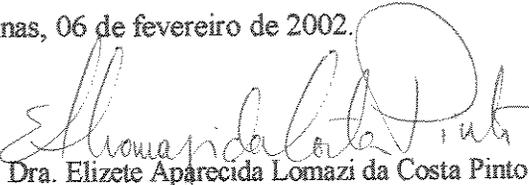


MARIA ANGELA BELLOMO BRANDÃO

***EFEITO DA ERITROMICINA, ADMINISTRADA POR VIA
ORAL, NO TRATAMENTO DE CRIANÇAS COM
CONSTIPAÇÃO INTESTINAL CRÔNICA FUNCIONAL***

Este exemplar corresponde a versão final do exemplar da Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração Pediatria.

Campinas, 06 de fevereiro de 2002.


Prof. Dra. Elizete Aparecida Lomazi da Costa Pinto
Orientadora

CAMPINAS

2002

**UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE**

UNICAMP

BIBLIOTECA CENTRAL

MARIA ANGELA BELLOMO BRANDÃO

***EFEITO DA ERITROMICINA, ADMINISTRADA POR VIA
ORAL, NO TRATAMENTO DE CRIANÇAS COM
CONSTIPAÇÃO INTESTINAL CRÔNICA FUNCIONAL***

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-
graduação da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas para obtenção
do título de Mestre em Saúde da Criança e do
Adolescente, área de concentração Pediatria.*

ORIENTADORA: PROFA. DRA. ELIZETE APARECIDA LOMAZI DA COSTA PINTO

CAMPINAS

2002

CHAMADA TI/UNICAMP
B 733 e
EX
COMBO BC/ 49642
PROC 16-83710 2
C DX
PREÇO R\$ 11,00
DATA 14/06/02
Nº CPD

CM00169122-6

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

B ID 244910

B733e

Brandão, Maria Ângela Bellomo

Efeito eritromicina, administrada por via oral, no tratamento de crianças com constipação intestinal crônica funcional / Maria Ângela Bellomo Brandão. Campinas, SP : [s.n.], 2002.

Orientador : Elizete Aparecida Lomazi da Costa Pinto
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Motilidade. I. Elizete Aparecida Lomazi da Costa Pinto . II.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.
III. Título.

Banca Examinadora da Tese de MESTRADO

Orientadora:

Profa. Dra. Elizete Aparecida Lomazi da Costa Pinto

Membros:

1. Profa. Dra. Elizete Aparecida Lomazi da Costa Pinto

2. Prof. Dr. Edgard Ferro Collares

3. Profa. Dra. Maria Inêz Machado Fernandes

Curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 2002

89392002

DEDICATÓRIA

À minha família, com amor.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

*À Profa. Dra. Elizete Aparecida Lomazi da Costa Pinto,
pelo apoio, confiança e carinho demonstrados ao longo
desta jornada.*

AGRADECIMENTOS

Às crianças participantes, cujo entusiasmo e confiança possibilitaram a realização desse estudo.

Aos colegas de trabalho, pelo companheirismo e apoio.

Aos docentes da Gastroenterologia Pediátrica, pela minha formação como gastropediatra.

Aos estatísticos Cleide e Helymar, pela importante ajuda.

Ao meu marido Marcelo, pela paciência e colaboração.

“O caminho só existe quando você passa”.

S. Rosa

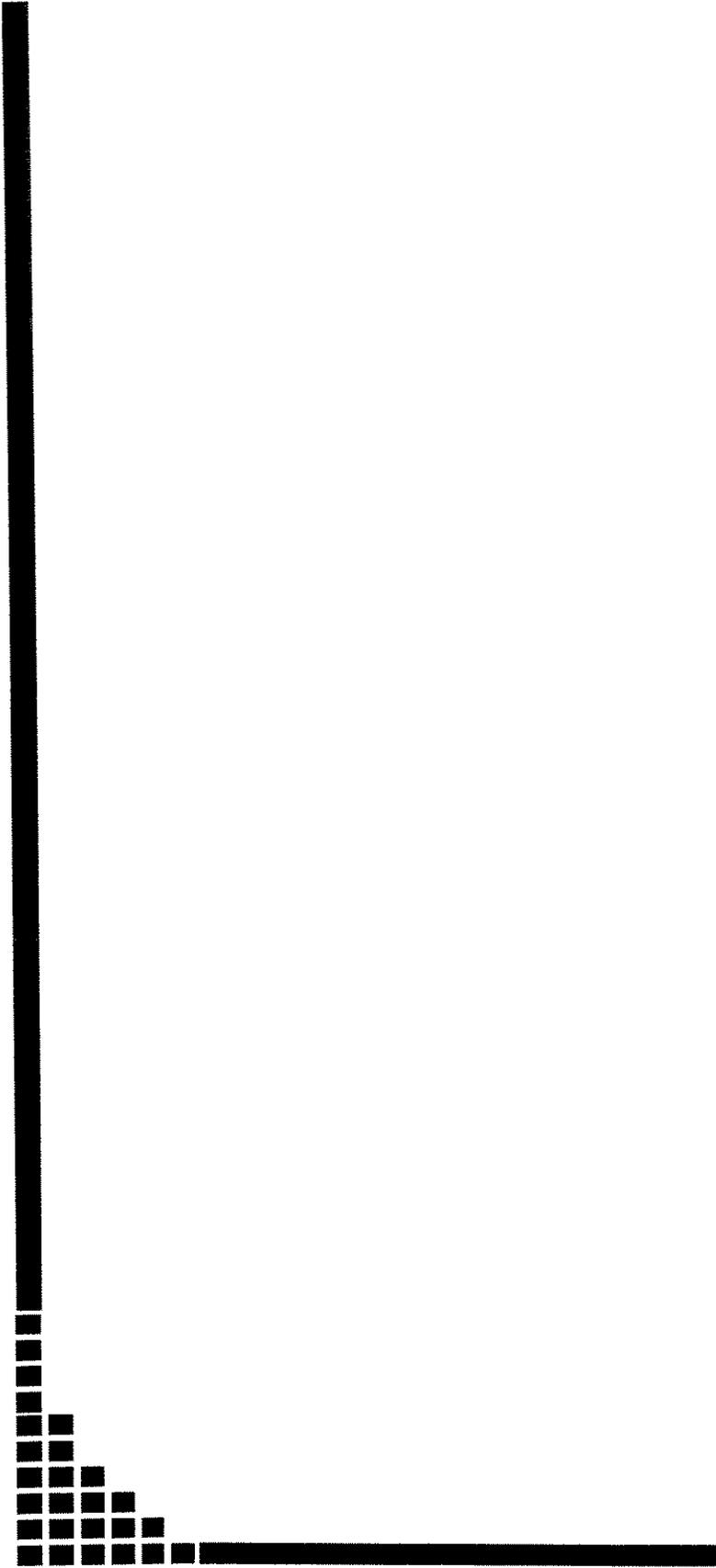
	<i>PÁG</i>
RESUMO.....	<i>xii</i>
1. INTRODUÇÃO.....	14
2. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	30
3. RESULTADOS.....	39
4. DISCUSSÃO.....	51
5. CONCLUSÃO.....	65
6. SUMMARY.....	67
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	69
8. ANEXOS.....	85
9. APÊNDICE.....	89

LISTA DE ABREVIATURAS

- **CIF:** constipação intestinal funcional
- **CMM:** complexo motor migratório
- **SNC:** sistema nervoso central
- **SNE:** sistema nervoso entérico
- **TGI:** trato gastrointestinal

	<i>PÁG</i>
Tabela I: Condições associadas à constipação intestinal.....	18
Tabela II: Características clínicas dos pacientes.....	40
Tabela III: Distribuição por sexo entre os grupos.....	41
Tabela IV: Valores descritivos das variáveis e respectivos níveis de significância dos testes de Mann-Whitney.....	44
Tabela V: Resultados dos exames de enema opaco.....	45
Tabela VI: Valores das pontuações, obtidos no início e a cada avaliação quinzenal nos grupos 1 e 2.....	47
Tabela VII: Hipóteses testadas e respectivos valores de p.....	48

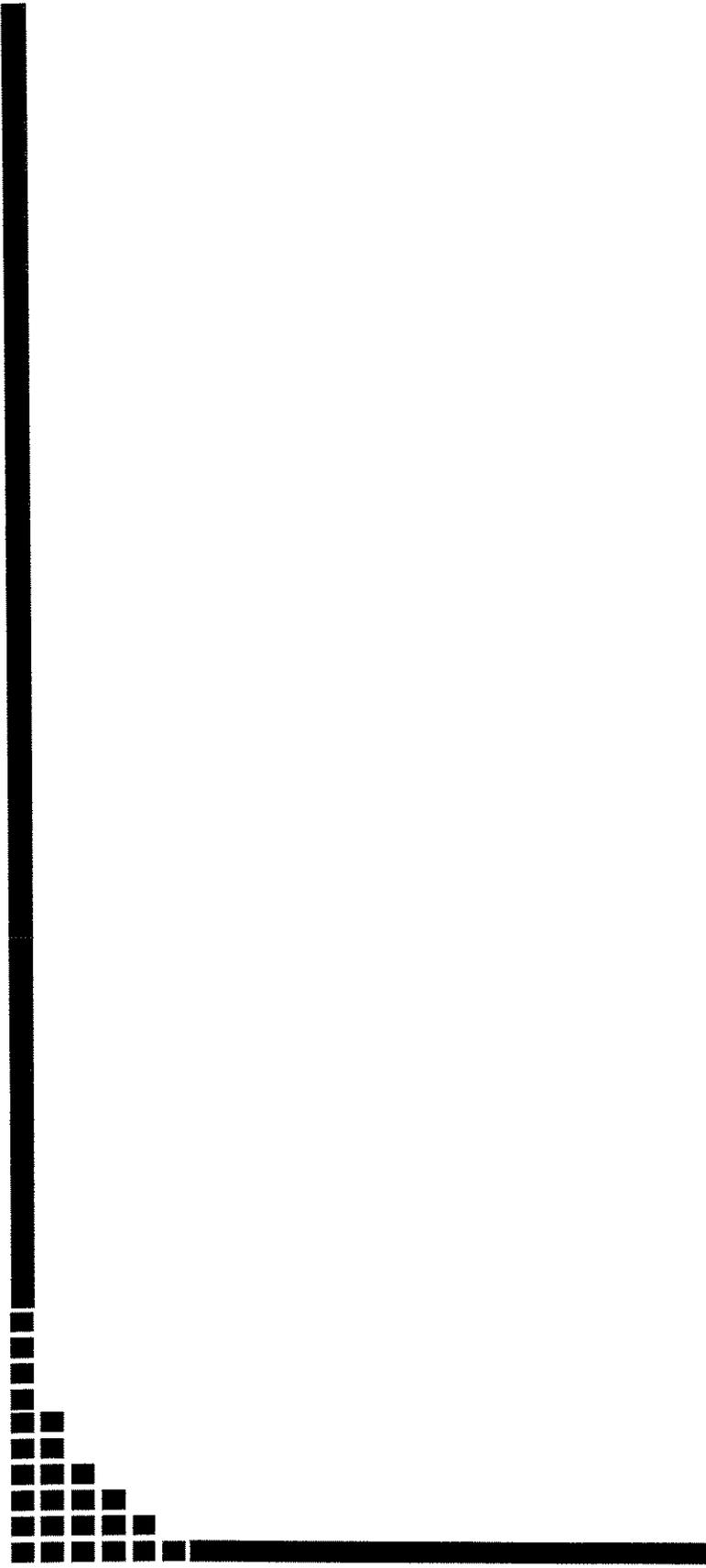
	<i>PÁG</i>
Figura 1: Representação esquemática do estudo, com consultas quinzenais.....	36
Figura 2: Representação gráfica do tipo “scatter-plot” da distribuição da idade dos pacientes nos grupos 1 e 2.....	42
Figura 3: Representação gráfica do tipo “scatter-plot” da distribuição da duração dos sintomas nos grupos 1 e 2.....	43
Figura 4: Representação gráfica do tipo “box-plot” da distribuição dos escores Z de peso-para-idade nos grupos 1 e 2.....	46
Figura 5: Representação gráfica do tipo “box-plot” da distribuição dos escores Z de altura-para-idade nos grupos 1 e 2.....	46
Figura 6: Gráfico da distribuição dos escores de gravidade nos grupo 1 e 2.....	50



RESUMO

A constipação intestinal funcional (CIF) é um sintoma freqüente na infância e os escapes fecais caracterizam quadros graves, que podem estar associados a um distúrbio de motilidade gastrointestinal. Nesses casos, a utilização de um agente pró-cinético poderia ser benéfica. O presente estudo teve por objetivo avaliar a resposta terapêutica ao uso da eritromicina, como coadjuvante no tratamento de 14 crianças com CIF grave. O estudo foi do tipo duplo-cego, placebo controlado, “crossover”. A dose de 20mg/kg/dia, dividida em 4 tomadas, foi administrada por 1 mês a um grupo de 6 crianças (GRUPO 1) que, no mês seguinte, receberam o placebo no mesmo esquema de administração. Um outro grupo (GRUPO 2), composto por 8 crianças, recebeu o princípio ativo após 1 mês de uso do placebo. O controle clínico do efeito terapêutico da droga foi feito utilizando-se um sistema de pontuação onde a maior gravidade correspondia ao maior valor e os parâmetros utilizados na análise foram: freqüência das evacuações, presença de dor ou dificuldade às evacuações, presença de impactação fecal, presença de escapes fecais, consistência das fezes e necessidade de laxativos. A pontuação foi controlada quinzenalmente a partir da introdução do paciente no estudo. A análise do efeito da droga demonstrou que, independente do esquema utilizado, os valores da pontuação nos grupos foram sempre significativamente inferiores, nos períodos de ingestão de eritromicina. Concluiu-se que a adição da eritromicina ao esquema terapêutico de pacientes com CIF grave colaborou na melhora clínica.

Palavras-chave: constipação, criança, eritromicina.



1. INTRODUÇÃO

A constipação intestinal é um sintoma definido pela ocorrência de qualquer uma das seguintes manifestações: eliminação de fezes muito endurecidas, em cíbalos, na forma de seixos ou cilíndrica com rachaduras; dificuldade ou dor para evacuar; eliminação esporádica de fezes muito volumosas que entopem o vaso sanitário ou frequência de evacuações inferior a 3 vezes por semana, exceto em crianças em aleitamento materno exclusivo (HYAMS et al, 2000). Em crianças maiores e adolescentes, o relato de esvaziamento retal incompleto após as evacuações também é considerado critério de definição (MORAIS & MAFFEI, 2000).

A variabilidade de critérios para definir a constipação tem gerado implicações na comparação de estudos referentes à prevalência do sintoma. Provavelmente, em decorrência da subjetividade na avaliação da consistência fecal e dos sintomas associados ao movimento evacuatório, o intervalo entre as evacuações ou sua frequência são dados objetivos utilizados na definição de constipação (SANDLER et al, 1987; EVERHART et al, 1989; SONNENBERG & KOCH, 1989a, 1989b). A utilização deste critério deve considerar, contudo, a variação fisiológica aceitável na frequência das evacuações.

A frequência de evacuações esperada para a primeira semana de vida é de quatro vezes ao dia. Ocorre então um declínio com a idade, em razão do aumento do tempo de trânsito intestinal. Até os quatro anos de idade, são esperadas 1 a 2 evacuações por dia, sendo esta redução acompanhada pelo aumento de volume das fezes (WEAVER & STEINER, 1984; LOENING-BAUCKE, 1993b). Nos primeiros três anos de vida, 97% das crianças saudáveis têm pelo menos um movimento evacuatório ao dia e, após o terceiro ano, esse padrão se mantém em 95% dos casos (WEAVER et al, 1988).

De acordo com a literatura americana, 10 a 25% das crianças encaminhadas aos serviços de Gastroenterologia Pediátrica referem queixa de constipação (RAJIEV & HEYMAN, 1994). Estudos brasileiros mostram aumento do número de casos de constipação desde a década de 80. MORAIS & MAFFEI (2000) compilaram dados referentes a casuísticas na última década, de 1988 a 1999, sendo relacionados valores de prevalência entre 14,7 a 36,6%.

A maior frequência da constipação deve-se ao efeito dos esforços das Sociedades de Gastroenterologia Pediátrica para que se utilize um critério diagnóstico único, baseado na presença de dificuldade e dor para evacuar e também a um aumento real no número de casos associado ao processo de urbanização, ao desenvolvimento tecnológico e a mudanças no estilo de vida e hábitos alimentares (WILLS, 2000).

De acordo com o tempo de evolução, a presença de dificuldade nas defecações por mais de duas semanas caracteriza a constipação crônica. A cronicidade pode ser reconhecida ainda pela presença de complicações como escapes fecais, dor abdominal recorrente e desistências frequentes em completar o ato de defecação (BAKER et al, 1999).

Diversas entidades nosológicas podem cursar com constipação intestinal. Quando existe uma associação de causa e efeito entre o sintoma e uma doença estrutural, metabólica ou neuro-muscular, classifica-se a constipação como orgânica.

Quando há insucesso terapêutico ou suspeita de causa orgânica, podem ser realizados exames como o enema opaco (VERDURON et al, 1988) e a biópsia retal, que auxiliam no diagnóstico de doença de Hirschsprung, a causa orgânica mais frequentemente associada à constipação em crianças (GUGELMIN et al, 1990). A manometria anorretal é indicada na avaliação das crianças que apresentam megarreto ao enema opaco, sendo um método bastante adequado na triagem de pacientes com doença de Hirschsprung com segmento ultracurto. A presença de reflexo retoesfincteriano inibitório indica a integridade da inervação intrínseca do esfíncter interno e afasta a possibilidade de aganglionose (DA-COSTA-PINTO, 2000).

Embora o número de entidades orgânicas associadas à constipação seja elevado (Tabela I), em 95% dos casos pediátricos o sintoma está associado a uma causa funcional (LOENING-BAUCKE, 1993b). As desordens funcionais do TGI são definidas pela presença de sintomas crônicos e persistentes, na ausência de anormalidades estruturais, lesão tecidual ou inflamação (HYMAN & FLEISHER, 1997).

As manifestações clínicas associadas à constipação intestinal funcional são variadas e incluem a distensão abdominal, escape fecal, dor abdominal, inapetência, referêcia de sangue nas fezes, vômitos, anorexia, problemas psicológicos associados à constipação e ainda sintomas urinários como enurese, incontinência urinária e infecções urinárias de repetição (LOENING-BAUCKE, 1989; MOTTA & SILVA, 1998). Hemorróidas, fistulas e abscessos raramente ocorrem em crianças (LOENING-BAUCKE, 1993a). Muitas vezes, o diagnóstico de constipação é feito pela presença de complicações, como o escape fecal, conseqüente a impactação fecal no reto, que ocorre em cerca de 2,8% das crianças (LOENING-BAUCKE, 1993a, b).

A constipação intestinal funcional é diagnosticada, na maioria dos casos, com base numa anamnese detalhada e no exame físico cuidadoso. Os pacientes podem apresentar ao exame físico peso abaixo do percentil 5, distensão abdominal e massa fecal palpável (HATCH, 1988). O exame anorretal pode identificar presença de fezes no reto, ocorrência de dilatação retal, irritação anal ou fissuras anais causadas pela passagem de fezes endurecidas.

Tabela I: Condições associadas à constipação intestinal.

CONSTIPAÇÃO SECUNDÁRIA A ALTERAÇÕES ANAIS

- FISSURA ANAL
- ANTERIORIZAÇÃO DO ÂNUS
- ESTENOSE OU ATRESIA DO CANAL ANAL

CONSTIPAÇÃO DE ORIGEM NEUROMUSCULAR

- PATOLOGIAS DA MEDULA ESPINHAL
- PARALISIA CEREBRAL
- DOENÇA DE HIRSCHSPRUNG
- PSEUDO-OBSTRUÇÃO INTESTINAL CRÔNICA
- SÍNDROME DE DOWN
- DOENÇAS DO COLÁGENO

CONSTIPAÇÃO SECUNDÁRIA A DOENÇAS ENDÓCRINAS E METABÓLICAS

- PAN-HIPOPITUITARISMO
- UREMIA
- FEOCROMOCITOMA
- HIPERPARATIREOIDISMO
- HIPOTIREOIDISMO
- ACIDOSE RENAL
- DIABETES INSÍPIDO
- DIABETES MELITO
- HIPERCALEMIA
- HIPOCALCEMIA
- HIPOCALEMIA
- PORFIRIA
- ENVENENAMENTO POR CHUMBO

CONSTIPAÇÃO INDUZIDA POR DROGAS

- METILFENIDRATO
- HEMATÍNICOS
- USO CRÔNICO DE LAXATIVOS
- IMIPRAMINA
- FENOTIAZIDA
- ANTIÁCIDOS
- CODEÍNA

CONSTIPAÇÃO SECUNDÁRIA A ALTERAÇÕES NUTRICIONAIS

- RAQUITISMO
- ANEMIA
- DESNUTRIÇÃO

DOENÇA DE CHAGAS (SANTOS, 1999).

ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA (IACONO et al, 1999).

Adaptado de Loening-Baucke (1993) e Koda (1996)

A abordagem da criança com constipação funcional inclui as seguintes etapas (BAKER et al, 1999):

1. Esclarecer os pais e a criança quanto às possíveis causas e quanto ao planejamento terapêutico;
2. Determinar se há impactação fecal;
3. Tratar a impactação quando presente;
4. Iniciar tratamento com laxativos por via oral;
5. Reavaliações freqüentes para ajuste das doses dos laxativos quando necessário e orientação para incremento das fibras na dieta.

A impactação fecal é definida como a presença de massa fecal palpável no abdômen inferior ou pela presença de reto dilatado e preenchido por fezes no toque retal, ou ainda, pela presença de grande quantidade de fezes em cólon na radiografia simples de abdômen (BARR et al, 1979).

A remoção da impactação deve preceder as demais etapas de tratamento e poderá ser feita por meio de medicações administradas por via oral ou retal, ou por uma combinação de ambas. Por via oral têm sido utilizadas altas doses de hidróxido de magnésio, citrato de magnésio, lactulose, senna, bisacodil e polietilenoglicol (LOENING-BAUCKE, 1990; SUTPHEN et al, 1995;; BOURAS et al, 2001). Por via retal, a remoção das fezes pode ser realizada através de enemas de fosfato (BAKER et al, 1999). Em nosso serviço, temos utilizado uma combinação de enemas evacuatórios de solução glicerinada a 12% e medicação por via oral, polietilenoglicol ou lactulose.

Uma vez removida a impactação, utilizam-se laxativos orais objetivando a regularização do hábito intestinal e ajustando-se as doses quando necessário. A duração desta fase de tratamento varia de 9 a 12 meses e há grande experiência com o uso em longo

prazo do óleo mineral, hidróxido de magnésio, lactulose ou sorbitol (MISHALANY, 1989; LOENING-BAUCKE, 1995; MOLLEN et al, 1997).

Os mecanismos de ação dos laxativos orais podem ser: por suas propriedades hidrofílica ou osmótica causam retenção de líquidos no bolo fecal, aumentando o volume, diminuindo a consistência e facilitando o trânsito colônico; atuam direta ou indiretamente na mucosa colônica, diminuindo a absorção de água e de cloreto de sódio e atuam, ainda, por meio de estímulos pró-cinéticos no peristaltismo intestinal. Em virtude de sua baixa absorção, os laxativos osmóticos e salinos são os mais comumente indicados no tratamento da constipação em crianças. Entre eles identificam-se os sais de magnésio, o sulfato e o tartarato de sódio ou potássio, o dissacarídeo lactulose, a glicerina e o sorbitol. Todos esses compostos são pouco absorvidos e atuam em razão de suas propriedades osmóticas exercidas no lúmen intestinal. Os sais de magnésio são amplamente utilizados por serem seguros e de baixo custo (BRUTTON, 1985).

A utilização de fibras alimentares é uma manobra terapêutica bastante eficaz na abordagem da constipação, exercendo uma variedade de efeitos sobre o trânsito intestinal (HILLEMEIER, 1995). A presença de fibras no conteúdo colônico confere maciez e volume às fezes e acelera o tempo de trânsito intestinal nesse segmento. O efeito final da fibra é, usualmente, o aumento da frequência das evacuações e do volume fecal. Esses fenômenos são decorrentes da capacidade de adsorção da água à matriz da fibra insolúvel e da utilização das fibras solúveis como substrato para proliferação bacteriana (EASTWOOD & KAY, 1979).

Em adultos com constipação funcional, o uso de fibras alimentares resultou em melhora significativa em 85% dos pacientes. Na ocorrência de tempo de trânsito colônico lento (disfunção peristáltica do cólon) ou na presença de obstruções funcionais de via de saída (reto-sigmóide), os percentuais de melhora foram inferiores, 15% e 36% respectivamente (VODERHOLZER et al, 1997). Distúrbios da defecação e trânsito colônico lento são, entretanto, condições pouco frequentes em crianças, sendo diagnosticados nos casos graves e de longa duração.

Em crianças, foi verificado que cerca de 85% dos pacientes com CIF ingerem dieta com baixa proporção de fibras alimentares (MAFFEI et al, 1994) e encontrado maior incidência de constipação entre crianças cujo consumo desses nutrientes esteve abaixo dos valores mínimos recomendados (MORAIS et al, 1996, 1999). Esses dados suportam a inferência de que a ingestão regular de fibras alimentares deve ser recomendada na terapêutica de crianças constipadas.

A recuperação clínica da CIF pode ser determinada pela frequência maior ou igual a 3 evacuações por semana, sem desconforto e na ausência de escapes fecais, em crianças sem qualquer tratamento por pelo menos 1 mês. A taxa de recuperação é de cerca de 50% dos casos (LOENING-BAUCKE, 1984 e NOLAN et al, 1991). Também foi observado que crianças com menos de 2 anos de idade têm melhores resultado terapêutico do que aquelas em que o início do tratamento é mais tardio (CLAYDEN, 1989; LOENING-BAUCKE, 1993b).

Mesmo quando a adesão é adequada, observa-se que uma fração das crianças constipadas não apresenta resposta satisfatória a essas manobras terapêuticas usuais, indicando a presença de mecanismos patogênicos que não puderam ser contornados.

Entre os casos encaminhados aos hospitais universitários, mesmo quando tratados adequadamente, grande parte dos pacientes é resistente à terapêutica habitual. A dificuldade de manejo desses pacientes aponta para a possibilidade da ocorrência de fatores etiológicos que não sejam adequadamente abordados pela terapia usual. O avanço no conhecimento da fisiopatologia da constipação deverá beneficiar esses pacientes.

A fisiopatologia da constipação intestinal funcional (CIF) não está definida e vários fatores parecem estar envolvidos, de maneira isolada ou simultaneamente.

Entre os fatores exógenos, eventos como doenças intercorrentes, não-disponibilidade de toalete ou postergação voluntária da defecação (comportamento retentivo) podem ser considerados como fatores precipitantes ou agravantes. Fatores dietéticos e biopsicossociais parecem estar envolvidos como perpetuadores da constipação.

Em alguns casos, no entanto, a constipação tem início em idades muito precoces ou mesmo na vigência de aleitamento materno exclusivo, sugerindo uma predisposição individual inata. A presença de antecedentes familiares e a significativa ocorrência entre gêmeos homozigóticos sugerem causas endógenas (KODA, 1996).

Em adultos, alguns mecanismos fisiopatológicos foram identificados e apontados como responsáveis pela constipação. A ausência de contrações gigantes associadas à propulsão defecatória, a obstrução da via de saída reto-anal em razão da inabilidade de relaxamento transitório dos mecanismos de continência e o tempo de trânsito lento são mecanismos reconhecidamente associados à etiologia da constipação (MENEGHELLI, 1993; KEDAK, 1996; GLIA et al, 1998).

O tempo de trânsito colônico lento identificado por marcadores radiopacos em radiografia de abdômen está associado a quadros graves de constipação (ALTOMARE et al, 1999). Vários padrões de prolongamento têm sido identificados:

1. A inércia colônica - em que há diminuição do tempo de trânsito em todos os segmentos;
2. A síndrome do cólon esquerdo - quando os marcadores radiopacos estacionam no cólon esquerdo;
3. O distúrbio funcional da defecação - quando os marcadores acumulam-se no reto-sigmóide (ARHAN et al, 1983, BENNINGA et al, 1996).

Além dessas alterações fisiopatológicas específicas do intestino grosso e assoalho pélvico, alguns autores identificaram alterações da motilidade digestiva alta em pacientes constipados. Retarde de esvaziamento esofágico e gástrico e tempo de trânsito lento em delgado proximal são algumas anormalidades identificadas (CAMILLERI & FEALEY, 1990; BASSOTTI et al, 1994, 1996). GLIA & LINDENBERG (1998) identificaram distúrbios na atividade motora antroduodenal em pacientes que persistiram com queixa de dor e distensão abdominal após tentativa de tratamento da constipação por meio de colectomia subtotal. ALTOMARE et al (1999) encontraram alterações na função motora esofágica, dismotilidade na vesícula biliar, retarde de esvaziamento gástrico e do

tempo de trânsito orocecal e, em 90% dos casos, identificou-se retarde no trânsito do intestino delgado em mulheres com constipação crônica e tempo de trânsito colônico lento. Os achados desses estudos apontam a possibilidade de distúrbios dos mecanismos de regulação da motilidade comprometendo o trato gastrointestinal de maneira sistêmica.

Em crianças portadoras de CIF, as alterações de motilidade foram estudadas comparando-se o tempo de trânsito colônico orocecal com crianças saudáveis, sendo observado diferença significativa, com aumento do tempo de trânsito orocecal nos pacientes constipados (VAJIO & SELANO, 1998). Estudos com marcadores radiopacos têm demonstrado que crianças e adolescentes com constipação intestinal funcional podem apresentar trânsito colônico lento quando comparados a controles saudáveis (BENNINGA et al, 1996; ZASLAVSKY et al, 1998). ARHAN et al (1983), através de estudo manométrico e com marcadores radiopacos, em 176 crianças com constipação funcional, demonstraram que a maioria dos pacientes tinha um aumento do tônus do cólon distal, além de lentificação da motilidade.

Esses trabalhos sugerem que quadros graves de constipação funcional possam estar relacionados a distúrbios da função motora intestinal, que resultariam em doença que acomete todo o trato digestivo e envolve o complexo mecanismo de controle da motilidade gastrointestinal.

A motilidade gastrointestinal é o resultado de fenômenos neuromusculares extremamente coordenados que transportam os nutrientes através do sistema digestivo. Nos diferentes segmentos do TGI, fisiologicamente o ser humano apresenta padrões diferenciados de atividade motora, sendo esta atividade o resultado da integração de um complexo sistema neuro-humoral com a função das fibras musculares lisas (IRVING & CATCHPOLI, 1992; MENEGHELLI & OLIVEIRA, 1994).

No intestino delgado, há dois padrões de motilidade que ocorrem respectivamente em jejum e no período pós-prandial. A atividade peristáltica característica do jejum é conhecida como complexo motor migratório (CMM). O CMM consiste em ondas de contrações fásicas que geralmente se iniciam no duodeno e migram caudalmente até a junção ileocecal. No período pós-prandial esse padrão é interrompido e substituído por um padrão irregular que ocorre de forma intermitente ou em grupos de contrações (SARNA, 1991a, b; MENEGHELLI, 1993).

A atividade contrátil colônica ocorre predominantemente em intervalos irregulares. Períodos de contratilidade são intercalados com fases de quiescência motora. A atividade motora é sensivelmente diminuída durante a noite e aumenta ao despertar, com a posição ortostática e após as refeições. As contrações colônicas são, em geral, de baixa amplitude, supostamente com o objetivo de misturar o conteúdo luminal e proporcionar uma propulsão aboral lenta. Ondas de contração gigante ocorrem poucas vezes ao dia e radiologicamente são vistas como movimentos de massa, promovendo propulsão aboral rápida de grande quantidade do conteúdo colônico. O aumento da atividade motora colônica após as refeições é denominado de reflexo gastro-cólico e é mais pronunciado no cólon descendente (KARAUS & MÜLLER-LISSNER, 1993).

As estruturas anatômicas básicas associadas a estes fenômenos neuromusculares são os neurônios inibitórios e excitatórios do sistema nervoso intrínseco intramural e a célula muscular lisa. Centros regulatórios no córtex, cérebro, sistema límbico, hipotálamo e formação reticular modulam a rede neuronal do sistema nervoso entérico (SNE), os reflexos víscero-viscerais periféricos e as sensações do TGI (MENEGHELLI & OLIVEIRA, 1994).

O SNE forma uma rede de neurônios com 3 tipos funcionais:

1. O neurônio sensitivo, que detecta estímulos químicos e mecânicos via receptores específicos;
2. O neurônio motor, que ativa a função secretora e motora excitatória ou inibitória;
3. O interneurônio que, por um lado, recebe e elabora a função dos neurônios sensitivos e, por outro lado, ativa os neurônios efetores em uma seqüência ordenada (MENEGHELLI & OLIVEIRA, 1994).

O controle neuronal entérico é feito por meio de substâncias presentes em neurônios do SNE, os neurotransmissores, ou por peptídeos intestinais (CORAZZIARI, 1997). Os peptídeos intestinais são substâncias produzidas e liberadas por células endócrinas localizadas no epitélio do TGI ou por neurônios encontrados no SNE.

Estas substâncias apresentam efeitos na função do TGI incluindo motilidade, secreção, absorção, imunidade e fluxo sangüíneo (FURNESS, 1992; JOHNSON, 1997). Apesar de serem conhecidos há quase um século, o estudo dessas substâncias é dificultado pela sua distribuição difusa e pela dificuldade em se identificar fenômenos de causa e efeito. Mais de 30 peptídeos gastrointestinais foram identificados, mas, a localização, liberação e ação de muitos deles permanece desconhecida. A maioria desses peptídeos é também encontrada no sistema nervoso central (SNC) onde funcionam como neurotransmissores. Este dado suporta a existência de uma interação entre o SNC e o SNE, chamada de eixo cérebro-intestinal (CARVAJAL & MULVIHILL, 1995). A atuação nas interações cérebro-intestinais pode se dar através da modulação da motilidade gastrointestinal, redução da sensibilidade visceral e alterações na percepção das sintomas (CLOUSE, 1997).

Entre as substâncias que atuam como neuromensageiros temos: acetilcolina, noradrenalina, óxido nítrico, peptídeo intestinal vasoativo (VIP), hidroxitriptamina (serotonina), ácido gamaminobutírico (GABA), angiotensina, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGR-P), colecistocinina (CCK), dinorfina, encefalina, galanina, neuropeptídeo Y, neurotensina, peptídeo HI, purina, somatostatina, ATP, motilina, VIP, encefalina, endorfina, substância P, neurotensina, somatostatina e a bombesina/GRP entre outros (MENEGHELLI & OLIVEIRA, 1994; MITOLO-CHIEPPA et al, 1998).

As recomendações atuais para orientação da pesquisa científica associada à constipação funcional apontam para a necessidade de investigar os mecanismos associados à sua etiologia, tendo como base a musculatura lisa, os peptídeos intestinais e as alterações da motilidade digestiva (HYAMS et al, 2000).

KOCH et al (1988) dosaram a concentração de peptídeos em 4 pacientes com constipação intestinal funcional e em 6 pacientes saudáveis por meio de estudo imunohistoquímico em fibras musculares lisas do cólon descendente e observaram a diminuição da concentração do VIP em 3 pacientes constipados, sugerindo que este fato possa estar associado com a diminuição da inervação inibitória do cólon. Amostras teciduais de intestino grosso de 18 pacientes com CIF foram investigadas (por meio de radioimunoensaio) com o objetivo de determinar a distribuição e densidade de neuropeptídeos e aminas no SNE. Foi encontrado significativo aumento de VIP,

substância P e galanina no cólon descendente, sendo que o VIP e a galanina também estavam aumentados no cólon transversal e a imunoreatividade da substância P e o neuropeptídeo Y estavam aumentados no cólon descendente, indicando que as alterações de neuropeptídeos acometiam todo o cólon dos pacientes com CIF (SJÖUND et al, 1997). A distribuição do ácido 5-hidroxi-indolacético (5HT) e serotonina foi avaliada em amostras do cólon sigmóide de mulheres constipadas e controles, identificando-se concentrações aumentadas dessas substâncias nas pacientes com CIF (LINCOLN et al, 1990). Também o óxido nítrico estaria aumentado em pacientes com CIF, sugerindo a que sua produção excessiva poderia estar envolvida no mecanismo etiológico da constipação (MITOLO-CHIEPPA et al, 1998).

A ação da motilina sobre a motilidade gastrointestinal tem sido bastante estudada. A concentração de motilina em resposta à ingestão de água foi investigada em pacientes grávidas com constipação funcional, sendo verificado uma acentuada redução da liberação da substância, sugerindo que suas baixas concentrações durante a gestação podem reduzir o tônus muscular intestinal, resultando em constipação (PRESTON et al, 1985). Em estudo realizado por SJÖLUND et al (1986) foi demonstrado que os níveis basais de motilina e sua liberação pós-prandial estão reduzidos nos pacientes constipados. As concentrações sanguíneas da motilina, do polipeptídeo pancreático e da gastrina foram dosadas em 40 pacientes com doenças intestinais funcionais. Os pacientes constipados apresentaram significativa redução da liberação da motilina em relação aos controles (PRESTON et al, 1985).

Apesar dos estudos relacionando a desordens funcionais do TGI com alterações de motilidade e dos neuropeptídeos, não há muitas opções terapêuticas em termos de modulação da motilidade para o tratamento de pacientes com constipação intestinal funcional. Agentes pró-cinéticos têm sido estudados, como a domperidona e o cisaprida, porém, estes agentes têm ação principal no trato digestivo alto. O cisaprida apresenta efeitos pró-cinéticos sobre o esôfago e o cólon, responsáveis pelo benefício da droga quando administrada a pacientes com refluxo gastro-esofágico ou constipação (CLOUSE, 1997). Alguns trabalhos mostram que o cisaprida age na motilidade colônica em crianças, enquanto outros apontam dúvidas sobre essa ação (CAMILLERI et al, 1989;

testado em humanos é o prucalopride, um agonista específico da 5HT com ação sobre o esvaziamento gástrico, intestino delgado, trânsito colônico e esvaziamento do cólon ascendente em adultos constipados (BOURAS et al, 1999, 2001).

Entre as substâncias que têm sido estudadas, há evidências bibliográficas que sustentam os efeitos da eritromicina e de alguns de seus derivados como agente pró-cinético (SARNA et al, 1991; CATNACH & FAIRCLOUGH, 1992).

A eritromicina, o estearato de eritromicina, o estolato de eritromicina e o etilsuccinato de eritromicina são compostos utilizados há longo tempo como antimicrobianos. A dose por via oral para esse fim é de 30 a 50 mg/kg/dia, fracionada em 4 vezes. A droga é adequadamente absorvida na parte superior do intestino delgado. Raramente causa efeitos colaterais graves. Reações alérgicas como erupções cutâneas, eosinofilia e febre podem ocorrer, desaparecendo pouco depois da suspensão do medicamento. A hepatite colestática é o efeito colateral mais notável, ocorrendo após 10 a 20 dias de tratamento e sendo particularmente associada ao estolato de eritromicina (SANDE & MANDELL, 1987).

Os efeitos colaterais da eritromicina como náuseas, vômitos e diarreia são identificados como um resultado dos efeitos pró-cinéticos da droga no trato gastrointestinal e têm indicado o potencial da droga no tratamento de transtornos da motilidade gastrointestinal (CATNACH & FAIRCLOUGH, 1992; CATNACH et al, 1992). O mecanismo dessa ação parece não estar relacionado com a atividade antimicrobiana, pois análogos não-antibióticos da eritromicina também apresentam ação pró-cinética (MINOCHA & GALLIGAN, 1991), e sim à sua interação com o receptor da motilina. FEIGHNER et al (1999) identificaram que a eritromicina age como agonista da motilina e que receptores da motilina são encontrados em neurônios do SNE do duodeno e do cólon em humanos.

A motilina é um peptídeo sintetizado em células endócrinas da mucosa intestinal e estimula a motilidade através da ação direta sobre células da musculatura lisa e também por meio da ativação das vias neurais colinérgicas ou não colinérgicas. Em concentrações fisiológicas, a motilina participa do controle da atividade contrátil que ocorre no jejum, que compreende o fenômeno peristáltico do complexo motor migratório (CMM) (ITOH et al, 1984; OTTERSON & SARNA, 1990).

O CMM ocorre de forma cíclica, com periodicidade de 2 horas e é composto por 3 fases:

1. Fase I: fase de quiescência motora e elétrica;
2. Fase II: fase de atividade irregular e
3. Fase III: fase que consiste em atividade elétrica e mecânica máximas, podendo iniciar no estômago ou intestino delgado e propagando-se distalmente.

A inervação intrínseca intramural do trato gastrointestinal controla o início e a propagação do CMM e a motilina estimula a atividade contrátil da fase 3 do CMM (CARSON et al, 1972; MENEGHELLI & OLIVEIRA, 1994).

Estudos em animais tem demonstrado que o efeito da eritromicina sobre a motilidade gastrointestinal é dose-dependente. O efeito pró-cinético é obtido em doses menores do que as habitualmente utilizadas para objetivos antimicrobianos. A administração endovenosa da eritromicina em doses baixas (1mg/kg) induz a fase 3 do CMM e a propagação da contração para o intestino delgado. Também ocorre um significativo aumento da incidência das ondas gigantes de migração após 5 a 12 horas da administração da eritromicina. Em doses altas (10-25mg/kg), a droga causa atividade contrátil sustentada no intestino delgado, seguida pela interrupção prolongada do CMM, perdendo-se o efeito de indução desse complexo motor (ITOH et al, 1984; OTTERSON & SARNA, 1990).

Em pacientes saudáveis, a eritromicina induz atividade prematura da fase 3 do CMM (TOMOMASA et al, 1986), que seria o mecanismo de ação da droga no caso de pacientes com gastroparesia diabética, onde foi demonstrado efeito benéfico sobre retardo do esvaziamento gástrico (SARNA et al, 1991). Em doses terapêuticas, induz o aparecimento de ondas de contração antral, sendo a intensidade e duração da resposta maiores em pacientes saudáveis e em jejum (TOMOMASA et al, 1986). Devido à sua ação sobre a motilidade, a eritromicina vem sendo utilizada em estudos clínicos que visam aproveitar sua ação pró-cinética sobre o TGI, sendo observado redução do tempo de trânsito colônico e aceleração da migração transpilórica de sonda enteral

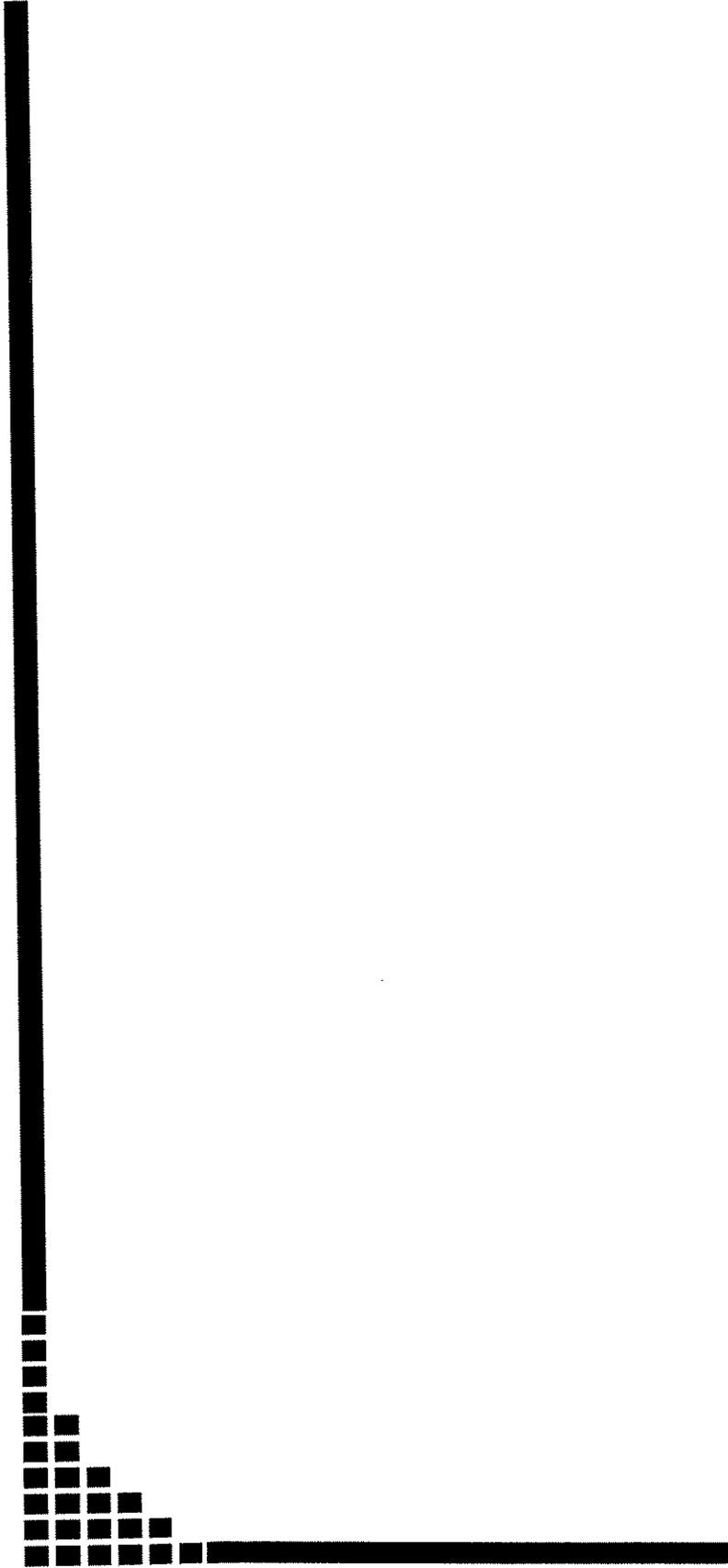
(KESHAVARZIAN & ISAAC, 1993) e em pacientes com íleo funcional pós-cirúrgico (PETRAKIS et al, 1998). Em pacientes adultos com câncer, tem sido utilizada com a função de estimular o esvaziamento gástrico reduzindo os vômitos após quimioterapia (MALIAKAL et al, 1991) e também para induzir o esvaziamento da vesícula biliar (CATNACH et al, 1992).

A ação da eritromicina sobre o cólon humano foi avaliada por meio de estudos manométricos. Diferentes doses (50 a 500 mg) foram administradas endovenosamente em pacientes constipados, observando-se aumento das contrações do tipo segmentar, desencadeado pela menor dose (BASSOTTI et al, 1998). O efeito da eritromicina via oral e endovenosa sobre a motilidade colônica em indivíduos saudáveis foi nulo, sendo esse fato atribuído à possibilidade da eritromicina não estimular pressões segmentares, mas ter ação nos complexos motores gigantes (JAMENSON et al, 1992), como já havia sido relatado em estudos experimentais em animais (ITOH et al, 1984).

SHARMA, BHARGAVA, MATHUR (1995) utilizaram a eritromicina por via oral em adultos com constipação intestinal funcional, na dose de 1,0g/dia, dividido em 4 tomadas. O efeito persistiu quando a dose foi reduzida para 500mg/dia.

O uso de eritromicina em pacientes com vômitos cíclicos da infância, apresentou resultados satisfatórios, sugerindo que a droga possa ser útil nesses casos (VANDERHOOF et al, 1993). Em recém-nascidos pré-termos, a ação da eritromicina pareceu melhorar a motilidade gastrointestinal em relação à tolerância alimentar. A ação foi desencadeada com baixas doses, e não foram identificados efeitos colaterais significativos (NG & SHAH, 2001).

Considerando os dados acima, julgou-se justificado a realização do presente estudo, que foi conduzido por meio de método prospectivo, randomizado e duplo-cego e teve por objetivo estudar o efeito da eritromicina como coadjuvante no tratamento de pacientes pediátricos portadores de constipação intestinal funcional grave.



2. CASUÍSTICA E MÉTODOS

As crianças que participaram do presente estudo foram encaminhadas ao Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, HC-UNICAMP para tratamento de constipação intestinal. Os pacientes eram provenientes da região DRI XII – Campinas, que engloba 38 municípios para os quais o HC-UNICAMP é o hospital de referência. A avaliação clínica foi feita no Ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica, que é supervisionado por docentes da área de Gastroenterologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

No período de 01/10/1998 a 06/09/2000 foram acompanhados e examinados pacientes que preenchiam os seguintes critérios de inclusão definidos para o estudo:

1. Diagnóstico de constipação, definido pela presença de um ou mais dos seguintes sintomas: (1) frequência das evacuações menor que 3 vezes por semana; (2) passagem dolorosa e retenção de fezes muito endurecidas, em cíbalos, na forma de seixos ou cilíndrica com rachaduras; (3) dificuldade ou dor para evacuar; (4) eliminação esporádica de fezes muito volumosas que entopem o vaso sanitário; e (5) o relato de esvaziamento retal incompleto após as evacuações, em crianças maiores e adolescentes;
2. Faixa etária entre 4 a 14 anos;
3. Presença de escapes fecais e impactação fecal, esta última definida como massa endurecida no abdômen inferior identificada no exame físico, ou pela presença de reto dilatado e com fezes no toque retal ou, ainda, por grande quantidade de fezes em cólon na radiografia simples de abdômen (BARR et al, 1979);
4. Dosagem cediça das enzimas hepáticas (AST e ALT) dentro dos valores da normalidade;
5. Aceitação para participar da pesquisa assinada pela mãe e/ou responsável pelo paciente, obtida através do consentimento informado (ANEXO 2).

Foram excluídos pacientes portadores de doenças genéticas, endócrinas, neurológicas, metabólicas ou em uso crônico de medicamentos.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Médica da FCM – UNICAMP. A natureza do estudo e os riscos envolvidos foram explicados pelo investigador aos pacientes e responsáveis, tendo sido obtido o consentimento por escrito.

Os exames realizados no decorrer da investigação foram sorologia para Doença de Chagas e nova dosagem sérica de transaminases após o término do estudo. Possíveis causas orgânicas da constipação foram pesquisadas através do exame físico, manometria anorretal e enema opaco. Os exames radiológicos foram realizados pelo Serviço de Radiologia do GASTROCENTRO-UNICAMP com duplo contraste (ar e bário) sem a realização de preparo e a manometria anorretal no Laboratório de Pediatria do HC-UNICAMP.

A família e o paciente foram esclarecidos quanto ao diagnóstico, as complicações associadas, o objetivo e a duração estimada do tratamento.

Treze pacientes realizaram a remoção da impactação fecal por meio de lavagens intestinais com 20 ml/kg de solução glicerinada a 12%, até a completa remoção da impactação. Em um paciente, foi possível a remoção domiciliar das fezes impactadas, com a utilização de laxativos e óleo mineral, administrados por via oral.

Após a remoção da impactação, foram prescritas doses habituais de laxativos osmóticos (lactulose e/ou hidróxido de magnésio, 0,5 a 2,0 ml/kg, uma vez ao dia). O uso de enemas evacuatórios de solução glicerinada a 12% foi orientado sempre que o paciente não apresentasse movimento evacuatório por dois dias consecutivos, como prevenção de recorrência da impactação fecal.

Recomendou-se também a ingestão de fibras alimentares, sendo orientado o uso do farelo de trigo (duas colheres de sopa ao dia, em média) e de alimentos ricos em fibras, além do aumento da ingestão de líquidos.

Foi orientado o treino de toalete e, quanto ao escape fecal, foi esclarecido sobre o caráter involuntário das perdas fecais, para que a mesma não se transformasse em motivo de culpa ou punição e esclarecido que o tratamento adequado poderia influenciar na melhora do quadro.

O estudo foi conduzido segundo um desenho que garantia 2 seqüências de uso da substância ativa. No primeiro grupo, chamado GRUPO 1, os pacientes iniciavam utilizando a suspensão com o princípio ativo durante 1 mês e utilizavam o placebo no mês subsequente. No outro grupo, denominado GRUPO 2, os pacientes iniciavam recebendo o placebo por 1 mês e, em seguida, 1 mês da substância ativa (Figura 1). O estudo foi randomizado: os pacientes foram alternadamente designados para os GRUPOS 1 ou 2 de acordo com a ordem de introdução ao estudo.

O medicamento utilizado foi o estolato de eritromicina, em suspensão, na dose de 20 mg/kg, dividido em 4 tomadas. A suspensão continha 50 mg de eritromicina por ml e o placebo, o mesmo veículo, porém sem o princípio ativo. Os produtos foram manipulados pela farmácia Botica Ouro da Mata e embalados em frascos idênticos e com rótulos para identificação. Não havia diferenças no aspecto ou no sabor da suspensão contendo o princípio ativo em relação ao placebo. No momento da aquisição, um indivíduo que não participou do estudo ocluiu os rótulos com uma etiqueta preta ou vermelha. A informação sobre qual das embalagens (preta ou vermelha) continha o princípio ativo foi mantida em segredo até o término do estudo e da avaliação estatística. O pesquisador que realizou o atendimento clínico dos pacientes não participou desse procedimento e reconhecia os frascos apenas como vermelho ou preto. Os frascos foram fornecidos aos pacientes que também não puderam identificar se estavam recebendo a droga ou o placebo.

Para avaliar de forma mais objetiva a gravidade e a evolução dos pacientes durante o tratamento, foi elaborado um sistema de pontuação (ANEXO 1) incluindo as seguintes características clínicas: frequência das evacuações, dor ou dificuldade para evacuar, presença de impactação fecal, escapes fecais, consistência das fezes e necessidade de laxativos. O valor do escore poderia variar de 0 a 15, sendo que o valor 0 corresponderia a hábito intestinal sem qualquer alteração e sem o uso de qualquer laxativo e o 15 aos pacientes que não recuperaram evacuações espontâneas, continuando dependentes de lavagens intestinais.

No início do estudo, os pacientes foram avaliados clinicamente e seus pais ou responsáveis responderam ao questionário, denominado Tabela de Pontuação dos Sintomas, apresentado no ANEXO 1.

Foram realizados retornos quinzenais para a avaliação da evolução clínica, da adesão à terapêutica (que foi avaliada pelo volume da suspensão utilizado) e nova aplicação da Tabela de Pontuação dos Sintomas.

A pontuação foi obtida a partir dos seguintes critérios, com dados obtidos da anamnese junto à criança e responsável:

1. Frequência das evacuações:

- ◆ até 3 vezes por semana: pontuação 0,
- ◆ de 1 a 2 vezes por semana: 1 ponto,
- ◆ menor que 1 vez por semana: 2 pontos.

2. Dor ou dificuldade para evacuar:

- ◆ sem qualquer dificuldade: pontuação 0,
- ◆ dor e/ou dificuldade episódica: 1 ponto,
- ◆ dor e/ou dificuldade frequente: 2 pontos,
- ◆ uso eventual de clister: 3 pontos,
- ◆ evacuação somente após clister: 4 pontos.

3. Presença de impactação fecal: dado obtido pela palpação abdominal ou toque retal:

- ◆ ausente: pontuação 0,
- ◆ presente: 2 pontos.

4. Presença de escape fecal:

- ◆ ausente: pontuação 0,
- ◆ presente: 2 pontos.

5. Quanto à consistência das fezes:

- ◆ consistência pastosa: pontuação 0,
- ◆ consistência endurecida: 1 ponto,
- ◆ em cíbalos: 2 pontos.

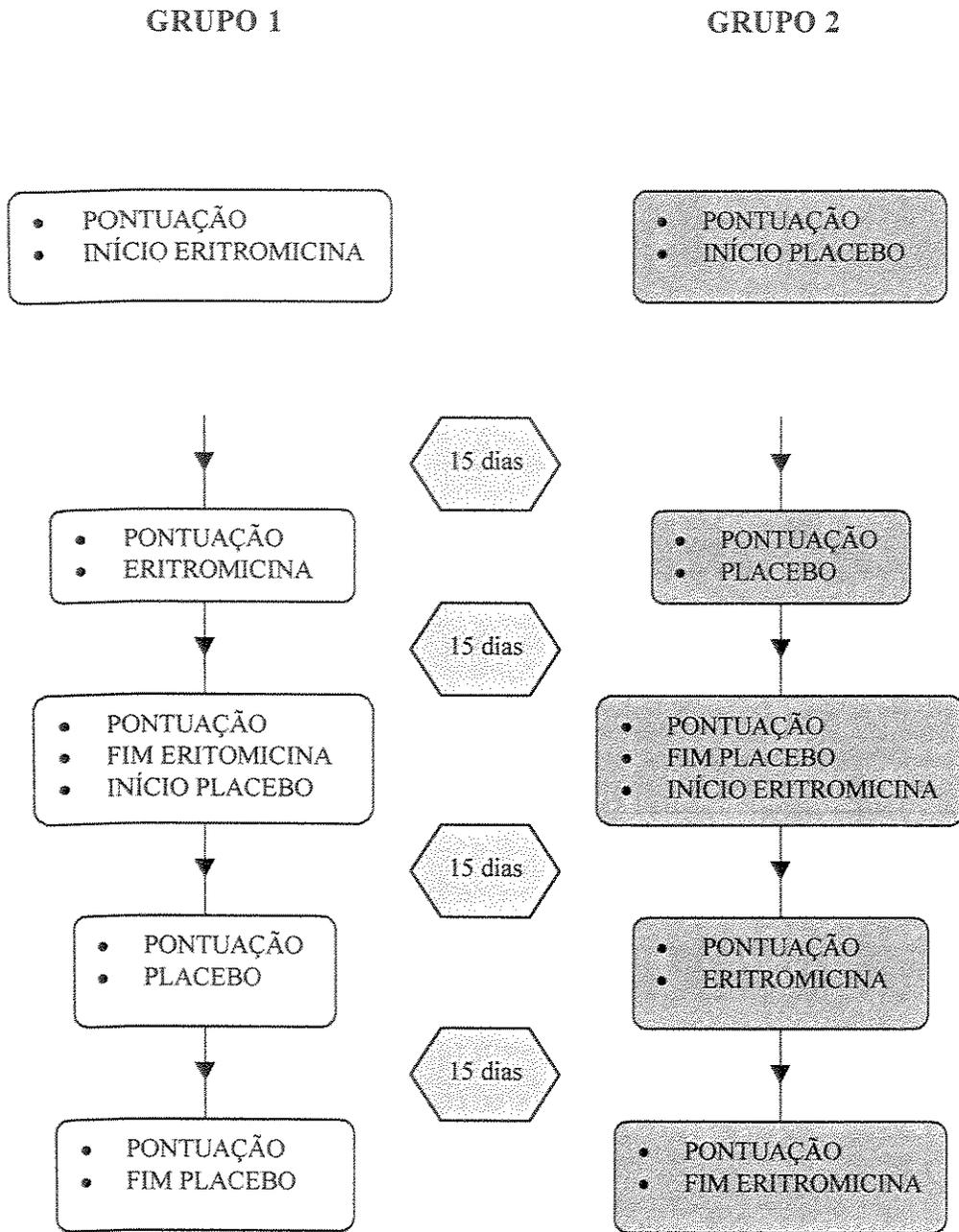
6. Uso de medicação: de acordo com o esquema proposto no início do tratamento (até 60 ml/dia):

- ◆ sem qualquer medicamento: pontuação 0,
- ◆ doses menores que 1 ml/kg/dia de lactulona ou hidróxido de magnésio: 1 ponto,
- ◆ doses de 1 a 2 ml/kg/dia: 2 pontos.

Após o início do tratamento:

- ◆ necessidade de aumentar doses que já estavam entre 1 a 2 ml/kg/dia: 3 pontos.

Figura 1: Representação esquemática do estudo, com consultas quinzenais.



MANOMETRIA ANORRETAL

A manometria anorretal foi realizada no Laboratório de Gastroenterologia Pediátrica do HC-UNICAMP. O equipamento para medida das pressões anorretais compreende um sistema de perfusão capilar pneumo-hidráulico, de baixa complacência (ARNDORFER[®], INC, GREENDALE, WI) conectado a um microcomputador (IBM[®] PC) com programa específico (Gastrosoft[®], Polygram Lower GI[®], versão 6.40, Sinetics Medical[®]). Para pesquisa do reflexo inibitório retoesfincteriano, utilizou-se um cateter de seis canais dispostos no mesmo eixo (cateter axial) com orifícios de perfusão separados 5 mm entre si, perfundidos por 25 microlitros de água destilada por minuto e com balão de látex na sua extremidade. A pesquisa do reflexo inibitório retoesfincteriano foi realizada insuflando-se e desinsuflando-se rapidamente o balão intra-retal com ar, iniciando-se com volume de 5 ml até um máximo de 60 ml. Considerando-se como reflexo a queda de 20% na pressão esfinteriana em relação à pressão de repouso.

ENEMA OPACO

Foi realizado enema opaco em todos os pacientes, tendo como indicação a constipação crônica e grave, com o objetivo de detectar causas obstrutivas (O'DONOVAN et al, 1996; FOTTER, 1998; VAN DER PLAS et al, 2000).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi utilizada a análise descritiva através de tabelas de frequência e medidas de posição e dispersão.

A comparação da distribuição por sexo entre os grupos foi feita através do Teste Exato de Fisher. Para verificar a homogeneidade entre os grupos para as variáveis contínuas ou ordenáveis (idade no início do tratamento, duração dos sintomas e escore inicial) foi utilizado o teste de Mann-Whitney (CONOVER, 1971).

O estudo foi montado segundo um desenho de "crossover" com dois esquemas de tratamento: eritromicina (E) ou placebo (P) e duas seqüências de avaliação, com duração de 2 meses. Seis pacientes foram avaliados de acordo com a seqüência E/P, princípio ativo

seguido de placebo (GRUPO 1) e oito pacientes com a seqüência P/E, placebo seguido de princípio ativo (GRUPO 2). A pontuação indicando a gravidade foi medida no início e aos 15, 30, 45 e 60 dias do experimento. O objetivo deste desenho foi eliminar a variação na comparação dos tratamentos. Para a análise dos efeitos da droga utilizou-se a análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas. A análise de variância permite comparar simultaneamente as médias obtidas de várias amostras de variáveis contínuas (FISHER, 1958). A variável considerada foi o escore de gravidade e evolução clínica.

As amostras consideradas foram contínuas de cada conjunto de pontos (escores) ou de valores do GRUPO 1 e do GRUPO 2 a cada tempo (t 0, t 15, t 30, t 45 e t 60), correspondente aos retornos quinzenais de avaliação.

Assim, obtivemos:

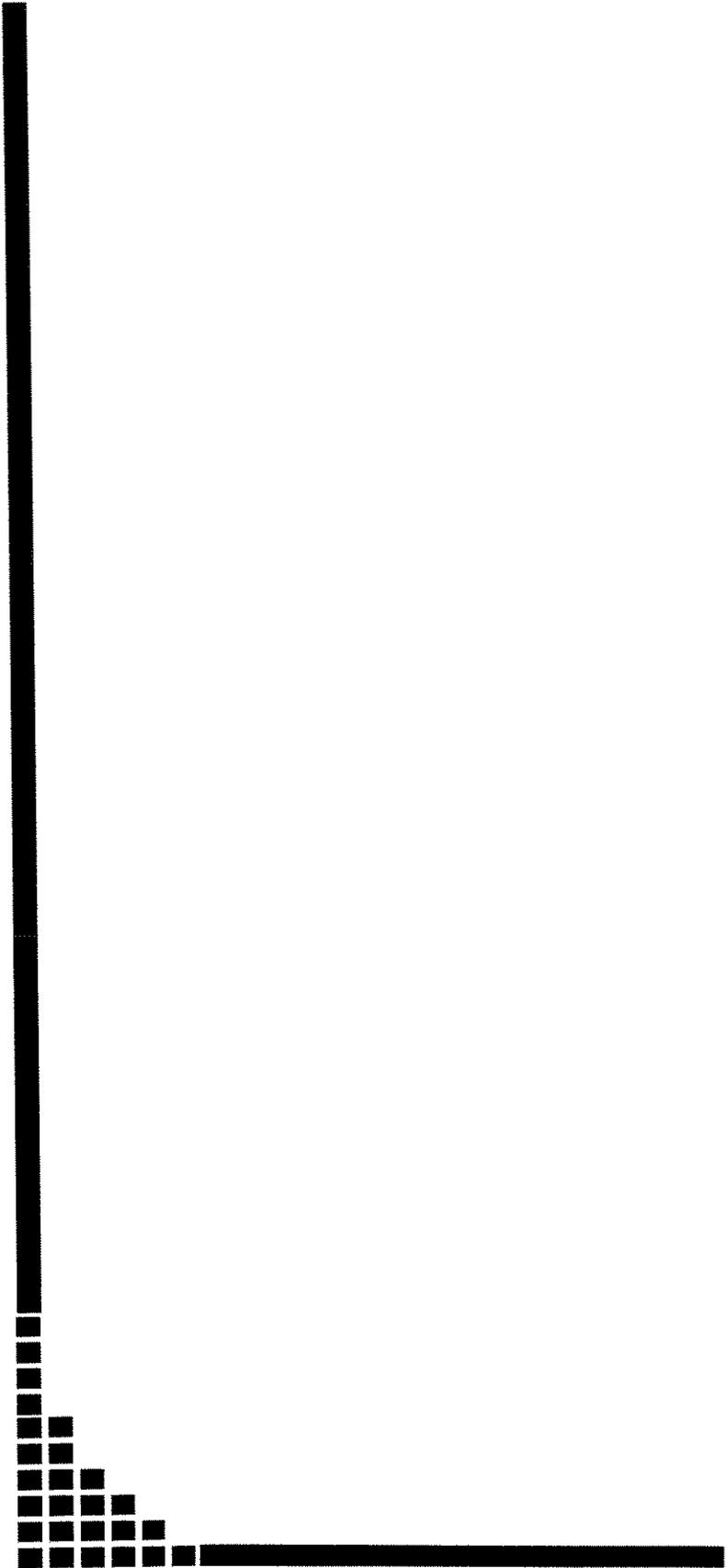
GRUPO 1 *versus* t 0, t 15, t 30, t 45 e t 60 = 5 amostras com n = 8.

GRUPO 2 *versus* t 0, t 15, t 30, t 45 e t 60 = 5 amostras com n = 6.

Estas amostras permitiram calcular suas respectivas médias e respectivas variâncias, sendo que essas últimas, por hipótese nula, não deveriam diferir significativamente entre si, isto é, poderiam ser consideradas como estimativas da mesma variância (BIEGUELMAN, 1988).

A aceitação ou rejeição da hipótese nula foi calculada a um nível de significância estabelecido em 5% (FLEISS, 1981; KHATTREE & NAIK, 1995).

Antes de submeter os dados amostrais à análise de variância, foi realizado um teste de homogeneidade das variâncias, para garantir que as mesmas não diferiam significativamente. Os cálculos realizados foram os da variância total, da variância entre as amostras e da variância dentro das amostras. A variância total é obtida com todas as amostras reunidas de modo a constituir uma única amostra, composta da soma de todos os seus elementos. A variância entre as amostras mede a variação existente entre todas as amostras reunidas e a variância dentro das amostras mede a variação dentro das amostras tomadas em conjunto (BIEGUELMAN, 1988).



3. RESULTADOS

No período de coleta de dados, compreendido entre 01/10/1998 a 06/09/2000, foram atendidos 21 crianças no Ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica do HC-UNICAMP, cujo quadro clínico de CIF permitia a inclusão no presente estudo. Um paciente foi excluído por apresentar, na triagem laboratorial inicial, valores cediços de transaminases acima dos limites da normalidade. Na investigação dessas alterações enzimáticas foi firmado o diagnóstico de hepatite por vírus C. Seis pacientes iniciaram o esquema da avaliação da droga, mas foram excluídos por falta de adesão ao tratamento, segundo informações colhidas nos retornos. A falta de adesão verificada nesses pacientes não foi específica para a droga em estudo e incluiu todas as outras medidas que foram recomendadas para o tratamento da constipação.

Catorze pacientes completaram o estudo, sendo 11 do sexo masculino e 3 do feminino. Seis pacientes iniciaram com a seqüência E/P (GRUPO 1) e oito pacientes com a seqüência P/E (GRUPO 2). O GRUPO 1 foi composto por 6 crianças, 5 do sexo masculino e 1 do feminino, com idade variando de 4 anos e 7 meses até 13 anos e 9 meses. O GRUPO 2 foi constituído por 8 crianças, 2 do sexo feminino e 6 do masculino e a idade no início do estudo variou entre 4 anos e 4 meses até 13 anos e 2 meses (Tabela II).

Tabela II: Características clínicas dos pacientes.

GRUPO 1

PACIENTE	SEXO	IDADE INÍCIO	IDADE TTO
JCS	M	9a	10a 5m
GKTA	F	10a	13a 9m
PHA	M	0	10a 11m
RSM	M	3a	8a 7m
RS	M	3a 6m	4a 7m
LSFO	M	5a	9a 11m

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

GRUPO 2

PACIENTE	SEXO	IDADE INÍCIO	IDADE TTO
RDFS	M	3a	11a 7m
AAG	M	1a	4a 4m
FHS	M	5a	11a 7m
VAO	F	2a	7a 4m
EPC	F	6a	13a 2m
WRM	M	4m	6a 7m
MWMSS	M	3a	9a 2m
EOA	M	8a	12a 10

Na distribuição quanto ao sexo, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quando comparados pelo Teste Exato de Fisher (Tabela III).

Tabela III – Distribuição da variável sexo nos grupos.

	GRUPO1	GRUPO2	VALOR DE P
Feminino	1	2	> 0,05
Masculino	5	6	> 0,05
TOTAL	6	8	

No início do estudo, a idade dos pacientes variou de 4 anos e 4 meses até 13 anos e 9 meses (Figura 2), não houve diferença significativa na distribuição entre os grupos, comparados pelo teste de Mann-Whitney, $p > 0,05$ (Tabela IV).

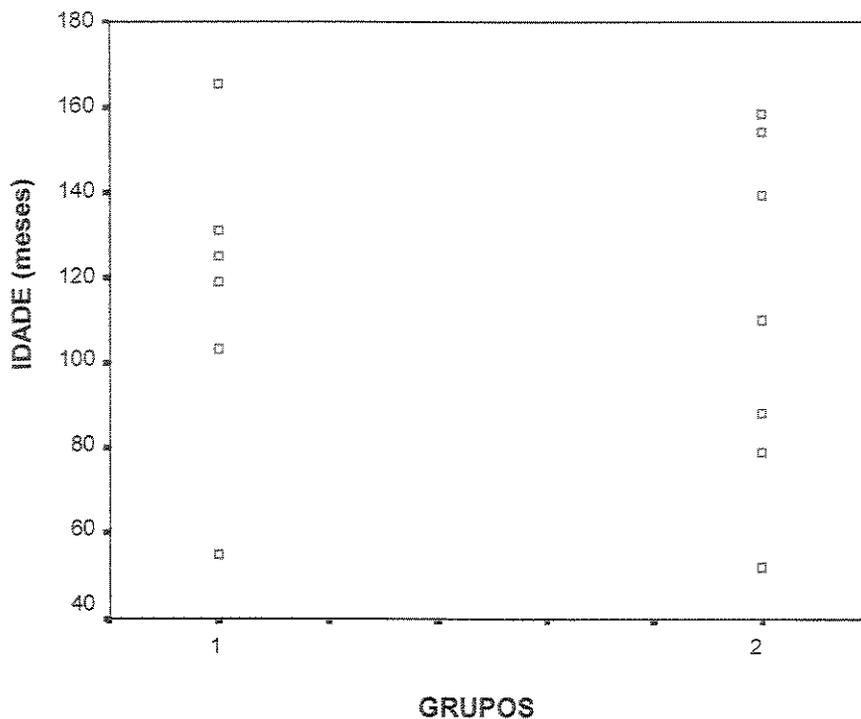


Figura 2: Representação em gráfico do tipo “scatter-plot” da distribuição da idade dos pacientes nos grupos 1 e 2.

O tempo de duração da queixa variou em torno de 1 a 10 anos (13 a 131 meses). A distribuição desses valores nos grupos esta representada na Figura 2 e a análise estatística, pelo teste de Mann-Whitney comparando essas distribuições, não mostrou diferença estatística, com $p > 0,05$ (Tabela IV).

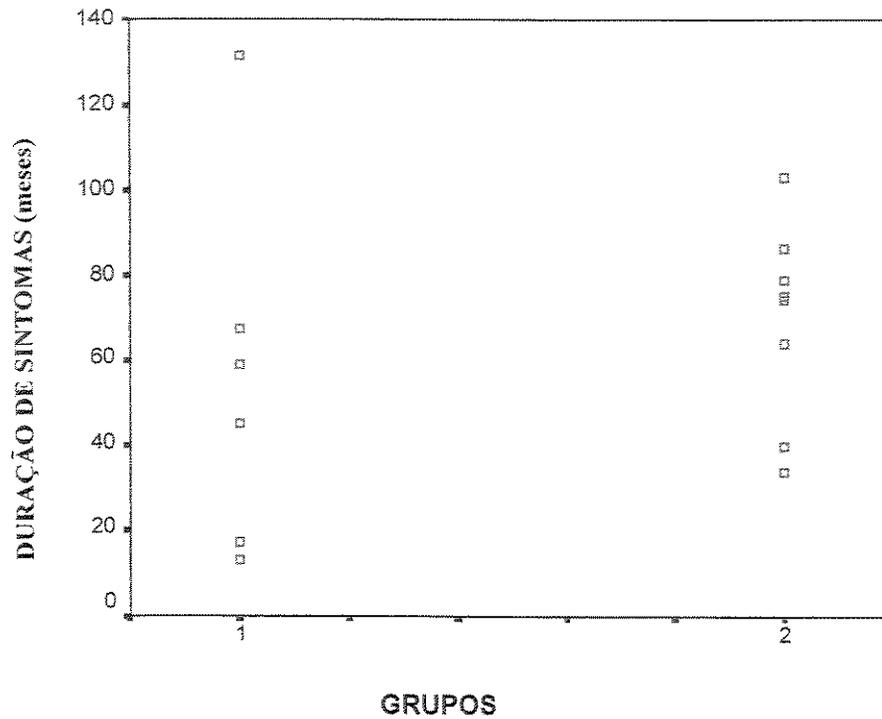


Figura 3: Representação em gráfico do tipo “scatter-plot” da distribuição da duração dos sintomas nos grupos 1 e 2.

O valor dos escores obtidos no início do estudo variou de 6 a 12 entre os pacientes do GRUPO 1 e de 6 a 12, entre os pacientes do GRUPO 2. A comparação da distribuição desses valores entre os grupos não indicou diferença significativa (Mann-Whitney $p > 0,05$) (Tabela IV).

Tabela IV: Valores descritivos das variáveis comparadas e respectivos níveis de significância dos testes de Mann-Whitney para verificar homogeneidade entre os grupos.

Variável	Grupo	N	Média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	p-valor Mann Whitney
IDADE	1	6	9,7	3,0	10,2	4,6	13,8	1,0
	2	8	9,6	3,3	10,4	4,3	13,2	
IDADE no	1	6	5,1	3,8	4,3	0	10,0	0,4
INÍCIO dos sintomas	2	8	3,5	2,6	3,0	0,3	8,0	
DURAÇÃO	1	6	4,6	3,6	4,3	1,1	10,9	0,2
	2	8	5,8	1,9	6,2	2,8	8,6	
SCORE	1	6	8,2	2,3	8,0	6,0	12,0	1,0
INÍCIAL	2	8	8,4	2,6	7,5	6,0	12,0	

Em todos os pacientes foi realizada a manometria anorretal, sendo que o reflexo inibitório reto-anal foi desencadeado em todos os estudos. A sorologia para Doença de Chagas foi negativa para todos os pacientes. O enema opaco foi realizado em todos os pacientes, não apresentando sinais sugestivos de doença estrutural obstrutiva.

Os achados dos exames radiológicos encontrados estão apresentados na Tabela V.

Tabela V: Resultados dos exames de enema opaco.

	NORMAL	REDUNDÂNCIA DE SIGMÓIDE	DILATAÇÃO DE RETO	DILATAÇÃO DE RETO/ SIGMÓIDE	DILATAÇÃO DE CÓLON
GRUPO1	1	1	1	1	2
GRUPO2	0	0	3	2	3

O paciente que apresentava enema opaco normal era também o que apresentava o menor tempo de duração dos sintomas (13 meses) e o mais jovem do seu grupo.

AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

Os pacientes que participaram do estudo apresentavam o escore Z de peso-para-idade variando entre -2,14 a 2,83, média de 0,98 ($\pm 1,34$) (Figura 4) e o escore Z de altura-para-idade entre -1,88 e 2,09, com média de 0,85 ($\pm 1,07$) (Figura 5). Comparando os grupos através do teste de Mann-Whitney, não houve diferença estatística ($p > 0,05$).

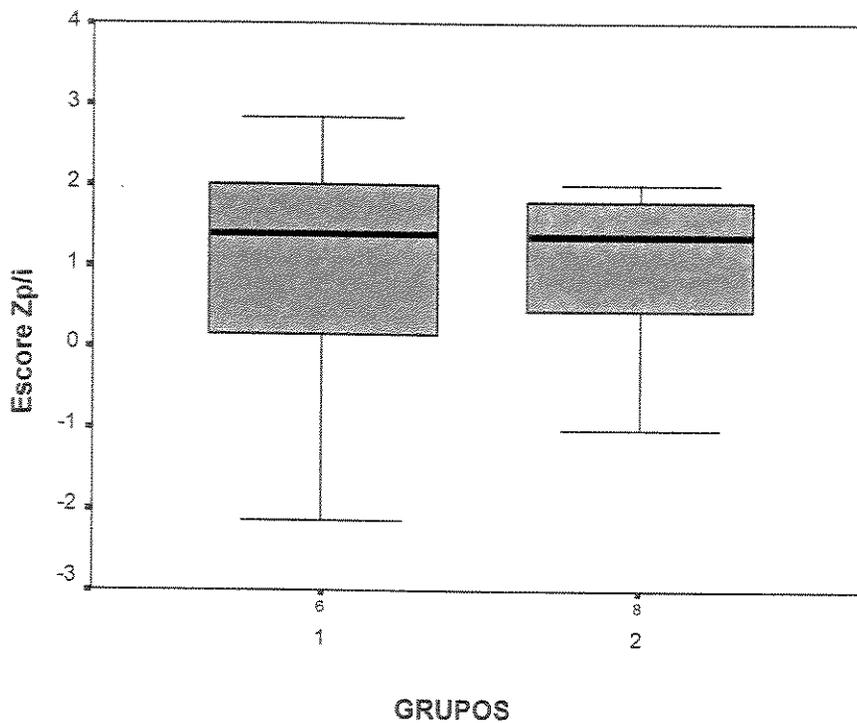


Figura 4: Representação gráfica do tipo box-plot da distribuição dos escores Z de peso-para-idade ($Z_{p/i}$) nos grupos 1 e 2:

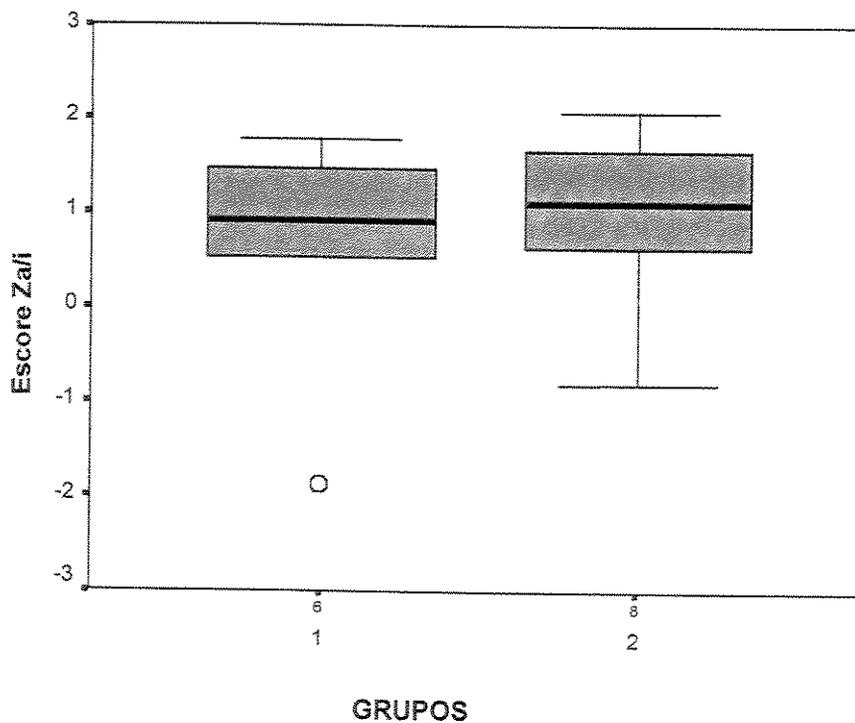


Figura 5: Representação gráfica do tipo box-plot da distribuição dos escores Z de altura-para-idade ($Z_{a/i}$) nos grupos 1 e 2:

EFEITOS ADVERSOS

A cada retorno eram inquiridos especificamente a presença de náuseas, vômitos, dor abdominal e qualquer outra intercorrência clínica. Nenhum dos pacientes referiu qualquer sintoma reconhecido como efeito adverso do uso da eritromicina. As dosagens sanguíneas das transaminases não apresentaram alterações após o término do estudo, em nenhum paciente.

AValiação DOS RESULTADOS DAS PONTUAÇÕES

Os resultados da pontuação em cada momento das avaliações estão reunidos na Tabela VI, de acordo com o momento em que foram obtidos, através da Tabela de Pontuação dos Sintomas (ANEXO 1):

Tabela VI: Valores das pontuações, obtidos no início e a cada avaliação quinzenal, nos grupos 1 e 2.

GRUPO 1 (ESQUEMA E/P)

PACIENTE	SEXO	INÍCIO	15 DIAS	30 DIAS	45 DIAS	60 DIAS
JCS	M	6	3	2	2	2
GKTA	F	12	6	1	2	7
PHA	M	6	2	2	2	2
RSM	M	7	2	4	5	4
RS	M	9	8	2	6	7
LSFO	M	9	5	2	4	4

GRUPO 2 (ESQUEMA P/E)

PACIENTE	SEXO	INÍCIO	15 DIAS	30 DIAS	45 DIAS	60 DIAS
RDFS	M	8	1	1	1	0
AAG	M	6	5	5	5	5
FHS	M	7	1	1	1	1
VAO	F	9	9	9	5	6
EPC	F	8	5	1	1	1
WRM	M	12	6	2	2	2
MWMSS	M	6	2	2	2	2
EOA	M	6	5	2	2	2

Para a análise desses dados utilizou-se a análise de variância com medidas repetidas, para experimentos do tipo “crossover”. O nível de significância adotado foi de 5% (Tabela VII).

Tabela VII: Hipóteses e respectivos vapores de p.

	HIPÓTESE	Valor de p
1	Interação grupo <i>versus</i> tempo	0,9456
2	Efeito residual	0,697 3
3	Efeito do tempo	0,0517
4	Efeito do período	0,0001
5	Efeito do tratamento com a eritromicina	0,0058

1) Testando a hipótese da interação grupo *versus* tempo: não houve diferença significativa entre os valores médios dos escores dos grupos 1 e 2 nos respectivos períodos em que recebiam o placebo e não houve diferença estatística entre os valores médios dos escores dos grupos 1 e 2 nos respectivos períodos em que utilizaram a eritromicina. O valor de p obtido não foi significativo ($p=0,9456$).

2) Testando a hipótese de igualdade de efeito residual, foi encontrado um valor de $p=0,6973$, ou seja, a ordem das seqüências não alterou o resultado e não houve diferença em se iniciar o tratamento com a eritromicina ou com o placebo. Portanto, não houve efeito residual de nenhum dos tratamentos e a droga foi igualmente efetiva quando utilizada no primeiro período de 30 dias e no período subsequente.

O efeito global das medidas terapêuticas avaliou a evolução dos escores nos dois grupos considerados em conjunto e durante os 60 dias de acompanhamento (itens 3 e 4 abaixo):

3) Testando o efeito do tempo: quando comparamos as médias dos valores obtidos nos dias 0, 15, 30, 45 e 60, foi encontrado $p=0,0517$.

4) Quando se compara às médias das pontuações obtidas no primeiro mês com as médias das pontuações obtidas no segundo mês, obtêm-se uma diferença estatística significativa ($p=0,0001$), demonstrando que a orientação terapêutica global foi efetiva na melhora clínica de todos os pacientes ao final de 60 dias.

5) A comparação entre os valores das pontuações de gravidade obtidos no período de tratamento com placebo e com a eritromicina indicou uma diferença estatística significativa, com valores que expressam menor gravidade no período em que os pacientes estavam utilizando a substância ativa, independente da seqüência utilizada. O índice de gravidade foi significativamente inferior nos períodos de administração da substância ativa, sendo o valor de $p=0,0058$.

A Figura 6 mostra a avaliação longitudinal das pontuações, com as duas seqüências de tratamento: eritromicina/placebo (E/P) e placebo/eritromicina (P/E).

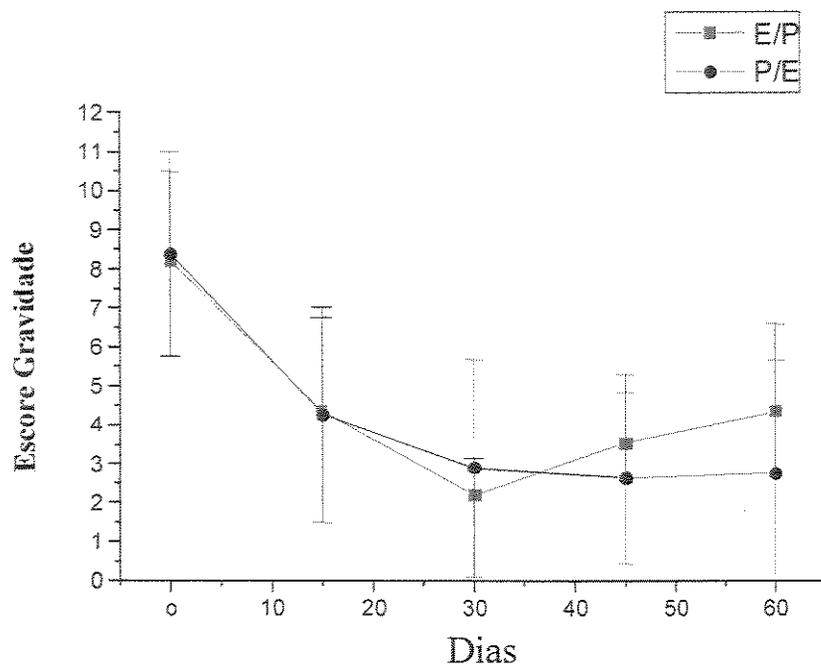


Figura 6: Evolução dos valores de pontuação, atribuídos aos pacientes do grupo 1 em vermelho (esquema eritromicina/placebo) e grupo 2 em preto (esquema placebo/eritromicina) durante os 2 meses do estudo.



4. DISCUSSÃO

A frequência dos movimentos evacuatórios representa o resultado final do efeito de uma série de fatores endógenos e exógenos. Entre os primeiros, estão todos os mecanismos fisiológicos que regulam a motilidade gastrointestinal, a digestão e a absorção do conteúdo ingerido. Os fatores exógenos seriam aqueles relacionados aos hábitos alimentares e culturais do indivíduo (SARNA, 1991a, b; MENEGHELLI, 1993).

Considerando a ampla variedade de fatores capazes de interferir no hábito intestinal, parece razoável concluir que, frente a uma criança constipada, é grande o número de eventos capazes de predispor, perpetuar ou agravar a ocorrência da constipação intestinal.

Os pacientes cujo quadro clínico corresponde à ampla definição de constipação, podem pertencer a um grupo heterogêneo, que poderia ser classificado em diversas categorias etiológicas. Diferentes fatores fisiopatológicos determinariam evolução, gravidade e necessidades terapêuticas distintas. Os estudos clínicos envolvendo pacientes constipados devem considerar que, naqueles casos em que as manifestações são graves e persistentes, os fatores desencadeantes ou determinantes devem ser diferentes daqueles em que o sintoma tem curta duração e apresenta rápida resposta terapêutica.

Em adultos, os casos de constipação crônica podem ser classificados em três subgrupos, de acordo com a etiologia e características clínicas: tempo de trânsito colônico lento, síndrome do cólon irritável e disfunção do assoalho pélvico (GLIA et al, 1998; MERTZ et al, 1999).

Em crianças e adolescentes, a ocorrência de alterações que caracterizam o tempo de trânsito colônico lento tem sido identificada por diversos autores (CORAZZIARI et al, 1985; BENNINGA et al, 1994, 1995, 1996 e ZASLAVSKY et al, 1999). A apresentação clínica da constipação em crianças com tempo de trânsito colônico lento é diferente daquela observada em adultos. A presença de impactação fecal e escapes fecais diurnos e noturnos tem caracterizado as manifestações na faixa etária pediátrica, segundo a maioria dos autores.

Os pacientes incluídos no presente estudo apresentam quadro clínico de constipação crônica e foram encaminhados por pediatras generalistas a um hospital de nível terciário. O motivo do encaminhamento foi insucesso terapêutico durante atendimento nos serviços de atenção à saúde de menor complexidade. As 14 crianças apresentavam impactação e escapes fecais.

A presença de impactação e escapes fecais é condicionada à existência de fenômenos fisiopatológicos conhecidos. Fisiologicamente, o reto é uma via de passagem e de informação à consciência da proximidade da evacuação. A retenção de fezes no reto, involuntária ou secundária à dor e desconforto à evacuação, determina dilatação do retossigmóide. Essa ocorrência desencadeia três fenômenos estruturais que, ao entrarem em cena, tornarão mais difícil o tratamento da constipação:

1. O aumento do limiar de sensibilidade das terminações aferentes sensitivas do reto, diminuindo ou mesmo abolindo a sensibilidade para a presença de conteúdo fecal. Cerca de 33% das crianças com constipação e trânsito colônico lento nunca sentem urgência em defecar (BENNINGA et al, 1996). A sensibilidade diminuída interfere com a contração voluntária do esfíncter externo do ânus, que deveria ocorrer simultaneamente ao relaxamento involuntário do esfíncter interno desencadeando os escapes (READ & ABOUZEKRY, 1986);
2. O prejuízo da função motora propulsiva do segmento que se dilata em consequência da retenção, alimentando o ciclo vicioso de dilatação, prejuízo na propulsão e impactação fecal (KODA, 1996);
3. O encurtamento do canal anal (ROY, SILVERMAN, ALAGILLE, 1995; KODA, 1996).

O “soiling” ou escape fecal caracteriza-se pela perda involuntária de fezes de consistência semilíquida ou semipastosa, que ocorre na presença de impactação fecal e em razão do aparecimento dos mecanismos acima mencionados (MEUNIER et al, 1976; ROY et al, 1995).

A presença de massa abdominal palpável ocorre em cerca de 40% das crianças constipadas crônicas e é considerada um critério de gravidade da constipação e associada ao insucesso terapêutico (LOENING-BAUCKE, 1987, 1989, BENINGA et al, 1996). BIGELLI (2000), avaliou crianças com constipação intestinal funcional clinicamente e por meio de dados da manometria anorretal, classificando-as de acordo com a resposta à terapêutica habitual. A presença de escapes fecais foi significativamente mais freqüente no grupo com insucesso terapêutico, ocorrendo em 100% das crianças com má resposta clínica.

A presença de escapes fecais pode ser considerada um critério que individualiza um grupo de pacientes constipados e foi utilizada como critério de inclusão no presente estudo, que pretendeu avaliar pacientes com constipação grave e refratária ao tratamento usual.

CLAYDEN (1992) relata a presença de escapes fecais em 71% dos pacientes constipados. Um estudo brasileiro evidenciou escapes fecais em 45,4% das crianças constipadas acompanhadas em ambulatório especializado, enquanto que, numa pesquisa realizada sobre a prevalência de constipação em instituições de ensino, 31,2% dos constipados apresentavam escapes fecais (MAFFEI et al, 1997). Quanto ao gênero, há maior prevalência de escapes fecais no sexo masculino (LOENING-BAUCKE, 1993a), o que também pôde ser observado nos pacientes do presente estudo.

Entre os pacientes da presente série, a presença de impactação e escapes fecais, as alterações do diâmetro das alças intestinais observadas ao enema opaco e a duração dos sintomas há pelo menos 1 ano refletem a cronicidade e a gravidade do quadro.

Na casuística em estudo, o limite mínimo de idade foi determinado em 4 anos, para que se pudesse caracterizar com segurança a presença de escapes fecais, uma vez que a aquisição do controle do esfíncter anal ocorre ao redor do segundo ano de vida (KODA, 1996; LOENING-BAUCKE, 1996a).

Na avaliação nutricional, verificou-se que um paciente apresentava peso abaixo do 2º desvio padrão (escore $Z = -2,44$). Em casuística apresentada por HATCH (1988), 10% das crianças com constipação intestinal apresentaram peso abaixo do percentil 5, os demais pacientes eram eutróficos, apesar da gravidade e cronicidade da constipação intestinal.

A análise da idade dos pacientes durante o presente estudo identificou uma população composta na sua maioria por pré-escolares e escolares. Esses pacientes procuraram atendimento médico principalmente pela queixa de escape fecal.

A idade no início dos sintomas variou entre 0 a 10 anos, e 4 pacientes referiam queixa desde os primeiros 2 anos de vida. É descrito que a maior parte das crianças torna-se constipada nos primeiros dois anos de vida (MOREIRA et al, 1984; MAFFEI et al, 1994; BENNINGA et al, 1996; MOTTA & SILVA, 1998). No caso de alguns dos pacientes da presente série, é possível que a queixa de escape fecal tenha sido mais valorizada pela família do que a dificuldade ou infreqüência das evacuações.

É difícil dizer se a presença de impactação fecal representa uma alteração da motilidade intestinal resultante da cronicidade de um quadro não reconhecido ou tratado de maneira inadequada, ou se é resultante de uma alteração primária da motilidade intestinal (BENNINGA et al, 1994).

As crianças estudadas na presente série apresentaram homogeneidade de quadro clínico, no que se refere à idade, duração e gravidade da constipação. Essa homogeneidade permite a sua avaliação como um grupo que responderia de maneira similar a um agente pró-cinético, pois os fatores etiológicos ou fisiopatológicos determinantes e agravantes associados à constipação teoricamente devem ser semelhantes.

Apesar da caracterização da constipação ser evidente no início do tratamento, houve a necessidade da criação de um instrumento objetivo para avaliação da gravidade. Um instrumento que abrangesse as diversas características do quadro clínico e permitisse identificar objetivamente a evolução e a melhora clínica.

Quanto à recuperação clínica de crianças constipadas, há varias definições na literatura, porém, como o período de observação do presente estudo foi de 2 meses, não foi possível utilizar nenhum dos critérios propostos. LOENING-BAUCKE (1993a) considera recuperado o paciente que apresenta frequência de evacuação maior ou igual a 3 vezes por semana, sem escape fecal, não utilizando medicamento ou qualquer outro tratamento por pelo menos 1 mês. TAITZ et al (1986) define como curadas as crianças com 5 ou mais evacuações por semana, na ausência de escape fecal e uso de laxativos menor que 1 vez por semana e melhoradas as crianças que apresentam pelo menos 3 evacuações por semana e escape fecal com frequência inferior a 1 vez por semana. No estudo realizado por BIGELLI (2000), o critério para boa resposta ao tratamento foi à frequência das evacuações maior ou igual a 3 vezes por semana, na ausência de esforço, dor, retenção ou escape fecal há pelo menos 1 mês.

LOENING-BAUCKE & YONOUSZAI (1984) realizaram manometria ano-retal em 18 pacientes constipados antes e após 2 meses de tratamento regular. Os dados foram comparados com os estudos manométricos de 18 crianças com hábito intestinal regular. Nos pacientes constipados, foi observado significativa melhora nos padrões de motilidade do reto e sigmóide após 2 meses de tratamento. Os padrões considerados adequados persistiram em reavaliações realizadas em até 3 anos de seguimento.

No presente estudo, a observação e controle dos efeitos da eritromicina foram realizados durante os primeiros 60 dias de terapêutica após a remoção da impactação fecal. A opção em realizar a avaliação do uso da droga nesse período homogeneiza os pacientes em relação a um evento comum e essencial na terapêutica dos casos graves, que é a remoção da impactação fecal. Em períodos mais avançados do tratamento, a possibilidade da interferência de fatores relacionados à adesão, educação de toailete e incorporação de fibras alimentares na dieta poderia introduzir um maior número de variáveis externas, que talvez interferissem na evolução clínica. No presente estudo, foi considerado que nos primeiros 2 meses de tratamento e após a remoção da impactação fecal, a ação de um estimulante do peristaltismo seria mais necessária e os benefícios possíveis seriam mais evidentes.

SHARMA et al (1995) avaliaram o efeito da eritromicina administrada durante 1 mês no tratamento de pacientes adultos constipados. Não foram observados efeitos adversos. Esta informação referente ao uso seguro por 30 dias também foi considerada na determinação do tempo de uso da droga no presente estudo.

A eritromicina pertence a uma classe de substâncias denominada de macrolídeos. O nome motilídeos foi proposto para designar os macrolídeos que têm a capacidade de induzir a atividade da fase III do CMM em cães, alguns com ausência de atividade antibacteriana e candidatos a agentes estimulantes da motilidade (PEETERS & DEPOORTERE, 1994).

Os efeitos da eritromicina sobre a função motora gastrointestinal foram verificados inicialmente em estudos experimentais. ITOH et al (1984) demonstraram os efeitos pró-cinéticos da droga, administrada por via endovenosa, a cães nos quais foram observados a indução de contrações no estômago e duodeno e das contrações migratórias do CMM. As contrações gástricas induzidas pela eritromicina foram inibidas pela alimentação e pela infusão endovenosa da pentagastrina, mas não foram afetadas pela administração de secretina, um padrão motor semelhante ao encontrado em contrações induzidas pela motilina.

OTTERSON & SARNA (1990) administraram doses de eritromicina, efetivas como agente antibacteriano, e observaram o desencadeamento de efeitos motores no aparelho digestivo de cães: ondas gigantes de contração, ondas gigantes de contração retrógrada, amiogénese e, ainda, aumento da atividade motora antroduodenal. CHIBA et al (2000) administraram a eritromicina endovenosa a cães e demonstraram ação da droga sobre o esvaziamento gástrico e, também, aceleração do tempo de trânsito colônico.

Em humanos, a maioria dos estudos utilizou a via endovenosa para a administração da eritromicina. Em indivíduos saudáveis, a droga induz atividade prematura da fase 3 do CMM, tendo sido demonstrado maior atividade de contração antral em altas doses (TOMOMASA et al, 1986).

A eritromicina age mimetizando a ação da motilina, estimulando a motilidade gastrointestinal (PEETERS et al, 1989). A motilina é um peptídeo gastrointestinal, secretado pelas células enterocromafins do intestino delgado, que estimula a propagação da atividade contrátil da fase 3 do CMM no período interdigestivo. O efeito pró-cinético da eritromicina ocorre a partir da sua ligação ao receptor da motilina, tanto nas células musculares lisas quanto na inervação colinérgica, que parece ser a via mais importante em humanos (SARNA, 1991; PEETERS et al, 1989, 1993).

Em humanos, o efeito pró-cinético é obtido com doses muito menores do que aquelas utilizadas para efeito antimicrobiano. Em baixas doses endovenosas (1mg/kg) a eritromicina induz fase 3 do CMM e sua propagação para intestino delgado, enquanto que, em altas doses (7-10 mg/kg), resulta em atividade contrátil sustentada no intestino delgado, seguida por uma interrupção no CMM (ITOH et al, 1984; TOMOMASA et al, 1986; OTTERSON & SARNA, 1990).

A interação da eritromicina com o receptor da motilina foi demonstrada em estudos experimentais em coelhos (HASLER et al, 1991). No entanto, discutia-se a presença de receptores de motilina no cólon humano (HASLER et al, 199; YEATON et al, 1992; PEETERS & DEPOORTERE, 1994), até que FEIGHNER et al (1999), utilizando a eritromicina como agonista, identificaram seu receptor em células neuronais do duodeno e cólon humanos, verificando a ação pró-cinética da motilina no cólon e comprovando a ação agonista da eritromicina sobre esses receptores. Esses achados foram embasados numa metodologia científica rigorosa e enfatizaram a necessidade do desenvolvimento de agonistas seletivos da motilina para uso no tratamento de distúrbios da motilidade gastrointestinal.

Em razão dos seus efeitos pró-cinéticos, muitos estudos têm sugerido a utilização da eritromicina na terapêutica de diversos distúrbios da motilidade gastrointestinal em humanos, principalmente em adultos.

Dois trabalhos avaliaram a ação da droga na doença do refluxo gastro-esofágico em pacientes adultos que receberam 250 mg de eritromicina em 3 ou 4 tomadas diárias. Em nenhum deles foi observado melhora clínica ou na monitorização do pH esofágico (CHAMPION et al, 1991 e HARRISON et al, 1991).

CATNACH et al (1992) sugeriram a ação da droga sobre a motilidade da vesícula biliar em controles e em pacientes com calculose biliar, observando a redução do volume da vesícula biliar em jejum e no período pós-prandial.

Os efeitos da eritromicina sobre o esvaziamento gástrico são obtidos através da indução da fase III do CMM (TOMMOMASA et al, 1986). No tratamento da gastroparesia diabética, a eritromicina é considerada um potente agente pró-cinético (JANSSENS et al, 1990; TACK et al, 1992; SAMSOM et al, 1997), especialmente quando administrada via endovenosa e na vigência de níveis normais de glicemia (RAYNER et al, 2000). Em pacientes sob ventilação mecânica, a infusão de 200 mg de eritromicina resultou em estimulação da motilidade antral e aceleração do esvaziamento gástrico, avaliado pela cinética de absorção do acetaminofen (DIVE et al, 1995). A droga foi considerada útil em pacientes com gastroparesia pós-viral (SIGURDSSON et al, 1997). Foi demonstrado o efeito da eritromicina em facilitar a passagem de sonda através do piloro (DILORENZO et al, 1990; KESHAVARZIAN & ISAAC, 1993) e também a interferência no esvaziamento gástrico e coordenação motora gastrointestinal em pacientes saudáveis (ANNESE et al, 1992), assim como no tratamento dos vômitos após quimioterapia em pacientes com câncer (MALIAKAL et al, 1991).

Em crianças com pseudo-obstrução intestinal, a administração endovenosa de eritromicina estimula as contrações antrais (DI LORENZO et al, 1994). No caso de pseudo-obstrução secundária a coproporfiria hereditária em adultos, apresentou bons resultados com a administração endovenosa, mas sem resposta com a administração por via oral (VASSALO et al, 1992). Outro estudo observou efeito em um caso de pseudo-obstrução com eritromicina por via oral (MINAMI et al 1996).

Na constipação intestinal funcional, o efeito de diferentes doses de eritromicina foi avaliado em 18 mulheres com constipação intestinal grave. A ação da droga na motilidade colônica foi avaliada por meio de estudo manométrico, com sensores locados por colonoscopia, para medir os efeitos obtidos com diferentes doses, administradas via endovenosa. Observou-se variação manométrica significativa no cólon distal com a menor dose administrada (50 mg), associada a um aumento das contrações do tipo segmentar. Náuseas e dor epigástrica foram relacionados com as doses de 500 mg (BASSOTTI et al, 1998).

JAMENSON et al (1992) avaliaram oito indivíduos saudáveis por meio de manometria e compararam as medidas da atividade pressórica no sigmóide por 30 minutos antes e por 90 minutos após a infusão de placebo e de lactobionato de eritromicina, 1,8 mg/kg, por via endovenosa, não encontrando diferença entre ambas. Após 1 mês, os mesmos 8 indivíduos receberam 500 mg de eritromicina ou placebo por via oral e foram avaliados da mesma forma por 3 horas, não sendo encontradas diferenças pressóricas significativas entre ambos. No mesmo estudo, a medida do tempo de trânsito colônico foi realizada antes e depois da utilização da eritromicina via oral, não tendo sido observada ação pró-cinética.

Em relação aos estudos que envolvem a eritromicina e sua ação sobre o cólon, cabe ressaltar que a manometria não é um bom método para avaliar distúrbios funcionais do intestino grosso, pois a atividade motora colônica parece ser intermitente e bastante variável, podendo ser diferente em indivíduos saudáveis e constipados (WALD, 1994; SCOTT, 2000). Outro aspecto importante é que não está definido se a ação da eritromicina sobre a motilidade colônica ocorre através dos receptores da motilina presentes no cólon, ou através da ação de estímulo e coordenação sobre toda a motilidade do trato gastrointestinal (ITOH et al, 1984; FEIGHNER et al, 1999; CHIBA et al, 2000).

SHARMA et al (1995) estudou 11 pacientes adultos com constipação funcional, relatando melhora clínica com o uso de estolato de eritromicina, por via oral, utilizando a metade da dose diária recomendada com agente antibacteriano. Em 7 pacientes foram realizadas medidas do tempo de trânsito colônico total e segmentar antes do estudo e após 7 dias de uso da droga, na dose de 1,0 g/dia, dividida em 4 tomadas. Após 4 dias de uso,

houve aumento na frequência das evacuações, que passaram de 2,3 movimentos evacuatórios por semana para 6,7. O tempo de trânsito colônico foi medido após 1 semana do início da terapia, observando-se redução do mesmo. Após 2 semanas, a dose foi reduzida para 500mg/dia, mantendo-se o efeito sobre a frequência das evacuações. Dois pacientes relataram desconforto em abdômen inferior, sendo o único efeito colateral observado. Testes de função hepática foram repetidos semanalmente e não foram detectados efeitos colaterais. Após a retirada da eritromicina, 7 pacientes mantiveram a melhora da frequência das evacuações por 15 dias e os outros 4 por 7 dias. Os autores concluíram que a eritromicina acelera o tempo de trânsito colônico, podendo ser uma terapêutica de valor no tratamento da constipação intestinal funcional.

Alguns estudos avaliaram a ação pró-cinética da eritromicina em pacientes pediátricos. Em recém-nascidos pré-termo que apresentavam vômitos e resíduo gástrico pós-alimentares a eritromicina resultou em melhora clínica, quando utilizado em baixas dosagens (NG & SHAH, 2001).

Um estudo randomizado e duplo-cego comparou a ação da metoclopramida e da eritromicina administradas por via oral sobre o esvaziamento gástrico, em crianças após procedimento anestésico. Os resultados indicam que a eritromicina é tão efetiva quanto a metoclopramida na prevenção de vômitos e náuseas (ZATMAN et al, 2001).

A ação da eritromicina também foi avaliada através do estudo manométrico da atividade motora antro-duodenal. A droga foi administrada por via endovenosa a 10 crianças saudáveis, 7 com dispepsia e a 6 pacientes com pseudo-obstrução intestinal. Nos controles, desencadeou prematuramente a fase III do CMM, enquanto que vários padrões motores foram obtidos nos pacientes dispépticos e nos pacientes com pseudo-obstrução, sendo que a atividade antral se mostrou incoordenada ou com ausência da indução da atividade duodenal. Os autores concluíram que a droga apresenta potente atividade pró-cinética, que parece ser fortemente influenciada pela doença de base (CUCCHIARA et al, 1997).

Há um limitado número de agentes da motilidade gastrointestinal disponíveis para o uso na faixa etária pediátrica e, em relação a CIF, destacavam-se os estudos com o uso do cisaprida, ainda que houvesse discordância em relação à sua ação sobre o cólon (STAIANO et al, 1991; NURKO et al, 1996, 2000; LOENING-BAUCKE, 1996b; ODEKA et al, 1997 e HALABI, 1999). Porém, devido aos efeitos colaterais como arritmia e prolongamento do intervalo Q-T, o uso da droga tornou-se bastante restrito (MOHAMMAD et al, 1997; KHOSHOO et al, 2000).

O octreotide, um análogo da somatostatina, foi testado em adultos, inibindo a motilidade antral e induzindo a fase 3 do CMM (HARUMA et al, 1994). Em adultos com pseudo-obstrução intestinal crônica, a administração de octreotide e eritromicina teve como resposta o alívio de sintomas como náusea e dor abdominal (VERNE et al, 1995). Em crianças com distúrbios intestinais funcionais, a administração subcutânea de octreotide teve o efeito de induzir a fase 3 do CMM (DI LORENZO et al, 1998). Um estudo avaliou os efeitos da eritromicina e do octreotide sobre a atividade antroduodenal em 16 crianças: 6 com refluxo gastro-esofágico grave, 4 com vômitos cíclicos, 3 com gastroparesia, 2 com pseudo-obstrução crônica intestinal e 1 com doença de Crohn, acompanhada de náuseas e vômitos. A terapia combinada resultou em estimulação das contrações antrais e duodenais, sugerindo um possível papel da administração seqüencial da eritromicina e do octreotide no tratamento de crianças com distúrbios motores generalizados (DI LORENZO et al, 1999).

Na literatura consultada, não encontramos estudos que relacionassem o uso da eritromicina em crianças com constipação intestinal funcional. Como haviam sido estudados os efeitos da eritromicina em pacientes com vômitos cíclicos da infância, apresentando ação pró-cinética na dose de 20mg/kg/dia (VANDERHOOF, et al, 1993) e considerando o efeito das doses mais baixas nos estudos realizados em adultos, essa foi a dose utilizada pela presente casuística.

O desenho do presente estudo foi do tipo crossover (FLEISS, 1981). Uma parte da amostra dos pacientes é selecionada de maneira randomizada para receber a droga em determinada seqüência e a outra para a receber na seqüência inversa, uma vez que o momento em que o princípio ativo é administrado poderia interferir na resposta ou

resultar em efeito residual. Como já relatado SHARMA et al (1995) observaram que os pacientes mantiveram a melhora da frequência das evacuações por até 15 dias após a retirada da eritromicina. No presente estudo, a existência de efeito residual foi afastada pela análise estatística demonstrando-se que o esquema no qual os pacientes receberam o princípio ativo ou o placebo não interferiu na resposta clínica ($p=0,6973$). A ordem em que foi administrada a droga não interferiu na resposta.

A evolução dos escores em cada grupo foi semelhante quando os pacientes recebiam o mesmo esquema terapêutico. Quando o GRUPO 1 recebeu o placebo, a evolução foi semelhante à do GRUPO 2 recebendo o placebo. O mesmo efeito foi observado para o uso da eritromicina.

Para avaliar a efetividade da terapêutica global nos 14 pacientes no período de 60 dias de evolução, as médias dos escores dos GRUPOS 1 e 2 nos dois meses de estudo foram analisadas, sendo encontrado um $p=0,0517$. O resultado da análise estatística indicou que, ao longo dos 2 meses de tratamento, a melhora não foi significativa. Esta falta de significância estatística pode estar associada a alguns fatores, tais como a recidiva da impactação fecal em dois pacientes do GRUPO 1 (esquema E/P) com conseqüente aumento dos valores da média dos escores nos tempos t 45 e t 60 desse mesmo grupo.

Quando foram comparadas as médias das pontuações obtidas no primeiro mês de tratamento com as médias das pontuações obtidas no segundo, também considerando os 14 pacientes, foi possível identificar melhora significativa no segundo mês ($p=0,0001$). O impacto de iniciar o atendimento num hospital terciário e da participação em um estudo e, ainda, o fato do acompanhamento clínico ter sido realizado em intervalos curtos (quinzenais), devem ter contribuído na melhora clínica.

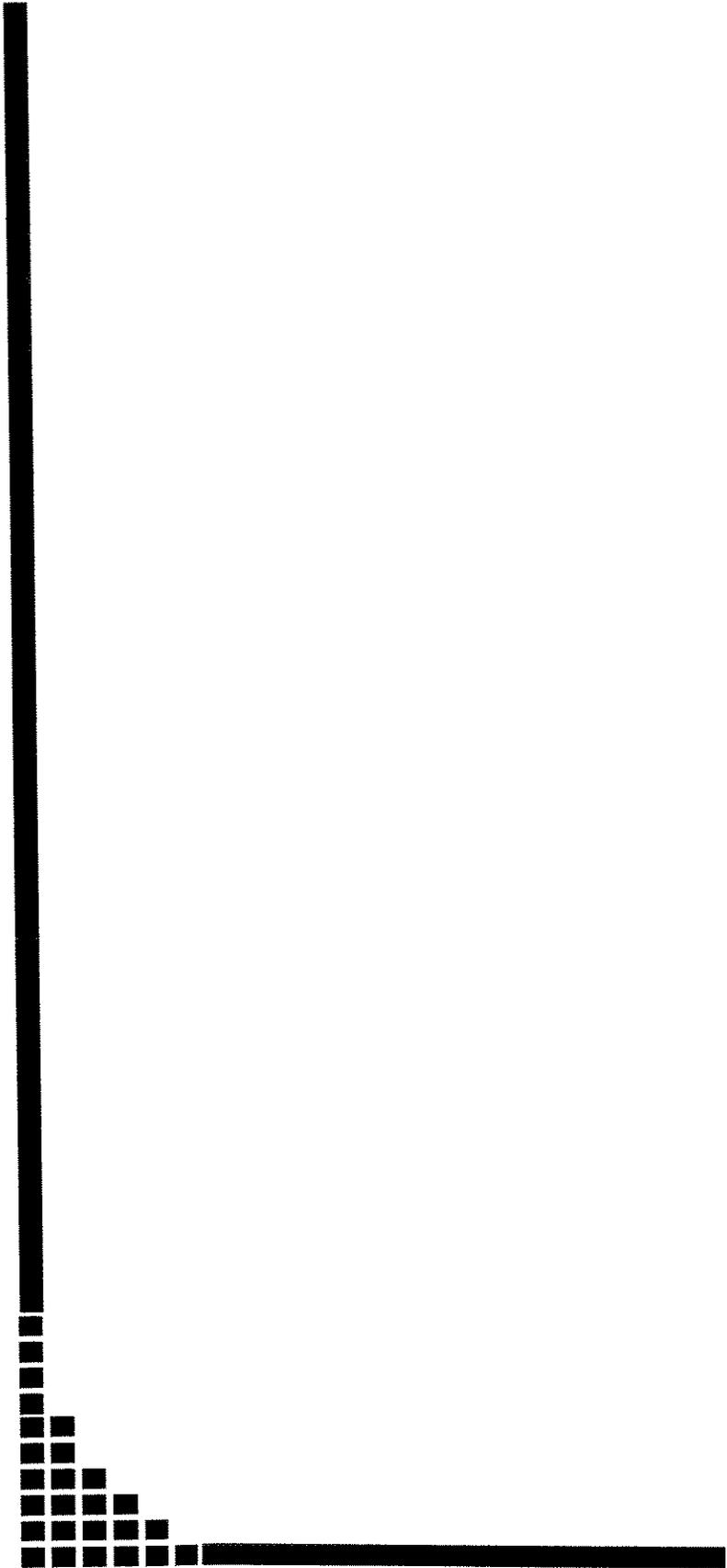
O tratamento com eritromicina foi associado a uma recuperação clínica significativa em relação ao tratamento com o placebo ($p=0,0058$). Essa melhora foi obtida num momento em que certamente há prejuízo da motilidade, como causa primária e/ou como conseqüência da retenção fecal prolongada. A utilização da droga se mostrou efetiva na recuperação clínica desses pacientes e pode representar um coadjuvante na terapêutica dos casos de constipação refratária.

Embora pareça não haver um determinante fisiopatológico único da constipação funcional em crianças, a presença de distúrbio de motilidade identificado como trânsito lento do conteúdo colônico, foi observada por diversos autores (ARHAN et al, 1981,1983; CORAZZIARI et al, 1985; BENNINGA et al, 1994, 1995, 1996; ZASLAVSKY et al, 1998; GUIMARÃES et al, 2001).

SOARES (2001) avaliou o tempo de trânsito colônico em crianças constipadas previamente e 6 semanas após o tratamento da constipação. Houve diminuição significativa do tempo de trânsito colônico na avaliação realizada na vigência de terapêutica (óleo mineral), indicando que há melhora da motilidade colônica com o tratamento clássico, o que, provavelmente, diminui a chance de lesão ao peristaltismo representada pela ausência de medidas terapêuticas. O trânsito colônico lento nas crianças constipadas pode ser uma situação inerente a motilidade gastrointestinal desses pacientes e/ou uma consequência da impactação fecal crônica (BENNINGA et al, 1996). Em qualquer das três situações, a remoção da impactação fecal, o uso de laxativos e o incremento da ingestão de fibras alimentares na dieta são medidas reconhecidamente efetivas. Contudo, a ação coadjuvante de agentes pró-cinéticos pode ser benéfica para abreviar o tempo de recuperação clínica, diminuindo a lesão representada pelas impactações de repetição e favorecer a adesão terapêutica, reduzindo o número de pacientes que abandonam o tratamento e o número de casos em que há refratariedade às medidas terapêuticas habituais.

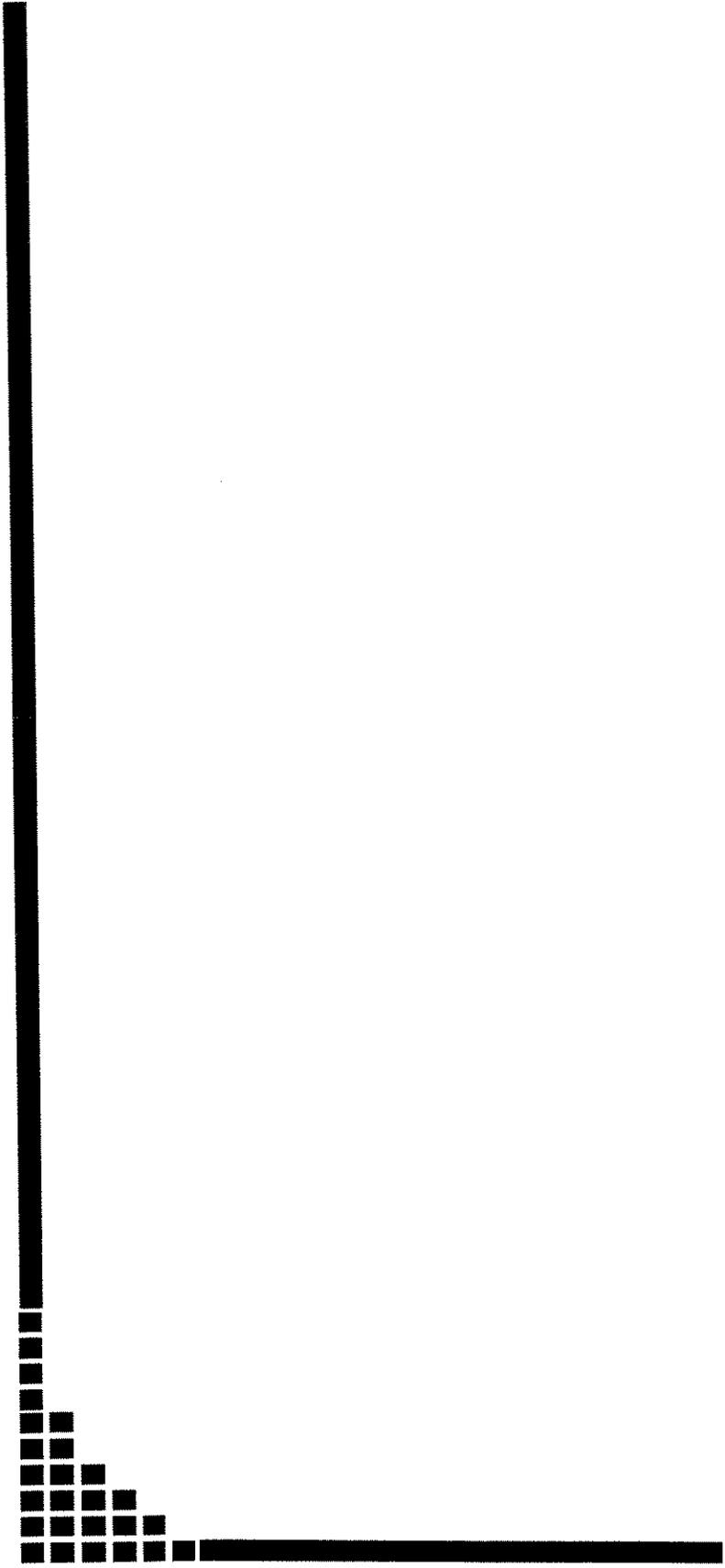
Embora não tenha sido o caso de nenhum dos pacientes do presente estudo, entre os casos acompanhados no Ambulatório do HC-UNICAMP verifica-se com certa frequência pacientes que não readquirem a capacidade de evacuar espontaneamente, sem auxílio de clisteres, nos primeiros 3 meses após a remoção da impactação fecal. Nestes casos, as características clínicas de gravidade são semelhantes às aquelas identificadas na presente casuística.

Em conclusão, o uso da eritromicina como coadjuvante na terapêutica habitual resultou em melhora clínica significativa na evolução de pacientes pediátricos com quadros graves de constipação intestinal crônica funcional, quando comparado à administração do placebo, não tendo sido observados efeitos colaterais ou efeito residual da droga.



5. CONCLUSÃO

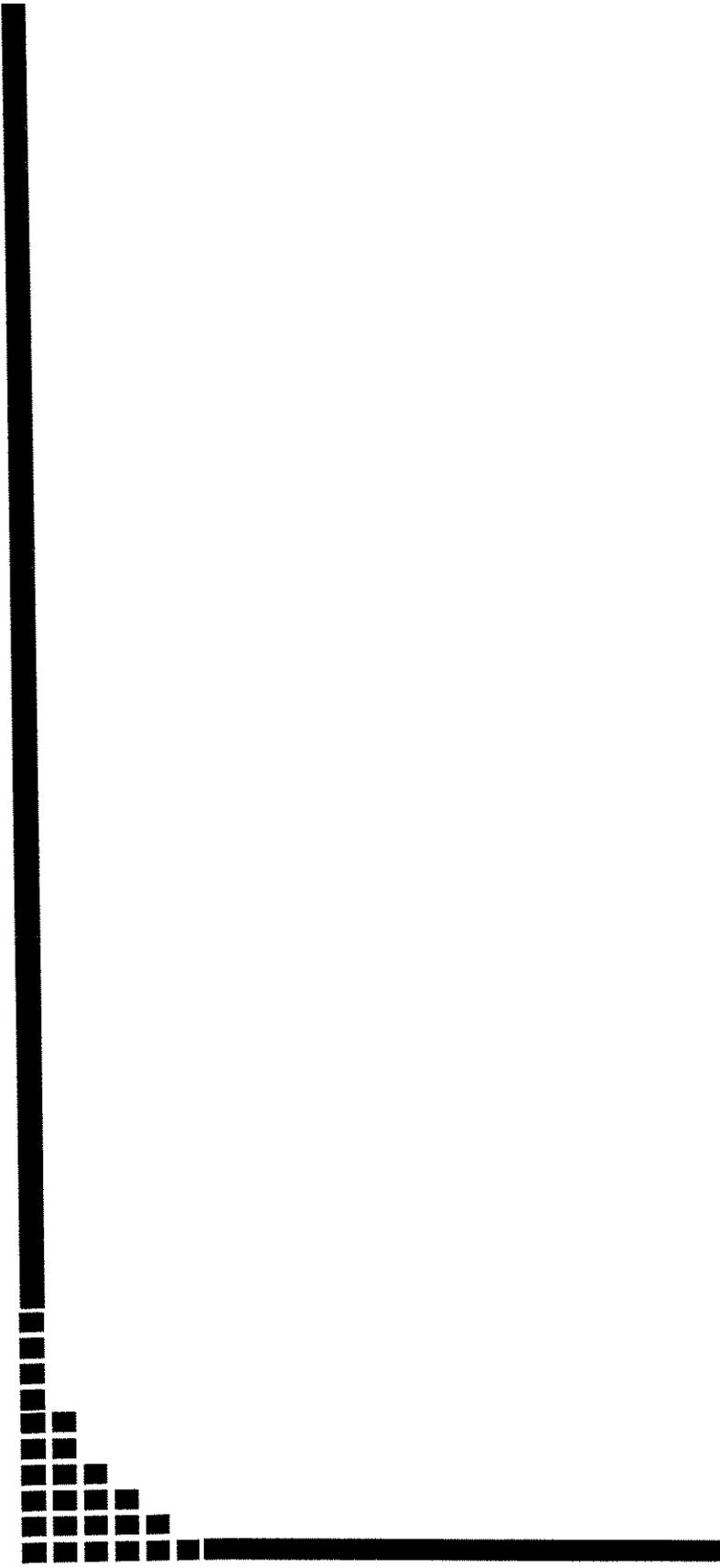
De acordo com o presente estudo, as catorze crianças com constipação intestinal crônica grave, caracterizada pela presença de impactação fecal e escapes fecais, tiveram melhora clínica estatisticamente significativa com a adição da eritromicina ao esquema terapêutico habitual quando comparada ao efeito da adição de placebo.



6. SUMMARY

Functional constipation is a common problem in pediatric practice. Clinical presentation varies among patients and so does treatment. Abdominal mass and soiling indicate severe constipation. Although the pathophysiology is unclear, probably constipated patients present an intestinal motility disturbance, thus, prokinetics agents could be useful for those one with severe disease. OBJECTIVE: This study aims to evaluate the value of erythromycin, a prokinetics agent, in addition to the usual therapy in constipated children. METHODS: The study has included fourteen school-aged constipated children who had palpable abdominal mass and soiling. Methodology was based in double blind, placebo-controlled crossover study. Six children have ingested erythromycin, 20mg/Kg, orally, divided in 4 doses, during a month, and placebo in the following month (GROUP 1). Eight children have ingested placebo in the first month and erythromycin in the next one (GROUP 2). A score was elaborated to evaluate the clinical evolution. Such score included stool frequency, painful defecation, palpable fecal mass, soiling, fecal consistence and use of laxatives. The score was obtained in 0,15, 30, 45 and 60 days after the patients' inclusion in the study. RESULTS: There was no statistical difference between groups considering in initial score value, sex, age and symptoms duration (Mann-Whitney test $p>0,05$). Scores values for clinical evolution was evaluated by statistical analysis ANOVA and they have pointed a significant improve during erythromycin ingestion. We conclude that erythromycin inclusion in the treatment was benefic and presented no side effects. Erythromycin might act in the intestinal motility of children with severe functional constipation.

Key words: constipation, children, and erythromycin.



***7. REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS***

- ALTOMARE, D.F.; PORTINCASA, P.; RINALDI, M.; DI CIAULA, A.; MARTINELLI, E.; AMORUSO, A.; PALASCIANO, G.; MEMEO, V. - Slow transit constipation - Solitary symptom of a systemic gastrointestinal disease. **Dis. Colon Rectum**, **42**: 231-40, 1999.
- ANNESE, V.; JANSSENS, J.; VANTRAPPEN, G.; TACK, J.; PEETERS, T.L.; WILLEMSE, P.; VAN CUTSEM, E. - Erythromycin accelerates gastric emptying by inducing antral contractions and improved gastro duodenal coordination. **Gastroenterology**, **102**: 823-8, 1992.
- ARHAN, P.; DEVROEDE, G.; JEHANNIN, B. - Idiopathic disorders of fecal continence in children. **Pediatrics**, **71**: 774-9, 1983.
- BAKER, S.S.; LIPTAK, G.S.; COLLETTI, R.B.; CROFFIE, J.M.; DILORENZO, C.; ECTOR, W.; NURKO, S. - Constipation in infants and children: evaluation and treatment. A medical position statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, **29**: 612-26, 1999.
- BARR, R.G.; LEVINE, M.D.; WILKINSON, R.H.; MULVIHILL, D. - Occult stool retention: a clinical tool for its evaluation in school-aged children. **Clin. Pediatr.**, **18**: 674-9, 1979.
- BASSOTTI, G.; CHIARONI, G.; VANTINI, I. Anorectal manometric abnormalities and colonic propulsive impairment in patients with severe chronic idiopathic constipation. **Dig. Dis. Sci.**, **39**: 1558-64, 1994.
- BASSOTTI, G.; STANGHELLINI, V.; CHIARONE, G.; GERMANI, U.; DE GIORGIO, R.; VANTINI, I.; MORELLI, A.; CORINALDESI, R. - Upper gastrointestinal motor activity in patients with slow-transit constipation- further evidence for an enteric neuropathy. **Dig. Dis. Sci.**, **10**: 1999-2005, 1996.
- BASSOTTI, G.; CHIARONI, G.; VANTINI, L.; MORELLI, A.; WHITEHEAD, W.E. - Effect of different doses of erythromycin on colonic motility in patients with slow transit constipation. **Z. Gastroenterol.**, **36**: 209-13, 1998.

- BENINNGA, M.A.; BÜLLER, H.A.; HEYMANS, H.S.A.; TYTGAT, G.N.S TAMINIAU, J.A.J.M.- Is encopresis always the result of constipation? *Arch. Dis. Child.*, **71**: 186-93, 1994.
- BENINNGA, M.A.; BÜLLER, H.A.; STAALMAN, C.R.; GUBLER, F.M.; BOSSUYT, P.M.; VAN DER PLAS, R.N.; TAMINIAU, J.A.J.M. - Defecations disorders in children, colonic transit time versus the Barr score. *Eur. J. Pediatr.*, **154**: 277-84, 1995.
- BENNINGA, M.A.; BULLER, H.A.; TYTGAT, G.N.S.- Colonic transit time in constipated children: does pediatric slow transit exist? *J. Ped. Gastroenterol. Nutr.*, **23**: 241-51, 1996.
- BEIGUELMAN, A.B.- A análise da variância. In: _____ .Curso prático de **bioestatística**. Sociedade Brasileira de Genética. Ribeirão Preto, 1988. p: 153-182.
- BIGELLI, R.H.M. - Manometria anorretal em crianças com constipação intestinal funcional. Ribeirão Preto, 2000 - **Mestrado** – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.
- BOURAS, E.P.; CAMILLERI, M.; BURTON, D.D.; MCKINZIE, S.-Selective stimulation of colonic transit by the benzofuran 5HT agonist, prucalopride, in healthy humans. *Gut*, **44**: 682-6, 1999.
- BOURAS, E.P.; CAMILLERI, M.; BURTON, D.D; THOMFORDE, G.; MCKINZIE, S.; ZINSMEISTER, A .R.- Prucalopride accelerates gastrointestinal and colonic transit in patients with constipation without a rectal evacuation disorder. *Gastroenterology*, **120**: 354-60, 2001.
- BRUTTON, L.L. Laxatives. In: Goodman and Gilman's. **The pharmacological basis of therapeutics**. Alfred Goodman Gilman, Louis S. Goodman, Theodore W. Rall and Ferid Murad (eds). Macmillan publishing company. New York. 1985. p.994-1003.
- CAMILLERI, M.; MALAGELADA, J.R.; ABELL, T.L.; BROWN, M.L.; HENCH, V.; ZINSMEISTER, A .R.- Effect of six weeks of treatment with cisaprida in gastro paresis and intestinal pseudoobstruction. *Gastroenterology*, **96**: 704-12, 1989.

- CAMILLERI, M. & FEALEY, R.D. Idiopathic autonomic denervation in 8 patients presenting with functional gastrointestinal disease. A causal association? **Dig. Dis. Sci.**, **35**: 609-16, 1990.
- CARSON, G.M.; BED, B.S.; CODE, C.F.- Mechanism of propagation of intestinalinterdigestive myoelectric complex. **Am. J. Physiol**, **222**: 1027-30, 1972.
- CARVAJAL, S.M. & MULVIHILL,K.M.- Intestinal peptides and their relevance in pediatric disease. **Semin. Pediatr. Sur.**, **4**: 09-12, 1995.
- CATNACH, S.M. & FAIRCLOUGH, P.D.- Erythromycin and the gut. **Gut**, **101**: 397-401, 1992.
- CATNACH, S.M.; FAIRCLOUGH, P.D; TREMBATH, R.C.; O'DONNELL, L.J.D.; MCLEAN, A.M.; LAW, P.A.; WICKHAM, J.E.A.- Effect of oral erythromycin on gallbladder motility in normal subjects and subjects with gallstones. **Gastroenterology**, **102**: 2071-6,1992.
- CHAMPION, G.; SINGH, S.; NELLANS, H.- Erythromycin - from acne to acid reflux? **Gastroenterology**, **100**: A41, 1991.
- CHIBA, T.; THOMFORDE, G.M.; KOST, L.J.; ALLEN, R.G.; PHILLIPS, S.F.- Motilides accelerate regional gastrointestinal transit in the dog. **Aliment. Pharmacol Ther.**, **14**: 955-60, 2000.
- CLAYDEN, G.S.- Management of chronic constipation- **Arch. Dis. Child.**, **67** 340-4, 1992.
- CLAYDEN, G.S. Constipation in childhood: treatment should be given early. **Brit. Med. J.**, **299**: 1116-7. 1989.
- CLOUSE, R.E.- Pharmacotherapy of altered brain-gut interactions in functional gastrointestinal disorders. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, **25**: S18-19,1997.
- CONOVER, W.J.- **Practical nonparametric statistics**. John Wiley & Sons Inc New York, 1971.
- CORAZZIARI, G.; CUCHIARA, S.; STAIANO, A.; ROMANIELLO, G.; TAMBURRINI, O.; TORSOLI, A.; AURICCHIO, S.- Gastrointestinal transit time, frequency of defecation and Anorectal manometry in healthy and constipated children. **J. Pediatr.**,**106**: 379-82,1985.

- CORAZZIARI, G.- Neuro-enteric mechanisms of gastrointestinal motor function. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, 23: S3-4, 1997.
- CUCCHIARA, S.; MINELLA, R.; SCOPPA, A. ; EMILIANO, M.; CALABRESE, F.; AZ-ZEQEH, N.; REA, B.; SALVIA, G.- Antroduodenal motor effects of intravenous erythromycin in children with abnormalities of gastrointestinal motility. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, 24: 411-418, 1997.
- DA-COSTA-PINTO, E.A.L; BUSTORFF-SILVA, J.M; FUKUSHIMA, E. - Papel da manometria anorretal no diagnóstico diferencial da constipação em crianças **J. Pediatria**, 76: 227-32, 2000.
- DEPOORTERE, I.; PEETERS, T.L.; MATTHIJS, G.; VANTRAPPEN, G.- Macrolide antibiotics are motilin receptor. **Hepato-gastroenterology**, 35: 198-203, 1988.
- DILORENZO, C.; LACHMAN, R.;HYMAN, P.E.- Intravenous erythromycin for post pyloric intubations. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**,11: 45-7, 1990.
- DILORENZO, C.; FLORES, A.F; TOMOMMASA, T.; HYMAN, P.E.- Effect of erythromycin on antroduodenal motility in children with chronic functional gastrointestinal symptoms. **Dig. Dis. Sci.**, 39: 1399-404, 1994.
- DILORENZO ,C.; LUCANTO, C.; FLORES, A.F.; IDRIES, S.; HYMAN, P.E. – Effect of octreotide on gastrointestinal motility in children with functional gastrointestinal symptoms. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**,27: 508-12, 1998.
- DILORENZO, C.; LUCANTO, C.; FLORES, A.F.; IDRIES, S.; HYMAN, P.E. – Effect of sequential erythromycin and octreotide on antroduodenal manometry. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, 29: 293-6, 1999.
- DIVE, A.; MIESSE, C.; LAURENCE, G.; JAMART, J.; EVRARD, P.; GONZALEZ, M.; INSTALLÉ, E.- Effect of erythromycin on gastric motility in mechanically ventilated critically ill patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. **Crit. Care Med.**, 23: 1356-62, 1995.
- EASTWOOD, M.A .& KAY, R.M.- An hypothesis for the action of dietary fiber along the gastrointestinal tract. **Am. J. Clin. Nutr.**, 32: 364-367, 1979.

- EVERHART, J.E.; VAY LIANG, G.G.; JOHANNES, M.D.- A longitudinal survey of self reported habits in the United States. **Dig. Dis. Sci.**, **34**: 1153-62, 1989.
- FEIGHNER, S.D.; TNA, C.P.; MCKEE, K.K.; PALYHA, C.O.C.; HRENIUK, D.L.; PONG, S.; AUSTIN, C.P.; FIGUEROA, D.; MACNEIL, D.; CASCIERI, M; ANARGUND, R.; BAKSHI, R.; ABRAMOVITZ, M.; STOCCO, R.; KARGMAN, S.; O'NEILL, G.; VAN DER PLOG, L.H.T.; EVANS, J; PATCHETT, A. A., SMITH, R.G.; HOWARD, A.D.- Receptor for motilin identified in the human gastrointestinal system. **Science**, **284**: 2184-8, 1999.
- FISHER, R.A.- **Statistical methods for researcher workers**. 13^a ed. Hafner Publ. Co., New York, 1958.
- FLEISS, J.L.- **Statistical methods for rates and proportions**. 2^a ed. John Wiley & Sons Inc. New York, 1981.
- FOTTER, R.- Imaging of constipation in infants and children. **Eur. Radiol.**, **8**: 248-58, 1998.
- FURNESS, J.B.; BORSNTEIN, J.C.; MURPHY, R.; POMPOLO, S.- Role of peptides in transmission in the enteric nervous system. **Trends in neurosci.**, **15**: 66-71, 1992.
- GLIA, A . & LINDBERG, G.-Antroduodenal manometry findings in patients with slow transit constipation. **Scand. J. Gastroenterol.**, **33**: 55-62, 1998.
- GLIA, A.; LINDBERG, G.; NILSSON, L.H.; MIHOCSA, L.; AKERLUND, J.E.- Constipation assessed on the basis of colorectal physiology. **Scand. J. Gastroenterol.**, **33**: 1273-9, 1998.
- GUGELMIN, E.S; TORRES, L.F.B; SABAGGA, C.C. - Aplicação da biópsia de reto por sucção no diagnóstico da doença de Hirschsprung. **J. Pediatria**, **66**: 171-4,1990.
- HALABI, I.M. - Cisaprida in management of chronic pediatric constipation. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, **28**: 199-202,1999.
- HARRISON, M.E.; RUZKOWSKI, C.J.;YOUNG, M.F.- Erythromycin improves gastric emptying and esophageal motility without affecting gastro esophageal reflux. **Gastroenterology**,**100**: A80, 1991.

- HARUMA, K.; WISTE, J.A.; CAMILLERI, M.- Effect of octreotide on gastrointestinal pressure profiles in health and in functional and organic gastrointestinal disorders. **Gut**, **35**: 1064-9, 1994.
- HASLER, W.L.; HELDSINGER, A.; OWYANG, C.- Erythromycin contracts rabbit colon myocytes via occupation of motilin receptors. **Am J Physiol**, **262**: G50-55, 1992.
- HATCH, T.F.- Encopresis and constipation in children. **Pediatric Clin. North Am.**, **35**: 257-80, 1998.
- HILLEMEIER, C. An overview of the effects of dietary fiber on gastrointestinal transit. **Pediatrics**, **96**: 995-99, 1995.
- HYMAN, P.E & FLEISHER, D.R.- Pediatric functional gastrointestinal disorders. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, **25** : S11-S12, 1997.
- HYAMS, J.S.; COLLETTI, R.; MORAES, M.B.; FAURE, C.; GABRIEL-MARTINEZ, E.; MAFFEI, H.V.L.; HOCK, Q.; VANDENPLAS, Y.- Functional gastrointestinal disorders. **Report of the working groups of the World groups of the World Congress of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, 2000**. p:83-94.
- IACONO, G.; CAVATIO, F.; MONTALTO, G.; FLORENO, M.D.; TUMMINELLO, M.; SORESI, M.; NOTARBARTOLO, A.; CARROCIO, A.- Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. **N. Engl. J. Med.**, **339**: 1100-4, 1998.
- IRVING, H.M. & CATCHPOLI, B.-Anatomy and physiology of the colon, rectum and anus- ABC of colorectal disease- **Bri. Med J.**, **340**: 1106-8, 1992.
- ITOH, Z.; NAKAYA, M.; SUZUKI, T.; ARAI, H.; WAKAYASHI, K.- Erythromycin mimics exogenous motilin in gastrointestinal contractile activity in the dog. **Am. J. Physiol.**, **247** (Gastrintes. Liver Physiol., 10) G: 688-94, 1984.
- JAMESON, J.S.; ROGERS, J.; MISIEWICZ, J.J.; RAIMUNDO, A .H.; HENRY, M.M.- Oral or intravenous erythromycin has no effect on human distal colonic motility- **Aliment. Pharmacol. Ther.**, **6**: 589-595, 1992.

- JANSSENS, J.; PEETERS, T.L.; VANTRAPPEN, G.; TACK, J.; URBAIN, J.L.; DEROO, M.; MULS, E.; BOUILLON, R.- Improvement of gastric emptying in diabetic gastro paresis by erythromycin – preliminary studies. **N. Engl. J. Med.**, **322**: 1028-31, 1990.
- JOHNSON, L.R.- Regulation. Peptides of the gastrointestinal tract. In: **Gastrointestinal Physiology**. L.R. Johnson ed. Mosby, St. Louis, Missouri, 1997.p.1-14.
- KARAUS, M.& MÜLLER-LISSNER- Motility and lower gut symptoms. **Europ. J. Gastroent. & Hepatol.**, **5**: 990-7, 1993.
- KESHAVARZIAN, A., & ISAAC, R.M- Erythromycin accelerates gastric emptying of indigestible solids and transpyloric migration of the tip of an enteral feeding tube in fasting and fed states. **Am. J. Gastroenterol.**, **88**: 193-202, 1993.
- KEDAK, S.M.- Disinergia recto-anal- **A . G. L.**, **26**: 125-30, 1996.
- KHATTREE, R. & NAIK,D.N.- **Applied multivariate statistics with SAS software**. SAS institute Inc. Cary. NC, 1995.
- KHOSHOO, V.; EDELL, D.; CLARKE, R.- Effect of cisaprida on the QT interval in infants with gastro esophageal reflux. **Pediatrics**, **105**: E24, 2000.
- KOCH, RT;CARNEY, JÁ;GO, L;GO, VLW Idiopathic chronic constipation is associated with decreased colonic vasoactive intestinal peptide. **Gastroenterology**, **94**: 300-10, 1988.
- KODA, Y.K.L. - Obstipação intestinal crônica- In: BARBIERI, D. & KODA, Y.K.L. – **Doenças gastroenterológicas em pediatria**. São Paulo, Atheneu,1996. p.331-42.
- LINCOLN, J.; CROWE, R.; KAMM, M.A.; BURNSTOCK, G.; LENNARD-JONES, J.E.- Serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid are increased in the sigmoid colon in severe idiopathic constipation. **Gastroenterology**, **98**: 1219-25, 1990.
- LOENING-BAUCKE, V.A.- Abnormal rectal function in children recovered from chronic constipation and encopresis. **Gastroenterology**, **87**: 1229-1304, 1984.
- LOENING-BAUCKE, V. A.- Factors responsible for persistence of childhood constipation. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, **6**: .15-22, 1987.

- LOENING-BAUCKE, V.A.-Factors determining outcome in children chronic constipation and faecal soiling. **Gut**, **30**: 999-1006, 1989.
- LOENING-BAUCKE, V.A.- Modulation of abnormal defecation dynamics by biofeedback treatment in chronically constipated children with encopresis. **J. Pediatr**, **116**: 214-22, 1990.
- LOENING-BAUCKE, V.A.- Chronic constipation in children. - **Gastroenterology**, **104**: 1557-64, 1993 a.
- LOENING-BAUCKE, V.A.- Constipation in early childhood: patient's characteristics, treatment and long-term follow up- **Gut**, **34**: 1400-04, 1993 b.
- LOENING-BAUCKE, V.A.- Functional constipation- **Semin. Pediatr. Sur.**, **4**: 26-34,1995.
- LOENING-BAUCKE, V.A. –Encopresis and soiling. **Pediatr. Clin. North Am.**, **43**: 279-98, 1996 a.
- LOENING-BAUCKE, V.A.- Cisaprida for children with intractable constipation: an interim verdict!/Editorial/ **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, **22**: 3-5, 1996 b.
- LOENING-BAUCKE, V.A. & YOUNOSZAI,M.K.- Effect of treatment on rectal and sigmoid motility in chronically constipated children. **Pediatrics**,**73**: 199-205, 1984.
- MAFFEI, H.V.L; MOREIRA, F.L; KISSIMOTO, M; CHAVES, S.M; ELFARO, S; ALEIXO, A.M. - História clínica e alimentar de crianças atendidas em ambulatório de gastroenterologia pediátrica com constipação intestinal crônica funcional e suas possíveis complicações. **J. Pediatria**, **70**: 280-6, 1994.
- MAFFEI, H.V.L; MOREIRA, F.L; OLIVEIRA JR, M.W; SANINI, V. - Prevalência de constipação intestinal em escolares do ciclo básico- **J. Pediatria**, **173**: 340-4 1997.
- MEUNIER, P.; MOLLARD, P.; MARECHAL, J.M.- Physiopathology of megarectum: the association of megarectum with encopresis. **Gut**, **17**: 224-7, 1976.
- MALIAKAL, B.J.;POLIDORI, G.;GORDON, C.- Severe gastro paresis following chemotherapy and prokinetics response to erythromycin. **Gastroenterology**, **100**, A: 466, 1991.

- MENEGHELLI, U.G. Intestino grosso. Anatomia e fisiologia. In: R. Dani e L. Paula Castro - **Gastroenterologia clínica**. editores, 3ª edição, volume 1. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1993. p.857-878.
- MENEGHELLI U.G. & OLIVEIRA, R.B. - Controle da motilidade gástrica e intestinal. In: Paula Castro, P.R. - **Tópicos em gastroenterologia-5**. L. Savassi-Rocha, J.R. Cunha-Melo, editores. Medsi, Rio de Janeiro, 1994, p.19-34.
- MERTZ, H.; NALIBOFF, B.; MAYER, E.A.- Symptoms and physiology in severe chronic constipation. **Am. J. Gastroenterol.**, **94**: 131-8, 1999.
- MINANI,T.; NISHIBAYASHI,H.; SHINOMURA,Y.; MATSUZAWA,Y.- Effects of erythromycin in chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction- **J. Gastroenterol** **31**: 855-9, 1996.
- MISHALANY, H.- Seven years experience with idiopathic unremitting chronic constipation. **J.Pediatr.**, **24**: 360-2, 1989.
- MITOLO-CHIEPPA, D.; MANSI, G.; RINALDI, B.A.; MONTAGNANI, M.; POTENZA, M. A.; GENUALDO, M.; SERIO, M.; MITOLO, C.I.; RINALDI, M.; ALTOMARE, D.F.; MEMEO, V.-Cholinergic stimulation and nonadrenergic, noncholinergic relaxation of human colonic circular muscle in idiopathic chronic constipation. **Dig. Dis. Sci.**, **43**: 2719-26, 1998.
- MOHAMMAD, S. ; ZHOU, Z.; GONG, Q.; JANUARY, C.T.- Blockage of the HERG human cardiac K⁺ channel by the gastrointestinal prokinetics agent cisaprida. **Am. J. Physiol.**; **273**: H2534-8, 1997.
- MOLLEN, R.M.H.G.; CLAASEN, A .T.P.M.; KUIJPERS,J.H.C.- The evaluation and treatment of functional constipation. **Scand. J. Gastroenterol.**, **32** (Suppl 223): 8-17, 1997.
- MORAIS, M.B; VÍTOLO, M.R; AGUIRRE, A.N.C; MEDEIROS, E.L.G.R; ANTONELLI, E.M.A.A.L; FAGUNDES-NETO, U. - Teor de fibra alimentar e de outros nutrientes na dieta com e sem constipação intestinal crônica funcional. **Arq. Gastroenterol.**, **33**: 93-101, 1996.

- MORAIS, M.B.; VÍTOLO, M.R.; AGUIRRE, A. N.C.; FAGUNDES-NETO, U. - Measurement of low dietary fiber intake as a risk factor for chronic constipation in children. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, **29**: 132-5, 1999.
- MORAIS, M.B.; MAFFEI, H.V.L. - Constipação intestinal. **J. Pediatria**, **76** (supl. 2): S147-56 2000.
- MOREIRA, F.L.; COELHO, C.A.R.; MAFFEI, H.V.L. - Constipação intestinal crônica em crianças atendidas no ambulatório de gastroenterologia infantil da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP (1977-1980). **J. Pediatria**, **7**: 62-5 1984.
- MOTTA, M.E.F. A; SILVA, A.P. - Constipação intestinal crônica funcional na infância: diagnóstico e prevalência em uma comunidade de baixa renda. **J. Pediatria**, **74**: 451-4, 1998.
- NG, E. & SHAH, V.- Erythromycin for feeding intolerance in preterm infants (Cochrane Review). In: **The Cochrane Library**, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software.
- NOLAN, T; DEBELLE, G.; OBERKLAID, F; COFFEY, C. Randomized trial of laxatives in treatment of childhood encopresis. **Lancet**, **338**, (8766): 523-7, 1991.
- NURKO, S.; GARCIA-ARANDA, J.A. ; GUERRERO, V.Y.; WORONA, L.B- Treatment of intractable constipation in children: experience with cisaprida. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, **22**: 38-44, 1996.
- NURKO, S.; GARCIA-ARANDA, J.A.; WORONA, L.B.; ZLOCHIST, O- Cisaprida for the treatment of constipation in children: a double-blind study. **J. Pediatr.**, **136** 35-40, 2000.
- ODEKA, E.D.; SAGHER, F.- Use of cisaprida in treatment of constipation in children- **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, **25**: 199-203, 1997.
- O'DONOVAN, A.N.; HABRA, G.; SOMERS, S.; MALONE, D.E.; REES, A.; WINTHOP, A.L.- Diagnosis of Hirschprung's disease. **Am. J. Radiol.**, **167**: 517-20, 1996.
- OTTERSON, M.J. & SARNA, S.K.- Gastrointestinal motor effects of erythromycin- **Am. J. Physiol.**, **249**: 355-63, 1990.

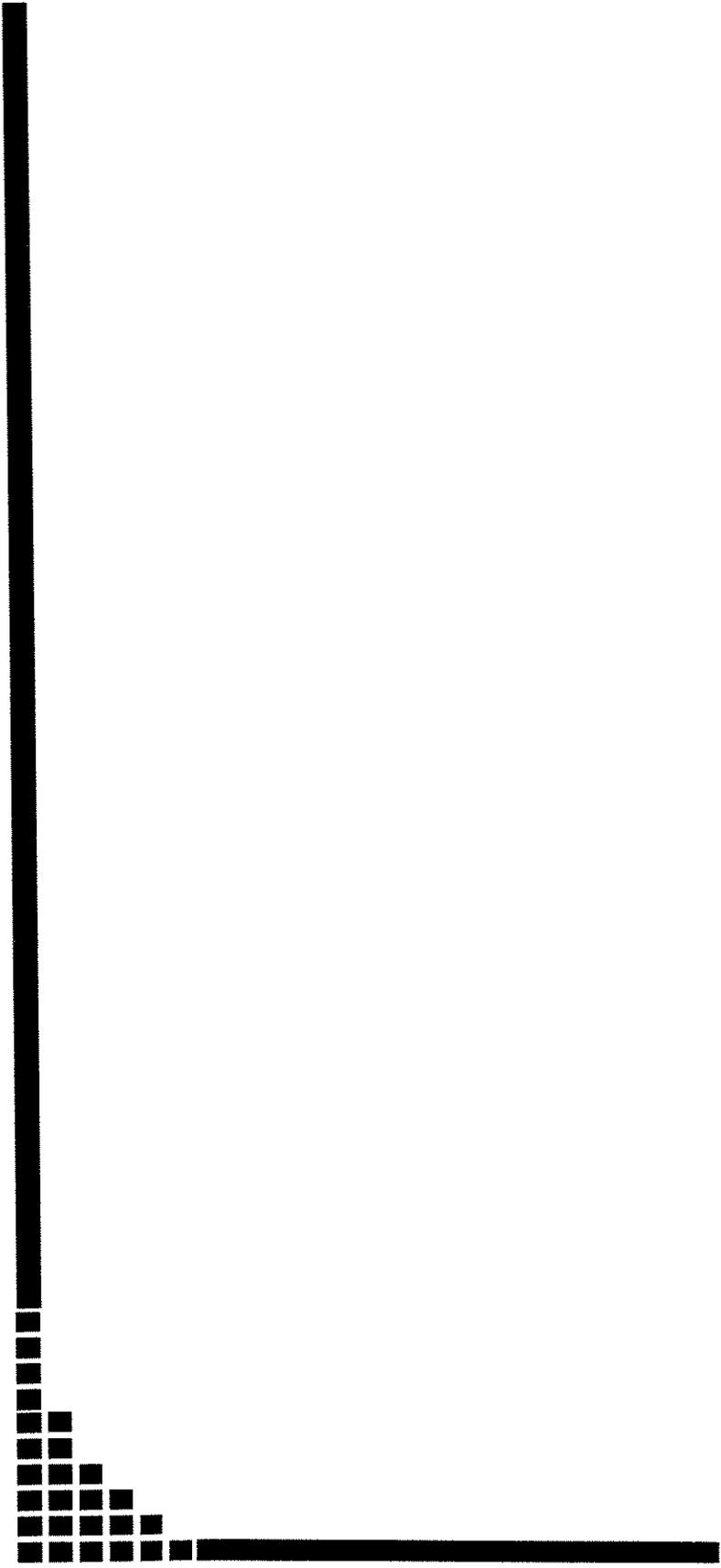
- PEETERS, T.L.; MATTHIJS, G.; DEPOORTERE, I.; HOOGMARTENS, J.; VANTRAPPEN, G.- Erythromycin is a motilin receptor agonist. *Am. J. Physiol.*, **257** : G470-4,1989.
- PEETERS, TL- Erythromycin and others macrolides as prokinetics agents. *Gastroenterology*, **105**: 1886-99, 1993.
- PEETERS, TL. & DEPOORTERE, I.- Motilin receptor : a model for development of prokinetics. *Dig. Dis. Sci.*, **39** (Suppl) : 76S-78S, 1994.
- PETRAKIS, J.; VASSILAKIS, J.S.; KARKAVITSAS, N.; TZOVARAS, G.; EPANOMERITAKIS, E.; TSIAOUSSIS, J.; XYNOS, E.- Enhancement of gastric emptying of solids by erythromycin in patients with Roux-en-Y gastrojejunostomy. *Arch. Surg.*, **133**: 709-14, 1998.
- PRESTON, D.M.; ADRIAN, T.E.; CHRISTOFIDES, N.D.; LENNARD JONES, J.E.; BOOM, S.R. Positive correlation between symptoms and circulating motilin, pancreatic polypeptide and gastrin concentration in functional bowel disorders. *Gut*, **26**: 1059-64 1985.
- RAJIEV, S. & HEYMAN, M.B. - Controle da constipação e encoprese em lactentes e crianças. In: AMENT, M.E. **Gastroenterologia Pediátrica I - Clínicas de Gastroenterologia da América do Norte** v. 4, 1994- Interlivros- Rio de Janeiro- RJ- p:637-53.
- RAYNER, C.K.; SU, YC.; DORAN, S.M.; JONES, K.L.; MALBERT, C.H.; HOROWITZ, M. The stimulation of antral motility by erythromycin is attenuated by hyperglycemia. *Am. J. Gastroenterol.*, **95**: 2233-41,2000.
- READ, N.W. & ABOUZEKRY, L.- Why do patients with fecal impaction have fecal incontinence. *Gut*, **27**: 283-7, 1986.
- ROY, C.C, SILVERMAN, A., ALAGILLE, D.-. - Constipation, fecal continence , and proctologic conditions. In:_____ - **Pediatric clinic Gastroenterology** 4th ed. St Louis, Missouri, Mosby,1995. p.494-521.

- SAMSON, M.; JEBBINK, R.J.A.; AKKERMANS, L.M.A.; BRAVENBOER, B.; VANBERGE-HENEGOUWEN, M.; SMOUT, A.J.P.M.- Effects of oral erythromycin on fasting and postprandial antroduodenal motility in patients with type I diabetes, measured with on ambulatory manometric technique. **Diab. Care**, **20**: 129-34 1997.
- SANDE, A.M. & MANDELL, G.L. - Drogas antimicrobianas -In: Goodman & Gilman- **As bases farmacológicas da terapêutica**. 1987, p: 777- Ed Guanabara-Koogan S. A. Rio de Janeiro, RJ.
- SANTOS, S.L. -Estudo do tempo de trânsito colônico com marcadores radiopacos em pacientes constipados com Doença de Chagas sem megaesôfago ou megacólon e em pacientes com constipação intestinal idiopática. Campinas. 1999. **Mestrado** - Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP.
- SANDLER, R.S.; JORDAN, M.C.; SHELTON, B.J.- Demographic and dietary determinants of constipation in the US population. **Am. J. Public Health**, **80**: 185-90,1990.
- SARNA, S.K.- Physiology and pathophysiology of colonic motor activity- part 1 of 2- **Dig. Dis. Sci.**, **36**: 827-862 , 1991a.
- SARNA, S.K.- Physiology and pathophysiology of colonic motor activity- part 2 of 2-**Dig. Dis.Sci.**, **36**: 998-1018, 1991b.
- SARNA, S .K.; SOERGEL, K.H.; KOCH, T.R.; STONE, J.E.; WOOD, C.M.; RYAN, R.P.; ANDORFER, R.C.; CAVANAUGH, J.H.; NELLANS, H.N.; LEE, M.B.- Gastrointestinal motor effects of erythromycin in humans - **Gastroenterology**, **101**: 1488-96, 1991.
- SCOTT, R.B.- Motility disorders. In: **Pediatric gastrointestinal disease**. W. Allan Walker, Peter R. Durie, J. Richard Hamilton, John Walker-Smith & John B. Watkins ed, 3rd ed. Ontario, 2000: 103-115.
- SIGURDSSON, L.; FLORES, A.; PUTNAM, P.E.; HYMAN, P.; DI LORENZO, C.- Post viral gastro paresis: presentation, treatment and outcome. **J. Pediatr.**, **130**: 751-4, 1997.

- SHARMA, S.S.; BHARGAVA, N.; MATHUR, S.C.- Effect of oral erythromycin on colonic transit in patients with idiopathic constipation- a pilot study. **Dig. Dis. Sci.**,**40**: 2446-9, 1995.
- SJÖLUND, K.; EKMAN, R.; AKRE, F. & LINDER, P.- Motilin in chronic constipation. **Scand.J.Gastroenterol.**, **21**: 914-8, 1986.
- SJÖLUND, K.; FASTH, S.; EKMAN, LR; HULTÉN, L.; JIBORN, H.; NORDGREN, S.; SUNDLER, F.- Neuropeptides in idiopathic chronic constipation (slow transit (constipation)). **Neurogastroenterol. Mot.**, **9**: 143-50, 1997.
- SOARES, A.C.F. - Tempo de trânsito orocecal e colônico em crianças com constipação crônica funcional. São Paulo, 2001. **Doutorado** - Escola Paulista de Medicina.
- SOFFER, E.E; METCALF, A; LAUNSPACH, J.- Misoprostol is effective treatment for patients with severe chronic constipation. **Dig. Dis. Sci.**, **39**: 561-4, 1994.
- SONNENBERG, A. & KOCH, T.R.- Physician visits in the United States for constipation:1958-1986. **Dig. Dis. Sci.**, **34**: 606-611, 1989a.
- SONNENBERG, A. & KOCH, T.R.- Epidemiology of constipation in the United States. **Dis. Colon Rectum**, **32**: 1-8, 1989b.
- STAIANO, A.; CUCCHIARA, S.; ANDREOTTI, M.R.; MINELLA, R.; MANZI, G.- Effect of cisaprida on chronic idiopathic constipation in children. **Dig. Dis. Sci.**, **36**: 733-736,1991.
- SUTPHEN, J.L.; BOROWITZ, S.M; HUTCHISON R.L.; COX, D.J.- Long-term follow-up of medically treated childhood constipation. **Clin Pediatrics**, **34**: 576-80,1995.
- TACK, J.; JANSSENS, J, VANTRAPPEN, G.; PEETERS, T.; ANNESE, V.; DEPOORTERE, I.; MULS, E.; BOUILLON, R. - Effect of erythromycin on gastric motility control and in diabetic gastro paresis. **Gastroenterology**, **103**: 72-9, 1992.
- TAITZ, L.S.; WALES, J.K.H.; URWIN, O.M.; MOLNAR, D. Factors associated with outcome in management of defecation disorders. **Arch. Dis. Chil.**, **61**: .472-7,1986.

- TOMOMASA, T.; KUROMI, T.; ARAI, H.; WAKAYASHI, K.; ITOH, Z. – Erythromycin induces migrating motor complex in human gastrointestinal tract. **Dig. Dis. Sci**, **31** : 157-161, 1986
- VAJIO, P. & SELANO, G.-Orocecal transit time in healthy and constipated children - **Act. Ped. Scand.**, **7**: 583-8, 1998.
- VAN DER PLAS, R.N.; BENNINGA, M.A.; STAALMAN, C.R.; AKKERMANS, L.M.A.; REDEKOP, W.R.K.; TAMINIAU, J.A.; BÜLLER, H.A.- Megarectum in constipation. **Arch. Dis. Child.**, **83**: 52-8, 2000.
- VANDERHOOF, J.A.; YOUNG, R.; KAUFMAN, S.; ERNST, L.- Treatment of cyclic vomiting in childhood with erythromycin. **J. Pediatr Gastroenterol. Nutr.**, **17**: 387-91, 1993.
- VASSALO, M.J.; CAMILLERI, M.; SULLIVAN, S.N.; THOMFARDE, G.M.- Effects of erythromycin on gut transit in pseudo-obstruction due to hereditary coproporphyrinuria. **J. Clin. Gastroenterol.**, **14**: 255-9, 1992.
- VERDURON, A.; DEVROED, G.; BOUCHOUCHA, M.; ARHAN, P.; SCHANG, J.C.; POISSON, J.; HÉMOND, M.; HÉBERT, M.- Megarectum, **Dig. Dis. Sci.**, **33**: 1164-74, 1988.
- VERNE, G.N.; EAKER, E.Y.; HARDY, E.; SNINSKY, C.A.- Effect of octreotide and erythromycin on idiopathic and scleroderma-associated intestinal pseudo-obstruction. **Dig. Dis. Sci.**, **40**: 1892-901, 1995.
- VODERHOLZER, W.A.; SCATZE, W.; MÜHLDORFER, B.E.; KLAUSER, A.G.; BIRKNER, B.; MILLER-LISSNER, S.A.- Clinical response to dietary fiber treatment of chronic constipation. **Am. J. Gastroenterol.**, **92**: 95-98, 1997.
- WALD, A.- Colonic and anorectal motility testing in clinical practice. **Am. J. Gastroenterol.**, **89**: 2109-15, 1994.
- WEAVER, L.T. & STEINER, H.- The bowel habit of young children- **Arch. Dis. Childh.**, **59**: 649-52, 1984.

- WEAVER, LT; EWING, G; TAYLOR, LT.- The bowel habit of milk-fed infants. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, 7: 568-71, 1988.
- WEBER, H.F.; RICHARDS, R.D.; MCCALLUM, R.W.- Erythromycin: a motilin agonist an gastrointestinal prokinetics agent- **Am. J. Gastroenterol.**, 88: 485-90, 1993.
- WILLS, A.Z. - Constipação intestinal crônica (CIC): aumento da prevalência? **Boletim informativo da Sociedade de gastroenterologia pediátrica e nutrição, São Paulo, No. 1, ano IV, 2001.**
- YEATON, P.; WEBER, F.; CHEN, J.; MCCALLUN, R - Effect of erythromycin on segmental colonic motility. **Gastroenterology**, 102: A-536, 1992.
- ZASLAVSKY, C.; SILVEIRA, T.R.; MAGGUILNIK, I. - Total and segmental colonic transit time with radio-opaque markers in adolescents with functional constipation. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, 27: 138-142,1998.
- ZATMAN, T.F.; HALL, J.E.; HARMER, M.- Gastric residual volume in children: a study comparing efficiency of erythromycin and metoclopramida as prokinetics agents. **Br. J. Anaesth.**; 86: 869-71, 2001.



8. ANEXOS

ANEXO 1: Tabela de Pontuação dos Sintomas

1)Frequência das evacuações:

- até 3 vezes por semana..... 0
- 1 a 2 vezes por semana..... 1
- menos que 1 vez por semana..... 2

2)Dor ou dificuldade para evacuar:

- ausente..... 0
- episódica..... 1
- freqüentemente..... 2
- uso eventual de clister..... 3
- evacuação somente após clister..... 4

3)Fecaloma:

- ausente..... 0
- presente..... 2

4)Soiling:

- ausente..... 0
- presente..... 2

5)Consistência das fezes:

- pastosa..... 0
- com pedaços endurecidos..... 1
- em cíbalos..... 2

6)Medicação:

- sem medicação..... 0
- baixas doses* 1
- altas doses** 2

APÓS INÍCIO DO TRATAMENTO

- aqueles que já estão com doses altas e há necessidade de aumento de dose e/ou associação com óleo mineral..... 3

*baixas doses: < 1ml/kg/dia de lactulona ou leite de magnésia, associado ou não a 15ml de óleo mineral.

**altas doses: 1 a 2ml/kg/dia de lactulona ou leite de magnésia, associado ou não a 15ml de óleo mineral.

ANEXO 2:

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

Título do estudo: Efeito da eritromicina administrada por via oral no tratamento de crianças com constipação intestinal crônica funcional.

Caro participante:

Conforme requisito do Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, estou me apresentando a você e descrevendo brevemente a pesquisa que estarei realizando.

Meu nome é MARIA ANGELA BELLOMO BRANDÃO, sou pediatra e trabalho no Setor de Gastroenterologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da FCM/UNICAMP. Estou realizando pós-graduação e essa pesquisa será a tese que apresentarei ao final do meu Mestrado.

O projeto tem como tema as crianças com constipação intestinal crônica, ou seja, as crianças que tem prisão de ventre ou dificuldade para defecar, e que não tem nenhuma outra doença associada. Atualmente é recomendado o uso de laxantes, muitas vezes lavagem intestinal, fibras na dieta e reeducação dos hábitos alimentares e do uso do banheiro. Porém, em muitos casos, não há sucesso com essas medidas, fato que nos leva a buscar alternativas de tratamento. Vários médicos pesquisadores no mundo tem procurado avaliar se a eritromicina é eficaz nesses casos. A eritromicina é um medicamento que existe há muitos anos é utilizado habitualmente para combater infecções. No entanto, em doses baixas, menores do que as normalmente utilizadas parece auxiliar nos quadros de constipação intestinal. Esse é o fato que queremos avaliar. Caso haja algum efeito colateral, como vômito, grosseiro na pele, desconforto abdominal, a medicação deverá ser interrompida. Também serão realizados exames de sangue antes e no fim do tratamento, na tentativa de detectar algum efeito indesejado. A medicação será fornecida por mim, não acarretando qualquer custo para o paciente e familiares.

As consultas deverão ser realizadas sempre por mim, no Ambulatório de Pediatria do HC-UNICAMP.

As pessoas não são obrigadas a participarem do estudo e podem desistir de continuar nele a qualquer momento, sem que isso prejudique o atendimento médico.

Os nomes não serão utilizados nos documentos pertencentes a este estudo e a confidencialidade dos registros médicos é garantida.

Desde já agradeço sua atenção e colaboração e coloco-me à disposição para esclarecer qualquer dúvida. Meu telefone: (19) 3287 6079 e 994 3289. Dra Elizete: (019) 3788 7861. Comitê de Ética e Pesquisa (19) 3788 8936 ou 688936 ou fax (19) 3788 8925.

NOME DO PACIENTE:

Assinatura:

Data:

Pai/mãe ou responsável legal:

Assinatura:

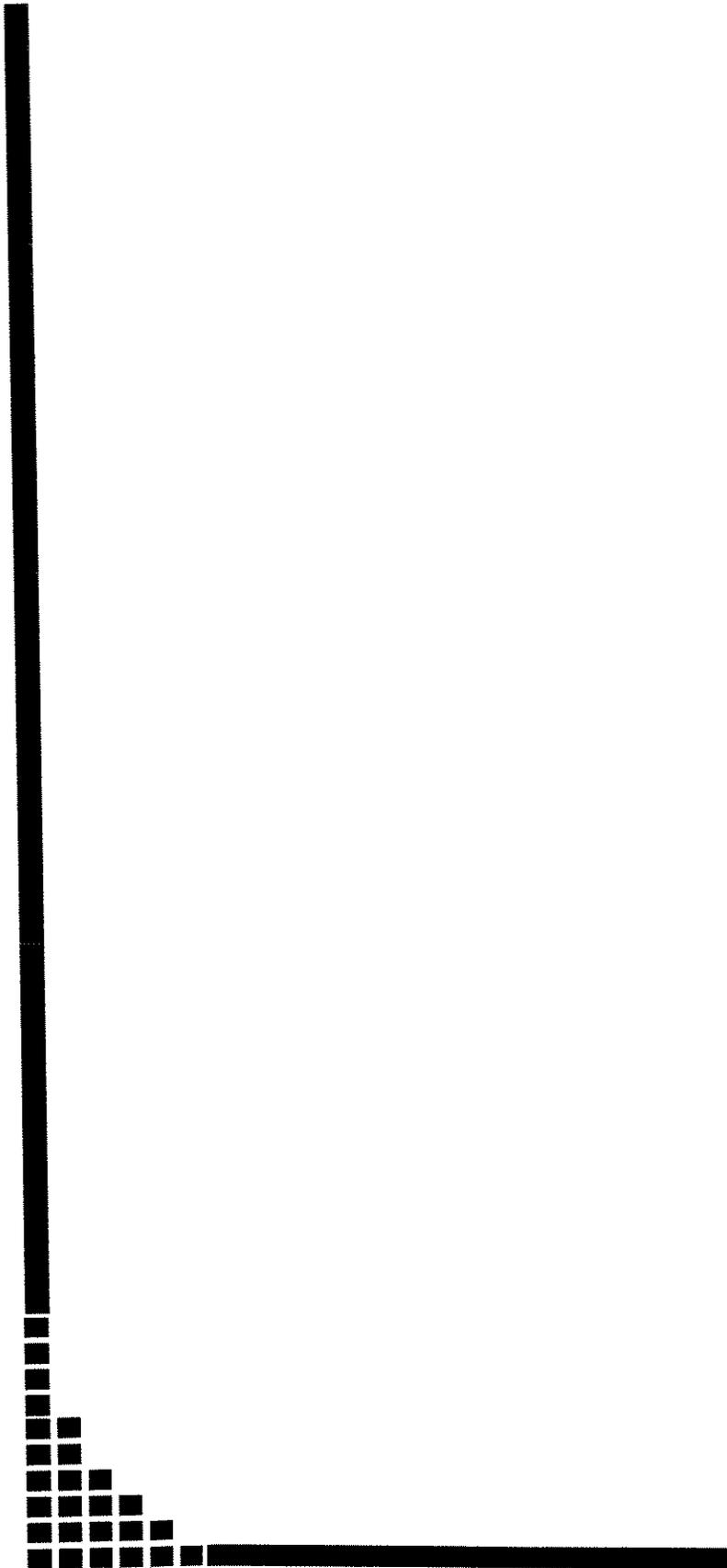
Testemunha:

Assinatura:

Pesquisador:

Assinatura:

Data:



9. APÊNDICE

Resultados da análise de variância com medidas repetidas para experimento tipo “crossover”.

Testando a hipótese de que não existe a interação grupo*tempo.					
Statistic	Value	F	Num DF	Den DF	Pr > F
Wilks' Lambda	0.99959547	0.0049	1	12	0.9456
Testando a hipótese de igualdade de efeito residual (quando é feita a troca de tratamento)					
Statistic	Value	F	Num DF	Den DF	Pr > F
Wilks' Lambda	0.98694714	0.1587	1	12	0.6973
Como o efeito residual não foi significativo (p-valor=0.6973), testamos a hipótese de que não existe o efeito da interação tratamento*tempo.					
Statistic	Value	F	Num DF	Den DF	Pr > F
Wilks' Lambda	0.99959547	0.0049	1	12	0.9456
Como o efeito da interação grupo*tempo não foi significativo (p-valor=0.9456), testamos a hipótese de que não existe o efeito da interação período*tempo.					
Statistic	Value	F	Num DF	Den DF	Pr > F
Wilks' Lambda	0.71998834	4.6669	1	12	0.0517
Testando o efeito do tempo.					
Statistic	Value	F	Num DF	Den DF	Pr > F
Wilks' Lambda	0.71998834	4.6669	1	12	0.0517
Testando o efeito do tratamento.					
Statistic	Value	F	Num DF	Den DF	Pr > F
Wilks' Lambda	0.51659605	11.2290	1	12	0.0058
Testando o efeito do período.					
Statistic	Value	F	Num DF	Den DF	Pr > F
Wilks' Lambda	0.26087824	33.9985	1	12	0.0001