada indiretamente através da colecintigrafia, utilizando-se o ^{99m}Tc -HIDA (complexo do ácido iminodiacético-IDA marcado por tecnécio radioativo - ^{99m}Tc)^{22, 48, 53, 59, 87, 88, 99, 145, 146, 148, 175}.

As substâncias ou compostos captados e excretados pelos hepatócitos são denominados agentes hepatobiliares, podendo ser marcados por radionuclídeos como o ^{99m}Tc . Os complexos do ácido iminodiacético (IDA) são os agentes hepatobiliares que apresentam maior especificidade e menor tempo de trânsito através do hepatócito^{22, 142}. Um desses complexos é formado pelo ácido iminodiacético (IDA) ligado a quantidades equimoleculares de ω -cloro-2,6-dimetilacetanilida em solução de EtOH-H₂O (3:1)⁹⁹. Tal complexo foi rotulado de HIDA, sendo que suas propriedades de distribuição tecidual são intermediárias entre aquelas da lidocaína e da metil-lidocaína⁹⁹, antiarrítmicos com similaridades estruturais ao HIDA. Esse complexo é transportado através do hepatócito por um mecanismo mediado por um carreador de ânions, tendo sido demonstrado que a bromossulfaleína inibe, competitivamente, a depuração hepática do ^{99m}Tc -HIDA⁵⁹. Portanto, a bromossulfaleína e o HIDA utilizam o mesmo mecanismo de transporte que seria realizado através de difusão facilitada ou, então, por transporte ativo⁵⁹. Segundo Harvey e colaboradores⁵⁴, o ^{99m}Tc -HIDA existe como uma estrutura bisaniônica com atividade lipofílica, peso molecular de 294 e cuja fórmula molecular é C₁₄H₁₈N₂O₅. Esse com-

posto é excretado em sua forma radioquímica original, não dissociado nem metabolizado^{9,9}, sendo que, em animais de laboratório, aproximadamente 65,7% são excretados em 70 minutos^{14,8}.

O HIDA é associado ao íon estanoso (Sn^{++}) para que seja possível a redução do pertecnetato (TcO_4). O pertecnetato reduzido pelo Sn^{++} possibilita a marcação do HIDA com o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ^{4,2}. O tecnécio é um radionuclídeo com meia vida de 6hs e 0,2 min e que apresenta um decaimento por transição isomérica, emitindo radiações gama (140 KeV).

O HIDA, quando marcado com $^{99\text{m}}\text{Tc}$, é depurado principalmente pelo fígado em aproximadamente 5 minutos, sendo acumulado na vesícula biliar ou no duodeno em aproximadamente 30 minutos^{17,4}. O HIDA não ligado ao $^{99\text{m}}\text{Tc}$ é depurado pelo rim durante os primeiros 30 minutos após a injeção endovenosa^{4,8}.

A colecintigrafia, a partir da contagem da radioatividade emitida pela bile contendo o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HIDA, permite a medida quantitativa não-invasiva da função motora da vesícula biliar. Segundo Krishnamurthy^{8,7,8,8}, as contagens de radiação que correspondem à fração de ejeção da vesícula biliar demonstram um alto índice de correlação ($r=0,998$) com os métodos volumétricos de medição dessa ejeção, o que não ocorre com os métodos radiológicos. O mesmo autor afirma que os movimentos da vesícula biliar durante a respiração não afetam a medida da fração de ejeção e que esse método de medição é altamente reprodutível (erro médio de 5%).

O carbacol utilizado por Tinker e Cox¹⁶³ para estimular a contração da vesícula biliar é um agonista colinérgico cujas ações periféricas e ganglionares são, provavelmente, devidas à liberação de acetilcolina ao nível do retículo terminal na junção neuroefetora autonômica^{112,115,116}. Dessa maneira, ele mimetiza a ação vagal ao provocar a liberação da acetilcolina endógena nas junções neuroefetoras da musculatura lisa da vesícula biliar¹⁵⁸. O carbacol age com alguma seletividade sobre os receptores muscarínicos da musculatura lisa do aparelho digestivo, retendo alguma atividade nicotínica sobre os gânglios autônomos. Tais ações farmacológicas são semelhantes às da acetilcolina, embora as doses requeridas para desencadear os mesmos efeitos sejam bem menores, já que a estabilidade do carbacol é muito maior que a da acetilcolina^{117,158}. As ações nicotínicas dos agonistas colinérgicos estão relacionadas à estimulação inicial em doses elevadas dos receptores colinérgicos, bloqueando a junção neuroefetora ou, então, dessensibilizando esses mesmos receptores, provocando uma rápida repolarização da fibra nervosa e a suspensão do neurotransmissor^{115,158}.

Sabe-se, através dos trabalhos de Langley¹¹², que a nicotina em doses baixas estimula e, em doses elevadas, paralisa os gânglios autônomos. A mesma ação foi mais tarde demonstrada nas placas motoras terminais de músculos estriados de animais de laboratório¹¹⁶.

Miyamoto e Volle¹¹⁵, em 1974, estudaram o efeito *in*

in vitro de diferentes doses de carbacol, medindo eletrofisiologicamente as respostas através de potenciais de placa terminal em miniatura, utilizando preparações de junção neuroefetora do nervo frênico do diafragma do rato. Afirmam esses autores que os efeitos primários das substâncias colinomiméticas consistem numa despolarização da membrana seguida por um bloqueio pós-juncional, efeitos esses também demonstrados na junção neuroefetora da musculatura lisa do trato digestivo¹¹². A frequência dos potenciais de placa em miniatura está em função da despolarização pré-juncional sináptica que é desencadeada pela liberação do neurotransmissor (acetilcolina)¹¹⁵. O aumento da frequência dos potenciais de placa terminal em miniatura é dependente da concentração de carbacol aplicada sobre as fibras musculares¹¹⁵.

2 - OBJETIVOS DA PESQUISA

A interrupção do fluxo parassimpático extrínseco ao trato digestivo provoca uma alteração da motilidade representada por uma diminuição da capacidade contrátil das fibras musculares lisas do tubo digestivo e da vesícula biliar¹³⁶. Tal atonia, mais ou menos acentuada, é responsabilizada pelo surgimento de alterações no funcionamento desses órgãos, provocando uma diminuição do tempo de trânsito digestivo e uma assincronia do esvaziamento da vesícula biliar com a passagem do quimo pelo duodeno. Este último fato seria conseqüente à incoordenação do esvaziamento da vesícula biliar e/ou à alteração no relaxamento do esfíncter de Oddi^{74,75,89,104,129,146,151,164,173}. A fisiopatologia destes eventos é extremamente complexa e controversa, uma vez que a denervação parassimpática da vesícula biliar não influi na capacidade de resposta contrátil desse órgão ao estímulo da CCK, e, além deste fato, pouco se sabe sobre a ação de diversos peptídeos do tubo digestivo e sua interação sobre a junção neuroefetora ao nível do SNE^{29,136}. Segundo Debas e Yamagishi³¹, o antro gástrico, quando dilatado, provoca a contração da vesícula biliar através da liberação de CCK pelo intestino delgado. Todos esses fatos associados à incerteza quanto ao papel desempenhado pela inervação extrínseca e intrínseca da vesícula biliar demonstram es-

sa complexidade.

Sendo o esvaziamento da vesícula biliar desencadeado principalmente pelo estímulo hormonal (CCK), é corrente o uso desse hormônio (sua fração octapeptídica sintética) como estimulante exógeno controlado desse esvaziamento^{45,87,88,129,145,146,151}. Tinker e Cox¹⁶³, em 1969, propuseram o estudo da ação de outros estimulantes além da CCK, uma vez que a função da vesícula biliar parecia estar alterada após a vagotomia troncular. Verificaram que a atividade contrátil da vesícula biliar de pacientes submetidos a esse procedimento cirúrgico tornava-se hipersensível a estímulos exógenos neurais (carbacol) e hormonais (CCK), uma vez que suas fibras musculares lisas respondem efetivamente a doses subliminares dessas substâncias. Entretanto, utilizaram, como método de avaliação dessas respostas, radiografias incapazes de quantificar o conteúdo da vesícula biliar.

Conforme anteriormente comentado, o surgimento de radiofármacos excretados pelo fígado tornou possível a avaliação do comportamento contrátil da vesícula em diversas situações e em resposta a diferentes estímulos. A colecintigrafia permite que se estude a evacuação do conteúdo da vesícula para o duodeno, sendo que a porcentagem do conteúdo total da mesma, que é evacuado em determinado tempo, constitui o que se denomina de fração de ejeção da vesícula biliar.

A controvérsia existente acerca da ação exercida pe-

lo SNA sobre a motilidade da vesícula biliar torna interessante o estudo da estimulação neural exógena desse órgão em pacientes vagotomizados ou não.

O objetivo central deste trabalho foi o de determinar a diferença no comportamento contrátil da vesícula biliar antes e após a sua denervação, quantificando a sua fração de ejeção após estímulo neural colinérgico em dose subliminar.

- Hipóteses Conceituais: — a vesícula biliar normalmente inervada não ejeta o seu conteúdo quando estimulada por dose subliminar de um agonista colinérgico;
- se denervada, a vesícula biliar responde a essa dose subliminar do agonista colinérgico, ejetando o seu conteúdo.

- Hipóteses Operacionais: — a vesícula biliar de pacientes não vagotomizados não se esvazia quando estimulada por dose de 75 μ g de carbacol, durante 45 minutos de observação;

- nos pacientes vagotomizados, em 45 minutos de observação, há esvaziamento da vesícula biliar quando estimulada por 75 μ g de carbacol.

3 – MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 30 pacientes do sexo masculino, de 21 a 70 anos de idade (média de 36 anos), os quais eram ou haviam sido portadores de úlcera péptica duodenal, sendo selecionados de maneira consecutiva em ambulatórios de nível primário na região da chamada Grande Porto Alegre. Todos foram submetidos a exames clínicos, radiológicos, endoscópicos e laboratoriais com o objetivo de confirmar o diagnóstico de doença péptica e avaliar o funcionamento do sistema hepatobiliar.

Estabeleceram-se 3 grupos com a finalidade de observar o efeito de dose subliminar de carbacol sobre a contratilidade da vesícula biliar após a vagotomia troncular comparada com a fase pré-operatória, quando os pacientes estavam em tratamento clínico. O GRUPO A, com 11 pacientes, em tratamento clínico com antiácidos e metoclopramida. O GRUPO B, com 10 pacientes, tratados com antiácido e cimetidina, sendo que 3 desses pacientes receberam também metoclopramida. O GRUPO C, com 11 pacientes, tratados cirurgicamente, tendo sido submetidos a vagotomia troncular associada a piloroplastia do tipo Finney.

Incluíram-se mais 2 grupos a fim de determinar a variabilidade da avaliação da fração de ejeção da vesícula biliar

entre dois observadores — GRUPO D (9 colecintigrafias em 5 pacientes) e a reprodutibilidade da determinação desta fração — GRUPO E (4 colecintigrafias em 4 pacientes).

A Tabela I especifica o peso dos pacientes no momento em que integravam o respectivo grupo, a duração da doença (tempo decorrido entre o surgimento dos sintomas e a realização da colecintigrafia ou da intervenção cirúrgica) e o tempo de avaliação pós-operatória. Com a finalidade de permitir uma melhor comparação de todos os dados, incluíram-se na Tabela I os resultados das colecintigrafias os quais serão discutidos detalhadamente no Capítulo 4.

Como se observa na Tabela I, 2 pacientes, JSL e JCF, participaram do Grupo A e, após a realização da primeira colecintigrafia, iniciaram o tratamento correspondente ao Grupo B, com nova colecintigrafia ao término do mesmo. Outros 5 pacientes, incluídos no Grupo A (MAP, JCS) e Grupo B (EDC, AJS, JCP), foram submetidos à cirurgia e, conseqüentemente, integraram o GRUPO C.

As Tabelas V (Grupo D) e VI (Grupo E) constam dos resultados das colecintigrafias de 2 pacientes (WDO, CRV) já incluídos no GRUPO C e de 5 novos pacientes (ETR, JRI, JAS, DPM, ESF) portadores de úlcera péptica duodenal, não vagotomizados e submetidos a igual tratamento clínico, com antiácidos e metoclopramida.

O tratamento clínico, no Grupo A, constou da admi-

nistração de antiácidos (hidróxido de Al e hidróxido de Mg) 3 vezes ao dia, entre as refeições, de metoclopramida (10mg) 3 vezes ao dia com as refeições. No Grupo B, além dos antiácidos, foi empregada a cimetidina (400mg), 2 vezes ao dia. Neste grupo, 3 pacientes (EOC, JCF, JSL) receberam, também, metoclopramida na mesma dosagem. Este tratamento foi contínuo até o dia da realização da colecintigrafia. A indicação cirúrgica obedeceu a critérios pré-estabelecidos (intratabilidade da dor, sangramento, perfuração ou estenose), sendo empregada a mesma técnica em todos os procedimentos cirúrgicos, realizados pela mesma equipe de cirurgiões. Em todos os casos foi descrito o padrão de distribuição dos troncos vagais ao nível do diafragma, sendo realizados exames histológicos das fibras seccionadas, comprovando-se serem fibras nervosas mielínicas.

Todos os pacientes foram submetidos ao mínimo de 8 horas de jejum na noite que antecedeu o exame cintigráfico. Administraram-se 5 a 10 mCi de ^{99m}Tc -HIDA por via endovenosa, sendo este composto obtido quando da adição de 2 ml de ^{99m}Tc -pertechnetato de sódio, produzido por gerador ^{99}Mo - ^{99m}Tc , ao conteúdo de um frasco-ampola contendo 10mg de ácido N [(2,6-dimetilfenil) metilcarbamil] iminodiacético (HIDA) e 1 mg de cloreto di-hidroestano.

TABELA I

Dados clínico-demográficos e valores da fração de ejeção da vesícula biliar

GRUPO A	Nº REGISTRO	IDADE	COR	PESO (Kg)	ALT.	DURAÇÃO DOENÇA (meses)	DROGAS EM USO*	DOENÇAS CONCOMITANTES**	TEMPO AVAL. PO	FRAÇÃO DE EJEÇÃO		
										15'	30'	45'
MAP	HRO26233	27	P	62	164	03	1,2	-	-	5%	4%	-4%
EB	Amb	50	B	66	175	02	1,2,4	-	-	6%	-4%	-12%
PCS	Amb	70	B	55	170	05	1,2	a	-	-8%	-12%	-14%
JCS	HRO26897	34	B	60	158	24	1,2,4	-	-	-4%	-8%	-6%
JCO	Amb	23	M	69	172	12	1,2	-	-	-5%	-5%	-5%
SM	BD7176/5	29	B	72	170	04	1,2,4	b	-	3%	10%	13%
ACS	Amb	38	M	65	166	08	1,2	-	-	-16%	-19%	-33%
AJP	BD6700/8	22	P	55	161	02	1,2,4,5	-	-	1%	10%	12%
LSV	BD4603/1	42	B	77	162	03	1,2	a	-	12%	17%	14%
JSL	BD8925/7	28	B	72	172	05	1,2	-	-	-1%	-1%	-5%
JCF	BD8832/3	32	B	69	161	03	1,2,4	-	-	3%	4%	1%
GRUPO B												
EOC	HED35401	21	M	70	170	48	1,2,3,5	-	-	4%	4%	6%
AJS	HC218725	30	B	58	162	12	1,3	c	-	6%	3%	4%
WSS	HC235387	49	B	67	172	08	1,3	d	-	20%	38%	36%
JCP	HFD17407	50	M	60	165	42	1,3	e	-	22%	37%	42%
IR	HC219396	48	B	53	179	96	1,3	e	-	19%	18%	19%
JM	BD8985/1	42	M	69	169	04	3	-	-	13%	17%	23%
AC	BD8395/0	22	M	70	175	06	1,3	f	-	2%	12%	16%
OL	Amb	57	B	68	175	04	1,3	-	-	8%	20%	33%
JCF	BD8832/3	32	B	69	161	05	1,2,3,4	-	-	7%	9%	11%
JSL	BD8925/7	28	B	72	172	07	1,2,3	-	-	12%	23%	28%
GRUPO C												
EOC	HED35401	21	M	72	170	48	-	-	08	6%	20%	25%
AJS	HC218725	30	B	64	162	12	-	-	03	12%	2%	7%
MAP	HRO26233	27	P	60	164	03	-	-	03	9%	2%	-0,5%
JCP	HED17407	50	M	64	165	42	7	e	03	19%	33%	40%
JCS	HRO26897	34	B	64	158	24	2,7	-	04	11%	8%	15%
OLS	HRO23364	36	B	60	169	24	6	g	14	17%	29%	35%
AZC	HED87083	51	B	68	170	07	4,7	-	06	8%	8%	0,3%
DBS	HRO18569	46	B	88	172	57	6	h	19	22%	26%	35%
WDO	HRO16960	31	M	60	170	30	5	h	30	21%	47%	57%
CRV	HRO14161	29	B	64	174	36	6	h	30	63%	66%	65%
PRS	HED57315	28	M	59	175	15	-	-	30	10%	15%	19%

*1 = Antiácido 2= Metocloropramida 3=Cimetidina 4=Benzodiazepínico 5=Antiespasmódico 6=Difenoxilato
7= Propoxifeno

**a=HAS b=Hérnia Inguinal c=Extra-sístolia d=Hemorroidas e=DSPOC f=Prostatite g=Adenopatia h=Diarréia
Pós-Vagotomia

Duas horas após a injeção, grande parte do ^{99m}Tc -HIDA acha-se na vesícula biliar, procedendo-se, então à contagem da radiação emitida, estando o paciente imóvel e em decúbito dorsal. As imagens foram obtidas através de gama-câmera (Ohio Nuclear Sigma 410 S) com 37 fotomultiplicadoras e campo de visão hexagonal de 14,5 polegadas e com colimador paralelo de

de baixa energia e alta resolução, gravadas em matriz 128 x 128 mm, correspondendo a uma foto basal e 3 fotos seqüenciais (aos 15', aos 30' e aos 45') após a injeção intramuscular de carbacol. A gravação foi feita em fita magnética através de um processador de imagens (Ohio Nuclear VIP-450).

Após a obtenção da imagem basal correspondente à vesícula biliar em repouso, injetaram-se 75 µg de carbacol intramuscular em todos os pacientes. O carbacol é o cloreto de carbamoil-colina ($C_6H_{15}ClN_2O_2$) com peso molecular de 182,65 produzido pela Riedel (Hannover). O diluente utilizado foi a solução glicosada a 5%, sendo o armazenamento em ampolas de 1 ml realizado pelo Laboratório Farmacêutico do Estado do Rio Grande do Sul.

Obtidas as 4 imagens, foram definidas duas áreas de interesse, uma sobre a vesícula biliar (média de 1014 pixels) e outra sobre o fígado (média de 266 pixels), súpero-lateralmente à vesícula biliar. Essas duas áreas foram delimitadas nas 4 imagens, evitando-se, assim, a sobreposição com outras regiões como os ductos biliares, o intestino delgado e o cólon (Fig. 1).



Fig. 1.a — Imagem anterior do fígado e vias biliares 2 horas após a injeção EV ^{99m}Tc -HIDA: HD=ducto hepático direito; HE=ducto hepático esquerdo; HC= hepatocolédoco; VB= vesícula biliar; ID= intestino delgado.

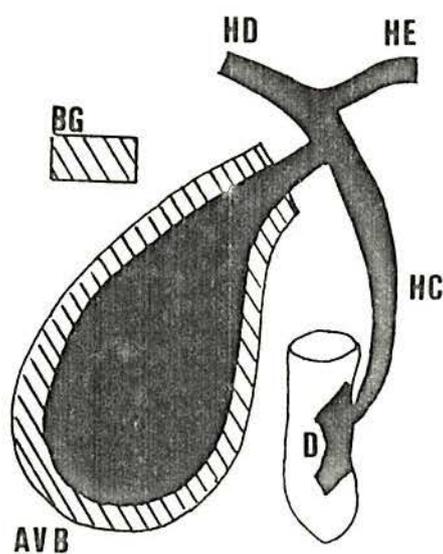


Fig. 1.b — Demonstração esquemática das áreas de interesse demarcadas, compreendendo a área da vesícula biliar (AVB) e a área utilizada para a determinação da radiação de fundo (BG).

Após a leitura das contagens correspondentes às áreas de interesse, procedeu-se à correção dessas contagens pelo fator de decaimento do ^{99m}Tc ($t_{1/2} = 6 \text{ hs e } 0,2 \text{ min}$), conforme tabela fornecida pelo Conselho Nacional de Energia Nuclear. Corrigidas as contagens, foi calculada a fração de ejeção aos 15', 30' e 45', conforme a seguinte fórmula:

$$\text{Fração de ejeção da vesícula biliar (\%)} = \frac{\text{contagem basal} - \text{contagem final}}{\text{contagem basal}} \times 100$$

Entende-se por contagem basal a registrada antes da injeção de carbacol, sendo a contagem final a registrada aos 15', 30' ou 45' após a injeção.

Além da comparação das frações de ejeção nos diversos tempos (15', 30' e 45'), foi avaliada, em cada paciente, a resposta máxima ao estímulo do carbacol durante todo o período de observação (15' aos 45'), independente do momento em que esta ocorria,

A variabilidade entre dois observadores, com critérios independentes para a seleção das áreas de interesse, foi testada em 9 colecintigrafias (Grupo D), e a reprodutibilidade do método avaliada pela repetição de 4 exames (Grupo E).

O teste t de Student, para dados não pareados, foi utilizado para compararem-se as frações de ejeção médias \pm erro padrão dos Grupos A, B e C nos diferentes tempos após o estímulo colinérgico, assim como na avaliação da resposta máxima ao carbacol. Todos os limites de confiança estão a-

cima do intervalo de 95%. O coeficiente de correlação (r) foi empregado na comparação dos dados obtidos por dois observadores diferentes, assim como na avaliação da reprodutibilidade do método.

Comparando-se os Grupos A, B e C, verifica-se que, quanto ao tempo de evolução da doença antes do tratamento cirúrgico ou antes do exame colecintográfico, ele é maior nos casos operados (TABELA II).

TABELA II

Comparação entre a média do tempo de evolução da doença dos grupos estudados

GRUPOS	TEMPO DE EVOLUÇÃO DA DOENÇA (MESES)
A	6,5
B	23,2
C	27,0

Os pacientes do Grupo A apresentaram uma ejeção de $-3,55\% \pm 4,16$ ao 45' de observação após o estímulo pelo carbacol (Fig. 2).

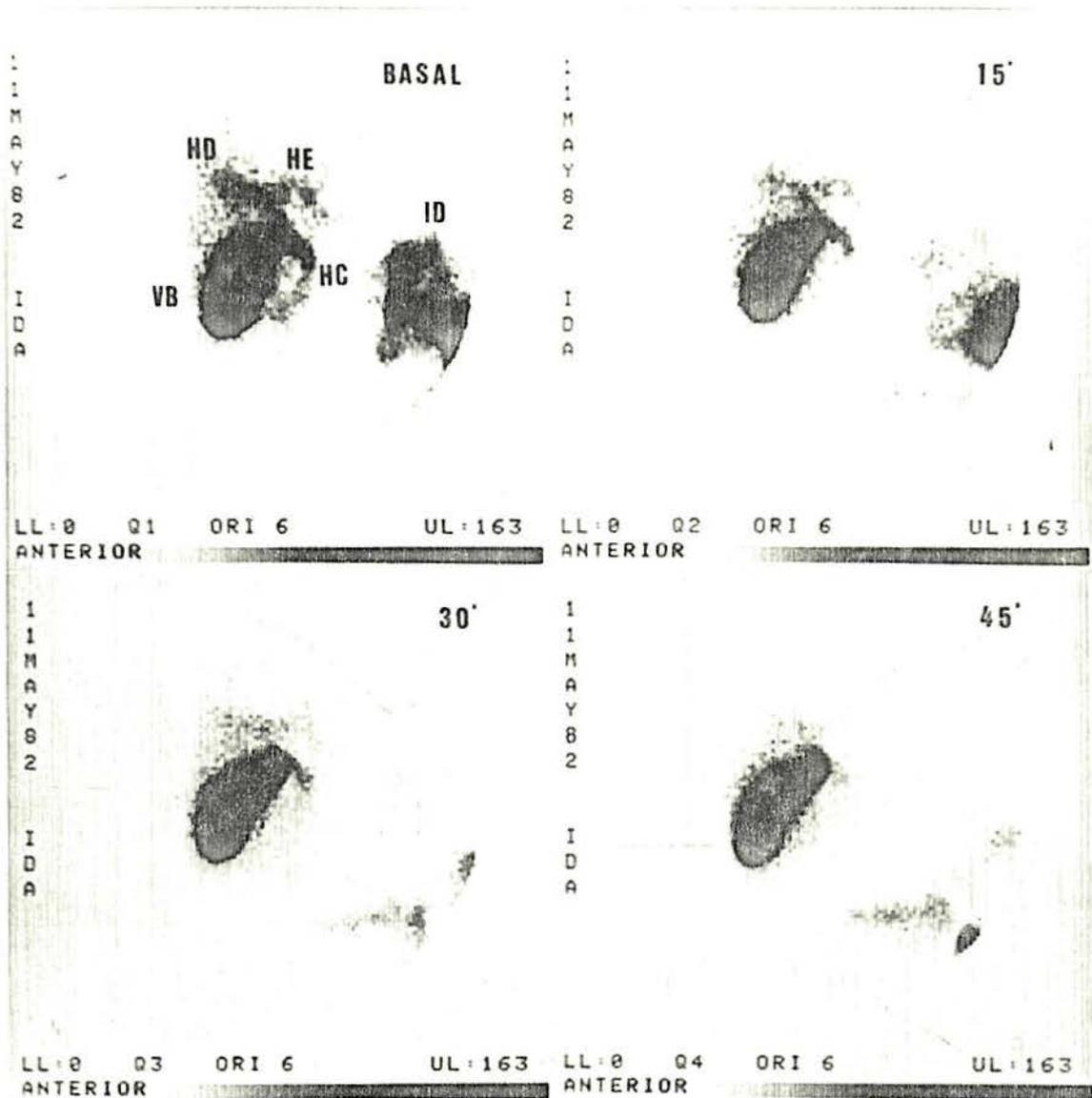


Fig. 2 — Fotos seqüenciais de colecintigrafia do paciente EB, representativa dos pacientes do Grupo A (não vagotomizados e tratados com antiácido e metoclopramina).

O Grupo B apresentou ejeção de $21,8\% \pm 4,08$ aos 45' após o uso do carbacol, enquanto o Grupo C ejetou $27,7 \pm 6,55$ (Figs. 3 e 4, respectivamente),

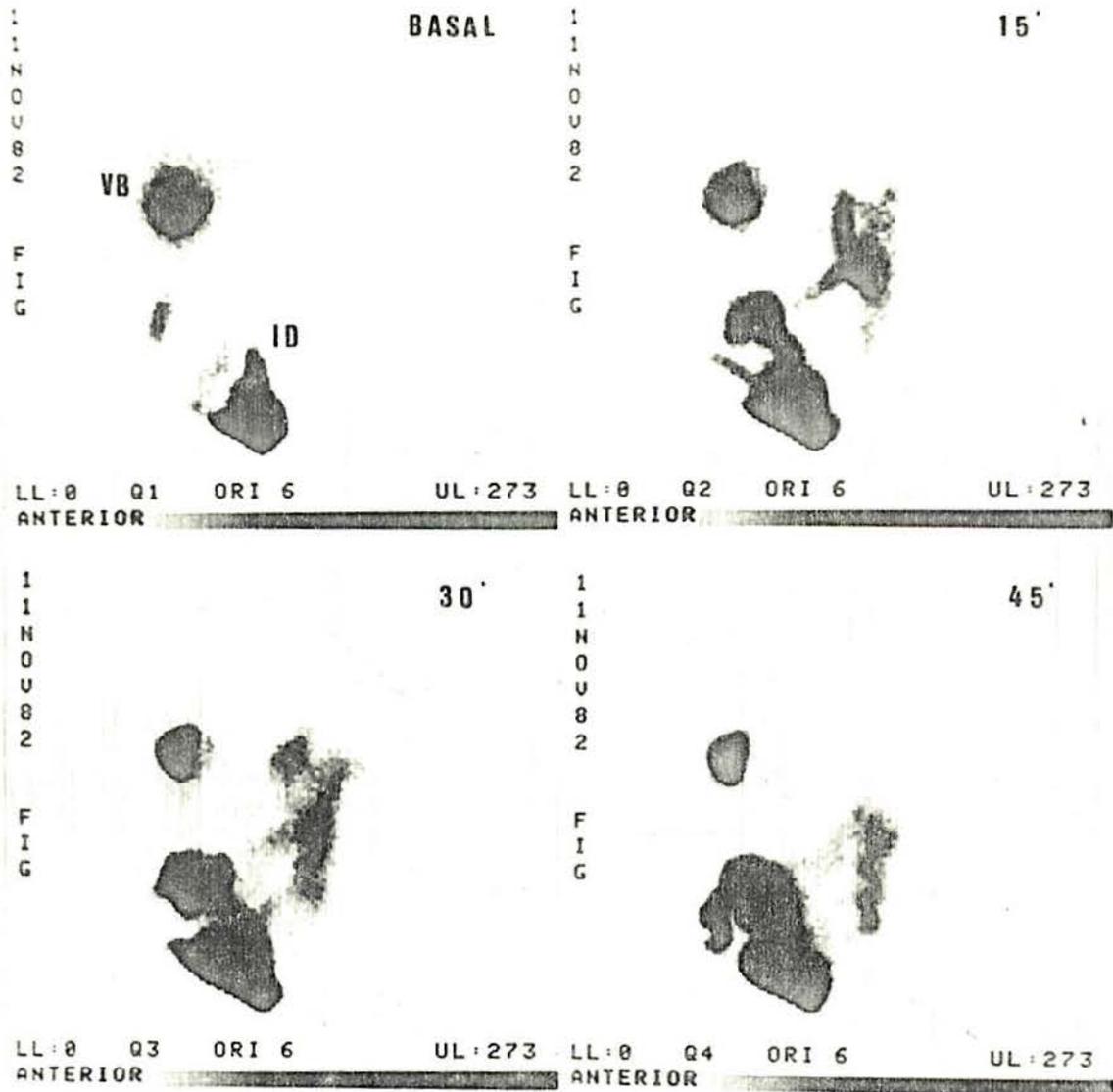


Fig.3 — Fotos sequenciais de colecintigrafia do paciente IR, representativa dos pacientes do Grupo B (não vagotomizados e tratados com antiácidos, metoclopramida e cimetidina).

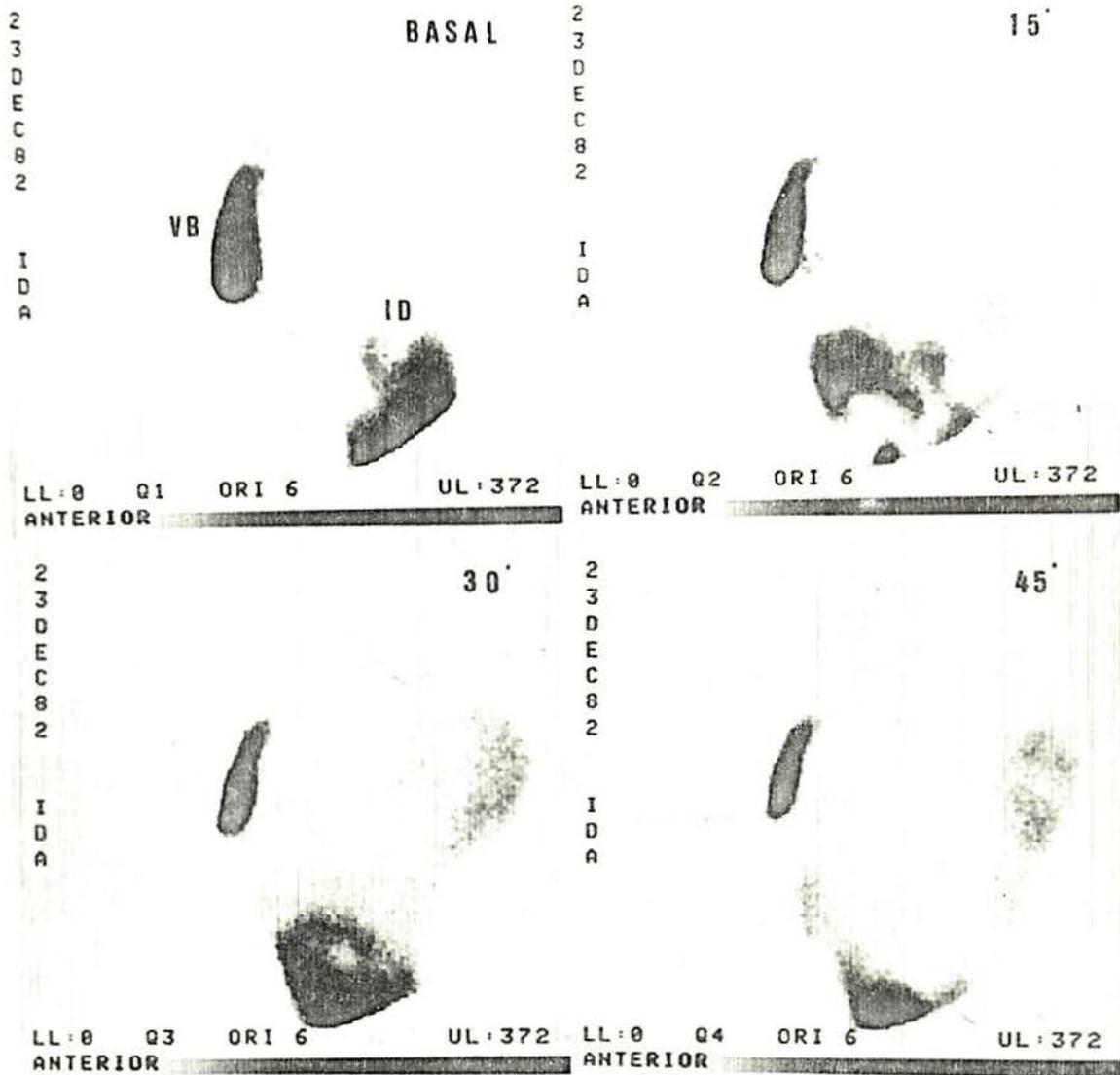


Fig. 4 — Fotos seqüenciais de colecintigrafia do paciente WDO representativa dos pacientes do Grupo C (vagotomizados).

A diferença entre a fração de ejeção aos 45' do Grupo A e do Grupo B foi significativa ($p < 0,01$), o mesmo acontecendo entre os Grupos A e C ($p < 0,001$). Não houve diferença significativa entre os grupos B e C (TABELA III).

TABELA III

Fração de ejeção da vesícula biliar nos grupos estudados
(média \pm EP e amplitude da amostra)

GRUPO \ TEMPO	15 min	30 min	45 min	SIGNIFICÂNCIA DE DIFERENÇAS
A (n=11)	-0,36 \pm 2,31 (-8 a 16)	-0,36 \pm 3,21 (-12 a 17)	-3,45 \pm 4,16 (-14 a 14)	NS
B (n=10)	11,20 \pm 2,20 (2 a 22)	18,20 \pm 3,84 (3 a 38)	21,80 \pm 4,08 (4 a 42)	[15-30]: NS [15-45]: p < 0,05 [30-45]: NS
C (n=11)	18,00 \pm 4,79 (6 a 63)	23,28 \pm 6,02 (2 a 66)	27,07 \pm 6,55 (0,5 a 65)	NS
SIGNIFICÂNCIA DE DIFERENÇAS				
[A - B]	p < 0,05	p < 0,02	p < 0,01	
[A - C]	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,001	
[B - C]	NS	NS	NS	

Não há diferença significativa quando comparadas as frações de ejeção nos diferentes tempos em cada um dos grupos, exceto no Grupo B entre os 15' e os 45' (p < 0,05)(TABELA III e Fig. 5).

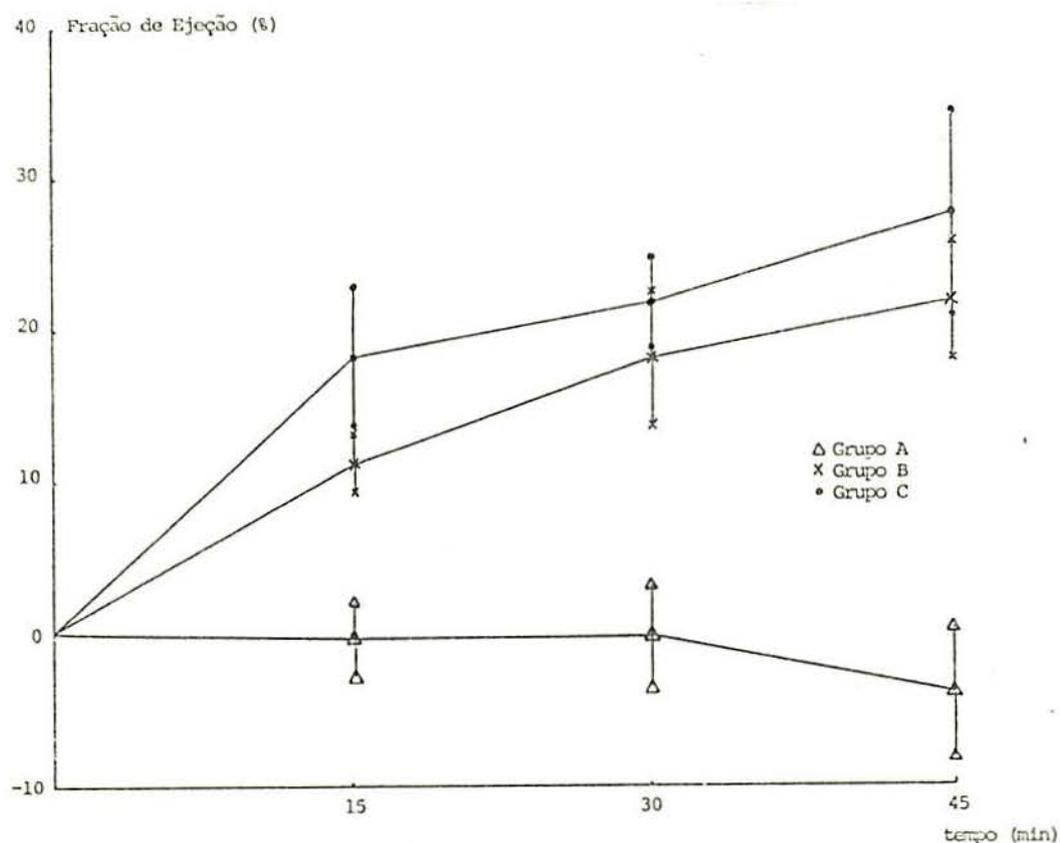


Fig. 5 — Representação gráfica da média e erro padrão das frações de ejeção a cada intervalo de tempo (15', 30' e 45').

Ao comparar-se a média da resposta máxima ao carba-
col durante todo o período de observação (15' aos 45'), veri-
fica-se que o Grupo A apresentou fração de ejeção de $2\% \pm 3$
(mediana da amostra = 4). O grupo B apresentou fração de eje-
ção de $22\% \pm 4$ (mediana da amostra = 21), enquanto a fração de
ejeção do Grupo C foi de $29\% \pm 6$ (mediana da amostra = 25) (TABELA IV-a).
Analisando-se os dados das TABELAS III e IV-a, verifica-se que
o nível de significância é o mesmo entre as diferenças dos
três grupos.

TABELA IV-a

Comparação entre as médias \pm EP da fração máxima de ejeção de cada grupo durante o período de observação, independente do tempo em que esta tenha ocorrido (dos 15' aos 45' de observação).

GRUPO \ TEMPO	(15' - 45')	AMPLITUDE
A (n=11)	2% \pm 3%	-16% a 17%
B (n=10)	22% \pm 4%	6% a 42%
C (n=11)	29% \pm 6%	8% a 66%
SIGNIFICÂNCIA DE DIFERENÇAS		
[A - B]	p < 0,01	
[B - C]	NS	
[A - C]	p < 0,001	

A dispersão entre as frações de ejeção dos diversos pacientes em cada um dos grupos é representada na Fig. 6, comparando-se o Grupo A com os Grupos B e C.

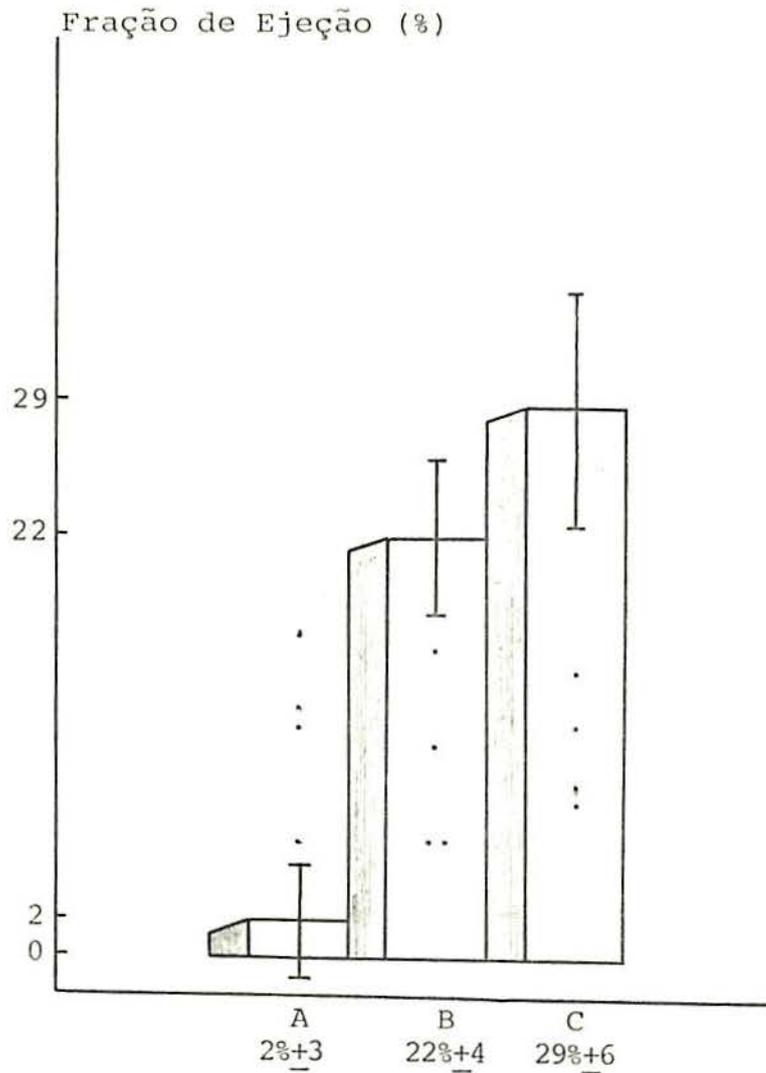


Fig. 6 — Representação gráfica da média e erro padrão da resposta máxima ao carbonal durante o período de observação (15' aos 45') dos Grupos B e C (não vagotomizados usando cimetidina e vagotomizados, respectivamente) em comparação com o Grupo A (não vagotomizados sem uso de cimetidina). Os pontos isolados representam a fração de ejeção de pacientes que atingiram valores percentuais não diferenciáveis do ponto de vista estatístico.

A inclusão de 2 pacientes do Grupo A (JSL e JCF) no Grupo B, após iniciarem o tratamento com cimetidina, e de 2 pacientes do Grupo A (MAP e JCS) e 3 do Grupo B (EOC, AJS e JCP), no Grupo C, após terem sido vagotomizados, não descaracteriza os grupos, uma vez que a situação destes indivíduos está bem definida no momento de sua avaliação (sem ou com cimetidina, pré ou pós-vagotomia).

Esta inclusão de pacientes estudados em duas ocasiões faz com que os grupos analisados não sejam independentes quando tratados estatisticamente, embora não invalide a observação como um todo, pois a presença da cimetidina e a seção do vago caracteriza bem a mudança sofrida pelo mesmo paciente.

Seguindo-se, entretanto, o rigorismo da análise estatística de dados não-pareados, verifica-se que, ao incluírem-se tais indivíduos estudados duas vezes, há uma menor confiabilidade na derivação dos dados (19 ou 20 graus de liberdade para $n_A = 11$, $n_B = 10$ e $n_C = 11$).

Ao analisar-se os grupos A, B e C, excluindo-se estes indivíduos, verifica-se um aumento no rigorismo do teste t de Student para os dados não pareados (15 ou 16 graus de liberdade para $n_A = 9$, $n_B = 8$ e $n_C = 9$ no confronto de A x B e A x C, assim como 13 graus de liberdade para $n_B = 7$ e $n_C = 8$ no confronto B x C).

Desta forma, comparando-se as médias das frações de ejeção dos 3 grupos, verifica-se um aumento nas diferenças entre as mesmas (TABELA IV-b). A significância entre estas diferenças permanece a mesma das tabelas III e IV-a, exceto aos 45' na comparação entre os grupos A e C, quando $p < 0,001$ passa a $p < 0,01$.

TABELA IV-b

Fração de ejeção da vesícula biliar nos grupos estudados excluindo-se os pacientes estudados em duas oportunidades (Média \pm EP) *

GRUPO	TEMPO		
	15 min	30 min	45 min
A (n=9)	$\left\{ \begin{array}{l} \text{AxB} - 0,7 \pm 2,8 \\ \text{AxC} - 0,6 \pm 2,7 \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} \text{AxB} - 0,8 \pm 4 \\ \text{AxC} 0 \pm 4 \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} \text{AxB} - 4 \pm 5,1 \\ \text{AxC} - 3 \pm 5,1 \end{array} \right.$
B (n=8)	$10 \pm 2,8$	$19 \pm 4,6$	$22 \pm 4,8$
C (n=9)	$20 \pm 5,7$	$27 \pm 6,6$	$31 \pm 7,1$

SIGNIFICÂNCIA
DE DIFERENÇAS

[A - B]	$p < 0,02$	$p < 0,01$	$p < 0,01$
[A - C]	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$
[B - C]	NS	NS	NS

* Não está incluído o estudo da relação B x C que permanece com diferença não significativa.

A variabilidade da fração de ejeção da vesícula entre dois observadores foi analisada no Grupo D (TABELA V), obtendo-se um alto coeficiente de correlação ($r=0,9 \pm 0,1$) quando comparadas as leituras nos diferentes tempos (15', 30' e 40').

TABELA V

Variabilidade da fração de ejeção da vesícula biliar entre 2 observadores após injeção de 75 μ g de carbacol(IM)
(dados em p%; n=9)

GRUPO D	FRAÇÃO DE EJEÇÃO								
	15'			30'			45'		
	OBS.1	OBS.2	DIFERENÇA	OBS.1	OBS.2	DIFERENÇA	OBS.1	OBS.2	DIFERENÇA
ETR	3	3	0	0	0	0	9	8	1
JRI	14	23	9	9	21	12	13	29	16
JAS	9	11	2	22	30	8	25	37	12
ETR	6	7	1	9	10	1	10	10	0
DPM	9	11	2	19	18	1	23	22	1
WDO	51	41	10	77	73	4	85	82	3
JAS	7	8	1	11	12	1	3	2	1
DPM	1	2	1	11	14	3	16	22	6
JRI	19	8	11	32	29	3	42	35	7
MÉDIA	13,2	12,6	4	21	23	3,7	25	27	5
VARIAÇÃO	228	150	20	524	439	15,5	635	565	31,5
DESVIO PADRÃO	15	12	4	23	21	3,9	25	24	5,6
ERRO PADRÃO	5	4	1,5	7,6	7	1,3	8,4	8	1,9
t			0,380*			1,527*			1,111*
r			0,915***			0,976**			0,965**

* Não há diferença significativa entre a média das amostras

** $p < 0,05$

*** $p < 0,001$

A reprodutibilidade dos resultados dos exames foi testada em 4 indivíduos (Grupo E), não obtendo-se correlação significativa entre os exames, exceto aos 45' ($r = 0,964$; $p < 0,05$). Tal fato deve-se ao pequeno número de pacientes incluídos (TABELA VI).

TABELA VI

Reprodutibilidade da determinação da fração de ejeção da vesícula biliar após estímulo com 75 μg de carbacol ($n=4$)

GRUPO E	FRAÇÃO DE EJEÇÃO (p%)									
	PACIENTE	15'			30'			45'		
		EXAME 1	EXAME 2	DIFERENÇA	EXAME 1	EXAME 2	DIFERENÇA	EXAME 1	EXAME 2	DIFERENÇA
JRI	23	1	4	21	32	11	29	42	13	
CRV	63	42	21	66	61	0	65	70	5	
WDO	21	41	20	47	73	26	57	82	25	
ESF	-15	-3	12	-4	4	8	3	10	7	
MÉDIA	23	25	14	31	43	11	39	51	12	
VARIÂNCIA	1016	448	63	827	942	118	798	1028	94	
DESVIO PADRÃO	32	21	8	29	31	11	28	32	10	
ERRO PADRÃO	16	11	4	15	16	6	14	16	5	
t			0,504*			2,210*			2,475*	
r		0,845**			0,935**			0,964***		

* Não há diferença significativa entre a média das amostras

** Não há correlação entre as amostras

*** $p < 0,05$

Apesar do desenvolvimento de técnicas mais seletivas de denervação do estômago, a vagotomia troncular continua sendo empregada. Segundo Nyhus e colaboradores¹²⁰, essa técnica permanece a mais popular nos EUA, e seus defensores afirmam que as complicações pós-operatórias, especialmente a diarreia, ocorrem em pequena percentagem dos pacientes, não constituindo obstáculo a sua indicação. O autor afirma, ainda, que o entusiasmo inicial pela vagotomia gástrica proximal decresce, quando se demonstra uma maior recorrência de úlcera à medida que o tempo passa. A vantagem do procedimento mais seletivo repousa na presença irrelevante de efeitos colaterais. O estudo de técnicas seletiva e proximal de denervação gástrica possibilita a melhora nos resultados da vagotomia troncular, uma vez que chama a atenção do cirurgião para a necessidade de uma dissecação ampla e cuidadosa do tecido periesofágico ao nível da junção esofagogástrica.

Dentre as alterações motoras desencadeadas pela vagotomia troncular, as exercidas sobre a vesícula biliar são descritas em vários estudos^{3, 24, 25, 26, 46, 74, 75, 82, 90, 91, 104, 120, 136, 142, 145, 151, 159, 164}), verificando-se que a maioria dos investigadores admite que haja atonia e progressiva dilatação do órgão, hipersensibilidade a estímulos neuro-hormonais e assin-

cronia entre o esvaziamento do conteúdo vesicular e a passagem do quimo pelo duodeno. Tornando ainda mais complexo o entendimento dessas seqüelas, Pitt e colaboradores¹²⁹ sugerem que a denervação parassimpática do esfíncter de Oddi leva a um aumento da resistência ao fluxo biliar, o que explicaria a progressiva dilatação do órgão e talvez o favorecimento da estase biliar.

Além da controvérsia acerca da fisiopatologia desses eventos, assume papel relevante o questionamento do grau de disfunção do plexo vagal hepático após a vagotomia troncular, e a repercussão de variações nessa disfunção, o que levaria a graus variados de seqüela sobre a via biliar^{74 145 146}. A avaliação da conseqüente denervação vagal hepática não é possível até o presente. Entretanto, van Kuijk⁹² utiliza a hipersensibilidade pós-operatória da vesícula biliar como um possível parâmetro para essa avaliação. Utiliza o carbocal em doses subliminares como descrito por Tinker e Cox¹⁶³. Entretanto, faz uso de colecistograma oral como medida da vesícula biliar em um só plano. Tal avaliação é incompleta, pois não considera as alterações no volume.

A possibilidade do uso de radionuclídeos e a contagem de radiação emitida permitem a correlação quase perfeita entre essa contagem e o volume do conteúdo vesicular^{87, 88}. A colecintigrafia com ^{99m}Tc-HIDA possibilita ainda um estudo dinâmico das alterações de volume da vesícula através do cálculo da fração de ejeção. A utilização dessa técnica fornece,

além disso, um maior número de informações como, a determinação da fração de ejeção a intervalos mais curtos de tempo (minuto a minuto), propiciando um estudo mais aproximado do comportamento contrátil da vesícula biliar. Na presente casuística, a avaliação da ejeção a intervalos de 15 minutos não demonstrou diferença significativa quando comparados os intervalos de um mesmo grupo, exceto entre os valores de ejeção correspondentes aos 15 e 45 minutos no Grupo B (Tabela III). Um número maior de observações a menores intervalos de tempo caracterizariam melhor a resposta ao estímulo do cabacol quanto ao momento do início deste estímulo o que, entretanto, não foi objetivo deste estudo.

Os dados da TABELA V mostram uma correlação significativa entre a leitura de contagens feitas por dois diferentes observadores. Ambos procuraram evitar a sobreposição das áreas de interesse com outras estruturas (o hepatocolédoco, o cólon e o intestino delgado). A demarcação da área que permite determinar-se a radiação de fundo ("background", BG) pode ser estabelecida de várias maneiras. Pode-se utilizar uma área em ferradura ao redor da vesícula, uma área retangular colocada súpero-lateralmente à vesícula biliar (Figura 1) ou proceder-se à leitura de contagens em pontos junto à vesícula, a uma mesma distância de um determinado ponto correspondente à área da vesícula biliar. A diferença na escolha do local para a determinação das contagens da radiação de fundo é importante, pois deve-se considerar que a espessura hepática não é ho-

mogênea. Neste estudo, a escolha de área súpero-lateral à vesícula biliar deve-se ao fato de que a contagem foi realizada 120 minutos após a injeção do ^{99m}Tc -HIDA. Esse intervalo de 2 horas, segundo Williams e colaboradores¹⁷⁴, é mais do que suficiente para que a radiação emitida nessa região mais espessa do fígado seja muito pequena ($T_{1/2}$ do ^{99m}Tc -HIDA no fígado é de 42 ± 5 minutos). Ambos os observadores utilizaram a mesma localização para a leitura das radiações correspondentes ao BG. Em todos os exames realizados, as imagens foram magnificadas, focalizando a via biliar e eliminando áreas de menor interesse. O registro das emissões gama foi realizado cumulativamente através de pré-fixação do número de contagens em 400.000 c.p.m. para a imagem basal, utilizando-se, para as demais imagens, a pré-fixação do tempo de registro igual ao necessário para a obtenção das 400.000 c.p.m. na imagem basal.

No presente estudo, a aplicação desse método demonstrou um alto coeficiente de correlação para os dados colhidos entre os dois observadores. A reprodutibilidade do efeito do carbacol como estimulante da contração vesicular ficou prejudicada, uma vez que a amostra testada é insuficiente. Entretanto, a significância atingida na comparação dos exames aos 45' de observação e o relato de outros autores^{92, 163} acerca do efeito do carbacol, fazem com que se considere a possibilidade de, aumentando-se a amostra, obter-se significância nesta correlação (Tabelas V e VI).

Ainda segundo Williams e colaboradores¹⁷⁴, a esco-

lha do tipo de radical do ácido iminodiacético (IDA) utilizado é importante quando há patologia hepatobiliar, o que não ocorreu na série aqui considerada, sendo o ácido dimetil-iminodiacético (HIDA) adequado para o estudo proposto.

A análise das variações cintigráficas na fisiologia biliar normal ¹⁷⁴ mostra que o esfíncter de Oddi exerce importante papel na maneira de excreção do agente hepatobiliar (^{99m}Tc-HIDA). O tempo necessário para a identificação do colédoco correlaciona-se diretamente com a meia vida de excreção do radionuclídeo, e esta, por sua vez, depende do tônus esfíncteriano. Se este estiver aumentado, toda a bile formada durante o jejum é coletada pela vesícula biliar (20% da amostra de 115 indivíduos testados), evitando, assim, uma elevação excessiva da pressão intra-coledociana a ponto de influir na excreção do HIDA. Nesses indivíduos, a vesícula biliar foi estimulada a contrair através do uso de 5 a 10 ng/kg de colecistocinina (OP-CCK) EV. A bile foi identificada no duodeno 20 a 30 minutos após a injeção, permitindo diferenciar o aumento fisiológico do tônus de condições como um espasmo ou lesões orgânicas do esfíncter. O aparecimento da vesícula biliar e do intestino delgado estão relacionados com o maior ou menor tônus do esfíncter. Nos indivíduos citados acima, o aumento do tônus esfíncteriano impediu a identificação do duodeno até 60 minutos após a injeção de ^{99m}Tc-HIDA, tendo a vesícula aparecido em menor tempo do que naqueles indivíduos (80% da amostra) em que o esfíncter apresenta-se relaxado. Nesse mesmo estudo, William e colaboradores ¹⁷⁴ verificaram uma maior proe-

minência do ducto hepático esquerdo em relação ao direito devido provavelmente a diferente padrão de drenagem biliar ou a diferença na constituição anatômica dos dois lobos (Figura 7).

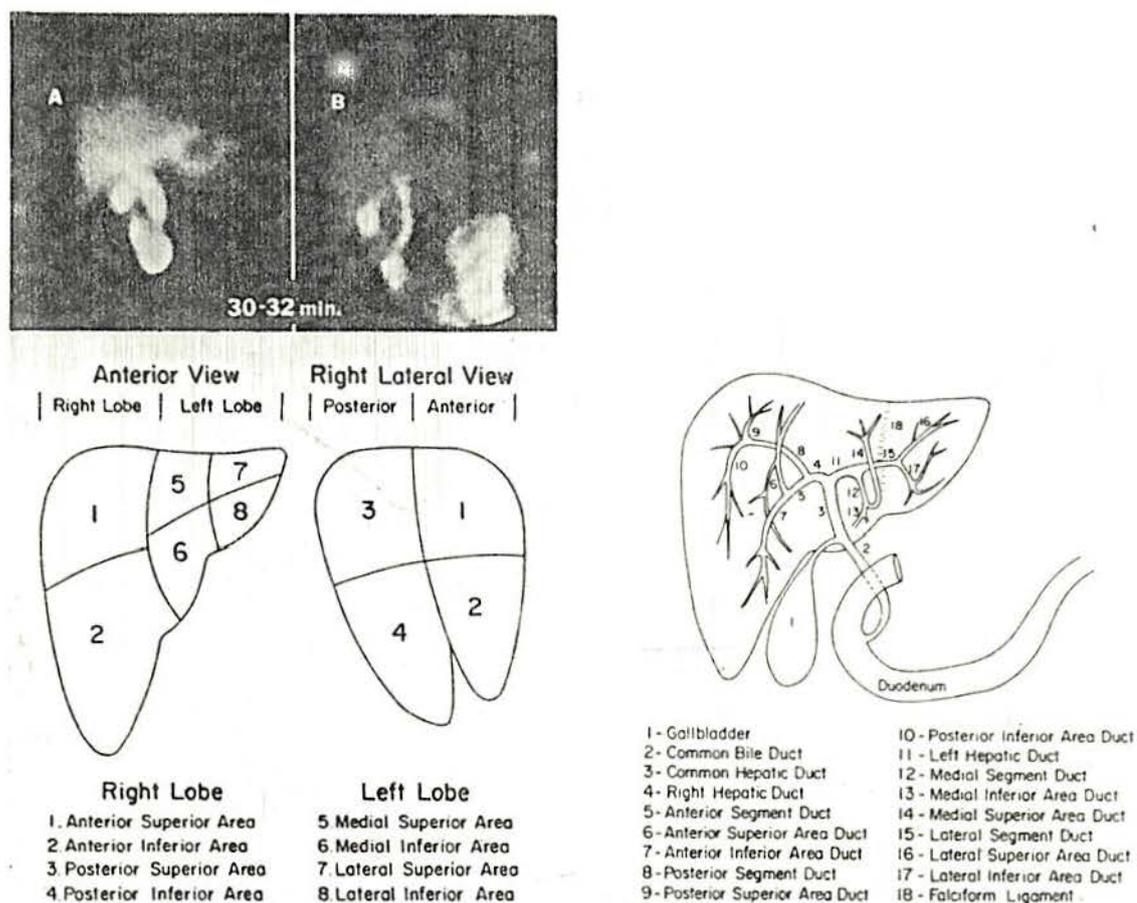


Fig. 7 - Variações da normalidade no padrão de fluxo biliar nos ductos hepáticos direito e esquerdo (fotos no canto superior esquerdo). Paciente A: ducto hepático esquerdo mais saliente que o direito, verificando-se com clareza a divisão entre os ductos segmentares medial e lateral. Paciente B: os ductos hepáticos não são identificados devido à entrada mais rápida de bile no duodeno (esfíncter relaxado). Os diagramas, à esquerda e à direita, representam a divisão fisiológica do fígado em dois lobos, quatro segmentos e oito áreas, assim como a anatomia biliar normal ao estudo cintilográfico^{1,7,4}.

No presente estudo, todos os pacientes (n = 25) apresentavam atividade correspondente ao intestino delgado, uma vez que a detecção das contagens foi realizada 120 minutos após a injeção do ^{99m}Tc -HIDA. Nada se pode concluir acerca dos 60 minutos finais, já que, na investigação citada anteriormente, os autores utilizaram colecistocinina para contrair a vesícula e relaxar o esfíncter contraído em 20% dos pacientes.

Para que seja possível avaliar as alterações pós-vagotomia sobre a vesícula biliar, é necessário que se estimule o órgão a contrair. O estímulo alimentar é o mais fisiológico^{74,89,96}, entretanto, fatores como o trânsito gastrintestinal, a disfunção antropilórica e a estimulação hormonal da vesícula estariam envolvidos, impedindo a avaliação de um estímulo neural puro.

A fração octapeptídica da CCK é muito utilizada como estimulante da contração vesicular^{30,31,46,48,87,88,103,104,129,145,146,174}. Após a vagotomia troncular, parece haver uma hipersensibilidade da vesícula ao estímulo desse hormônio. O seu mecanismo de ação independe dos receptores muscarínicos da junção neuroefetora da musculatura lisa^{4,5,10,134}. Segundo Shaffer¹⁴⁶, a vesícula biliar de pacientes vagotomizados (vagotomia troncular e piloroplastia, n = 11) apresenta uma fração de ejeção de $79\% \pm 6\%$ (média \pm EP) até 30 minutos após a aplicação EV de 0,02 U/kg/min de OP-CCK. Neste estudo, os pacientes que não sofreram cirurgia gastrintestinal (n = 16) apresentaram uma ejeção de $72\% \pm 3\%$ (média \pm EP). Não há diferen-

ça entre os dois grupos, salientando-se que a dose de hormônio utilizada é farmacológica. Krishnamurthy e colaboradores⁸⁷ verificaram que a fração de ejeção da vesícula de pacientes normais (n = 16), após estímulo com 10 ng/kg EV de OP-CCK em 3 minutos, foi de 59% ± 4% (média ± EP) ejetados em um período de 11 ± 1 minutos. O resultado do grupo normal desses dois autores difere provavelmente por aplicarem diferentes técnicas na infusão do hormônio. Nesses dois estudos foi utilizada a colecintigrafia com ^{99m}Tc-HIDA.

Tinker e Cox¹⁶³, utilizando dose considerada subliminar de CCK (0,06 U/kg), obtiveram, ao colecistograma oral, uma redução de 26.6% da área da vesícula biliar de pacientes vagotomizados (n = 10), enquanto os pacientes não operados não responderam a essa mesma dose.

A utilização desse hormônio no estudo dos efeitos da vagotomia troncular fica prejudicada por ser o seu mecanismo de ação diverso daquele dos terminais colinérgicos do SNE.

A utilização do carbacol, em dose subliminar, permite a avaliação dos eventos puramente neurais ao nível dos receptores colinérgicos muscarínicos da vesícula biliar^{112,115,116,158}. Ao comparar-se o carbacol com outros ésteres da colina, como o betanecol, verifica-se que sua ação farmacológica aproxima-se mais à da acetilcolina, o neurotransmissor fisiológico, sendo, entretanto, resistente à ação de colinesterases¹⁵⁸. Essa similaridade de ação deve-se aos efeitos nicotínicos que ambas possuem e que surgem quando o carbacol é uti-

lizado em altas doses e seu efeito avaliado imediatamente após o seu emprego^{112,158}. Quando se utiliza o carbacol em doses subliminares, seu efeito nicotínico é insignificante, e sua atuação é seletiva sobre os receptores muscarínicos da musculatura lisa do aparelho digestivo, presentes em quantidade muito maior que os nicotínicos^{112,158}. Portanto, nestas condições (dose subliminar por via intramuscular), o carbacol pode ser usado como estimulante neural muscarínico.

No presente estudo, procurou-se analisar a resposta contrátil da vesícula biliar em pacientes portadores de úlcera péptica duodenal, vagotomizados ou não, utilizando a colecintigrafia com ^{99m}Tc-HIDA e o cálculo da fração de ejeção como medida mais confiável e, portanto, mais representativa da realidade.

Quando incluídos nesta casuística, alguns pacientes ou já haviam sido tratados ou ainda estavam em tratamento com antiácido e metoclopramida, razão pela qual optou-se pela padronização dessa conduta para todos os casos, exceto para os já submetidos à vagotomia troncular.

A análise dos grupos A, B e C quando da exclusão dos pacientes estudados em duas ocasiões (TABELA IV-b) demonstra que a significância entre as diferenças na média das frações de ejeção é semelhante àquelas encontradas na avaliação dos grupos não-independentes (TABELAS III e IV-a). Como os pacientes estudados em duas ocasiões demonstrassem o mesmo comportamento dos grupos aos quais pertenciam (exceto o paciente MAP),

optou-se por incluí-los na análise dos dados, salientando-se o menor rigorismo nesta última (19 ou 20 graus de liberdade), sem, entretanto, favorecer a rejeição da hipótese de nulidade.

Analisando-se as Tabelas III e IV-a, fica evidente a menor resposta dos pacientes do Grupo A ao estímulo do carbacol em dose subliminar, de acordo com os princípios farmacológicos de não resposta a estímulos subliminares. A média das frações de ejeção correspondente à resposta máxima dos pacientes do Grupo A ao carbacol é igual a 2%, diferente das médias encontradas aos 15', 30' e 45' quando analisadas isoladamente. Estas últimas demonstram frações negativas de ejeção (enchimento da vesícula biliar). A avaliação da resposta máxima de cada indivíduo parece espelhar com maior fidelidade o fenômeno contrátil em resposta à subdose de carbacol. A determinação da mediana dos grupos favorece tal hipótese, pois esta representa a fração de ejeção situada no meio da amostra, sem sofrer a ação de valores dispersivos. A mediana do Grupo A é 4%, bem mais próxima de 2% do que dos valores negativos apresentados na Tabela III. Para os Grupos B e C, a diferença não é tão acentuada. Se comparados os níveis de significância entre as diferenças das médias dos 3 Grupos, nas Tabelas III e IV, constatou-se que são idênticos.

Ao analisar-se individualmente a resposta de cada um dos componentes do Grupo A, verifica-se, pela Tabela I, que alguns responderam com uma discreta contração inicial (aos 15'), para, após, haver um relaxamento até o fim do exame (45'), como é o caso, por exemplo, do paciente E.B. Já outros não res-

ponderam, mantendo o enchimento da vesícula biliar, como o paciente PCS. Três pacientes deste grupo tiveram uma contração persistente nos 45' de observação (TABELA I). Verifica-se, entretanto, que sua fração de ejeção é menor que a média menos o erro padrão das frações de ejeção dos Grupos B e C (Fig. 6).

As hipóteses para o comportamento diverso entre os pacientes do Grupo A incluem: a possibilidade de que, para alguns, a interação medicamentosa baixe o limiar dos receptores muscarínicos, tornando a dose de 75 μ g efetiva; para outros, a dose de 75 μ g poderá não ser subliminar; e ainda a possibilidade de que, em alguns pacientes, o esfíncter de Oddi sofra a ação de alguma dessa droga.

Analisando-se o efeito dos antiácidos e da metoclopramida sobre a vesícula biliar, observa-se que os antiácidos à base de sais de Mg provocam a liberação de CCK pelo intestino delgado⁷⁰, enquanto a metoclopramida atua sobre os neurônios colinérgicos intramurais, aumentando a liberação de acetilcolina dos terminais pós-ganglionares, tornando mais sensíveis os receptores muscarínicos da musculatura lisa gastrointestinal². O efeito contrátil dos antiácidos depende de sua presença no estômago e intestino delgado, sendo improvável sua ação residual em pacientes que estão há 8 horas ou mais sem usar o medicamento. Já a metoclopramida, embora com meia-vida de 4 horas, poderia apresentar um efeito residual pela sensibilização dos receptores muscarínicos. A presença do carbacol em dose subliminar ao nível desses receptores sensibilizados

poderia aumentar a resposta contrátil da vesícula². Embora não tenha sido testada, a hipótese da interação medicamentosa é pouco provável, uma vez que a maioria dos pacientes do Grupo A não ejetou ou ejetou discretamente o conteúdo da vesícula biliar.

Outra hipótese para a resposta aumentada em alguns pacientes deste grupo seria a de que a dose de 75 µg para estes indivíduos não seja realmente subliminar. Tinker e Cox¹⁶³ testaram 250 µg de carbacol IM, obtendo contração vesicular em 2 de 5 pacientes com vago intacto (utilizaram o colecistograma oral). Nenhum dos pacientes respondeu às doses de 125 e 75 µg. Van Kuijk⁹² refere um número maior de respostas contráteis à dose de 75 µg em pacientes com vesícula intacta, correlacionando tal fato com o peso de cada indivíduo (acima ou abaixo de 60 kg). Na presente casuística, somente 3 pacientes ejetaram acima de 6% do conteúdo vesicular, não havendo correlação com menor peso (Tabela I). Considera-se necessário um estudo que inclua uma maior amostragem e, ao mesmo tempo, a avaliação desta dose em um grupo controle (sem úlcera ou uso de medicação). A determinação da biodisponibilidade do carbacol em diferentes doses também seria útil.

Deve-se considerar também o efeito da dose de 75 µg sobre o esfíncter de Oddi. Segundo Ryan¹³⁴, o uso de doses farmacológicas de substâncias parassimpaticomiméticas seria capaz de aumentar a resistência ao fluxo de bile através do esfíncter normalmente inervado. Entretanto, nada se pode afirmar a-

cerca da ação de doses subliminares dessas substâncias sobre o esfíncter intacto ou denervado, pois desconhece-se algum estudo acerca do efeito dessas doses de estimulantes sobre o esfíncter de Oddi. No Grupo A, alguns pacientes ejetaram parcialmente o conteúdo da vesícula biliar, para reenchê-la novamente. Tal efeito poderia estar relacionado com um aumento do tônus esfíncteriano após o estímulo com carbacol, ou representaria, simplesmente, uma resposta fugaz da musculatura lisa vesicular. Conforme anteriormente citado, Williams e colaboradores¹⁷⁴ verificaram que 20% de uma amostra de 115 indivíduos normais apresentavam o esfíncter contraturado por no mínimo 60 minutos após a injeção EV do ^{99m}Tc-HIDA. Permite-se então conjecturar que o esfíncter de Oddi, normalmente inervado, poderia, em alguns indivíduos, manter um tônus elevado independentemente do estímulo subliminar de carbacol.

Analisando o Grupo B (pacientes não-vagotomizados, usando antiácido, metoclopramida e cimetidina), verifica-se que a resposta contrátil ao estímulo de 75 µg de carbacol é de 22% ± 4% (média ± EP) diferindo significativamente da do Grupo A (p < 0,01) (TABELAS III e IV). Suspeita-se que a presença bloqueadora da cimetidina ao nível dos receptores H₂ da musculatura lisa da vesícula biliar^{73,101,124} propiciaria um aumento da ação contrátil dos receptores H₁ dessas mesmas fibras musculares, potencializando a ação muscarínica do carbacol sobre esses últimos receptores, contraindo a vesícula biliar e ejetando o seu conteúdo. Tal hipótese é plausível, uma vez que a im-

promidina (agonista dos receptores H_2) antagoniza, competitivamente, a ação colinérgica do carbacol sobre os receptores H_1 ⁴⁰. Portanto, a cimetidina (antagonista dos receptores H_2) poderia facilitar a ação agonista do carbacol sobre os receptores H_1 pela supressão do efeito inibitório H_2 sobre a musculatura.

Deve-se levar em conta também a interação da cimetidina com a motoclopramida e os antiácidos. Estes últimos parecem diminuir a biodisponibilidade da cimetidina^{152, 170} através de seu efeito bloqueador da absorção entérica da cimetidina, sendo recomendável o seu uso com um intervalo de no mínimo uma hora, antes ou após o uso de cimetidina¹⁵². A metoclopramida parece não interferir, não havendo, entretanto, estudo conclusivo sobre o assunto^{2, 78}.

Somente dois pacientes do Grupo B apresentaram a ejeção abaixo de 10% (TABELA I). Supondo-se correta a hipótese de potencialização do efeito do carbacol pela cimetidina, deve-se indagar se esses pacientes estavam usando adequadamente o bloqueador H_2 (horário do uso e dose). Todos os pacientes haviam recebido cimetidina até a realização do exame.

O Grupo C (pacientes vagotomizados) respondeu efetivamente ao estímulo de carbacol (TABELAS III e IV), aparentemente confirmando-se a lei de Cannon da hipersensibilidade dos

receptores denervados¹³⁶. Entretanto, segundo pesquisas em andamento¹³⁶, outro mecanismo pode estar envolvido. A diminuição na produção do VIP pelos interneurônios do SNE da vesícula biliar após a vagotomia troncular levaria ao favorecimento da ação de um agonista como o carbacol, uma vez que esse peptídeo é responsável pela inibição da motilidade da vesícula biliar.

Ao analisar-se a fração de ejeção máxima de cada paciente deste grupo, verifica-se que 3 deles ejetam até 12% do conteúdo vesicular (TABELA I). A possibilidade de que a denervação do trato biliar nesses indivíduos tenha sido incompleta, associando-se ou não a uma denervação incompleta do estômago, deveria ser investigada. Entretanto, a única maneira de avaliar-se a denervação gástrica seria através de testes secretórios, sendo impossível a certeza da denervação completa da vesícula biliar. Todos os pacientes permanecem assintomáticos no que se refere à queixas compatíveis com recidiva do quadro ulceroso.

A ocorrência de três casos de diarreia pós-vagotomia deve ser mencionada, uma vez que foram os pacientes do Grupo C com complicação, os que apresentaram maior responsividade ao carbacol, elevando a média das frações de ejeção do grupo. O tempo decorrido entre a vagotomia e a colecintigrafia com ^{99m}Tc-HIDA é um fator que deve ser considerado na comparação entre os resultados do grupo, pois, segundo alguns^{74, 136}, a hipersensibilidade da vesícula aumentaria com o decorrer do tem-

po pós-operatório. Entretanto, o tempo mínimo (3 meses) encontrado nos pacientes deste estudo é suficiente para a estabilização metabólica pós-operatória do paciente, assim como para a demonstração de fenômenos relacionados com a denervação, como a Lei de Cannon^{145,146}. Alterações decorrentes dessa variação do tempo de avaliação pós-operatória podem ocorrer, isto sim, na interpretação do teste de Hollander ou na determinação dos hormônios do aparelho digestivo^{91,157}. Por outro lado, a utilização de substâncias anticolinérgicas por esses pacientes, embora com intervalo não inferior a 10 dias antes da colecintigrafia, poderia exercer algum efeito sobre a ação do carbacol, embora isto seja improvável, pois todos responderam significativamente ao estímulo.

Embora não se possa comparar os achados deste estudo com os de Tinker e Cox¹⁶³ e os de van Kuijk⁹² devido à diferença de métodos, constata-se que a ejeção da vesícula biliar medida através da colecintigrafia com ^{99m}Tc-HIDA foi menor (29% ± 6%) do que a encontrada por esses autores; 43,9% < 20% respectivamente. Estes valores calculados a partir da medida da área da vesícula biliar no colecistograma oral aos 45' de observação mostram-se mais elevados do que os aqui encontrados, provavelmente devido à maior possibilidade de erro na sua medida (TABELA VII).

TABELA VII

Esvaziamento da vesícula biliar denervada quando estimulada por 75µg de carbacol IM (observação feita aos 45' após a injeção do estimulante colinérgico)

AUTOR	MÉDIA ± EP
Tinker e Cox* (1969) n = 10	44% ± 4%
van Kuijk* (1979) n = 18	> 20%
Carvalho** (1984) n = 11	27% ± 7%

* Colecistograma oral: avaliação da redução da área da vesícula biliar.

**Colecintigrafia com ^{99m}Tc HIDA: avaliação das contagens emitidas.

Cabe ainda salientar-se a necessidade de aumentar a amostra neste estudo, pois um maior número de indivíduos investigados possibilitará a comparação, através de uma tabela de contingência, entre os Grupos A e C, considerados normoejetores e hiperejetores, respectivamente. Propiciar-se-ia, então, a determinação das propriedades estáveis deste teste, ou seja, a sensibilidade e a especificidade da colecintigrafia com ^{99m}Tc -HIDA da fração de ejeção estimulada por dose subliminar de carbacol como prova da denervação da vesícula biliar.

Sugere-se, ainda, a constituição de novos grupos de

pacientes (com diarréia pós-vagotomia, completamente normais ou, também, pacientes com úlcera duodenal, avaliando-os antes e após o uso de cimetidina), assim como o estudo *in vitro* da interação carbacol-cimetidina e do efeito do carbacol sobre o esfíncter de Oddi.

É prematura uma definição sobre a utilização clínica do carbacol como estimulante da vesícula biliar, uma vez que a amostra estudada demonstrou uma dispersão considerável. Por esta razão, torna-se difícil a determinação dos valores divisórios entre normoejeção e hiperejeção, favorecendo o surgimento de eventuais erros sistemáticos ou aleatórios na extrapolação dos valores encontrados. Portanto, o aumento da população estudada e o seguimento clínico dos pacientes, inclusive com a realização de testes de Hollander e sua comparação com as alterações na motilidade da vesícula biliar, antes e após a vagotomia trocular, talvez propiciem a aplicabilidade clínica deste teste.

A revisão realizada e a análise dos resultados obtidos no presente estudo permitem as seguintes conclusões:

- 1 - A vesícula biliar denervada por vagotomia troncular ejeta efetivamente o seu conteúdo, demonstrando uma hipersensibilidade a estímulo colinérgico subliminar.
- 2 - O carbacol utilizado por via IM é um estimulante colinérgico para a vesícula biliar, quando utilizado em dose subliminar.
- 3 - A interação do carbacol com outras substâncias alteraria significativamente a resposta da vesícula biliar intacta em paciente com úlcera péptica duodenal.

A alteração da resposta contrátil da vesícula biliar após a vagotomia troncular é avaliada através da fração de ejeção da bile vesicular após administração endovenosa de ^{99m}Tc -HIDA. Como estimulante da contração vesicular utilizou-se um agonista colinérgico (cabacol) em dose subliminar (75 μg) com o objetivo de confirmarem-se as alterações já descritas em outros experimentos, segundo os quais, a vesícula biliar denervada apresenta uma hipersensibilidade a doses subliminares de substâncias estimulantes. Ao contrário de outros estudos que empregaram o colecistograma oral para avaliar a resposta contrátil ao carbacol, utilizou-se a colecintigrafia, método que permite a estimativa muito próxima do volume real do conteúdo da vesícula, assim como um estudo dinâmico do seu esvaziamento, através do cálculo da fração do conteúdo ejetado em diferentes momentos.

Verificou-se que o grupo de pacientes vagotomizados (Grupo C; n=11) apresentou ejeção de $29\% \pm 6$ (média \pm EP) do conteúdo vesicular, enquanto os pacientes portadores de úlcera péptica duodenal tratados com antiácidos e metoclopramida (Grupo A, n=11) apresentaram ejeção de $2\% \pm 3$ (média \pm EP). A diferença entre os grupos é estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Constatou-se, também, que pacientes em idêntica

situação aos do Grupo A, exceto pelo uso por via oral de 800mg de cimetidina ao dia, apresentaram ejeção significativa do conteúdo vesicular após a injeção intramuscular de 75 µg de carbacol. Constituído um grupo a parte (Grupo B; n=10), estes pacientes apresentaram uma ejeção de $22\% \pm 4$ (média \pm EP) do conteúdo vesicular, fração significativamente maior que a demonstrada pelo Grupo A ($p < 0,01$) e não diferenciável da do Grupo C.

Conclui-se que um estímulo neural puro em dose subliminar propicia uma ejeção efetiva do conteúdo da vesícula biliar do vagotomizado, diferenciando-a da vesícula normalmente inervada, ao mesmo tempo em que o uso da colecintigrafia diminui consideravelmente a possibilidade de vícios de aferição dos dados, refletindo a variação real do volume vesicular.

A presença de um bloqueador dos receptores H_2 da musculatura lisa da vesícula biliar (cimetidina) parece potencializar a ação do carbacol, fazendo com que a vesícula normalmente inervada comporte-se como se estivesse denervada do parassimpático. Estudos complementares são necessários para confirmar tal constatação.

UNITERMOS: vesícula biliar; vagotomia; parassimpaticomimético; carbacol; motilidade; colecintigrafia com ^{99m}Tc -HIDA

^{99m}Tc -HIDA cholescintigraphy is used in the evaluation of gallbladder motility after truncular vagotomy. A cholinergic agonist (carbachol), in a subthreshold dose, is used as a stimulant to gallbladder contractility. According to other studies, the gallbladder in vagotomized patients is hypersensitive to this subthreshold dose, although they have used an oral cholecystogram to evaluate gallbladder changes. ^{99}Tc -HIDA cholescintigraphy allows a more realistic estimation of volume changes through the calculation of the ejection fraction at different moments.

The vagotomized patients (Group C, n=11) had a $29\% \pm 6$ (mean \pm SE) ejection fraction, while duodenal ulcer patients treated with antacids and metoclopramide (Group A, n=11) had an ejection fraction of $2\% \pm 3$ (mean \pm SE). The difference between these two groups is significant ($p < 0,001$). Another group of patients in identical situation as those patients in group A, except for the use of an oral dose of 800 mg of cimetidine/day, had a significant ejection of gallbladder content after an intramuscular dose of carbachol ($75 \mu\text{g}$). They constituted a third group (Group B; n=10) which had an ejection of $22\% \pm 4$ (mean \pm SE) of the gallbladder's volume, significantly higher than that of group A ($p < 0,01$), not differing from that

of Group C.

It is concluded that a neural stimulus, in a subthreshold dose, is effective in contracting the gallbladder in vagotomized patients, while normally innervated organs, present a significantly lower ejection. ^{99m}Tc -HIDA cholescintigraphy greatly diminishes the possibility of measurement bias.

The presence of an H_2 - blocking agent (cimetidine) in gallbladder's smooth muscle fibers seems to potencialize the action of carbachol, making a normally innervated gallbladder respond as a denervated organ. Further studies are necessary to confirm this assumption.

KEYWORDS: gallbladder; vagotomy, parasympathomimetic agents; carbachol; motility; ^{99m}Tc -HIDA cholescintigraphy

9 – BIBLIOGRAFIA

- 1 - AHLQUIST, R. P. A. Study of the Adrenotropic Receptors. *American Journal of Physiology*, 153:586-600, 1948.
- 2 - ALBIBI, Riyad & McCALLUM, Richard. Metoclopramide: Pharmacology and Clinical Application. *Annals of Internal Medicine*, 98:86-95, 1983.
- 3 - AMDRUP, B. M. & GRIFFITH, C. A. The Effects of Vagotomy Upon Biliary Function in Dogs. *The Journal Surgery Research*, 10:209-12, 1970.
- 4 - AMER, M. S. & BEWAR, W. E. A Sensitive in-Vitro Method for the Assay of Cholecystokinin. *The Journal of Endocrinology*, 43:637-42, 1969.
- 5 - AMER, M. S. & MCKINNEY, G. R. Studies With Cholecystokinin in Vitro. IV. Effects of Cholecystokinin and Related Peptides on Phosphodiesterase. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 183(3):535-48, Sept. 22, 1972. [Abstract].
- 6 - AMER, M. Samir. Cyclic Guanosine 3',5' - Monophosphate and Gallbladder Contraction. *Gastroenterology*, 67(2): 333-7, 1974.
- 7 - ANDERSSON, K. E. et alii. Cholecystokinetic Effect and Concentration of Cyclic AMP in Gall-Bladder Muscle in Vitro. *Acta Physiology Scandinavica*, 85:511-6, Dec. 31, 1972.
- 8 - ARMETT, Christine J. & RITCHIE, J. M. The Action of

- Acetylcholine and some Related Substances on Conduction in Mammalian Non-Myelinated Nerve Fibres. *Journal of Physiology*, 155:372-84, Sept. 21, 1960.
- 9 - BAINBRIDGE, F. A. & DALE, H. H. The Contractile Mechanism of the Gallbladder and its Extrinsic Nervous Control. *Journal of Physiology*, 33:138-55, 1906.
- 10 - BEAVO, J. A. Stimulation of Adenosine 3',5' - Monophosphate Hydrolysis by Guanosine 3',5' - Monophosphate. *The Journal of Biological Chemistry*, 246(12):3841-6, June 25, 1971.
- 11 - BEHAR, José & RAMSBY, Gale. Gastric Emptying and Antral Motility in Reflux Esophatitis. *Gastroenterology*, 74(2): 253-6, 1978.
- 12 - BIRDSALL, N. J. et alii. Biochemical Studies on Muscarinic Acetylcholine Receptors. *Journal of Neurochemistry*, 27(1):7-16, July, 1976.
- 13 - BJÖRCK, S. et alii. Adrenergic influence on concentrating Function in the Feline Gallbladder. *Gut: The Journal of the British Society of Gastroenterology*, 23: 1019-23, 1982.
- 14 - BLACOW, Norman W. Stigmine and Other Parasympatometrics. In: —. *Martindale; the extra pharmacopeia*. 20 ed. Washington, D. C, Pharmaceutics Press, 1972.
- 15 - BLAKE, G. et alii. Bile Acids and post-vagotomy diarrhoea. *The British Journal of Surgery*, 70:177-9, 1983.
- 16 - BURKS, Thomas F. Actions of Drugs on Gastrointestinal Motility. In: —. *Physiology of Gastrointestinal Tract*. New York, Leonard R. Johnson, Raven Press, 1981. p. 495-516.
- 17 - BURNETT, W. et alii. Some Observations on the Innervation of the Extrahepatic Biliary Systems in Man. *Annals of*

Surgery, 159(1):8-26, Jan. 1964.

- 18 - BURNSTOCK, G. et alii. Evidence that Adenosine Triphosphate or a Related Nucleotide is the Transmitter Substance Released by Nonadrenergic Inhibitory Nerves in the Gut. *British Journal of Pharmacology*, 40:668-88, 1970.
- 19 - BUSMAN, D. C. & MUNTING, J. D. K. Results of highly Selective Vagotomy in a Non-University Teaching Hospital. *The British Journal of Surgery*, 69:620-4, 1982.
- 20 - CARBACHOL. In: THE UNITED States Pharmacopeia. 20 ed. rev. Rockville, United States Pharmacopeial Convention. 1980. p. 114.
- 21 - CHAKRIN, L. W. & WHITTAKER, V. P. The Subcellular Distribution of (N-Mc-3H) Acetylcholine Synthesized by Brain in Vivo. *Biochemistry Journal*, 118:97-107, 1969.
- 22 - CHERVU, L. Rao et alii. Radiopharmaceuticals for Hepatobiliary Imaging. *Seminars in Nuclear Medicine*, 5-17, Jan. 1982.
- 23 - CHOWDHURY, J. Roy et alii. Interaction Between Octapeptide-Cholecystokinin, Gastrin, and Secretin on Cat Gallbladder in Vitro. *The Journal of Physiology*, 229(5):1311-5, Nov. 1955.
- 24 - CLAVE, Ralph A. & GASPAR, Max R. Incidence of Gallbladder Disease After Vagotomy. *The American Journal of Surgery*, 118:169-74, Aug. 1969.
- 25 - COWIE, A. G. A. & CLARK, C. G. The Lithogenic Effect of Vagotomy. *The British Journal of Surgery*, 59(5): 365-7, May, 1972.
- 26 - CREMA, A. et alii. The Responses of the Sphincterial Areas of the Extrahepatic Biliary Tract to the Stimulation of Sympathetic and Parasympathetic Nerves. *Acta of*

- Physiology of Latin America*, 14:24-32, 1964.
- 27 - CSENDES, Attila et alii. Incidence of Gallstones Development after Selective Hepatic Vagotomy. *Acta Chirurgica Scandinavica*, 144:289-91, 1978.
 - 28 - DALE, H. H. The Action of Certain Esters and Ethers of Choline, Their Relation to Muscarine. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 6:147-90, 1914.
 - 29 - DARDIK, Herbert et alii. Neuroendocrine Influences on the Dynamics of the Choledochal Sphincter. *Surgery Gynecology and Obstetrics*, 131(5):675-8, Oct. 1970.
 - 30 - DEBAS, H. T. & GROSSMAN. Pure Cholecystokinin: Pancreatic Protein and Bicarbonate Response. *Digestion*, 9:469-81, Sept. 14, 1973.
 - 31 - DEBAS, H. T. & YAMAGISHI, T. Evidence for a Pyloro-Cholecystic Reflex for Gallbladder. *Annals of Surgery*, 190(2):170-5, Aug. 1979.
 - 32 - DILLMAN, L. T. & VON DER LAGE, R. C. Radionuclide Decay Schemes and Nuclear Parameters for Use in Radiation-dose Estimation. *MIRD Pamphlet*, 10:62, 1975.
 - 33 - DOCKRAY, G. J. Molecular Evolution of Gut Hormones: Application of Comparative Studies on the Regulation of Digestion. *Gastroenterology*, 72(2):344-58, Feb. 1977.
 - 34 - DOMSCHKE, Wolfram. Motilin: Spectrum and Mode of Gastrointestinal Actions. *Digestive Diseases*, 22(5):454-61, May, 1977.
 - 35 - DOUGLAS, W. W. et alii. Effects of Acetylcholine and Other Medullary Secretagogues and Antagonists on the Membrane Potential of Adrenal Chromaffin Cell: an Analysis Employing Techniques of Tissue Culture. *The*

Journal of Physiology (London), 188:107-20, 1967.

- 36 - DOUGLAS, Williams W. Histamine and Antihistamines; 5 - Hidroxytryptamine and Antagonists. In: GOODMAN, L. S. et alii. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 4 ed. New York, 1970, p. 621-2.
- 37 - ———. Polypeptides-Angiotensin. Plasma Kinins, and Other Vasoactive Agents. In: GOODMAN, L. S. et alii. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 6 ed. London, MacMillan, 1980. cap. 27, p. 663-74.
- 38 - DRAGSTEDT, L. R. & OWENS, R. M. Supradiaphragmatic Section of the Vagus Nerves in the Treatment of Duodenal Ulcer. *Proceedings of the Society of Experimental Biology and Medicine*, 53:152, 1943.
- 39 - DUANE, William C. & HANSON, Kenneth C. Role of Gallbladder Emptying and Small Bowel Transit in Regulation of Bile Acid Pool Size in Man. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 92(6):858-72, Dec. 1978.
- 40 - DURANT, G. J. Impromidine (SK&F 92676) is a Very Potent and Specific Agonist for Histamine H₂ receptors. *Nature*, 276:403-4, Nov. 1978.
- 41 - DUTHIE, H. L. Introduction to Motility. In: —. *Scientific Basis of Gastroenterology*. London, Churchill Livingstone, Ed. Duthie H. L. & Wormsley, K. G., 1979. Cap. 14. p. 416-23.
- 42 - ECKELMAN, W. C. & LEVENSON, S. M. Química do Tecnécio e do Iodo. In: ROCHA, A. F. G. & HARBERT, J. C. *Medicina Nuclear-Bases*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1979. p. 145-73.
- 43 - EDHOLM, Paul. Gallbladder Evacuation in the Normal Male Induced by Cholecystokinin. *Acta Radiologica*, 63(4): 257-65, Apr. 1960.

- 44 - ERCKEMBRECHT, J. et alii. Effects of High Dose Antacids on Bowel Motility. *Digestion*, 25:244-7, 1982.
- 45 - von EULER, U. S. Regulation of Catecholamine Metabolism in the Sympathetic Nervous System. *Pharmacology Review*, 24:365, 1972.
- 46 - FAGERBERG, Stig. Vagotomy and Gallbladder Function. *Gut: The Journal of British Society of Gastroenterology*, 11:789-93, 1970.
- 47 - FOESEL, S. & SEWING, K. Fr. Enhancement of Electrically Stimulated Guinea-pig Gallbladder Contraction by Subthreshold Concentrations of Gastrointestinal Hormones in vitro. *Experientia*, 34:205-6, 1973.
- 48 - FREEMAN, Leonard M. et alii. Role of Cholecystokinetic Agents in ^{99m}Tc -IDA Cholescintigraphy. *Seminars in Nuclear Medicine*, 11(3):186-93, Jul. 1981.
- 49 - FURSHPAN, P. R. et alii. Chemical Transmission Between Rat Sympathetic Neurons and Cardiac Anyocytes Developing in Microcultures: Evidence for Cholinergic, Adrenergic, and Dual-Function Neurons. *Proceedings of the National Academy of Science*, 73:4225-9, Nov. 1976.
- 50 - GABELLA, Giorgio. Structure of Muscle and Nerves in the Gastrointestinal Tract. In: —. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. New York, Leonard R. Johnson. Raven Press, 1981. Cap. 6. p. 197-241.
- 51 - GAGE, Peter W. Generation of End-Plate Potentials. *Physiological Reviews*, 56(1):177-147, Jan. 1976.
- 52 - GERSHON, Michael D. Effects of Tetrodotoxin on Innervated Smooth Muscle Preparations. *The Britist Journal of Pharmacology and Chemotherapy*, 29:259-79, Aug. 15, 1967.
- 53 - GLIEDMAN, Marvin L. & WILK, Peter J. A Surgeon's View

- of Hepatobiliary Scintigraphy. *Seminars in Nuclear Medicine*, 12(1):2-4, 1982.
- 54 - GOYAL, R. K. & RATTAN, S. C. Nature of The Vagal Inhibitory Innervation to the Lower Esophageal Sphincter. *The Journal of Clinical Investigation*, 55:1119, 1975.
- 55 - GOYAL, R. Neurology of the Gut. In: SLEISENGER, M. H. et alii. *Gastrointestinal disease*. 2 ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1978. Cap. 7. p. 156-78.
- 56 - GRUBB, M. N. & BURKS, T. F. Modification of Intestinal Stimulatory Effects of 5-hydroxytryptamine by Adrenergic Amines, rostaglandin E₁ and Theophylline. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 189:476-83, 1974.
- 57 - HALLENBECK, George A. Biliary and Pancreatic Intraductal Pressures. In: CODE, C. F. et alii. *Handbook of Physiology: Alimentary Canal*. Washington, D. C. *The American Physiology Society*, 1967. v. II. p. 1007-25.
- 58 - HARTY, Richard F. et alii. Role of Calcium in Antral Gastrin Release. *Gastroenterology*, 80:491-7, Oct. 15, 1980.
- 59 - HARVEY, Elizabeth et alii. Hepatic Clearance Mechanism of Tc-99m-HIDA and its Effect on Quantitation of Hepatobiliary Function Concise Communication. *The Journal of Nuclear Medicine*, 20:310-3, 1979.
- 60 - HAY, A. M. et alii. Effect of Metoclopramide on Guinea Pig Stomach. *Gastroenterology*, 76:492-6, 1979.
- 61 - HEBB, Catherine. Biosynthesis of Acetylcholine in Nervous Tissue. *Physiological Reviews*, 52(4):918-57, Oct. 1972.
- 62 - HEDNER, Pavo et alii. Effect of Cholecystokinin on Small

Intestine. *Acta Physiologica Scandinavica*, 70:250-4, Feb. 1967 [Abstracts].

- 63 - HEDNER, Pavo. Effect of the C-Terminal Octapeptide of Cholecystokinin on Guinea Pig Ileum and Gall-Bladder in Vitro. *Acta Physiologica Scandinavica*, 78:232 - 5, Apr. 1969.
- 64 - HILLARP, Nils-Ake. The Construction and Functional Organization of the Autonomic Innervation Apparatus. *Acta Physiologica Scandinavica*, 46 (Suppl. 157):1-38, 1959.
- 65 - HIRST, G. D. S. & MCKIRDY, H. C. A. Nervous Mechanism for Descending Inhibition in Guinea-Pig Small Intestine. *The Journal of Physiology*, 238:129-43, 1974.
- 66 - HODGKISS, J. P. & LESS, G. M. Correlated Electrophysiological and Morphological Characteristics of Myenteric Plexus Neurons. *The Journal of Physiology*, 285:19-20, 1978.
- 67 - HOLGATE, A. M. & READ, N. W. Relationship between Small Bowel Transit Time and Absorption of a Solid Meal; Influence of Metoclopramide, Magnesium Sulfate, and Lactulose. *Digestive Diseases Sciences*, 28(9):812-9, Sept, 1983.
- 68 - HOLLINSHEAD, W. H. *Anatomia Humana*. 3. ed. São Paulo, Harper & Row do Brasil, 1980. p. 842-74.
- 69 - HOLTERMÜLLER, Karl H. et alii. Pancreatic, Gallbladder, and Gastric Responses to Intraduodenal Calcium Perfusion in Man. *Gastroenterology*, 70(5):693-6, 1976.
- 70 - HOLTERMÜLLER, Karl-Hans & DEHDASCHTI, Mahele. Antacids and Hormones. *Scandinavian Journal Gastroenterology*, 79(Suppl.):24-31, 1982.
- 71 - HOPTON, David & WHITE, Thomas T. Effect of Hepatic and

- Celiac Vagal Stimulation on Common Bile-Duct Pressure. *Digestive Diseases*, 16(12):1095-1101, Dec. 1971.
- 72 - HURWITZ, Aryeh et alii. Effects of Antacids on Gastric Emptying. *Gastroenterology*, 71(2):268-73, 1976.
- 73 - IMPICCIATORE, M. Occurrence of H₁ and H₂-Histamine-receptors in the Guinea-pig Gallbladder in Situ. *The British Journal of Pharmacology*, 64:219-22, 1978.
- 74 - INBERG, M. V. & VUORIO, M. Human Gallbladder Function After Selective Gastric and Total Abdominal Vagotomy. *Acta Chirurgica Scandinavica*, 135:625-33, Nov. 11, 1969.
- 75 - ISAZA, Jaime et alii. The effect of Vagotomy on Motor Function of the Gallbladder. *Surgery*, 70(4):616-21, Oct. 1971.
- 76 - IVY, A. C. & OLDBERG, Eric. A Hormone Mechanism for Gall-bladder Contraction and Evacuation. *The American Journal of Physiology*, 86:599-613, June, 1928.
- 77 - IVY, A. C. The Physiology of the Gallbladder. *Physiology Reviews*, 14:1-102, 1934.
- 78 - JOHNSON, A. G. The Action of Metoclopramide on the Canine Stomach, Duodenum, and Gall-bladder. *The British Journal Surgery*, 56(9):696, Sept. 1969.
- 79 - JOHNSON, A. G. The effect of Metoclopramide on Gastroduodenal and Gallbladder Contractions. *Gut: The Journal of the British Society of Gastroenterology*, 12:158-63. Oct. 1970.
- 80 - JORPES, J. E. et alii. Further purification of Cholecystokinin and Pancreozymin. *Acta Chemistry Scandinavica*, 18: 2408-10, 1964.
- 81 - KATZ, V. & MILEDI, R. Further Study on the Role of

Calcium in Synaptic Transmission. *Journal of Physiology*, 207:789-801, 1970.

- 82 - KELLUM, John M. & JAFF, Bernard M. Release of Immunoreactive Serotonin Following Acid Perfusion of the Duodenum. *Annals of Surgery*, 184(5):633-6, Nov. 1976.
- 83 - KIVILAAKSO, Eero. Antacids and Bile Salts. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 79(Supp):16-9, 1982.
- 84 - KNIGHT, Charles D. Proximal gastric Vagotomy. *Annals of Surgery*, 197(1):22-26, Jan. 1983.
- 85 - KOO, Jarley et alii. Proximal Gastric Vagotomy, Truncal Vagotomy with Drainage, and Truncal Vagotomy with Antrectomy for Chronic Duodenal Ulcer. *Annals of Surgery*, 197(3):265-71, Mar. 1983.
- 86 - KOZOLI, Donald D. et alii. A Study of the Mechanics of Bile Flow. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 74(5):961-7, May, 1942.
- 87 - KRISHNAMURTY, Gelbail T. et alii. Quantitative Biliary Dynamics: introduction of a New Noninvasive Scintigraphic Technique. *The Journal of Nuclear Medicine*, 24(3):17-23, 1983.
- 88 - KRISHNAMURTHY, Gerbail T. et alii. Radionuclide Ejection fraction: a Tecnique for Quantitative Analysis of Motor Function of the Human Gallbladder. *Gastroenterology*, 80(3):482-90, Mar. 1981.
- 89 - KRAMHÖFT, J. et alii. Vagotomy and Function of the Gall-bladder. *Scandinavian Journal Gastroenterology*, 7:109-12, 1972.
- 90 - KRONBORG, P. M. et alii. Assessment of Completeness of vagotomy and Surgical Experience 10 ays and 3 months after proximal Gastric vagotomy. *Acta Chirurgica*

Scandinavica, 144:495-8, 1978.

- 91 - KRONBORG, O. Completeness of Vagotomy: Anatomy Pathophysiology and Clinical Consequences. *Scandinavian Journal Gastroenterology*, 16:577-80, 1981.
- 92 - van KUIJK, P. J. Gallbladder Contraction as a Test for a Vagal Innervation. *Diagnostic Imaging*, 48:316-9, 1979.
- 93 - KYÖSOLA, K. Cholinesterase Histochemistry of the Innervation of the Smooth Muscle Sphincters Around the Terminal Intramural Part of ductus the Choledochus in the Cat and the Dog. *Acta Physiology Scandinavica*, 90:278-80, 1974.
- 94 - ————. Effect of Vagotomy upon the Neurohistochemical and Ultrastructural Integrity of the Inbuilt intrinsic Nervous Apparatus of the Choledocho-duodenal Junction. *Experientia*, 34(6):782-4, June, 1978.
- 95 - LALYRE, Yolanda et alii. Comparison of Intravenous and Intramuscular Sincalide (C - Terminal Octapeptide of Cholecystokinin) on Gallbladder Contraction in Man. *Digestive Diseases Sciences*, 26(3):214-7, Mar. 1981.
- 96 - LAWSON, M. et alii. Coordination of Gastric and Gallbladder Emptying After Ingestion of a Regular Meal. *Gastroenterology*, 85(4):866-70, Oct. 1963.
- 97 - LIEDBERG, Gustav. The Effect of Vagotomy on Gall Bladder and Duodenal Pressures During Rest and Stimulation with Cholecystokinin. *Acta Chirurgica Scandinavica*, 135:695-700, 1969.
- 98 - LIEDBERG, Gustav & HALABI, Miguel. The Effect of Vagotomy on Flow Resistance at the Choledochoduodenal Junction. *Acta Chirurgica Scandinavica*, 136:208-12, 1970.
- 99 - LOBERG, Michael D. et alii. Development of New Radiopharmaceuticals Based on N-Substitution of

- Iminodiacetic Acid. *The Journal of Nuclear Medicine*, 17(7):633-8, 1976.
- 100 - LUDWICK, Jack R. et alii. Contractile and Electric Activity of the Extrahepatic Biliary Tract and Duodenum. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 124(3):536-46, Mar. 1967.
- 101 - MACK, A. J. & TODD, J. K. A Study of Human Gallbladder Muscle in Vitro. *Gut: The Journal of the British Society of Gastroenterology*, 9:546-9, 1968.
- 102 - MADSEN, P. & SCHOUSEN, P. Long Term Results of Truncal Vagotomy and Pyloroplasty for Gastric Ulcer. *The British Journal of Surgery*, 69:651-4, 1982.
- 103 - MALAGELADA, Juan R. Differing Sensitivities of Gallbladder and Pancreas to Cholecystokinin-Pancreozymin (CCK-PZ) in Man. *Gastroenterology*, 64(5):950-4, 1973.
- 104 - MALAGELADA, Juan R. et alii. Altered Pancreatic and Biliary Function After Vagotomy and Pyloroplasty. *Gastroenterology*, 66(1):22-7, 1974.
- 105 - MALAGELADA, Juan R. et alii. Pancreatic, Gallbladder, and Intestinal Responses to Intraluminal Magnesium Salts in Man. *American Journal Digestive Diseases*, 23(6):481-5, June, 1978.
- 106 - MALAGELADA, Juan R. et alii. Gastric Motor Abnormalities in Diabetic and Postvagotomy Gastroparesis: Effect of Metoclopramide and Bethanechol. *Gastroenterology*, 78: 286-93, 1980.
- 107 - MANN, Frank C. The Functions of the Gallbladder. *Physiology Reviews*, 4(2):251-83, 1924.
- 108 - Mc CALLUM, Richard W. et alii. Comparative Effects of Metoclopramide and Bethanechol on Lower Esophageal

- Sphincter Pressure in Reflux Patients. *Gastroenterology*, 68(5):1114-8, 1975.
- 109 - Mc CALLUM, Richard W. et alii. Effects of Metoclopramide and Bethanechol on Delayed Gastric Emptying Present in Gastroesophageal Reflux Patients. *Gastroenterology*, 84:1573-7, 1983.
- 110 - McCREA, D'Arcy E. The Abdominal Distribution of the Vagus. *The Journal of Anatomy*, 59:18-40, 1924.
- 111 - MEYER, J. H. Chronic Morbidity After Ulcer Surgery. In: SLEISENGER, M. H. et alii. *Gastrointestinal Disease*. 2. ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1978. p. 947-69.
- 112 - MEYER, S. E. Transmissão Neuro-humoral e o Sistema Nervoso Autônomo. In: GOODMAN, L. S. et alii. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 6. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1983. v. 1. p. 50-80.
- 113 - MICHIHARU, Sugitani. Effect of Vagotomy on Liver Function; First Report. *Journal of Japanese Surgical Society*, 80(6):527-41, 1979.
- 114 - MILLER, Laurence J. et alii. Dysfunctions of the Stomach With Gastric Ulceration. *Digestive Diseases and Sciences*, 25(11):857-64, Nov, 1980.
- 115 - MIYAMOTO, Michael D. & VOLLE, Robert L. Enhancement by Carbachol of Transmitter Release from Motor Nerve Terminals. *Proceedings of the National Academy of Science*, 71(4):1489-92, Apr. 1974. [Abstract].
- 116 - MIYAMOTO, Michael D. The Actions of Cholinergic Drugs on Motor Nerve Terminals. *Pharmacology Reviews*, 29(3): 221-47, 1978.
- 117 - MOLITOR, H. A Comparative Study of the Effects of Five Choline Compounds Used in Therapeutics: ACETYLCHOLINE

- Chloride Acetyl Beta-Methylcholine Chloride, Carbaminoyl Choline, Ethyl Ether Beta-Methylcholine Chloride, Carbaminoyl Beta-Methylcholine Chloride. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 58:337-60, 1936.
- 118 - MONCADA, S. et alii. Prostaglandinas, Prostaciclina e Tromboxano- A_2 . In: GOODMAN, L. S. et alii. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 6. ed. Rio de Janeiro, Ganabara Koogan, 1983. v. 1. p. 584-96.
- 119 - MUJAHED, Zuheir & EVANS, John A. The Relationship of Cholelithiasis to Vagotomy. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 155:656-8, Oct. 1971.
- 120 - NYHUS, Lloyd M. et alii. Complete Vagotomy. The Evolution of an Effective Technique. *Archives Surgery*, 115:264-8, Mar. 1980.
- 121 - O'LEARY, J. Patrick. et alii. Vagotomy and Drainage Procedure for Duodenal Ulcer: the Results of Seventeen Years Experience. *Annals of Surgery*, 183(6):613-8, June, 1976.
- 122 - ONDETTI, Miguel A. et alii. Cholecystokinin-pancreozynin: Recent Developments. *American Journal Digestive Diseases*, 15(2):149-56, Feb. 1970.
- 123 - QNO, Keiich et alii. Bile Flow Mechanism in Man. *Archives of Surgery*, 96:869-74, June, 1968.
- 124 - PARSONS, M. E. Histamine Receptors in Alimentary and Genito-urinary Smooth Muscle. In: GANELLIN, C. R. & PARSONS, M. E. *Pharmacology of Histamine Receptors*. London, Wright-PSG, 1982. cap. 4. p. 323-50.
- 125 - PATEL, Shashank et alii. Regulation of Catecholamine Release by Presynaptic Receptor System. *General Phamacology*, 12:405-22, May, 1981.

- 126 - PERSSON, Carl G. A. Adrenoceptors in the Gall Bladder. *Acta of Pharmacology and Toxicology*, 31:177-85, 1972.
- 127 - PERSSON, Carl G. A. Adrenergic, Cholecystokinetic and Morphine-induced Effects on Extra-hepatic Biliary Motility. *Acta Physiologica Scandinavica*, 383:5-32, 1972.
- 128 - PERSSON, Carl G. A. Dual Effects on the Sphincter of Oddi and Gallbladder Induced by Stimulation of the Right Great Splanchnic Nerve. *Acta Physiology Scandinavica*, 87:334-43, June, 1973.
- 129 - PITT, Henry A. et alii. Altered Sphincter of Oddi Phasic Activity Following Truncal Vagotomy. *The Journal of Surgery Research*, 32:598-607, 1982.
- 130 - POLAK, J. & BLOOM, S. R. The Hormones of the Gastrointestinal Tract. In: DUTHIE, H. L. et alii. *Scientific Basis of Gastroenterology*. London, Churchill Livingstone, 1979. cap. 4. p. 71-113.
- 131 - ROSENTHALL, L. Hepatobiliary Imaging. In: —. *Multiple Imaging Procedures*. New York, Grune & Stratton, 1980. v. 3, cap. 2. p. 49-72.
- 132 - RUCKLEY, C. V. A Study of the Variations of the Abdominal Vagi. *The British Journal of Surgery*, 51(8):569-73, Aug. 1964.
- 133 - RUDICK, J. & HUTCHISON, J. S. F. Effects of Vagal-nerve Section on the Biliary System. *The Lancet*, 579-81, Mar. 14, 1964.
- 134 - RYAN, J. & COHEN, S. Interaction of Gastrin I, Secretin, and Cholecystokinon Gallbladder Smooth Muscle. *The American Journal of Physiology*, 230(3):553-6, Mar. 1976.
- 135 - RYAN, J. & COHEN, S. Effect of Vasoactive Intestinal

- Polypeptide on Basal and Cholecystokinin - Induced Gallbladder Pressure. *Gastroenterology*, 73(4):870-2, 1977.
- 136 - RYAN, James P. Motility of the Gallbladder and Biliary Tree. In: —. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. New York, Leonard R. Johnson, Raven Press, 1981. cap. 15. p. 474-94.
- 137 - SAKAI, K. et alii. The Actions of 5-hydroxytryptamine and Histamine on the Isolated Ileum of the Tree Shrew; *upaia Glis*. *The British Journal of Pharmacology*, 66: 405-8, 1979.
- 138 - SAPALA, M. Andrew et alii. Cholelithiasis Following Subtotal Gastric Resection with Truncal Vagotomy. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 148:36-38, Jan. 1979.
- 139 - SARLES, J. C. et alii. Action of Cholecystokinin and Caerulein on the Rabbit Sphincter of Oddi. *Digestion*, 14:415-23, 1976.
- 140 - SCHAFFALITZKY DE MUCKADELL, O. B. et alii. Release of Vasoactive Intestinal Polypeptide (VIP) by Electric Stimulation of the Vagal Nerves. *Gastroenterology*, 72(2):373-5, 1977.
- 141 - SCHEIN, Clarence J. et alii. Common Duct Dynamics in Man. The Influence of Sympathetic Block. *The American Journal of Surgery*, 119:261-3, Mar. 1970.
- 142 - SCHEIN, Clarence J. & GLIEDMAN, Marvin L. Vagotogenic Cholecystitis. *The American Journal of Gastroenterology*, 69(6):708-10, June, 1978.
- 143 - SCHOETZ, D. J. et alii. Histamine Receptors in Primate Gallbladder. *Digestive Diseases Sciences*, 28(4):353-8,

Apr. 1983.

- 144 - SCOTT, G. W. et alii. Flow Through the Bile Duct After Cholecystectomy. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 140:912-8, June, 1975.
- 145 - SHAFFER, Eldon A. et alii. Quantitative Cholescintigraphy; Assessment of Gallbladder Filling and Emptying and Duodenogastric Reflux. *Gastroenterology*, 79(5):899-906. Nov. 1980.
- 146 - SHAFFER, Eldon A. The Effect of Vagotomy on Gallbladder Function and Bile Composition in Man. *Annals of Surgery*, 195(4):413-8, Apr. 1982.
- 147 - SMALL, R. C. & WESTON, A. H. Theophylline Antagonizes Some Effects of Purines in the Intestine But Not Those of Intramural Inhibitory Nerve Stimulation. *The British Journal of Pharmacology*, 67:301-8, 1979.
- 148 - SMITH, R. B. et alii. Pharmacokinetics of Hepatobiliary Imaging Agents in Rats; Concise Communication. *The Journal of Nuclear Medicine*, 20:45-49, 1979.
- 149 - SNAPPER, J. R. et alii. Vagal Effects on Histamine, Carbachol, and Prostaglandin F(2 α) Responsiveness in The Dog. *Journal of Applied Physiology:Respiratory, Environmental and Exercise Physiology*, 47(1):13-6, 1979.
- 150 - SNYDER, W. S. et alii. Absorbed Dose Per Unit Cumulated Activity for Selected Radionuclides and Organs. *Mind Pamphlet*, 11, 1975.
- 151 - STEMPEL, Jerrold M. & DUANE, William C. Biliary Lipids and Bile Acid Pool Size After Vagotomy in Man. Evidence Against a Predisposition to Gallstones. *Gastroenterology*, 75(4):608-11, 1978.
- 152 - STEINBERG, Willian. Antacids Inhibit Absorption of

- Cimetidine. *The New England Journal of Medicine*, 307(7):400-4, Aug. 1982.
- 153 - STORER, E. H. Post-vagotomy Diarrhea. *Surgical Clinics of North America*, 56(6):1461-8, 1976.
- 154 - STRÖM, Magnus. Antacid Side-Effects on Bowel Habits. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 74(Suppl): 54-5, 1982.
- 155 - SUNDLER, F. et alii. VIP Innervation of The Gallbladder. *Gastroenterology*, 72(6):1375-7, 1977.
- 156 - SUTHERLAND, Sheilah D. The Neuron of The Gall Bladder and Gut. *The Journal of Anatomy*, 101(4):701-9, 1967.
- 157 - TANNER, Norman C. Personal Observations and Experiences in The Diagnosis and Management of Ulcer Disease and Disabilities That Follow Peptic Ulcer Operations. *Surgical Clinics of North America*, 56(6):1349-63, 1976.
- 158 - TAYLOR, I. L. et alii. Time-dependent Effects of Vagotomy on Pancreatic Polypeptide Releases. *Digestive Diseases Sciences*, 27(6):491-4, June, 1982.
- 159 - TAYLOR, P. Agonistas Colinérgicos. In: GOOLDMAN, L. S. et alii. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 6. ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 1983. cap. 5. p. 81-8.
- 160 - TAYLOR, T. V. et alii. Should Cholecystectomy Be Combined With Vagotomy and Pyloroplasty. *The Lancet*, 295-8, Feb. 11, 1978.
- 161 - TEMPLE, J. G. Cimetidine and Metoclopramide in Desophageal Reflux Disease. *The British Medical Journal*, 286: 1863-4, June 11, 1983.
- 162 - THOMPSON, D. G. et alii. Patterns of Small Intestinal

- Motility in Duodenal Ulcer Patients Before and After Vagotomy. *Gut: The Journal of the British Society of Gastroenterology*, 23:517-23, 1982.
- 163 - TINKER, J. & COX, A. G. Gall-bladder Function After Vagotomy. *The British Journal of Surgery*, 56(10):779-82, Oct. 1969.
- 164 - TOMPKINS, Ronald K. et alii. Clinical and Biochemical Evidence of Increased Gallstone Formation After Complete Vagotomy. *Surgery*, 71(2):196-200, Feb. 1972.
- 165 - TOOULI, J. et alii. Action of Cholecystokinin Octapeptide on Sphincter of Oddi Pressure and Phasic Wave Activity in Man. *Gastroenterology*, 78:1278, 1980. [Abstract].
- 166 - TOOULI, J. et alii. Sphincter of Oddi Motor Activity: Differences between Patients with Common Bile Duct Stones and Controls. *Gastroenterology*, 80:1304, 1981. [Abstract].
- 167 - VAGNE, Monique & GROSSMAN, Morton. Cholecystokinetic Potency of Gastrointestinal Hormones and Related Peptides. *The American Journal of Physiology*, 215 (4): 881-2, Oct. 1968.
- 168 - VAGNE, Monique & TROITSKAJA, V. Effect of Secretin, Glucagon and VIP on Gallbladder Contraction. *Digestion*, 14:62-7, 1976.
- 169 - WAHLIN, T. et alii. Effects of Vagus Nerve Stimulation on The Secretory-granule Volume of The Principal Cells of The Mouse Gallbladder Epithelium. *Acta Physiologica Scandinavica*, 106:359-63, 1979.
- 170 - WALAN, Anders. Metabolic Side-effects and Interactions. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 79(Suppl):63-71, 1982.
- 171 - WALSH, J. H. Gastrointestinal Peptide Hormones and

- Other Biologically Active Peptides. In: SLEISENGER, M. H. et alii. *Gastrointestinal Disease*. 2. ed. Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1978. p. 107-55.
- 172 - WHITE, Thomas T. et alii. The Effect of Vagotomy on Biliary Secretions and Bile Salt Pools in Dogs. *Annals of Surgery*, 179(4):406-11, Apr. 1974.
- 173 - WILLIAMS, R. D. & HUANG, T. T. The Effect of Vagotomy on Biliary Pressure. *Surgery*, 66(2):353-6, Aug. 1969.
- 174 - WILLIAMS, W. T. Scintigraphic Variations of Normal Biliary Physiology. *The Journal of Nuclear Medicine*, 25(2):160-5, Feb. 1984.
- 175 - WISTOW, Brian W. et alii. An Evaluation of ^{99m}Tc -Labeled Hepatobiliary Agents. *The Journal of Nuclear Medicine*, 18(5):455-61, 1977.
- 176 - WOOD, J. D. Physiology of the Enteric Nervous System. In: ——. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. New York, Leonard R. Johnson, Raven Press, 1981. p. 1-37.
- 177 - WYATT, A. P. The Relationship of the Sphincter of Oddi to the Stomach, Duodenum and Gallbladder. *The Journal of Physiology*, 193:225-43. 1967.
- 178 - YAU, W. M. et alii. Mode of Action of Cholecystokinin and Related Peptides on Gallbladder Muscle. *Gastroenterology*, 65(3):451-6, Set. 1973.