

SHEILA LOPES DOS SANTOS

***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

SHEILA LOPES DOS SANTOS

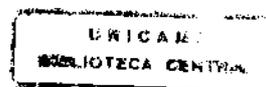
**ESTUDO DO TEMPO DE TRÂNSITO COLÔNICO
COM MARCADORES RADIOPACOS EM
PACIENTES CONSTIPADOS COM DOENÇA DE
CHAGAS SEM MEGAESÔFAGO OU MEGACÓLON
E EM PACIENTES COM CONSTIPAÇÃO
INTESTINAL IDIOPÁTICA**

*Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de
Pós-Graduação em Clínica Médica, área de Clínica
Médica da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas para obtenção
do título de Mestre em Clínica Médica.*

ORIENTADORA: PROFA. DRA. MARIA APARECIDA MESQUITA

Campinas

1999



UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	
V.	Ex
PREÇO	R\$ 1.398,31
PREÇO	278,120
G	D <input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	08/01/00
N.º CPD	

CM-00130630-6

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

Sa59e Santos, Sheila Lopes dos
 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 / Sheila Lopes dos Santos. Campinas, SP : [s.n.], 1999.

Orientador : Maria Aparecida Mesquita
 Tese (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Cólon. 2. Chagas, doença de. I. Maria Aparecida Mesquita .
 II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Aluna: SHEILA LOPES DOS SANTOS

Orientadora: PROF. DRA. MARIA APARECIDA MESQUITA *M. A. Mesquita*

Membros	
1.	<i>[Handwritten signature]</i>
2.	<i>[Handwritten signature]</i>
3.	

**Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas**

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Lucy e Jairo

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Maria Aparecida Mesquita, orientadora deste trabalho, pelo incentivo, compreensão e paciência na realização deste estudo.

À Dra. Irene K. Barcelos, pela inestimável colaboração na realização e interpretação dos exames radiológicos.

Ao Prof. Dr. Eros Antônio de Almeida e Profa. Dra. Maria Elena Guariento pelo apoio do GEDOCH (Grupo de Estudos da Doença de Chagas) na realização deste estudo.

Aos funcionários e colegas médicos do Gastrocentro e residentes da disciplina de Gastroenterologia pela cooperação na realização dos exames.

Aos docentes da disciplina de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, responsáveis pela minha formação profissional.

Ao meu irmão André Luiz, pelo apoio e colaboração na confecção da parte gráfica.

À FAEP, pelo apoio financeiro na compra do material para a realização do estudo.

Aos indivíduos que participaram deste estudo, direta ou indiretamente, minha gratidão.

O conhecido é finito, o desconhecido, infinito: intelectualmente permanecemos em uma ilha dentro de um oceano ilimitado de inexplicabilidade. Nosso objetivo em todas as gerações é reivindicar por um pouco mais de terra.

T. H. Huxley, 1887

SUMÁRIO

	PÁG.
RESUMO	i
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Constipação intestinal.....	2
1.1.1. Definição.....	2
1.1.2. Epidemiologia.....	3
1.1.3. Etiologia.....	3
1.2. Doença de Chagas e constipação intestinal.....	5
1.2.1. Fisiopatologia.....	6
1.2.2. Alterações motoras digestivas precedendo a dilatação visceral em pacientes com doença de Chagas.....	9
1.3. Métodos de estudo da motilidade dos cólons.....	11
1.3.1. Estudo do tempo de trânsito colônico.....	11
1.3.1.1. Cintilografia.....	12
1.3.1.2. Estudo com marcadores radiopacos.....	12
1.3.1.2.1. Estudo do tempo de trânsito colônico na constipação intestinal.....	15
2. OBJETIVOS	18
3. PACIENTES E MÉTODOS	20
3.1. Seleção dos pacientes e grupo controle.....	21
3.2. Métodos.....	23
3.2.1. Estudo do tempo de trânsito colônico com marcadores radiopacos.....	23

3.2.2. Análise estatística.....	25
4. RESULTADOS.....	26
4.1. Características clínicas dos pacientes.....	27
4.1.1. Distribuição quanto ao sexo e idade.....	27
4.1.2. Dados referentes ao hábito intestinal dos pacientes obtidos na história clínica.....	28
4.2. Estudo do tempo de trânsito colônico (TTC).....	29
4.2.1. Grupo controle (GC).....	29
4.2.1.1. Análise dos tempos de trânsito segmentares em relação ao TTC total.....	30
4.2.2. Pacientes.....	30
4.2.2.1. Classificação dos pacientes segundo o tempo de trânsito colônico total e segmentar.....	31
5. DISCUSSÃO.....	41
5.1. Considerações sobre o método.....	42
5.2. Considerações sobre o tempo de trânsito colônico total e segmentar nos pacientes CI e ChC.....	44
5.2.1. Pacientes CI com trânsito lento.....	48
5.2.2. Pacientes ChC com trânsito lento.....	50
6. CONCLUSÃO.....	52
7. SUMMARY.....	54
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	56
9. PUBLICAÇÃO DA DISSERTAÇÃO.....	65
10. ANEXO.....	67

LISTA DE ABREVIATURAS

- ChC: chagásicos com constipação
- CI: constipação idiopática
- GC: grupo controle
- TTC: tempo de trânsito colônico
- TTCD: tempo de trânsito de cólon direito
- TTCE: tempo de trânsito de cólon esquerdo
- TTRS: tempo de trânsito de retosigmóide

LISTA DE TABELAS

	PÁG.
Tabela 1: Distribuição dos pacientes chagásicos constipados (ChC), pacientes com constipação idiopática (CI) e grupo controle (GC) quanto ao sexo e idade.....	27
Tabela 2: Características clínicas referentes ao hábito intestinal dos pacientes CI e ChC.....	28
Tabela 3: Valores de normalidade para o TTC total e segmentar (em horas) e comparação dos valores segundo o sexo e idade.....	29
Tabela 4: Valores dos tempos de trânsito total e segmentar (em horas) nos grupos CI (n=17) e ChC (n=15).....	31
Tabela 5: Alterações segmentares de trânsito colônico encontradas nos grupos CI e ChC.....	32
Tabela 6: Valores dos tempos de trânsito total e segmentar em pacientes CI (n=11) e ChC (n=4) com trânsito prolongado (>65 horas).....	37
Tabela 7: Características clínicas dos pacientes CI e ChC divididos segundo apresentarem trânsito normal (n=17) ou trânsito lento (n=15).....	38
Tabela 8: Características clínicas dos pacientes CI e ChC com trânsito lento (>65 horas).....	39
Tabela 9: Valores médios e máximos dos tempos de trânsito colônico total e segmentar referidos na literatura (em horas).....	42

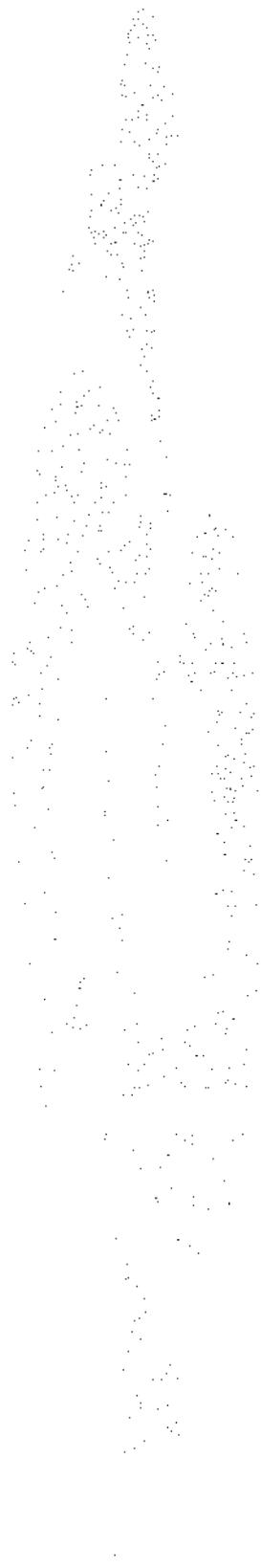
LISTA DE FIGURAS

	PÁG.
Figura 1: Proporção do tempo de trânsito colônico total referente a cada segmento do cólon para homens e mulheres do grupo controle.....	30
Figura 2: Radiografia simples de abdomen mostrando padrão de tempo de trânsito colônico total normal em paciente com constipação idiopática, realizada no quarto dia do estudo.....	33
Figura 3: Radiografia simples de abdomen mostrando padrão de inércia colônica em paciente com constipação idiopática, realizada no sétimo dia do estudo. A radiografia do quarto dia apresentou o mesmo padrão de distribuição dos marcadores.....	34
Figura 4: Radiografia simples de abdomen mostrando padrão de disfunção de cólon esquerdo em paciente com constipação idiopática, realizada no sétimo dia do estudo. A radiografia do quarto dia apresentou o mesmo padrão de distribuição dos marcadores.	35
Figura 5: Radiografia simples de abdomen mostrando padrão de obstrução terminal em paciente chagásico com constipação intestinal, realizada no quarto dia do estudo. A radiografia do sétimo dia apresentou o mesmo padrão de distribuição dos marcadores.....	36



RESUMO

A constipação intestinal está entre as queixas mais freqüentes na prática clínica. A maior parte dos casos é de etiologia indefinida, sendo classificados como constipação idiopática. Em nosso país, deve-se considerar a possibilidade de colopatia chagásica para todo paciente procedente de zona endêmica com constipação intestinal. A manifestação característica da colopatia chagásica é o megacólon. Entretanto, estudos prévios demonstraram a presença de alterações neuro-motoras nos cólons não dilatados de pacientes chagásicos crônicos. Para investigar a presença de anormalidades da função colônica em chagásicos crônicos sem megaesôfago ou megacólon quando comparados a pacientes com constipação idiopática foi realizado o estudo do tempo de trânsito colônico total e segmentar com marcadores radiopacos em 27 voluntários assintomáticos, 15 pacientes chagásicos sem megaesôfago ou megacólon com constipação intestinal crônica (ChC) e 17 pacientes com constipação idiopática (CI). Os valores encontrados no grupo controle foram semelhantes aos da literatura (Tempo de trânsito colônico total = $34,1 \pm 15,6$ h; cólon direito = $10,3 \pm 7,4$ h; cólon esquerdo = $10,8 \pm 10$ h e retossigmóide = $13 \pm 9,9$ h). Os pacientes CI e ChC foram divididos de acordo com o tempo de trânsito colônico em dois sub-grupos: aqueles com trânsito colônico normal e aqueles com trânsito colônico lento. Trânsito colônico prolongado foi observado em 65 % dos pacientes CI e 27 % dos pacientes ChC. Entre os pacientes CI, o padrão de inércia colônica foi o mais encontrado (41,2%), seguindo-se a disfunção do cólon esquerdo (11,8%) e a obstrução terminal (5,9%). Entre os pacientes ChC, 13,3% apresentaram padrão de inércia colônica, 6,7% retardo isolado de cólon esquerdo e 6,7% de retossigmóide. Não houve diferença estatística entre os pacientes CI e ChC com trânsito lento quanto aos tempos de trânsito segmentares. Em conclusão, um sub-grupo de pacientes chagásicos sem megaesôfago e megacólon apresentou alterações do trânsito colônico. Não foram observadas características clínicas ou padrões de anormalidades do trânsito colônico que permitissem diferenciar estes pacientes quando comparados aos pacientes com constipação intestinal idiopática com trânsito lento.



1. INTRODUÇÃO

1.1. CONSTIPAÇÃO INTESTINAL

A constipação intestinal está entre as queixas mais frequentes na prática clínica diária. Entretanto, dados exatos sobre a epidemiologia desta condição clínica são ainda insuficientes, principalmente devido às diferenças entre a definição pessoal e científica de constipação. A etiologia da constipação intestinal é multifatorial e complexa, podendo envolver fatores dietéticos, psicológicos, culturais, anatômicos e funcionais. Além disso, a constipação ainda é cercada de preconceitos e tabus que dificultam uma avaliação objetiva do quadro e determinam a automedicação, nem sempre inócua. Outras vezes, observa-se por parte do médico um tratamento agressivo, sem uma avaliação prévia mais criteriosa.

1.1.1. Definição

A constipação intestinal não é uma doença, mas um sintoma que pode ser indicativo de diferentes tipos de patologias. Dada a grande variabilidade de exteriorização do sintoma, como eliminação infrequente de fezes, evacuação dolorosa ou que exige um esforço prolongado, sintomas de evacuação incompleta e eliminação de fezes endurecidas ou em pequena quantidade, a sua caracterização tem variado substancialmente entre médicos, pacientes e epidemiologistas. Quando o indivíduo se autodefine como constipado, a prevalência do sintoma é de até 34%, com média de 17% (WHITEHEAD *et al.*, 1991). O mesmo autor observou que 60% dos pacientes que se consideravam constipados apresentavam evacuações diárias e 45% não faziam uso de laxativos, sendo o esforço prolongado durante a evacuação o sintoma mais frequente.

Quando se considera a frequência menor do que três evacuações por semana, a prevalência da constipação reduz-se drasticamente a 2%. Porém, como esses dados referem-se à população em geral, a prevalência deste distúrbio é ainda bastante elevada.

DROSSMAN *et al.* (1982) através de um questionário para avaliar os padrões de hábito intestinal na população geral, encontraram 94,2 % dos indivíduos relatando frequências entre três vezes ao dia e três vezes por semana, tendo usado como critério de constipação a presença de esforço à evacuação em mais do que 25% das vezes (registrado em 17,5% da amostra) ou a presença de duas ou menos evacuações por semana (4,2% da amostra).

Assim, a necessidade de uma definição mais específica e completa, que servisse de critério de seleção de pacientes para investigação levou à elaboração da chamada *definição operacional* da constipação intestinal por um grupo de especialistas em 1991 (WHITEHEAD *et al.*), descrita a seguir:

Presença de duas ou mais das seguintes queixas por um período de um ano, na ausência do uso de laxativos:

1. Esforço em pelo menos 25% das evacuações.
2. Sensação de evacuação incompleta em pelo menos 25% das evacuações.
3. Fezes endurecidas em pelo menos 25% das evacuações.
4. Frequência menor do que três evacuações por semana.

1.1.2. Epidemiologia

Está condicionada a algumas variáveis relacionadas com sexo, idade e raça. É mais freqüente em mulheres, tendo início na idade escolar ou adolescência. Quanto à raça, não há predisposição específica, porém, a população não-branca apresenta 1,3 vezes mais constipação que os indivíduos brancos; há maior prevalência em famílias de baixa renda familiar ou nível educacional; na idade avançada cerca de 50% das mulheres e homens queixam-se de constipação (SONNENBERG & KOCH, 1989).

1.1.3. Etiologia

1) Constipação intestinal idiopática

A maior parte dos casos de constipação intestinal é classificada como constipação idiopática ou funcional, caracterizada pela ausência de lesões estruturais dos cólons. Este distúrbio afeta predominantemente o sexo feminino e tem etiologia indefinida.

Dentre os fatores associados à fisiopatologia da constipação idiopática destacam-se as alterações da motilidade colônica e a presença de neuropatia dos plexos mioentérico e submucoso dos cólons.

2) Hábitos inadequados (deficiência na ingestão de fibras; sedentarismo)

Fibras vegetais constituídas por polissacarídes e polímeros de álcoois aromáticos (lignina) de alimentos como cereais, grãos, raízes e folhas aumentam o volume do conteúdo intestinal por retenção de água e pela produção de ácidos graxos de cadeia curta que estimulam a peristalse. Recomenda-se a ingestão de 20g de fibras por dia. Nos EUA, o consumo diário médio de fibras dietéticas é de 19g e o peso das fezes varia de 35 a 225g. (RENDTFORT & KASHGARIAN, 1967). Em contraste, os africanos consomem em média 75g de fibras por dia e o peso das fezes aproxima-se de 500g (BURKITT, WALKER, PAINTER, 1974). Observa-se baixa prevalência ou inexistência de constipação intestinal em populações rurais africanas alimentadas com dietas ricas em fibras (PAINTER & BURKITT, 1971), ao contrário da grande prevalência em populações das grandes cidades ocidentais, com dieta pobre em resíduos.

O sedentarismo é um outro fator frequentemente associado à constipação. Foi demonstrado que a atividade física é um dos fatores que estimulam a atividade motora colônica (SANDLER, JORDAN, SHELTON, 1990). Movimentos em massa com ondas propulsivas gigantes foram observados em indivíduos normais logo após estes levantarem-se do leito pela manhã. (NARDUCCI *et al.*, 1987).

3) Causas sistêmicas e psicológicas

A constipação intestinal pode estar associada com o uso de drogas, como anticolinérgicos e antidepressivos; doenças endócrinas e metabólicas como o hipotireoidismo e a hipercalcemia; doenças neurológicas como a esclerose múltipla, doença de Parkinson, neuropatia autonômica, doença de Chagas e distúrbios psicológicos como depressão e anorexia nervosa.

4) Distúrbios estruturais do cólon, reto, ânus e assoalho pélvico

- **Obstrução mecânica:** neoplasia; processo inflamatório; volvo; hérnia; isquemia intestinal; intussuscepção intestinal
- **Doenças anorretais:** estenose pós operatória; fissuras; retocele; prolapso de mucosa intrarretal

1.2. DOENÇA DE CHAGAS E CONSTIPAÇÃO INTESTINAL

A doença de Chagas é uma infecção generalizada, de natureza endêmica e evolução essencialmente crônica, causada por um protozoário hemoflagelado, o *Trypanosoma cruzi* (CARLOS CHAGAS, 1909) e transmitida ao homem geralmente através dos triatomíneos. No Brasil, um amplo inquérito sorológico realizado pelo Ministério da Saúde entre 1975 e 1980 estimou o número de chagásicos em aproximadamente 5 a 6 milhões de pessoas (CAMARGO *et al.*, 1984).

A fase crônica da doença de Chagas é classificada em forma indeterminada, cardíaca e digestiva. No caso específico da forma digestiva, observa-se que a desnervação do sistema nervoso entérico causada pela doença de Chagas acarreta alterações fisiológicas em todo o trato digestivo (OLIVEIRA *et al.*, 1998), especialmente em relação à motilidade, fazendo desta patologia um modelo natural para o estudo das conseqüências da privação das influências do sistema nervoso entérico (SNE) sobre a função digestiva no homem (MENEGHELLI, 1985). As conseqüências dessa desnervação se fazem mais evidentes no esôfago e cólon distal, em razão das características anatomofisiológicas desses segmentos. Ambos possuem um esfíncter que deve abrir-se por um mecanismo reflexo e ambos necessitam de perfeita coordenação motora para propeler o seu conteúdo semi-sólido. A estase dos alimentos no esôfago e do bolo fecal no retosigmóide condicionam, a longo prazo, a dilatação destas vísceras, resultando na formação do megaesôfago e megacólon, expressões mais marcantes da forma digestiva da doença de Chagas.

O principal sintoma do megacólon é a constipação intestinal, que instala-se de maneira lenta e progressiva, tornando-se persistente e obrigando os pacientes ao uso de laxativos. Todo paciente procedente de zona endêmica de Chagas com história de constipação intestinal deve ser considerado como provável portador de colopatia chagásica, principalmente se apresentar outras manifestações da doença de Chagas como megaesôfago ou cardiopatia. REZENDE & MOREIRA (1976) verificaram que o período máximo de constipação ultrapassa 20 dias em 36,6% dos casos. Porém, esta pode não ser a razão primária da procura por atendimento médico por parte do paciente. Outras queixas frequentes são o meteorismo e a disquesia retal (dificuldade que os pacientes experimentam para defecar, obrigando-os a utilizar, com energia, os músculos da parede abdominal para a expulsão do bolo fecal, mesmo quando as fezes são de consistência normal).

O megacólon pode manifestar-se como afecção isolada ou em associação ao megaesôfago, o que é mais comum. Na história natural da doença de Chagas, o megacólon tende a manifestar-se mais tardiamente do que o megaesôfago, seja por apresentar uma evolução mais lenta, seja porque o paciente leva mais tempo a procurar atendimento médico, uma vez que a constipação intestinal que precede ou acompanha o megacólon é facilmente subestimada em decorrência de constituir sintoma comum. Mais da metade dos pacientes busca atendimento médico depois de decorridos cinco anos do início dos sintomas (REZENDE & MOREIRA, 1976).

1.2.1. Fisiopatologia

As alterações que ocorrem no trato digestivo do chagásico crônico decorrem da destruição das células nervosas dos plexos intramurais, especialmente do plexo mioentérico de Auerbach. A ocorrência dessa desnervação neurovegetativa periférica foi exaustivamente demonstrada por KÖBERLE (1957, 1963) através de estudos quantitativos de neurônios, tanto em casos humanos como em animais de experimentação, fato confirmado por outros pesquisadores. Ao contrário das fibras musculares lisas, as células nervosas raramente são parasitadas; entretanto, sofrem fenômenos degenerativos em meio ao processo inflamatório vizinho. A patogenia dessa lesão neuronal tem sido alvo de inúmeras pesquisas e diversas

teorias foram formuladas. Aceita-se atualmente que ocorra por mecanismo imunológico. Os linfócitos sensibilizados pelo *T. cruzi* passariam a agredir os neurônios, em razão de um provável mecanismo como: algum antígeno do *T. cruzi* poderia aderir à membrana do neurônio, tornando-o *non self* para o sistema imunitário ou haveria algum componente antigênico comum ao parasita e à célula nervosa, conferindo à Doença de Chagas o caráter de doença auto-imune (PETRY & FISEN, 1989).

O melhor conhecimento da fisiopatologia do megacólon chagásico tornou-se possível com a aplicação ao cólon dos testes farmacológicos de desnervação e estudos manométricos antes usados no estudo da esofagopatia chagásica. VIEIRA, GODOY, CARRIL (1964) foram os primeiros a verificar a hipersensibilidade muscular aos estímulos colinérgicos no megacólon chagásico, usando metacolina na dose de 0,05 mg/kg IM, obtendo acentuada contração do sigmóide, ao contrário dos indivíduos normais. HABR-GAMA (1967) em estudo eletromanométrico das pressões intraluminares do sigmóide e reto em 25 portadores de megacólon e 15 indivíduos operados de megacólon com abaixamento endoanal do cólon descendente verificou que a atividade motora espontânea do sigmóide e reto se encontrava aumentada em relação aos normais tanto nos casos de megacólon quanto nos pacientes operados, indicando que o comprometimento do cólon se dá em toda a extensão e não apenas no segmento dilatado. Verificou ainda que enquanto nos indivíduos normais reto e sigmóide se contraem de modo assincrônico, no megacólon há sincronismo entre esses dois segmentos, traduzindo incoordenação motora.

MOREIRA (1974) estudou por manometria 24 pacientes operados pela técnica de Duhamel-Haddad e 10 outros submetidos à cirurgia de Hartmann verificando que o sincronismo descrito por Habr-Gama desaparece quando se desfaz a continuidade anatômica entre sigmóide e reto.

HABR-GAMA *et al.* (1970) demonstraram que ao contrário dos indivíduos normais, o esfíncter interno do ânus não se relaxa quando o reto é distendido por um balão insuflado em seu interior. Portanto, a acalásia do esfíncter interno do ânus é um dos componentes do distúrbio motor encontrado no megacólon chagásico à semelhança da acalásia do esfíncter gastroesofágico no megaesôfago.

A sensibilidade do reto à distensão foi investigada por SANTOS JR (1977) através de distensão de um balão introduzido na ampola retal sendo realizado registro eletromiográfico simultâneo do esfíncter anal externo em 23 chagásicos com megacólon, especialmente naqueles sem dilatação retal e em 13 pacientes com megarreto concomitante. A quantidade de ar insuflado no balão e a pressão necessária para despertar o desejo de defecação foram significativamente maiores nos pacientes com megacólon, sobretudo naqueles com dilatação do reto, em comparação com os controles, demonstrando existir no megacólon chagásico diminuição da sensibilidade das paredes do reto ao reflexo da defecação devido à desnervação intrínseca.

MENEGHELLI *et al.* (1983) estudaram os efeitos da pentagastrina na atividade motora do retosigmóide dilatado e não dilatado em chagásicos crônicos, encontrando aumento da motilidade de reto e sigmóide no grupo controle e nos pacientes chagásicos sem megacólon enquanto nenhum efeito foi observado em chagásicos com megacólon, possivelmente por desnervação intrínseca da doença.

Em trabalho do mesmo grupo (MACEDO *et al.* 1986) foi estudada por manometria a motilidade do retosigmóide de pacientes chagásicos com megacólon após a administração endovenosa do octapeptídeo da colecistoquinina (CCK-OP) acompanhada da administração intraduodenal de aminoácidos essenciais (que são substâncias que promovem a liberação de CCK endógena). Não houve aumento da motilidade do retosigmóide nos pacientes chagásicos, ao contrário do ocorrido nos controles, sugerindo uma desnervação intramural extensa incluindo vias neurais através das quais tanto a CCK-OP quanto substâncias liberadas pela infusão intraduodenal de aminoácidos essenciais ativariam as células motoras do cólon.

Recentemente, RIBEIRO JR. *et al.* (1998) estudando o cólon e o intestino delgado de pacientes com doença de Chagas submetidos à cirurgia de ressecção para megacólon, encontraram uma depleção dos neurônios produtores de óxido nítrico, previamente identificado como neurotransmissor dos neurônios inibitórios não adrenérgicos e não colinérgicos responsáveis pelo relaxamento da musculatura colônica e do esfíncter anal interno (SANDERS & WARD, 1992; KEEF *et al.*, 1993).

1.2.2. Alterações motoras digestivas precedendo a dilatação visceral em pacientes com doença de Chagas

Os pacientes sorologicamente positivos, assintomáticos (sem manifestações cardíacas ou digestivas), sem alterações eletrocardiográficas pelo método convencional e que apresentam radiografias do tórax, esôfago e cólon normais são classificados como portadores da forma indeterminada da doença de Chagas. Entretanto, a utilização de métodos de investigação cardíaca mais sensíveis como ergometria, ecocardiograma, Holter, radioisótopos, biópsia endomiocárdica e estudo hemodinâmico demonstrou que um percentual variável destes pacientes já pode apresentar alterações funcionais discretas.

A investigação do aparelho digestivo por exames mais sofisticados não oferece tantas informações sobre a função visceral como aquelas existentes para o aparelho cardiovascular. Entretanto, já foram registradas alterações esofágicas e colônicas, em uma fase anterior à dilatação radiológica dos órgãos.

As alterações motoras que ocorrem na esofagopatia chagásica tornaram-se mais conhecidas após o uso da manometria. VIEIRA & GODOY (1963), estudando pacientes chagásicos através do teste da metacolina, observaram hipersensibilidade do esôfago não dilatado em 80% dos pacientes, indicando a presença de desnervação em uma fase anterior ao aparecimento do megaesôfago.

OLIVEIRA *et al.* (1995) realizaram estudos de manometria e cintilografia em chagásicos com e sem megaesôfago, encontrando aperistalse esofágica e não relaxamento do esfíncter inferior esofágico em 28% dos pacientes sem megaesôfago. DANTAS (1997) também estudou 48 chagásicos sem disfagia e com radiologia normal encontrando, por manometria, alterações como menor amplitude de contração, menor pressão e duração do relaxamento do esfíncter inferior, bem como maior proporção de contrações síncronas, comprovando alteração de motilidade sem dilatação do órgão.

As alterações motoras da colopatia chagásica também foram estudadas por manometria e testes farmacológicos. VIEIRA *et al.* (1966) observaram hipersensibilidade muscular aos estímulos colinérgicos da metacolina no cólon sigmóide de 10% de pacientes

chagásicos crônicos sem megaesôfago ou megacólon e em 20% de chagásicos com megaesôfago e sem megacólon, demonstrando ser possível detectar, por um teste farmacológico, o comprometimento do cólon, em uma fase precoce, pré-ectásica. Porém deve-se notar a baixa incidência de hiperreatividade à metacolina do sigmóide não ectásico quando comparado com os 80% de hipersensibilidade do esôfago não dilatado à referida droga.

HABR-GAMA (1967) em estudo manométrico efetuado em 25 portadores de megacólon, 15 portadores de megaesôfago sem megacólon e 15 pacientes com megacólon operado, verificou que a atividade motora espontânea do reto e sigmóide encontrava-se aumentada em relação aos normais, tanto nos casos de megacólon como na colopatia anectásica.

MENEGHELLI *et al.* (1982) em estudo manométrico de 29 indivíduos normais, 14 chagásicos sem megacólon e 32 pacientes chagásicos com megacólon concluíram haver, tanto no megacólon chagásico (em região de sigmóide e reto) quanto no cólon sigmóide dos chagásicos crônicos sem megacólon, menor índice de motilidade e menor frequência de contrações do que nos indivíduos normais, dados discrepantes em relação ao trabalho anterior que demonstrou aumento da atividade motora. Atribuíram tal fato a diferenças na metodologia, especialmente ao fato de terem realizado uma completa limpeza do cólon em seus pacientes, uma vez que a presença de fezes no cólon distal poderia representar um estímulo motor, a exemplo do que ocorre no esôfago, onde a retenção de ingestas produz atividade motora incoordenada nos casos de esofagopatia chagásica.

Como se pode observar ainda resta muito a ser investigado com relação à função motora dos cólons em pacientes com doença de Chagas, especialmente naqueles sem dilatação colônica. Os avanços recentes nos métodos de investigação da função motora colônica, como os descritos a seguir, certamente trarão contribuições para uma melhor compreensão da fisiopatologia da colopatia chagásica.

1.3. MÉTODOS DE ESTUDO DA MOTILIDADE DOS CÓLONS

Uma vez definido o sintoma de constipação, a etapa inicial consiste na exclusão de causas orgânicas intestinais e sistêmicas, inicialmente através da anamnese, exame físico geral e exame proctológico. O enema opaco e a colonoscopia são exames de fundamental importância nessa etapa inicial, que pode incluir outros exames específicos, se indicados pelo quadro clínico (glicemia, hormônios da tireóide, etc). Grande parte dos pacientes persiste sem diagnóstico etiológico após essa propedêutica padrão inicial, constituindo então a denominada constipação intestinal idiopática, melhor avaliada pelo estudo da motilidade colônica, que compreende o estudo do trânsito do conteúdo intraluminal, dos movimentos da parede colônica que induzem o trânsito e dos sistemas de controle que integram e regulam esses processos. O estudo é difícil, dada a inacessibilidade relativa do órgão, particularmente no estado fisiológico. A limpeza do cólon supera esse obstáculo, mas cria a possibilidade de uma fisiologia alterada. A velocidade do trânsito colônico é lenta em comparação com os outros segmentos do trato gastrointestinal. O conteúdo movimenta-se através do cólon em horas ou dias, em vez de segundos a minutos; por isso, períodos prolongados de observação se fazem necessários.

O recente progresso nos métodos de investigação da motilidade colônica permitiu nova perspectiva de abordagem para esses pacientes. As principais técnicas disponíveis incluem os seguintes exames: estudo do tempo de trânsito colônico, defecografia, manometria anorretal e eletromiografia. Como a constipação intestinal apresenta uma etiopatologia complexa e multifatorial, muitas vezes faz-se necessária uma associação de testes para uma avaliação de todos os aspectos envolvidos. Considera-se atualmente que como investigação inicial da função colônica deva ser realizado o estudo do tempo de trânsito colônico e, a partir dos resultados deste teste, são indicados os restantes.

1.3.1. Estudo do tempo de trânsito colônico

Pode ser realizado com marcadores radiopacos ou por técnicas de cintilografia. A determinação do tempo de trânsito colônico tem por finalidade uma avaliação objetiva das alterações da motilidade colônica, representando uma forma de abordagem prática e simples da frequência das evacuações e permitindo a conversão de sintomas subjetivos e complexos em uma medida objetiva, identificando os pacientes realmente constipados.

1.3.1.1. Cintilografia

Atualmente, a técnica cintilográfica para o estudo do tempo de trânsito colônico é a desenvolvida por STIVLAND *et al.* (1991) que utiliza microesferas (*pellets*) de liberação retardada de ^{111}In ingeridas com uma refeição padrão. Estas microesferas são pH sensíveis e se dissolvem na região íleo-cecal, liberando o marcador diretamente nesse local. Trata-se de uma técnica não invasiva, sem necessidade de preparo prévio, aplicável para o estudo do tempo de trânsito tanto rápido como lento. Porém requer serviços especializados de Medicina Nuclear, tendo custo muito superior ao uso dos marcadores radiopacos descritos a seguir, com resultados semelhantes aos obtidos com este método segundo estudo comparativo realizado por SLP *et al.* (1993).

1.3.1.2. Estudo com marcadores radiopacos

HINTON, LENNARD-JONES & YOUNG (1969) descreveram inicialmente a técnica preconizando a ingestão em uma tomada única de um número predeterminado de marcadores radiopacos, com monitoramento por radiografias das fezes até sua eliminação total. Assim, determinaram o tempo de trânsito oro-anal, cujo componente principal é o tempo de trânsito colônico.

Com a finalidade de aperfeiçoar a técnica e medir também o tempo de trânsito colônico segmentar, ARHAN *et al.* (1981) propuseram a ingestão única de 20 marcadores radiopacos feitos a partir de sondas nasogástricas e contidos em uma cápsula. Os autores monitoraram o progresso dos marcadores por diferentes regiões do cólon através de radiografias simples de abdomen a cada 24 horas, até o desaparecimento dos marcadores. Dividiram o cólon em três segmentos através de estruturas ósseas: cólon direito, esquerdo e retosigmóide. O tempo de trânsito em cada segmento (Δt) medido em horas era calculado a partir da seguinte fórmula:

$$\Delta t = 1 / N \sum_{i=1}^N \Delta t_i$$

onde Δt_i = tempo de trânsito de um dado marcador através de um local estudado e N = número total de marcadores. Como as radiografias eram realizadas a intervalos constantes de 24 horas e o número de marcadores era sempre 20, a fórmula pôde ser simplificada para:

$$\Delta t = 1 / 20 \sum_{i=1}^j n_i \times 24 = 1,2 \sum_{i=1}^j n_i$$

O tempo de trânsito colônico total seria correspondente à soma dos marcadores nos três segmentos estudados. Assim, se por exemplo, 20 marcadores foram ingeridos e nas radiografias realizadas a cada 24 horas, e em dias sucessivos, foram encontrados 16, 8, 6, 2 e 0 marcadores, o tempo de trânsito total seria:

$$1/20 [(16 \times 24) + (8 \times 24) + (6 \times 24) + (2 \times 24)] = 38,4 \text{ horas ou, de forma simplificada:}$$

$$\text{TTC total} = 1,2 \times (16 + 8 + 6 + 2) = 1,2 \times 32 = 38,4 \text{ horas.}$$

Os autores, estudando um grupo de 38 adultos, encontraram tempo de trânsito colônico total de 39 ± 5 horas, sendo 13,8 horas para cólon direito, 14,1 horas para cólon esquerdo e 11 horas para o retosigmóide.

O método apresentado que utilizou a contagem do número real de marcadores superou uma dificuldade importante de interpretação na investigação do trânsito colônico com marcadores radiopacos. No caso de alterações de motilidade colônica restritas ao cólon ascendente, por exemplo, seria impossível apreciar o estado do cólon distal simplesmente seguindo-se a progressão dos marcadores radiopacos, dada a entrada retardada dos marcadores em sítios distais. Assim, não é recomendável usar-se a percentagem de desaparecimento de marcadores como um índice do tempo de trânsito segmentar pois essa percentagem é ao mesmo tempo relativa e dependente de eventos proximais, já que o trânsito de marcadores através de um dado segmento do cólon reflete não apenas a motilidade intrínseca daquele segmento mas também do que ocorre proximal e distalmente a ele. A fórmula usada neste estudo é independente do número de marcadores efetivamente ingeridos e do intervalo de tempo entre as radiografias, o que é importante num contexto clínico, pois ocasionalmente nem todos os marcadores podem ser ingeridos ou pode-se perder uma radiografia.

- **Técnica de Metcalf e colaboradores**

O método originalmente descrito para o estudo do tempo de trânsito colônico segmentar, por requerer radiografias diárias, foi modificado e simplificado por METCALF *et al.* (1987) que, em seu estudo validaram um método simples e prático usando apenas uma radiografia simples de abdomen.

Estudaram 73 voluntários divididos em dois grupos e usaram três tipos de marcadores radiopacos (circulares, semicilíndricos e cilíndricos) feitos a partir de cortes de sondas nasogástricas e ingeridos sempre na mesma seqüência. No primeiro grupo, eram ingeridos vinte marcadores às 9 horas da manhã por três dias consecutivos e a cada 24 horas uma radiografia simples de abdomen era realizada até o completo desaparecimento dos marcadores. Um segundo grupo de voluntários teve a mesma seqüência de ingestão de marcadores, mas apenas uma radiografia abdominal era realizada 24 horas após a ingestão do último tipo de marcador (dia 4). O tempo de trânsito colônico total e segmentar com as radiografias diárias foi calculado segundo a fórmula de Arhan:

$$TTC = 1,2 \sum_{i=1}^j n_i$$

A média dos tempos de trânsito para cada tipo de marcador foi assim calculada:

TTC médio = $1/3 (TTC_1 + TTC_2 + TTC_3)$, onde TTC_1 , TTC_2 e TTC_3 eram os tempos calculados para os marcadores dos tipos 1, 2 e 3, respectivamente.

Assumindo que o cólon manipula os diferentes tipos de marcadores de forma semelhante e independente, o número de marcadores presentes em um único RX feito no quarto dia de estudo após a ingestão de três tipos de marcadores, (um tipo a cada 24 horas) deveria ser equivalente ao número total de marcadores presentes nas três primeiras radiografias seqüenciais após um bolo único de marcadores:

$$TTC = 1,2 \sum_{i=1}^3 n_i = 1,2(n_1 + n_2 + n_3) = 1,2(N_1 + N_2 + N_3)$$

onde N_1 = número de marcadores do primeiro tipo, N_2 = número de marcadores do segundo tipo e N_3 = número de marcadores do terceiro tipo.

Os valores médios dos tempos de trânsito colônico total e segmentares obtidos com as técnicas de radiografias diárias ou uma radiografia única foram similares, validando assim o uso da técnica de radiografia única, preferida no contexto clínico. Também não houve diferença estatística entre os tempos obtidos com diferentes tipos de marcadores, indicando a validade de usar-se apenas um tipo de marcador.

Praticamente de forma simultânea, CHAUSSADE *et al.* (1986) descreveram resultados semelhantes em 22 voluntários estudados através da mesma metodologia descrita acima.

1.3.1.2.1. Estudo do tempo de trânsito colônico na constipação intestinal:

- **Considerações técnicas**

A realização de uma única radiografia após 72 horas da ingestão dos marcadores proporciona uma boa estimativa do tempo de trânsito colônico quando este é inferior a 72 horas, porém esta abordagem irá subestimar o trânsito em indivíduos com TTC maior que 72 horas. Assim, a retenção de todos os 60 marcadores no dia 4 gera um tempo de trânsito estimado de 72 horas (1,2 x 60), valor no extremo superior do normal. Entretanto, como todos os marcadores estão no cólon, o tempo de trânsito real deve ser mais longo que 72 horas. Para quantificar o grau de anormalidade mais precisamente ou para localizar a anormalidade em um segmento colônico específico, foi demonstrada a necessidade de realizar-se uma segunda radiografia, no sétimo dia após a primeira ingestão dos marcadores.

O conceito de estender o período de observação é mesmo ainda mais importante em pessoas com uma anormalidade restrita a um segmento colônico, tal como a estase retal ou obstrução terminal. A variabilidade intrínseca do trânsito colônico diário pode falsamente prolongar o trânsito em um segmento apesar de um tempo de trânsito total normal. Assim, se

o trânsito no cólon direito no terceiro dia do estudo fosse mais rápido que nos dias anteriores, os marcadores poderiam se acumular desproporcionalmente no cólon distal. A confirmação de trânsito segmentar prolongado seria obtida com uma radiografia no dia 7. Se o trânsito fosse realmente prolongado, muitos marcadores ainda estariam nos segmentos distais, mas se o trânsito estivesse dentro do normal, poucos (ou nenhum) marcadores permaneceriam.

- **Padrões observados na constipação idiopática**

O estudo do tempo de trânsito colônico com marcadores radiopacos em pacientes com constipação intestinal permite diferenciar os seguintes padrões de constipação idiopática: a inércia colônica, a disfunção do cólon esquerdo, a obstrução distal ou terminal e a constipação com tempo de trânsito normal.

- a) Inércia colônica**

Definida por uma estase difusa dos marcadores radiopacos nos cólons, especialmente no cólon direito. Trata-se de constipação indolor e resistente ao uso de laxativos. É uma afecção predominantemente feminina (PRESTON & LENNARD-JONES, 1986), com quadro de constipação acentuada (em geral, uma evacuação por semana ou menos).

WALD (1986) estudou 21 pacientes que apresentavam menos que três evacuações por semana e encontrou em 38% deles um padrão de inércia colônica. A etiologia da inércia colônica, apesar de muito discutida, ainda permanece pouco compreendida. Há evidências cada vez maiores de que ela possa ser resultado de alterações neuropatológicas na parede do cólon sugestivas de lesão dos plexos mioentéricos.

- b) Disfunção de cólon esquerdo**

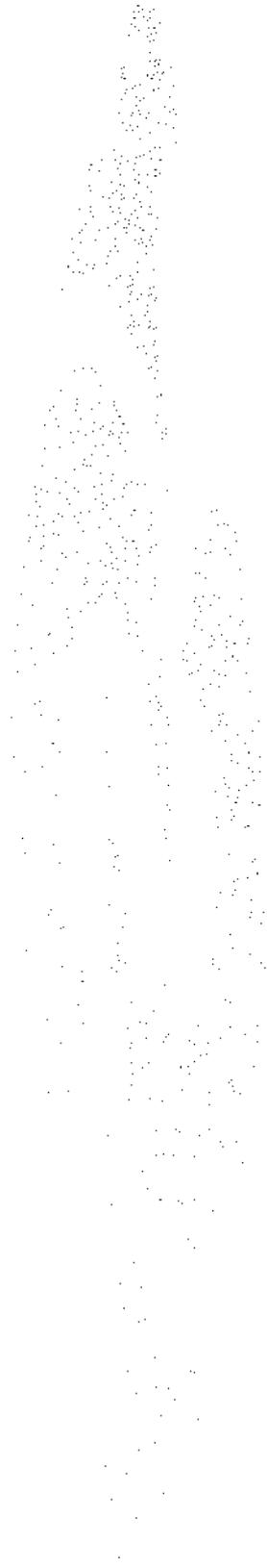
Este distúrbio caracteriza-se pela presença de tempo de trânsito prolongado no cólon descendente e normal no cólon direito. Frequentemente associada a uma constipação dolorosa (LANFRANCHI, 1984), costuma responder bem ao tratamento com fibras e antiespasmódicos.

c) Obstrução terminal

Definida por estase dos marcadores no retosigmóide. Os seguintes diagnósticos são associados à obstrução terminal: contração paradoxal do músculo puborretal, retocele, intussuscepção reto-anal, enterocele, sigmoidocele e síndrome do períneo descido. A diminuição da sensibilidade retal à distensão constitui um dos principais fatores associados a esta anormalidade. A origem é geralmente uma disfunção do reto, caracterizada por distensibilidade excessiva ou limiar de sensibilidade elevado. O megarreto (congenito, traumas raquimedulares, espinha bífida) é muitas vezes o fator causal e apresenta um reservatório atônico. Também o hábito freqüente de resistir ao desejo da evacuação, às vezes adquirido na infância e mantido por exigências sociais cotidianas pode contribuir para a diminuição da sensibilidade retal. A insuficiência da musculatura retal também é causa de obstrução retal, bem como a hipertonia esfínteriana global ou específica (da alça puborretal, elevadores do ânus), que se caracteriza por hipertonia esfínteriana, geralmente adquirida (proctites, abscesso perianal, fissura anal). Neste subgrupo há necessidade de exames complementares como defecografia, manometria anorretal e eletromiografia para elucidação diagnóstica.

d) Constipação com tempo de trânsito normal

Mais de 50% dos constipados funcionais têm tempo de trânsito colônico total normal, melhorando após suplementação de fibras, o que sugere que a constipação seja devida a erros dietéticos. É comum também a ocorrência nestes pacientes, de distúrbios psico-sociais especialmente a depressão, com maior freqüência e intensidade que a observada entre os pacientes com trânsito lento.



2. OBJETIVOS

- 1) Implementar em nosso serviço a técnica do estudo do tempo de trânsito colônico total e segmentar com marcadores radiopacos como método de investigação da motilidade colônica, estabelecendo os valores de normalidade do método através do estudo de um grupo controle.
- 2) Avaliar, através desta técnica, a presença de anormalidades da função colônica em pacientes com doença de Chagas sem megaesôfago ou megacólon com quadro clínico de constipação intestinal.
- 3) Comparar as características clínicas e as anormalidades do tempo de trânsito colônico encontradas nestes pacientes com aquelas observadas em um grupo de pacientes com constipação intestinal idiopática.

3. PACIENTES E MÉTODOS

No período de janeiro a dezembro de 1996, foram avaliados 15 pacientes chagásicos crônicos sem megaesôfago ou megacólon com queixa de constipação intestinal crônica; 17 pacientes com constipação intestinal idiopática e 27 voluntários assintomáticos, tomados como grupo controle. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da UNICAMP (HC-UNICAMP) e todos os participantes do estudo deram seu consentimento por escrito.

3.1. SELEÇÃO DOS PACIENTES E GRUPO CONTROLE

Os pacientes e voluntários assintomáticos foram inicialmente avaliados através de um questionário clínico (anexo 1).

O diagnóstico de constipação intestinal foi definido através dos seguintes critérios, segundo Drossman *et al.* (1982) e Whitehead *et al.* (1991):

- 1) Frequência menor do que 3 evacuações por semana
- 2) Presença de uma ou mais das seguintes queixas por um período de um ano:
 - Esforço em pelo menos 25% das evacuações
 - Sensação de evacuação incompleta em pelo menos 25% das evacuações
 - Fezes endurecidas em pelo menos 25% das evacuações

a) Pacientes com Doença de Chagas sem megaesôfago ou megacólon com constipação intestinal

Foram estudados 15 pacientes chagásicos crônicos constipados sem megacólon e sem megaesôfago (ChC), seguidos no Ambulatório do GEDOCH (Grupo de Estudos em Doença de Chagas) do HC-UNICAMP.

Os critérios de inclusão foram os seguintes:

- Sorologia positiva para doença de Chagas (Reação de fixação de complemento e/ou imunofluorescência) realizada no Laboratório de Patologia Clínica do HC-UNICAMP;
- Ausência de megacólon e megaesôfago após realização de enema opaco e esofagograma, realizados no serviço de Radiologia do Gastrocentro;
- Ausência de cirurgia gastrointestinal prévia ou uso de medicação passível de provocar alterações da motilidade intestinal;
- Quadro clínico : sintomas de constipação intestinal definidos acima.

b) Pacientes com constipação intestinal idiopática

Foram estudados 17 pacientes com constipação idiopática (CI), atendidos no Ambulatório de Gastroenterologia do HC-UNICAMP com os seguintes critérios de inclusão:

- Quadro clínico de constipação intestinal definido acima;
- Enema opaco normal, descartando patologia orgânica como etiologia do quadro de constipação intestinal apresentado pelo paciente;
- Sorologia negativa para doença de Chagas (Reação de fixação de complemento e/ou imunofluorescência);
- Ausência de evidências clínicas de diabetes *mellitus*, colagenoses ou neuropatias.

c) Grupo controle

O grupo controle (GC) foi constituído por 27 voluntários com hábito intestinal normal selecionados entre os funcionários médicos e paramédicos do HC-UNICAMP, sendo 14 do sexo masculino (52%) e 13 do sexo feminino (48%) com idade média de $40,9 \pm 12,1$ anos.

Os critérios de inclusão foram os seguintes:

- Hábito intestinal definido por: frequência de evacuações entre três ao dia e três por semana com fezes de consistência normal; ausência de esforço ou sensação de evacuação incompleta às evacuações e ausência de alterações do hábito intestinal quando submetidos a condições estressantes;
- Ausência de cirurgia gastrointestinal prévia ou uso de medicação passível de provocar alterações de motilidade intestinal;
- Antecedentes epidemiológicos negativos para doença de Chagas.

3.2. MÉTODOS

3.2.1. Estudo do tempo de trânsito colônico com marcadores radiopacos:

O estudo do tempo de trânsito colônico com marcadores radiopacos foi realizado em todos os participantes do estudo no serviço de Radiologia do Gastrocentro. A técnica utilizada foi a descrita por METCALF *et al.* (1987).

Os pacientes constipados dos dois grupos mantiveram sua dieta habitual, suplementada uma semana antes e durante o período do estudo por 20 g de fibra por dia, na forma de psílio (METAMUCIL®, Procter & Gamble). Laxativos de quaisquer tipos, bem como medicações potencialmente modificadoras do trânsito colônico não foram permitidos durante o período do estudo.

Todos os participantes ingeriram 24 marcadores radiopacos de polivinil de 1mm x 4,5 mm, contidos no interior de uma cápsula de gelatina (SITZMARKS®, Konsyl Pharmaceuticals, Inc, Fort Worth, TX) sempre no mesmo horário, após o café da manhã, por três dias consecutivos. Uma radiografia simples de abdomen foi feita no quarto dia (72 horas após a primeira tomada). Caso houvesse retenção de mais de 20% dos marcadores ingeridos, uma segunda radiografia era realizada no sétimo dia. Os marcadores foram identificados e contados nas radiografias. O cólon direito, cólon esquerdo e retosigmóide foram reconhecidos por estruturas ósseas e contornos gasosos como descrito por ARHAN *et al.* (1981). Os processos espinhosos e linhas imaginárias a partir da quinta vértebra lombar em direção ao estreito pélvico serviram como referências. Entretanto, se os contornos do intestino mostrassem claramente um ceco pélvico, o cólon transversal ou uma alça de sigmóide acima da quinta vértebra lombar, considerava-se que os marcadores estivessem no segmento baseado nos contornos gasosos. Os tempos de trânsito colônico total e segmentar (cólon direito, esquerdo e retosigmóide) foram calculados segundo a seguinte fórmula:

$$\Delta t = T / N \sum_{i=1}^j n_i$$

onde Δt = tempo de trânsito médio; T = intervalo de tempo entre as radiografias ; N = número de marcadores ingeridos; j = número de radiografias feitas; n_i = número total de marcadores em um dado segmento colônico no tempo t_i . Como as radiografias eram sempre feitas a intervalos fixos de 72 horas e o número total de marcadores foi mantido constante em 24, a fórmula acima pôde ser simplificada para:

$$\Delta t = \sum_{i=1}^j n_i$$

3.2.2. Análise estatística:

Neste estudo, foram utilizados os seguintes métodos estatísticos para a comparação dos resultados, considerando-se significantes as diferenças correspondentes a valores de p inferiores a 0,05: teste de Mann-Whitney, teste de Kruskal-Wallis e coeficiente de correlação de Spearman para dados quantitativos ; χ^2 com a correção de Yates ou teste exato de Fisher quando necessário para comparação de proporções.

O limite superior de normalidade do teste foi considerado como a média somada a dois desvios-padrão (média + 2 DP) dos valores do tempo de trânsito colônico total e segmentar obtidos do estudo do grupo controle.

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES

4.1.1. Distribuição quanto ao sexo e idade

Na tabela 1 podemos observar a distribuição por sexo e idade dos participantes do grupo controle e dos pacientes. O grupo CI foi composto por 16 pacientes do sexo feminino (94%) e um paciente do sexo masculino (6%) com idade média de $34,8 \pm 11,5$ anos. No grupo ChC havia 10 pacientes do sexo feminino (66,7%) e 5 pacientes do sexo masculino (33,3%) com idade média de $48,4 \pm 10,9$ anos. Houve, portanto, um nítido predomínio do sexo feminino no grupo CI quando comparado ao grupo controle ($p = 0,007$). Com relação à idade, os pacientes do grupo ChC eram mais velhos que o grupo CI ($p = 0,007$).

Tabela 1: Distribuição dos pacientes chagásicos constipados (ChC), pacientes com constipação idiopática (CI) e grupo controle (GC) quanto ao sexo e idade

Variável	ChC (n = 15)	CI (n = 17)	GC (n = 27)
Sexo Feminino	10 (66,7%)	16* (94%)	13 (48%)
Sexo Masculino	5 (33,3%)	1 (6%)	14 (52%)
Idade média (anos)	48,4**	34,8	40,9
Desvio padrão	10,9	11,5	12,1
Mediana	50	32	37
Limites	23-61	17-68	26-65

* $p < 0,05$ vs GC ** $p < 0,05$ vs CI

4.1.2. Dados referentes ao hábito intestinal dos pacientes obtidos na história clínica

O tempo médio de sintomas de constipação intestinal no grupo ChC foi de $20,5 \pm 8$ anos, variando de 10 a 37 anos, enquanto que o período de constipação intestinal no grupo CI foi de $13,5 \pm 10$ anos, variando de 7 a 50 anos.

Na tabela 2 observam-se as características clínicas referentes ao hábito intestinal obtidas na anamnese dos pacientes. Não houve diferença estatística entre os dois grupos quanto aos vários sintomas de constipação tais como frequência das evacuações, aumento de consistência fecal, dificuldade à evacuação, sensação de evacuação incompleta e dor abdominal. O uso de laxantes e a procura por assistência médica devido ao sintoma de constipação estiveram significativamente mais associados ao grupo CI ($p < 0,05$).

Tabela 2: Características clínicas referentes ao hábito intestinal dos pacientes CI e ChC

	CI (n=17)		ChC (n=15)		p
	n	%	n	%	
Freq. evacuações $\leq 2 \times$ / sem	17	100	15	100	1
Fezes endurecidas	16	94,1	14	93,3	0,726
Dificuldade à evacuação	12	70,6	12	80	0,421
Sensação evacuação incompleta	13	76,5	13	86,7	0,392
Dor abdominal	2	11,8	1	6,7	0,548
Uso de laxantes	17	100	10	66,7	0,035*
Consultas anteriores por constipação	17	100	6	40	0,0001*

*diferença estatisticamente significante

4.2. ESTUDO DO TEMPO DE TRÂNSITO COLÔNICO (TTC)

4.2.1. Grupo controle (GC)

A tabela 3 mostra os valores do TTC total e segmentar obtidos através do estudo do GC.

O TTC total foi de $34,1 \pm 15,6$ horas, sendo o tempo de trânsito colônico de cólon direito (TTCD) de $10,3 \pm 7,4$ horas, o tempo de trânsito de cólon esquerdo (TTCE) de $10,8 \pm 10$ horas e o tempo de trânsito de retosigmoide (TTRS) de $13 \pm 9,9$ horas. Os limites superiores da normalidade (média + 2 DP) foram estabelecidos em 65 horas para o TTC total, 25 horas para o cólon direito, 31 horas para o cólon esquerdo e 32 horas para o retosigmoide.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os sexos quanto aos tempos de trânsito colônico total e segmentar, embora houvesse tendência estatística ($p = 0,05$) de tempo de trânsito de cólon esquerdo mais lento no sexo feminino. Também não houve diferença estatística nos tempos de trânsito entre os indivíduos com idade inferior a 40 anos quando comparados com os de idade superior ou igual a 40 anos.

Tabela 3: Valores de normalidade para o TTC total e segmentar (em horas) e comparação dos valores segundo o sexo e idade

	TTC total (h)	TTCD (h)	TTCE (h)	TTRS (h)
GC total (n = 27)				
Média ± DP	$34,1 \pm 15,6$	$10,3 \pm 7,4$	$10,8 \pm 10$	$13 \pm 9,9$
Mediana	35	9	8	11
Limite sup. do nl	65	25	31	32
Sexo M (n = 14)				
Média ± DP	$30,7 \pm 17,1$	$9,9 \pm 6,9$	$8,7 \pm 11,4$	$12,1 \pm 9,9$
Mediana	30	9	4	11
Sexo F (n = 13)				
Média ± DP	$37,7 \pm 13,5$	$10,6 \pm 8,1$	$13,1 \pm 8,1$	$14 \pm 10,2$
Mediana	35	7	10	15
≥ 40 anos (n = 8)	$32,3 \pm 11$	$13,2 \pm 6,5$	$10,4 \pm 9,7$	$11,5 \pm 12,2$
< 40 anos (n = 19)	$34,8 \pm 17,2$	$10,2 \pm 7,9$	$11 \pm 10,4$	$13,7 \pm 10,5$

$p > 0,05$

4.2.1.1. Análise dos tempos de trânsito segmentares em relação ao TTC total

A figura 1 apresenta a porcentagem do tempo de trânsito colônico total referente a cada segmento do cólon para homens e mulheres. Não houve diferença estatística entre os sexos, nem entre os segmentos colônicos ($p = 0,638$).

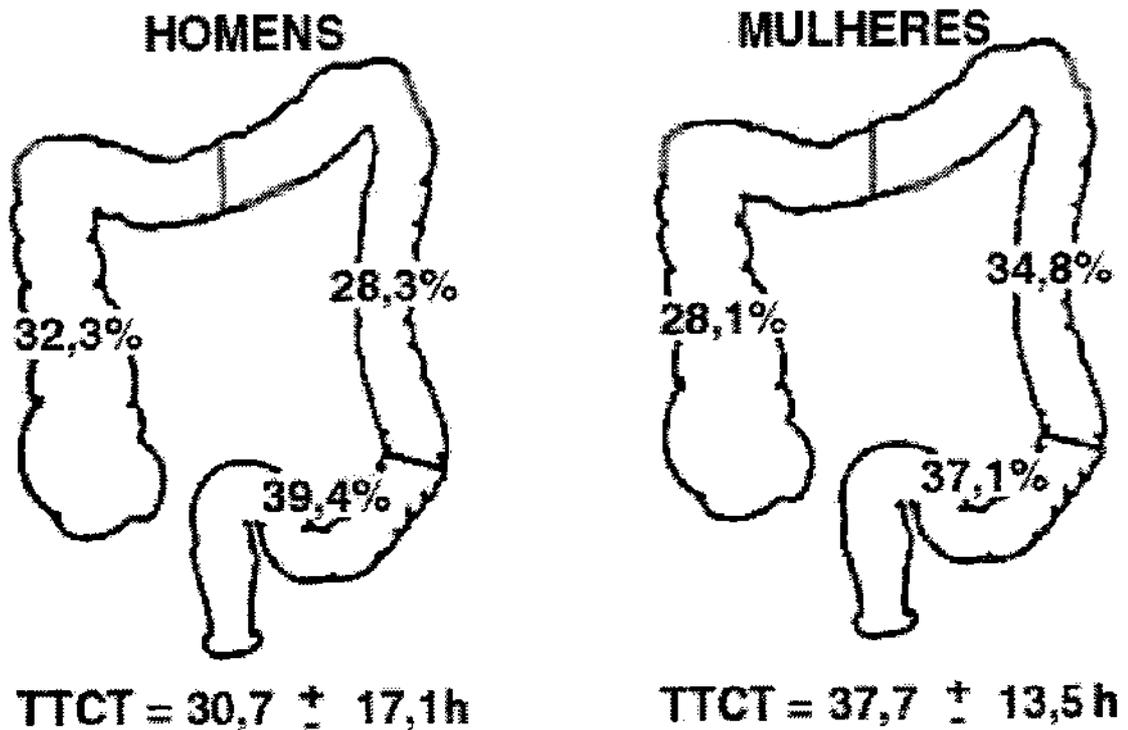


Figura 1: Proporção do tempo de trânsito colônico total referente a cada segmento do cólon para homens e mulheres do grupo controle.

4.2.2. Pacientes

Na tabela 4 são encontrados os valores do TTC total e segmentar dos grupos CI e ChC.

Através do teste de Kruskal-Wallis observa-se que o grupo CI apresentou TTC total, TTCD e TTCE significativamente maiores que os grupos controle e ChC ($p = 0,0001$, $p = 0,0013$ e $p = 0,0168$, respectivamente). Não houve diferença significativa a nível de TTRS.

Tabela 4: Valores dos tempos de trânsito total e segmentar (em horas) nos grupos CI (n = 17) e ChC (n = 15)

	CI		ChC	
	Média	Mediana	Média	Mediana
TTC total	85,2 ± 43,7 *	75	57,9 ± 31,5	52
TTCD	29,8 ± 24,9 *	24	14,8 ± 13,7	8
TTCE	34 ± 29,5 *	30	21,8 ± 25,9	13
TTCS	21,3 ± 21,9	15	21,3 ± 22,9	12

* p < 0,05 vs GC e ChC

4.2.2.1. Classificação dos pacientes segundo o tempo de trânsito colônico total e segmentar:

Os pacientes CI e ChC foram separados de acordo com o tempo de trânsito colônico em “constipados com trânsito normal” e “constipados com trânsito lento”, estes últimos quando o TTC total fosse maior que 65 horas. Sessenta e cinco (65%) dos pacientes CI (11 em 17, sendo 10 mulheres) e 27% dos pacientes ChC (4 em 15, sendo 3 mulheres) apresentaram TTC total prolongado (p = 0,03). As anormalidades do trânsito colônico presentes nestes pacientes foram classificadas, de acordo com o padrão de retenção dos marcadores, em: inércia colônica, disfunção de cólon esquerdo e obstrução terminal.

A tabela 5 e as figuras 2-5 mostram os diversos padrões de trânsito colônico encontrados nos pacientes CI e ChC.

Tabela 5: Alterações segmentares de trânsito colônico encontradas nos grupos CI e ChC

	CI		ChC	
	n	%	n	%
Trânsito normal	6	35,2	11	73,3
Inércia colônica	7	41,2	2	13,3
Distensão do cólon esquerdo	2	11,8	1	6,7
Obstrução terminal	1	5,9	1	6,7
Trânsito lento sem alteração segmentar	1	5,9	-	-
Total	17	100	15	100



Figura 2: Radiografia simples de abdomen mostrando padrão de tempo de trânsito colônico total normal em paciente com constipação idiopática, realizada no quarto dia do estudo.



Figura 3: Radiografia simples de abdomen mostrando padrão de inércia colônica em paciente com constipação idiopática, realizada no sétimo dia de estudo. A radiografia do quarto dia apresentou o mesmo padrão de distribuição dos marcadores.

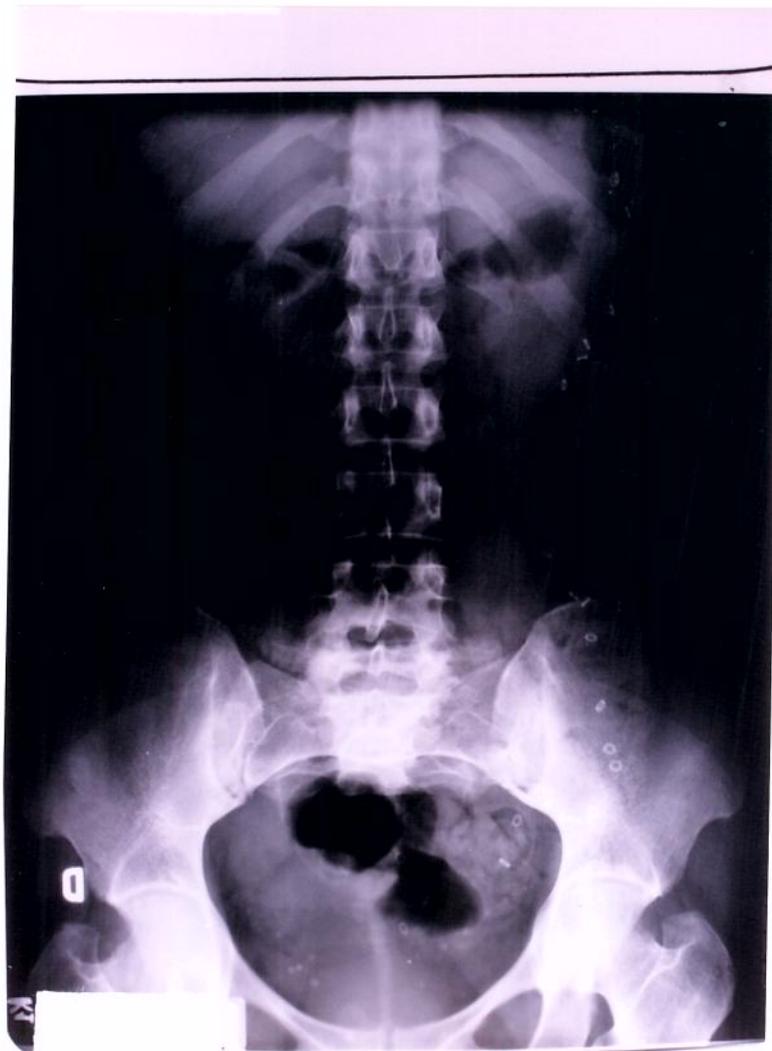


Figura 4: Radiografia simples de abdomen mostrando padrão de disfunção de cólon esquerdo em paciente com constipação idiopática, realizada no sétimo dia de estudo. A radiografia do quarto dia apresentou o mesmo padrão de distribuição dos marcadores.



Figura 5: Radiografia simples de abdomen mostrando padrão de obstrução terminal em paciente chagásico com constipação intestinal, realizada no quarto dia do estudo. A radiografia do sétimo dia apresentou o mesmo padrão de distribuição dos marcadores.

Entre os pacientes CI, 41,2% (7 em 17) apresentaram inércia colônica, observando-se estase dos marcadores nos três segmentos colônicos (1 paciente); nos cólons direito e esquerdo (4 pacientes); no cólon direito e retosigmoide (1 paciente) ou somente no cólon direito (1 paciente). A disfunção do cólon esquerdo foi encontrada em dois pacientes (11,8%), enquanto apenas um paciente (5,9%) apresentou obstrução terminal. Um paciente apresentou prolongamento do trânsito colônico com tempos segmentares normais.

Entre os pacientes ChC, 13,3% (2 em 15) apresentaram um padrão de inércia colônica (com trânsito lento em cólons direito e esquerdo), 6,7% (1 em 15) disfunção de cólon esquerdo e 6,7% (1 em 15) obstrução terminal.

A tabela 6 mostra os valores médios do TTC total e dos tempos segmentares dos pacientes CI e ChC com trânsito lento. Não houve diferença estatística entre os dois grupos tanto no TTC total quanto no segmentar.

Tabela 6: Valores dos tempos de trânsito total e segmentar em pacientes CI (n = 11) e ChC (n = 4) com trânsito prolongado (> 65 horas)

	CI		ChC		p
	Média	Mediana	Média	Mediana	
TTC total	110,4 ± 30,4	118	100,2 ± 25,6	92	> 0,05
TTC D	36,4 ± 27,3	30	25,7 ± 17,3	24	> 0,05
TTC E	46 ± 29	41	45,2 ± 41,7	40,5	> 0,05
TTC S	28 ± 24,6	27	29,2 ± 31,2	10	> 0,05

• **Comparação dos dados clínicos obtidos nas anamneses dos pacientes CI e ChC distribuídos quanto a apresentarem trânsito lento ou trânsito normal**

Considerando-se o total de pacientes constipados (entre ChC e CI) 15 entre 32 (46,9%) apresentaram TTC total prolongado e 17 apresentaram trânsito normal.

Não houve diferença estatística quanto aos caracteres clínicos referentes ao hábito intestinal obtidos nas anamneses entre os pacientes com trânsito normal e os pacientes com trânsito lento, com exceção do uso crônico de laxantes e consultas anteriores por constipação, mais frequentes (p = 0,03) entre os pacientes com trânsito lento (tabela 7).

Tabela 7 : Características clínicas dos pacientes CI e ChC divididos segundo apresentarem trânsito normal (n = 17) ou trânsito lento (n = 15)

	Trânsito normal		Trânsito lento		p
Fezes endurecidas	15	88,2%	15	100%	0,274
Dificuldade à evacuação	12	70,5%	12	80%	0,421
Sensação de evacuação incompleta	13	76,5%	13	86,7%	0,392
Dor abdominal	1	5,9%	2	13,3%	0,452
Uso crônico de laxantes	12	70,1%	15	100%	0,031*
Consultas anteriores por constipação	8	47,1%	15	100%	0,001*

* diferença estatisticamente significativa

- **Melhora do hábito intestinal após a suplementação de fibras para a realização dos exames relatada pelos pacientes CI e ChC distribuídos quanto a apresentarem trânsito normal ou trânsito lento**

Entre os pacientes com tempo de trânsito colônico normal, todos os pacientes CI e 73% (8 em 11) dos pacientes ChC relataram melhora dos sintomas de constipação intestinal, refletida por aumento na frequência das evacuações para três ou mais por semana, após a introdução de fibra para a realização dos exames ($p > 0,05$).

Entre os pacientes com trânsito lento, apenas 27% dos pacientes CI e nenhum paciente ChC relataram melhora de seus sintomas durante o período de estudo ($p < 0,05$ em relação aos pacientes com trânsito normal).

- **Frequência das evacuações e tempo de trânsito colônico total**

Em todos os casos em que houve diminuição dos marcadores na radiografia os pacientes relataram pelo menos um episódio de evacuação. Entretanto, não houve correlação entre a frequência de evacuações durante o período de estudo e o tempo de trânsito colônico total nos três grupos ($r_s = - 0,1085$; $p = 0,4251$).

- **Comparação dos dados obtidos nas anamneses dos pacientes CI e ChC com trânsito lento**

A tabela 8 demonstra que não houve diferenças entre os pacientes CI e ChC com trânsito lento quanto aos dados clínicos de constipação intestinal.

Tabela 8: Características clínicas dos pacientes CI e ChC com trânsito lento (> 65 horas)

	CI (n = 11)		ChC (n = 4)		p
	n	%	n	%	
Sexo feminino	10	90,9	3	75	0,476
Fezes endurecidas	11	100	4	100	1
Dificuldade à evacuação	8	73	4	100	0,363
Sensação de evacuação incompleta	9	81,8	4	100	0,524
Dor abdominal	1	9,1	1	25	0,476
Uso crônico de laxantes	11	100	4	100	1
Consultas anteriores por constipação	11	100	4	100	1

- **Observações específicas relacionadas ao sexo feminino no presente estudo**

Antecedentes de cirurgias ginecológicas prévias tais como histerectomias e retirada de cistos ovarianos foram relatadas por seis das 16 pacientes do sexo feminino (37,5%) do grupo CI, que associaram o início ou piora dos seus sintomas de constipação com a realização da cirurgia. Não houve relato de cirurgias entre as pacientes do grupo ChC, enquanto uma paciente do grupo controle havia sido submetida à cirurgia para retirada de cisto de ovário ($p < 0,03$ em relação ao grupo CI).

Com relação à fase do ciclo menstrual, 14 das 29 mulheres dos três grupos de estudo foram estudadas na primeira fase do ciclo, com média do TTC total de $64,1 \pm 44,8$ h. Entre as 15 mulheres estudadas na segunda fase, a média do TTC total foi de $66,3 \pm 42$ h, não havendo diferença entre os dois grupos ($p = 0,7767$).

5. DISCUSSÃO

5.1. CONSIDERAÇÕES SOBRE O MÉTODO

O estudo do tempo de trânsito colônico total e segmentar com marcadores radiopacos através da técnica descrita mostrou ser um método simples e prático.

Os resultados obtidos em nosso grupo controle foram comparáveis aos descritos na literatura em termos de valores médios e máximos (ARHAN *et al.*, 1981; CHAUSSADE *et al.*, 1986; METCALF *et al.*, 1987; JORGE & HABR-GAMA, 1991), conforme demonstra a tabela abaixo:

Tabela 9: Valores médios e máximos dos tempos de trânsito colônico total e segmentar referidos na literatura (em horas)

	TTCT		TTCD		TTCE		TFRS	
	Médio	Máximo	Médio	Máximo	Médio	Máximo	Médio	Máximo
Arhan (1981)	39	93	13,8	38	14,1	37	10,7	34
Chaussade (1986)	34,4	67	11,3	24	13,8	30	12	44
Metcalf (1987)	35	68	11,4	32	14,1	39	14,2	36
Jorge (1991)	36,2	64	12,4	26	11	43	10,7	30
Nossos resultados	34,1	65	10,3	25	10,8	31	13	32

A idade não influenciou o tempo de trânsito colônico, como relatado anteriormente em outros estudos (METCALF *et al.*, 1987; COUTURIER & CHAUSSADE, 1988; EVANS *et al.*, 1998). Assim, embora a constipação intestinal seja mais freqüente em idosos, segundo estudos epidemiológicos (SONNENBERG & KOCH, 1989) não existem evidências de que a idade possa influenciar o tempo de trânsito colônico total. Mesmo em crianças, o tempo de trânsito total é semelhante ao do adulto (ARHAN *et al.*, 1981).

Em nosso estudo também não houve diferenças entre os sexos tanto nos tempos de trânsito colônico total quanto no segmentar.

A influência do sexo sobre o trânsito colônico é ainda objeto de controvérsias. Alguns autores (ARHAN *et al.*, 1981; HINDS, STONEY & WALD, 1989; BOUCHOUCHA *et al.*, 1992) não observaram diferenças entre os sexos, enquanto outros (METCALF *et al.*, 1987; JORGE & HABR-GAMA, 1991) encontraram trânsito colônico mais lento no sexo feminino. BOUCHOUCHA *et al.* (1992) sugeriram que tal discrepância entre os trabalhos poderia ser devida aos critérios de seleção do grupo controle.

Em seu estudo estes autores observaram dois grupos de voluntários assintomáticos. O primeiro não era questionado a respeito de alterações intestinais relacionadas ao stress, enquanto o segundo grupo era constituído por voluntários que negavam qualquer alteração do hábito intestinal em situações estressantes. Foi observado que os voluntários do primeiro grupo apresentavam trânsito colônico total e trânsito de cólon esquerdo significativamente mais lentos. Os autores concluem que as variações de normalidade entre os diferentes estudos poderia estar associada à composição dos grupos controles, alguns deles incluindo indivíduos com vulnerabilidade ao stress em termos de hábito intestinal.

É provável, portanto, que os resultados similares para os dois sexos observados no presente estudo tenham ocorrido pela nossa rotina em questionar os indivíduos do grupo controle sobre a ocorrência de mudanças em seu hábito intestinal quando submetidos a situações estressantes.

Nossos resultados também demonstraram que a fase do ciclo menstrual em que foram realizados os estudos não influenciou os valores dos tempos de trânsito colônico tanto nas participantes do sexo feminino do grupo controle quanto nas pacientes CI e ChC. Como os estudos epidemiológicos demonstram uma maior prevalência da constipação intestinal em mulheres, postulou-se uma possível causa hormonal para o fato, porém não foi demonstrada uma alteração nos hormônios esteróides circulantes capaz de explicar o quadro de constipação (KAMM *et al.*, 1991; DEGEN & PHILLIPS, 1996).

5.2. CONSIDERAÇÕES SOBRE O TEMPO DE TRÂNSITO COLÔNICO TOTAL E SEGMENTAR NOS PACIENTES CI E ChC

O estudo do tempo de trânsito colônico com marcadores radiopacos permitiu a divisão dos pacientes CI e ChC em dois grupos: um com trânsito colônico total lento e outro com tempo de trânsito normal.

As queixas de constipação intestinal em pacientes com tempo de trânsito normal têm sido atribuídas principalmente à baixa ingestão de fibras ou à presença de distúrbios psicológicos.

Para excluir-se a baixa ingestão de fibras como causa de constipação, foi sugerido que seria útil a suplementação de fibras à dieta dos pacientes durante a realização dos exames (CHAUSSADE *et al.*, 1989). Considerando ainda que a ingestão de fibras era bastante variada entre nossos pacientes, todos receberam suplementação de 20 gramas de fibras por dia.

Já os participantes do nosso grupo controle não receberam suplementos de fibras para a realização dos exames, mantendo sua dieta habitual. CHAUSSADE *et al.* (1986), METCALF *et al.* (1987) e COUTURIER & CHAUSSADE (1988) demonstraram previamente que a adição de fibras à dieta não modificou os resultados dos tempos de trânsito em indivíduos com hábito intestinal normal.

Parece-nos ser razoável supor que grande parte dos nossos pacientes com trânsito normal apresentavam a constipação como consequência de uma baixa ingestão de fibras, como sugere a melhora significativa na frequência das evacuações após adição de fibra para a realização dos exames nos dois grupos (CI e ChC) com TTC total normal. No entanto, a comprovação desta hipótese demanda a realização de outros estudos sem a suplementação dietética.

Da mesma forma, não foi objetivo de nosso estudo avaliar o papel de fatores psicológicos nestes pacientes. WALD (1986), estudando pacientes constipados graves (com menos que três evacuações por semana), encontrou maior presença de distúrbios psicológicos como ansiedade, depressão e somatizações entre pacientes com trânsito normal,

sugerindo a presença, nestes pacientes, de alterações na percepção dos sintomas e funções. Muitos pacientes com constipação severa tiveram uma infância ou adolescência traumáticas, freqüentemente com a morte ou perda de um dos pais; relatos de abuso sexual também são comuns entre estes pacientes (PRESTON, PFEFFER & LENNARD-JONES, 1984).

Embora os sintomas de constipação fossem similares para todos os pacientes dos dois grupos, apenas 27% dos pacientes ChC e 65% dos pacientes CI apresentaram trânsito colônico lento. Estes resultados estão de acordo com vários estudos (GROTZ *et al.*, 1994; KOCH *et al.*, 1997; HALVERSON & ORKIN, 1998) que demonstraram que a história clínica e o exame físico são de pouca utilidade para prever a presença de anormalidades do trânsito colônico em pacientes com constipação intestinal e ratificam a necessidade de uma avaliação objetiva, como é o caso do estudo do tempo de trânsito colônico, para esta condição clínica heterogênea.

A proporção de trânsito lento encontrada em nossos pacientes ChC é similar à observada no estudo de PEMBERTON, RATH, ILSTRUP (1991) que encontraram anormalidades da função colônica em 29% de 277 pacientes acompanhados na Clínica Mayo com constipação intestinal grave.

Entretanto existe uma grande variabilidade nas freqüências de disfunção colônica relatadas nos vários estudos de pacientes com constipação intestinal.

CHAUSSADE *et al.* (1989) encontraram 42% de constipados com trânsito colônico total prolongado, GROTZ *et al.* (1994) 67%, KARASICK & EHRLICH (1995) 80%, KOCH *et al.* (1997) 92% e NYAM *et al.* (1997) 41%.

SURRENTI *et al.* (1995) recentemente sugeriram que estas diferenças entre os estudos poderiam estar relacionadas à seleção dos pacientes. Aqueles pacientes encaminhados a serviços terciários de gastroenterologia, especialmente aqueles com laboratórios de motilidade gastrointestinal, apresentariam disfunção colônica com maior freqüência.

Esta poderia ser uma explicação para a maior proporção de trânsito lento encontrada em nossos pacientes CI que foram encaminhados ao nosso serviço especificamente para avaliação e tratamento da constipação intestinal.

O predomínio quase que absoluto de pacientes do sexo feminino no grupo CI com trânsito lento está de acordo com a literatura que mostra que a constipação intestinal grave é quase que exclusividade do sexo feminino. A causa desta associação não foi ainda estabelecida, uma vez que não existem evidências de que a constipação esteja relacionada aos hormônios sexuais (KAMM *et al.*, 1991) ou com anormalidades ginecológicas demonstradas à ultrasonografia (KAMM *et al.*, 1989).

A fisiopatologia da constipação intestinal idiopática é ainda obscura. Em pacientes com constipação idiopática severa, KRISNAMURTHY *et al.* (1985) relataram anormalidades de neurônios argirófilos no plexo mioentérico. Não se sabe se essas anormalidades representam um achado patológico adquirido acarretado pelo uso abusivo de laxantes ou trata-se de uma lesão primária, como sugere trabalho de KLUCK *et al.* (1987). SCHOUTEN *et al.* (1993) comprovaram a presença de neuropatia visceral com anticorpos monoclonais e sugerem que a ausência ou redução da imunorreatividade neurofilamentar seja a alteração primária do sistema nervoso entérico, provocando anormalidades dos neurônios do cólon e suas alterações funcionais. A responsividade funcional do plexo mioentérico pode ser testada *in vivo* por estímulo elétrico. KAMM, LENNARD-JONES & NICHOLLS (1989) mostraram que na constipação severa requer-se um estímulo médio 50% maior que nos controles para se alcançar o mesmo grau de relaxamento máximo do esfíncter anal interno. PARK *et al.* (1995) demonstraram por estudo imunohistoquímico anormalidades neuronais na parede colônica de pacientes submetidos à cirurgia por constipação grave. A extensão dessas alterações não foi ainda suficientemente esclarecida.

Alguns poucos estudos examinaram o papel dos neurotransmissores colônicos nos indivíduos constipados. KOCH *et al.* (1988) encontraram uma concentração diminuída de VIP (polipeptídeo intestinal vasoativo) nos cólons de pacientes constipados submetidos à ressecção cirúrgica. O VIP pode agir como neurotransmissor inibitório envolvido na fase de relaxamento da onda peristáltica descendente, do que poderia resultar uma inervação inibitória diminuída e trânsito lentificado. LINCOLN *et al.* (1990) encontraram níveis

elevados de serotonina e de indóis na mucosa da camada circular do sigmóide, uma anormalidade que poderia contribuir para a disfunção do cólon, visto que a serotonina é importante em interneurônios moduladores da função mioentérica.

O uso crônico de laxantes pode ser um dos agentes responsáveis pela desnervação intrínseca encontrada na constipação intestinal. Laxativos derivados das antraquinonas, como por exemplo os senosídeos, foram associados à perda da inervação intrínseca e a lesões das terminações nervosas do intestino grosso (RIEMANN & SCHMIDT, 1982). Em nosso estudo, todos os pacientes com trânsito lento tanto do grupo CI quanto do ChC faziam uso crônico de laxantes, podendo ser este um dos fatores participantes na fisiopatologia do distúrbio de motilidade colônica destes pacientes.

REYNOLDS *et al.* (1987) constataram que 25% dos indivíduos com constipação grave apresentavam um distúrbio da motilidade gastrointestinal caracterizado por motilidade esofágica anormal ou esvaziamento gástrico alterado. Assim, o quadro poderia fazer parte de um distúrbio mais generalizado apresentando comprometimento multivisceral: disfunções da motilidade esofagiana, sistema vésico-ureteral e sistema endócrino, o que sugere uma disfunção neurovegetativa difusa (PRESTON & LENNARD-JONES, 1986).

Mais recentemente, ALTOMARE *et al.* (1999) também sugeriram que a associação entre trânsito colônico lento e as outras alterações funcionais do trato gastrointestinal poderia estar relacionada a um comprometimento do sistema nervoso autonômico.

Quadros de constipação severa ainda poderiam ocorrer devido a alterações da inervação sacral parassimpática secundárias a cirurgias pélvicas (GUNTERBERG *et al.*, 1976). Em um estudo recente, PERRY (1999) observou que a constipação intestinal foi mais freqüente entre pacientes submetidas a cirurgias pélvicas, como neurectomia pré-sacral (31,8%), histerectomias (27,7%) e outras cirurgias ginecológicas, como laparoscopias e curetagens (25%) quando comparadas a pacientes que não sofreram tais cirurgias (10,5% de constipação intestinal). O autor conclui que cirurgias pélvicas podem causar disfunção parassimpática levando à constipação. Em nosso grupo de pacientes CI houve um número significativamente maior de cirurgias ginecológicas, como histerectomias e retiradas de

cistos de ovários. Nestes casos, é possível que estes fatores se relacionassem com a presença de trânsito lento nestas pacientes.

Finalmente, o caso específico da constipação intestinal com trânsito colônico lento decorrente de um retardo predominante a nível de retosigmóide pode ser o resultado de uma percepção diminuída da sensação retal, complacência retal aumentada, atividade motora retal reduzida, ou uma obstrução ao esvaziamento causada pelo não relaxamento da musculatura estriada do assoalho pélvico durante a defecação (PRESTON & LENNARD-JONES, 1985). A disfunção do assoalho pélvico tem sido bastante valorizada pelos grupos que avaliam a função anorretal, especialmente através da defecografia.

5.2.1. Pacientes CI com trânsito lento

Entre os pacientes CI com tempo de trânsito colônico total lento, a alteração mais encontrada foi a inércia colônica, seguida pela disfunção de cólon esquerdo e obstrução terminal (caracterizada pela estase dos marcadores no retosigmóide).

Revedo os trabalhos descritos na literatura encontramos índices diferentes para cada alteração segmentar, dependendo dos critérios de inclusão dos pacientes constipados e da realização concomitante de exames complementares de avaliação anorretal (defecografia, manometria, expulsão de balão intrarretal). Os trabalhos que fazem uso de exames complementares anorretais, classificam as anormalidades encontradas em: trânsito lento, disfunção do assoalho pélvico e trânsito lento combinado com disfunção do assoalho pélvico.

CHAUSSADE *et al.* (1989) avaliaram 91 pacientes constipados encontrando 58% com trânsito colônico total normal, 16% com inércia colônica, 16% com obstrução terminal e 10% com disfunção do cólon esquerdo.

PEMBERTON *et al.* (1991) em 277 pacientes constipados encontraram 71% com trânsito colônico normal, 13% com distúrbios do assoalho pélvico, 11% com inércia colônica e 5% com distúrbios do assoalho pélvico e inércia colônica concomitantes.

GROTZ *et al.* (1994) estudando 184 constipados obtiveram 38% de trânsito colônico lento, 33% de trânsito normal, 16% de distúrbios do assoalho pélvico e 13% de trânsito colônico lento com alteração pélvica associada.

KARASICK & EHRLICH (1995) estudaram 35 constipados encontrando 34% de obstrução terminal, 29% de disfunção do cólon esquerdo, 17% de inércia colônica e 20% de trânsito normal.

KOCH *et al.* (1997) em 190 constipados encontraram 59% de pacientes com distúrbios de defecação, 27% com trânsito colônico lento, 8% sem qualquer alteração de motilidade e 5% com alterações mistas.

Finalmente, NYAM *et al.* (1997) avaliaram 1009 pacientes constipados, encontrando 59% sem anormalidades da motilidade colônica e anorretal, 25% com disfunção do assoalho pélvico, 13% com trânsito colônico lento e 3% com alterações mistas.

Estudo recente de HALVERSON & ORKIN (1998) avaliou a utilidade de diversos testes (tempo de trânsito colônico, manometria anorretal, defecografia, eletromiografia, latência motora terminal do nervo pudendo e complacência retal com balão) na investigação de 104 pacientes constipados. Em 53% dos casos, os testes fisiológicos foram úteis para se alcançar um diagnóstico correto. A análise individual mostrou que, entre os diversos testes, a defecografia e o tempo de trânsito colônico foram os mais úteis na indicação de um diagnóstico definitivo. Como demonstra GLIA *et al.* em outro estudo recente (1998) envolvendo 134 constipados com evidências objetivas de trânsito colônico lento ou distúrbios da função anorretal em dois terços dos casos, nenhum teste isoladamente pode identificar de forma confiável o subgrupo fisiopatológico de constipação apresentado pelo paciente. Este trabalho encontrou 35% de resultados normais, 24% de distúrbios do assoalho pélvico, 21% de trânsito lento e 20% de distúrbios do assoalho pélvico combinados com trânsito lento. Os autores salientam que este último grupo poderia ter uma disfunção pura do assoalho pélvico, que seria demonstrada apenas após realização de novo estudo do tempo de trânsito colônico posteriormente à correção do distúrbio anorretal. Embora o valor preditivo de obstrução terminal (baseado na retenção segmentar em retosigmóide) fosse alto (100%), a especificidade foi baixa (35% dos pacientes com retenção dos marcadores de

forma difusa, compatível com inércia colônica apresentaram disfunção do assoalho pélvico após avaliação anorretal). Do mesmo modo, um tempo de trânsito normal não excluiu disfunção do assoalho pélvico (41% dos pacientes com trânsito normal apresentaram alterações anorretais quando submetidos a exames complementares).

5.2.2. Pacientes ChC com trânsito lento

Dentre o pequeno número de chagásicos constipados com trânsito total lento (quatro pacientes), a inércia colônica foi a alteração mais encontrada (dois casos), seguindo-se de perto pela disfunção do cólon esquerdo e obstrução terminal, que ocorreram em apenas um paciente cada.

A presença de trânsito colônico lento nos pacientes ChC poderia ser explicada através de duas hipóteses:

- 1) As alterações encontradas seriam manifestações iniciais da colopatia chagásica
- 2) Estas alterações estariam associadas aos mesmos fatores relacionados acima para a constipação idiopática, ou seja, este grupo seria composto por pacientes com sorologia positiva para doença de Chagas que também sofreriam de constipação intestinal idiopática.

A comparação entre os pacientes CI e ChC com trânsito lento mostrou que os dois grupos apresentaram várias características em comum: o uso crônico de laxantes relatado por todos os pacientes, já comentado anteriormente; o predomínio quase absoluto do sexo feminino; os mesmos sintomas de constipação; e o pequeno acometimento do retosigmóide no estudo do tempo de trânsito colônico.

O predomínio do sexo feminino entre os pacientes ChC com trânsito lento, de forma similar ao observado no grupo de pacientes com constipação idiopática, está em desacordo com a distribuição sexual observada entre pacientes com doença de Chagas. Estudos anteriores demonstraram que a colopatia chagásica acomete os dois sexos de maneira similar, ou até mesmo com um ligeiro predomínio do sexo masculino (REZENDE & MOREIRA, 1976).

Além disso, considerando-se as manifestações da colopatía chagásica, poderíamos esperar um maior acometimento do retosigmóide em nosso grupo ChC. No entanto, apenas um paciente com trânsito lento apresentou retenção dos marcadores no retosigmóide.

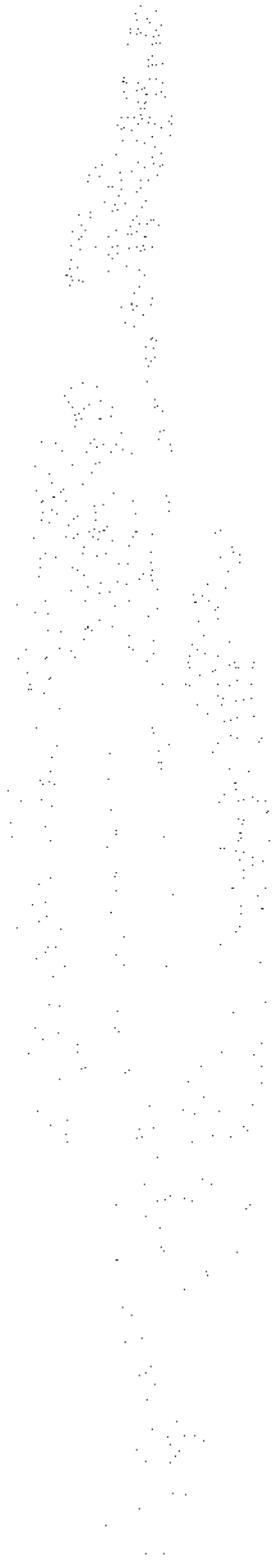
O despovoamento neuronal no megacólon chagásico foi objeto de estudo quantitativo por KÖBERLE (1963). Para que haja manifestação clínica é necessário que a desnervação atinja um nível crítico. Este nível foi estimado em 55% de células nervosas para o desenvolvimento do megacólon, que representa o estágio final da colopatía chagásica. Foi demonstrado que a desnervação ocorre em todo o cólon, do reto ao ceco e não apenas no sigmóide. Ainda segundo KÖBERLE (1957) a desnervação ocorre principalmente na fase aguda da doença determinando já nesta fase o futuro do paciente. Do mesmo modo que no esôfago, a desnervação intrínseca dos plexos intramurais do cólon produz alterações importantes na motilidade colônica, levando à estagnação das fezes e à dilatação. Na grande maioria dos casos, a dilatação e alongamento do cólon localizam-se no sigmóide, razão pela qual alguns autores preferem as denominações de megassigma ou megassigmóide ao invés de megacólon. O reto se apresenta igualmente dilatado em cerca de 90% casos. Em reduzido número de pacientes a dilatação se restringe ao reto ou se estende ao cólon descendente ou a todo o cólon.

É possível que a seleção de nosso grupo ChC, que apresentava como critério de exclusão a presença de megaesôfago, tenha contribuído para o número pequeno de alterações de retosigmóide em nosso grupo de estudo. É sabido que a colopatía chagásica apresenta-se com maior frequência associada ao megaesôfago (REZENDE & MOREIRA, 1976). Também já foi demonstrada previamente a presença de anormalidades neuromotoras no reto e sigmóide não dilatados de pacientes com megaesôfago (VIEIRA *et al.*, 1966; HABR-GAMA, 1967).

Estão indicados, portanto, novos estudos investigando as alterações da função colônica em pacientes com megaesôfago sem megacólon, uma vez que não foi possível detectar em nosso grupo de pacientes ChC alterações clínicas ou distúrbios específicos da motilidade colônica que permitissem diferenciá-los dos pacientes com constipação idiopática.

6. CONCLUSÃO

- 1) A técnica de estudo do tempo de trânsito colônico total e segmentar com marcadores radiopacos mostrou ser um método eficaz, confiável e de fácil aplicabilidade clínica, podendo ser recomendado como o primeiro passo na avaliação funcional da constipação intestinal.
- 2) A avaliação do tempo de trânsito colônico total identificou dois subgrupos entre os pacientes CI e ChC: pacientes com trânsito lento e pacientes com trânsito normal. Estes dois subgrupos não puderam ser diferenciados através da avaliação clínica da constipação intestinal baseada em anamnese padronizada.
- 3) Pacientes chagásicos sem megaesôfago ou megacólon com constipação intestinal podem apresentar, portanto, alterações do trânsito colônico. Porém, não foram encontradas características clínicas ou padrões de anormalidades do trânsito colônico total e segmentar que permitissem diferenciar estes pacientes quando comparados aos pacientes com constipação idiopática com trânsito lento.



7. SUMMARY

Chronic constipation is one of the most frequent complaints in clinical practice. In most cases, there is no defined etiology, being classified as idiopathic constipation. In our country, the possibility of chagasic colopathy for constipated patients coming from endemic regions should be considered. The characteristic presentation of chagasic colopathy is the megacolon. However, previous colonic motility studies have shown the presence of neural and motor abnormalities in non-dilated colons of chronic chagasic patients. In order to investigate the presence of abnormalities of colonic function in chronic chagasic patients without megaesophagus or megacolon as compared to patients with idiopathic constipation, total and segmental colonic transit time with radiopaque markers was assessed in 27 healthy volunteers, 15 chagasic constipated patients without megaesophagus or megacolon (ChC) and 17 patients with idiopathic constipation (CI). Values found in the control group were similar to those reported in the literature (Total colonic time = $34,1 \pm 15,6$ hr; right colon = $10,3 \pm 7,4$ h; left colon = $10,8 \pm 10$ h and rectosigmoid = $13 \pm 9,9$ h). Both CI and ChC patients were divided according to total colonic transit time in two subgroups: those with normal colonic transit and those with slow colonic transit. Prolonged total colonic transit time was found in 65 % of CI patients and 27 % of the ChC patients. Among CI patients with slow transit, colonic inertia was found in 41,2% cases, followed by left colon dysfunction (11,8%) and outlet obstruction (5,9%). Among ChC patients with slow transit, 13,3 % had a pattern of colonic inertia, 6,7 % left colon dysfunction and 6,7 % outlet obstruction. There was no statistical difference between slow transit CI and ChC patients regarding segmental transit times. In conclusion, colonic transit dysfunction was present in a subgroup of chagasic patients without megaesophagus or megacolon. No clinical feature or pattern of colonic transit abnormalities distinguished these patients from those with idiopathic constipation.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALTOMARE, D.F.; PORTINCASA, P.; RINALDI, M.; CIAULA, A.D.; MARTINELLI, E.; AMORUSO, A.; PALASCIANO, G.; MEMEO, V. Slow-transit constipation. Solitary symptom of a systemic gastrointestinal disease. **Dis. Colon Rectum**, **42**:231-240,1999.
- ARHAN, P.; DEVROEDE, G.; JEHANNIN, B.; LANZA, M.; FAVERDIN, C.; DORNIC, C.; PERSOZ, B.; TÊTREAUULT, L.; PEREY, B.; PELLERIN, D. Segmental colonic transit time. **Dis. Colon Rectum**, **24**: 625-629,1981.
- BOUCHOUCHA, M.; DEVROEDE, G.; ARHAN, P.; STROM, B.; WEBER, J.; CUGNENC, P.H.; DENIS, P.; BARBIER, J.P. What is the meaning of colorectal transit time measurement? **Dis. Colon Rectum**, **35**:773-782,1992.
- BURKITT, D.P.; WALKER, A.R.; PAINTER, R.S. Dietary fiber and disease. **JAMA**, **229**(8): 1068-1074,1974.
- CAMARGO, M.E.; SILVA, G.R.; CASTILHO, E.; SILVEIRA, A.C. Inquérito sorológico da prevalência da infecção chagásica, Brasil, 1975-80. **Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo**, **26**(4):192-204, 1984.
- CHAGAS, C. Nova tripanossomíase humana. Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotripanum cruzi* n. ge, n. sp., agente etiológico de nova entidade mórbida no homem. **Mem. Inst. Osw. Cruz**, **1**(1):158-218,1909.
- CHAUSSADE, S.; KHIARY, A.; ROCHE, H.; GARRET, M.; GAUDRIC, M.; COUTURIER, D.; GUERRE, J. Determination of total and segmental colonic transit time in constipated patients. Results in 91 patients with a new simplified method. **Dig. Dis. Sci.**, **34**:1068-1172,1989.
- CHAUSSADE, S.; ROCHE, H.; KHIARY, A.; COUTURIER, D.; GUERRE, J. Mesure du temps de transit colique (TTC): description et validation d'une nouvelle technique. **Gastroenterol. Clin. Biol.**, **10**:385-389,1986.
- COUTURIER, D.; CHAUSSADE, S. Temps de transit colique global et segmentaires. Mesures par les marqueurs radioopaques. **Presse Med.**, **17**(2):69-73,1988.

- DANTAS, R.O. Motilidade do esôfago no paciente assintomático com exame sorológico positivo para doença de Chagas. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE MOTILIDADE DIGESTIVA, 1, São Paulo, 1997. **Sessão de Posters**. São Paulo, Sociedade Brasileira de Motilidade Digestiva, 1997. p.153.
- DEGEN, L.P. & PHILLIPS S.F. Variability of gastrointestinal transit in healthy women and men. **Gut**, **39**:299-305,1996.
- DROSSMAN, D.A.; SANDLER, R.S.; McKEE, D.C.; LOVITZ, A.J. Bowel patterns among subjects not seeking health care (Use of a questionnaire to identify a population with bowel dysfunction). **Gastroenterology**, **83**:529-534,1982.
- EVANS, J.M.; FLEMING, K.C.; TALLEY, N.J.; SCHLECK, C.D.; ZINSMEISTER, A.R.; MELTON, L.J. Relation of colonic transit to functional bowel disease in older people: a population-based study. **J. Am. Geriatr. Soc.**, **46**(1):83-87,1988.
- GLIA A.; LINDBERG, G.; NILSSON, L.H.; MIHOCSA, L.; AKERLUND, J.E. Constipation assessed on the basis of colorectal physiology. **Scand. J. Gastroenterol.**, **33**:1273-1279,1998.
- GROTZ, R.L.; PEMBERTON, J.H.; TALLEY, N.J.; RATH, D.M.; ZINSMEISTER, A.R. Discriminant value of psychological distress, symptom profiles and segmental colonic dysfunction in outpatients with severe idiopathic constipation. **Gut**, **35**:798-802,1994.
- GUNTERBERG, B.; KEWENTER, J.; PETERSEN, I.; STENER, B. Anorectal function after major resections of the sacrum with bilateral or unilateral sacrifice of sacral nerves. **Br. J. Surg.**, **63**:546-554,1976.
- HABR-GAMA A. Motilidade de cólon sigmóide e do reto. Contribuição à fisiopatologia do megacólon chagásico. **Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. São Paulo.**, **22**(3):137-156,1967.
- HABR-GAMA, A.; CURTA L.C.; RAIÁ, A. Anatomia e fisiologia do esfíncter interno do ânus. **Rev. Soc. Bras. Proct.**, **3**:21-30,1970.

- HALVERSON, A.L. & ORKIN, B.A. Which physiologic tests are useful in patients with constipation? **Dis. Colon Rectum**, **41**:735-739,1998.
- HINDS, J.P.; STONEY, B.; WALD, A. Does gender or the menstrual cycle affect colonic transit? **Am. J. Gastroenterol.**, **84**:123-126,1989.
- HINTON, J.M.; LENNARD-JONES, J.E.; YOUNG, A.C. A new method for studying gut transit times using radioopaque markers. **Gut**, **10**:842-847,1969.
- JORGE, J.M.N. & HABR-GAMA, A. Tempo de trânsito colônico total e segmentar: análise crítica dos métodos e estudo em indivíduos normais com marcadores radiopacos. **Rev. Bras. Colo-Proct.**, **11**(2): 55-60,1991.
- KAMM, M.A.; McLEAN, A.; FARTHING, M.J.G.; LENNARD-JONES, J.E. Ultrasonography demonstrates no abnormality of pelvic structures in women with severe idiopathic constipation. **Gut**, **30**:1241-1243,1989.
- KAMM, M.A.; FARTHING, M.J.G.; LENNARD-JONES, J.E.; PERRY, L.A.; CHARD, T. Steroid hormone abnormalities in women with severe idiopathic constipation. **Gut**, **32**:80-84,1991.
- KAMM, M.A.; LENNARD-JONES, J.E.; NICHOLLS, R.J. Evaluation of the intrinsic innervation of the internal anal sphincter using electrical stimulation. **Gut**, **30**:935-938,1989.
- KARASICK, S. & EHRLICH, S.M. Is constipation a disorder of defecation or impaired motility? Distinction based on defecography and colonic transit studies. **AJR**, **166**:63-66,1996.
- KEEF, K.D.; DU, C.; WARD, S.M.; MCGREGOR, B.; SANDERS, K.M. Enteric inhibitory neural regulation of human colonic muscle: the role of nitric oxide. **Gastroenterology**, **105**:1009-1016,1993.
- KLUCK, P.; KATE, F.J.W.T.; SCHOUTEN, W.R.; BARTELS, K.; TIBBOEL, D.; KAMP, A.W.V.; MOLENAAR, J.C.; BLANKESTEIN, M.V. The efficiency of antibody NF2 F11 staining in the investigation of severe long-standing constipation. **Gastroenterology**, **88**:26-34,1987.

- KÖBERLE, F. Patogenia da moléstia de Chagas. Estudo dos órgãos musculares ocos. **Rev. Goiana Med.**, 3:155-180,1957.
- KÖBERLE, F. Enteromegaly and cardiomegaly in Chagas' disease. **Gut**, 4:399-405,1963.
- KOCH, A.; VODERHOLZER, W.A.; KLAUSER, A.G; MÜLLER-LISSNER, S.M. Symptoms in chronic constipation. **Dis. Colon Rectum**, 40:902-906,1997.
- KOCH, T.R.; CARNEY, J.A.; GO, L.; GO, V.L.W. Idiopathic chronic constipation is associated with decreased colonic vasoactive intestinal peptide. **Gastroenterology**, 94:300-310,1988.
- KRISHNAMURTHY, S.; SCHUFFLER, M.D.; ROHRMANN, A.; POPE, C.E. Severe idiopathic constipation is associated with a distinctive abnormality of the colonic myenteric plexus. **Gastroenterology**, 88:26-34,1985.
- LANFRANCHI, G.A.; BAZZOCCHI, G.; BRYROLA, C.; CAMPARI, M; LABO, G. Different patterns of intestinal transit and anorectal motility in painful and painless chronic constipation. **Gut**, 25:1352-1357,1984.
- LINCOLN, J.; CROWE, R.; KAMM, MA.; BURNSTOCK, G.; LENNARD-JONES, JE. Serotonin and 5-hydroxyindolacetic acid are increased in the sigmoid colon in severe idiopathic constipation. **Gastroenterology**, 98:1219-1225,1990.
- MACEDO, J.F.S.; MENEGHELLI, U.G.; OLIVEIRA, R.B.; GODOY, R.A.; TRONCON, L.E.A.; DANTAS, R.O. Effect of CCK-OP and intraduodenal administration of essential amino acids on intraluminal pressures of sigmoid and rectum in patients with chagasic megacolon. **Dig. Dis. Sci.**, 31:145-150,1986.
- MENEGHELLI, U.G. Chagas' disease: a model of denervation in the study of digestive tract motility. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, 18:255-264,1985.
- MENEGHELLI, U.G.; GODOY, R.A.; MACEDO, J.F.S.; OLIVEIRA, R.B.; TRONCON, L.E.A.; DANTAS, R.O. Basal motility of dilated and non-dilated sigmoid colon and rectum in Chagas' disease. **Arq. Gastroenterol.**, 19:127-132,1982.

- MENEGHELLI, U.G.; GODOY, R.A.; OLIVEIRA, R.B.; SANTOS, J.C.M.; DANTAS, R.O.; TRONCON, L.E.A. Effect of pentagastrin on the motor activity of the dilated and nondilated sigmoid and rectum in Chagas' disease. **Digestion**, **27**:152-158,1983.
- METCALF, A.M.; PHILLIPS, S.F.; ZINSMEISTER, A.R.; McCARTY, R.L.; BEART, R.W.; WOLFF, B.G. Simplified assessment of segmental colonic transit. **Gastroenterology**, **92**:40-47,1987.
- MOREIRA, H. Estudo eletromanométrico da atividade motora do coto retal e do cólon descendente em pacientes chagásicos submetidos às operações de Hartmann e de Duhamel. **Rev. Goiana Med.**, **20**:125-170,1974.
- NARDUCCI, F.; BASSOTTI, G.; GABURRI, M.; MORELLI, A. Twenty four hour manometric recording of colonic motor activity in healthy man. **Gut**, **28**:17-25,1987.
- NYAM, D.C.N.K.; PEMBERTON, J.H.; ILSTRUP, D.M.; RATH, D.M. Long-term results of surgery for chronic constipation. **Dis. Colon Rectum**, **40**:273-279,1997.
- OLIVEIRA, R.B.; REZENDE FILHO J.; DANTAS, R.O.; IAZIGI, N. The spectrum of esophageal motor disorders in Chagas' disease. **Am. J. Gastroenterol.**, **90**(7):1119-1124,1995.
- OLIVEIRA, R.B.; TRONCON, L.E.A.; DANTAS, R.O.; MENEGHELLI, U.G. Gastrointestinal manifestations of Chagas' disease. **Am. J. Gastroenterol.**, **93**(6):884-889,1998.
- PAINTER, N.S. & BURKITT, D.P. Diverticular disease of the colon: a deficiency disease of western civilization. **Br. Med. J.**, **22**:450-454,1971.
- PARK, H.J.; KAMM, M.A.; ABBASI, A.M.; TALBOT, I.C. Immunohistochemical study of the colonic muscle and innervation in idiopathic chronic constipation. **Dis. Colon Rectum**, **38**(5):509-513,1995.
- PEMBERTON, J.H.; RATH, D.M.; ILSTRUP, D.M. Evaluation and surgical treatment of severe chronic constipation. **Ann. Surg.**, **214**:403-413,1991.

- PERRY, C.P. Relationship of gynecologic surgery to constipation. **J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.**, **6(1):75-78,1999.**
- PETRY, K. & FISEN, H. Chagas' disease: a model for the study of autoimmune diseases. **Parasitology Today**, **5:111-116,1989.**
- PRESTON, D.M. & LENNARD-JONES, J.E. Severe chronic constipation of young women: "Idiopathic slow transit constipation". **Gut**, **27:41-48, 1986.**
- PRESTON, D.M. & LENNARD-JONES, J.E. Anismus in chronic constipation. **Dig. Dis. Sci.**, **30:413-418,1985.**
- PRESTON, D.M.; PFEFFER, J.; LENNARD-JONES. Psychiatric assesment of patients with severe constipation. **Gut**, **25:A582-583,1984. (Abstract)**
- RENDTORFF, R.C. & KASHGARIAN, M. Stool patterns of healthy adult males. **Dis. Colon Rectum**, **10(3):222-228,1967.**
- REZENDE, J.M. & MOREIRA, H. Megacolo chagásico. In Porto, J.A.F. ed. **Clínica das doenças intestinais.** Rio de Janeiro, Liv. Atheneu, 1976; p. 451-474.
- REYNOLDS, J.C.; OUYANG, A.; LEE, C.A.; BAKER, L.; SUNSHINE, A.G.; COHEN, S. Chronic severe constipation: prospective motility studies in 25 consecutive patients. **Gastroenterology**, **92:414-420,1987.**
- RIBEIRO JR, U.; SAFATLE-RIBEIRO, A.V.; HABR-GAMA, A.; GAMA-RODRIGUES, J.J.; SOHN, J.; REYNOLDS, J.C. Effect of Chagas' disease on nitric oxide-containing neurons in severely affected and unaffected intestine. **Dis. Colon Rectum**, **41:1411-1417,1998.**
- RIEMANN, J.F. & SCHMIDT, H. Ultrastructural changes in the gut autonomic nervous system following laxative abuse and in other conditions. **Scand. J. Gastroenterol.**, **71(suppl. 2):111-124,1982.**

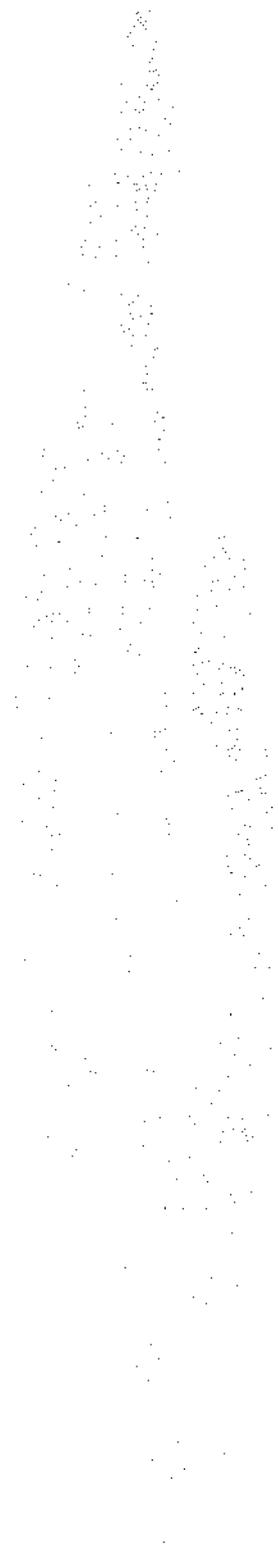
- SANDERS, K.M. & WARD, S.M. Nitric oxide as a mediator of nonadrenergic noncholinergic neurotransmission. **Am. J. Physiol.**, **262**:G3:79-92,1992.
- SANDLER, R.S.; JORDAN, M.C.; SHELTON, B.J. Demographic and dietary determinants of constipation in the US population. **Am. J. Public Health** **80**:185-189,1990.
- SANTOS JR, J.C.M. **Estudo comparativo da sensibilidade retal e do reflexo reto-esfinteriano entre pacientes chagásicos com megacólon e reto não dilatado, com megacólon e megarreto e pacientes normais.** Ribeirão Preto, 1977. [Tese – Doutorado – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto / USP].
- SCHOUTEN, W.R.; KATE, F.J.T.; GRAAF, E.J.; GILBERTS, E.C.; SIMONS, S.L.; KLUCK, P. Visceral neuropathy in slow transit constipation: an immunohistochemical investigation with monoclonal antibodies against neurofilaments. **Dis. Colon Rectum**, **36**:1112-1117,1993.
- SLJP, J.R.; KAMM, M.A.; NIGHTINGALE, J.M.; BRITTON, KE.; MATHER, S.J.; MORRIS, G.P.; AKKERMANS, L.M.; LENNARD-JONES, J.E. Radioisotope determination of regional colonic transit in severe constipation: Comparison with radio opaque markers. **Gut** **34**:402, 1993.
- SONNENBERG, A. & KOCH, T.R. Epidemiology of constipation in the United States. **Dis. Colon Rectum**, **32**:1-8,1989.
- STIVLAND, T.; CAMILLERI, M.; VASSALLO, M.; PROANO, M.; RATH, D.; BROWN, M.; THOMFORDE, G.; PEMBERTON, J.; PHILLIPS, S. Scintigraphic measurement of regional gut transit in idiopathic constipation. **Gastroenterology**, **101**:107-115,1991.
- SURRENTI, E.; RATH, D.M.; PEMBERTON, J.H.; CAMILLERI, M. Audit of constipation in a terciary referral gastroenterology practice. **Am. J. Gastroenterol.**, **90**:1471-1475,1995.
- VIEIRA, C.B. & GODOY, R.A. Resposta motora do esôfago não ectásico a agentes colinérgicos na moléstia de Chagas. **Rev. Goiana Med.**, **9**:21-28,1963.

- VIEIRA, C.B.; GODOY, R.A.; CARRIL, C.F. Hypersensitivity of the large intestine to cholinergic agents in patients with Chagas' disease and megacolon. **Rev. Bras. Gastroenterol.**, 16:41-48,1964.
- VIEIRA, CB.; GODOY, R.A.; MENEGHELLI, U.G.; CARRIL, C.F. Resposta do cólon sigmóide não ectásico à metacolina na forma crônica da moléstia de Chagas. **Arq. Gastroenterol.**, 3:21-26,1966.
- WALD A. Colonic transit and anorectal manometry in chronic idiopathic constipation. **Arch. Intern. Med.**, 146(9):1713-1716,1986.
- WHITEHEAD, W.E.; CHAUSSADE, S.; CORAZZIARI, E.; KUMAR, D. Report of an international workshop on management of constipation. **Int. Gastroenterol.**, 4:99-113,1991.

9. PUBLICAÇÃO DA DISSERTAÇÃO

A partir dos resultados desta dissertação será publicado o seguinte trabalho:

SANTOS, S.L.; BARCELOS, I.K.; MESQUITA, M. A. Total and segmental colonic transit time in constipated patients with Chagas' disease without megaesophagus and megacolon. **Braz. J. Med. Biol. Res.** No prelo.



10. ANEXO

PROTOCOLO DE PESQUISA

Prontuário:

Nome:

Idade:

Sexo:

Procedência:

Tempo de início dos sintomas:

Frequência de evacuações/semana:

Fezes endurecidas em pelo menos 25% vezes: Sim () Não ()

Dificuldade à evacuação em pelo menos 25% vezes: Sim () Não ()

Sensação evacuação incompleta em pelo menos 25% vezes: Sim () Não ()

Dor abdominal: Sim () Não ()

Consultas anteriores por constipação: Sim () Não ()

História prévia de cirurgias ginecológicas ? Sim () Não ()

Quais ?

Início ou piora dos sintomas após cirurgia ginecológica ? Sim () Não ()

Dia da última menstruação:

Outros antecedentes cirúrgicos gastrointestinais ? Sim () Não ()

Medicação anteriormente usada para constipação:

Medicação atualmente usada (qualquer tipo):

Dieta habitual:

Exame físico:

Sorologia para doença de Chagas:

Enema opaco:

Esofagograma (se paciente chagásico):

Estudo do tempo de trânsito colônico total e segmentar com marcadores radiopacos: