

DISFUNÇÕES GASTRINTESTINAIS – SÍNDROME DO CÓLON IRRITÁVEL - PARTE I

JÚLIO CÉSAR M. SANTOS JR. - TSBCP

Doenças torácicas ou abdominais, mal caracterizadas, com expressões clínicas subjetivas que se relacionam à dor ou desconforto indefinidos, podem ter como substratos fisiopatológicos as desordens funcionais do trato gastrointestinal, principalmente os distúrbios da motilidade¹⁻⁴. Essa afirmação tem, no entanto, suscitado dúvidas quando registros gráficos das atividades motoras do tubo digestivo são usados para investigação e correlação dos distúrbios motores encontrados com os sintomas referidos nas doenças denominadas de gastrintestinais funcionais⁵⁻⁷.

Elas, a síndrome do cólon irritável (SCI), a dispepsia não ulcerosa (DNU), a dor torácica não cardíaca (DTNC) e, de certa forma, a doença diverticular espástica dos cólons (DDEC), se não são verdadeiramente dependentes de alterações motoras pelo menos têm em comum a diminuição do limiar sensorial de irritabilidade visceral⁴⁻⁶. Sob esse aspecto, as observações clínicas tem sugerido que as alterações sensitivas e dolorosas das vísceras ocas gastrintestinais, muito mais do que perturbação fisiológica específica de um segmento do tubo digestivo, são expressões de desordens mais generalizadas e, não raramente, os pacientes com SCI, além da dor abdominal e alteração do hábito intestinal, apresentam sintomas relacionados a distúrbios neurovegetativos (disfunção autonômica) tais como fraqueza, perspiração, palpitação, tontura, mãos úmidas e fadiga; de mais a mais, dor de variada localização como, cefaléia, azia, dor nas costas e nos músculos⁸⁻¹³.

A complexidade dessas manifestações e os termos de variação em um mesmo paciente ou entre os pacientes, a persistente dor abdominal associada à diarreia, à constipação ou à ambas, na ausência de um substrato morfológico e anatômico, colocam essas doenças no plano de diagnóstico de exclusão. Dentro desse contexto, é revelador o caráter obsessivo e detalhista do paciente no que se refere ao seu funcionamento intestinal e às características de suas fezes. Fosse apenas isso, no entanto, seria fácil caracterizar os sinais e sintomas e agrupá-los de tal forma a constituir o conjunto dos elementos essenciais para o diagnóstico de síndrome do cólon irritável

cujas etiologia estaria na dependência da relação de fatores funcionais (neurovegetativos) e emocionais. Tão simples e inverossímil que alguns livros de texto dedicam quase nada a essa doença.

Afinal, onde vamos colocar nossos pacientes, mais mulheres do que homens, cujos motivos de consulta reúnem um conjunto de dados clínicos, pobres em sinais, mas com sintomatologia rica, que vão desde sensação de sufocamento, dor nas costas, dor torácica constritiva, dor subcostal, sensação de plenitude epigástrica e epigastralgia, “queda de pressão”, sudorese, mal estar geral, sensação de desejo de evacuar, constipação intestinal, diarreia súbita pós-prandial não relacionada a tipos de alimentos, evacuação com muco, volume fecal diminuído, várias evacuações diárias, alternância frequente entre constipação e diarreia, todas associadas à dor abdominal, às vezes mal definida, mas na maioria delas do tipo cólica?

Essas questões, que não criam simpatia no relacionamento médico e paciente, têm sido a preocupação constante de vários investigadores, expressas não só nos artigos de revistas, como nos consensos¹⁴⁻²¹ ou em alguns livros de texto^{22,23}, na tentativa de atender uma população cujos sintomas comuns a enquadram na SCI^{14,25}.

Neste artigo faremos uma revisão a respeito das alterações gastrintestinais que poderiam estar relacionadas à SCI começando por considerações anatômicas e fisiológicas sobre o sistema nervoso digestivo, necessárias para o entendimento das manifestações clínicas dos seus possíveis e eventuais distúrbios.

A. Neuroanatomia

O tubo digestivo tem inervação intrínseca mediada pelo sistema nervoso autônomo (simpático e parassimpático).

Os nervos desses sistemas são formados por fibras que transmitem informações motoras do sistema nervoso central (SNC) para a víscera (fibras eferentes) e por fibras que transmitem informações sensitivas da víscera para o SNC (fibras aferentes).

As informações provenientes do tubo digestivo são

mediadas pelo nervo vago e pelos aferentes medulares, ou espinais.

O nervo vago, que já foi considerado predominantemente motor -com maior número de fibras eferentes -tem um substancial predomínio de fibras aferentes (sensitivas)²⁶, o que não ocorre com os nervos esplâncnicos onde elas correspondem, no máximo, a 20% das fibras²⁶.

As fibras que vêm das vísceras são ramos de um sistema universal de neurônios sensitivos relativos a diversas estruturas periféricas presentes na pele, ligamentos e músculos. Cada neurônio sensitivo emite do corpo celular fibras, em ramos periféricos e centrais.

Quando se refere aos aferentes vagais superiores, vale assinalar que seus receptores ficam na víscera e os corpos celulares nos gânglios nodosos; quando se trata dos nervos espinais, os corpos celulares ficam nos gânglios das raízes dorsais; que os aferentes centrais dos nervos vagais terminam no núcleo do trato solitário (nts) e passam para a periferia pelo nervo vago; que os aferentes de nervos espinais terminam no corno dorsal da medula espinal e passam à periferia pelos ramos principais dos nervos simpáticos.

Os aferentes pélvicos espinais, contudo, rumam para a periferia pelos nervos parassimpáticos. Os conjuntos dos aferentes viscerais que correm com os nervos parassimpáticos e com os nervos simpáticos, participam no desenvolvimento da sensação visceral e em vários reflexos controladores da função intestinal. Nesse conjunto, a dor visceral parece ser mediada somente pelo aferente visceral.

As terminações nervosas viscerais, exceto aqueles identificados no mesentério como corpúsculos de Paccini²⁷, não têm receptores identificáveis anatomicamente, a não ser as descrições que mencionam forma de terminação seja na parede da víscera ou fora dela. Vale dizer, portanto que os receptores sensitivos do trato gastrintestinal são representados por terminações nervosas livres. Essas terminações respondem à estimulação com características dependentes de sua posição na parede visceral e, para os mesmos tipos de terminação nervosa, há dependência ao segmento gastrintestinal considerado.

a., Inervação vagal (vias aferentes)

O segmento abdominal do nervo vago inerva o esôfago, o estômago, o intestino delgado, o ceco e metade direita do cólon. Suas fibras aferentes são sensitivas para uma grande variedade de estímulos com características físicas e químicas. Esses receptores sensitivos estão na mucosa (estômago, duodeno e cólon) e reagem a estímulos de toque leve, ou roçar que causem distorção da mucosa; são relativamente insensíveis à compressão, distensão e contração. Esses receptores de mucosa, que parecem de

características apenas mecânicas, na maioria respondem, embora não se conheça o mecanismo pelo qual isso ocorre, a estímulos de natureza química, tanto aplicados diretamente na mucosa como por via sanguínea.

Os receptores localizados na parede das vísceras respondem a estímulos mecânicos de distensão e compressão ou contração²⁸.

a., Inervação espinal (vias aferentes)

As terminações receptivas desses componentes nervosos, diferente do nervo vago, estão localizadas principalmente no mesentério e no peritônio²⁹⁻³¹, em campos de receptores onde há várias unidades receptivas. Os estímulos mais efetivos para respostas nesses receptores são a distorção e o movimento do mesentério. Os receptores mecânicos espinais também são sensíveis à distensão e contração visceral.

Os receptores mecânicos dos nervos esplâncnicos inferiores, no cólon, são sensíveis à distensão da víscera e à tração do mesentério, com respostas proporcionais à intensidade do estímulo. Os campos dessas unidades sensitivas localizam-se ao longo das artérias que alimentam o cólon, na parede do cólon e nos ligamentos do mesentério^{30,31}. Esses receptores de nervos espinais, de características mecânicas, tanto do cólon, como do delgado e no peritônio, são sensíveis a estímulos nocivos provocados pela bradicinina, por peptídeos intestinais, soluções de ácido clorídrico, cloreto de potássio ou solução salina hipertônica e ao calor aplicado na parede intestinal 9-31. Semelhantes ao que se tem observado com receptores de aferentes vagais, essas respostas são de mecanismos desconhecidos. Não está claro se elas representam sensibilidade do receptor ou alteração local, envolvendo a musculatura lisa.

a., Neuro-transmissores dos aferentes viscerais

Estudos desenvolvidos por métodos rádio e imunocitoquímicos têm demonstrado a existência de diversos peptídios ativos nos aferentes vagais e espinais, que são sintetizados dentro das fibras aferentes (tipo c) e transportados para seus terminais periféricos ou centrais^{32,33}. Substâncias tais como: substância P (SP), colecistoquinina (CCK), polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP), somatostatina, calcitonina (gene peptídeo dependente - CGRP), e peptídeos derivados da prodinorfina, têm sido demonstradas por métodos imunohistoquímicos em corpos celulares do gânglio nodoso³². Algumas dessas substâncias existem, também, nos gânglios das raízes dorsais.

A imunoreatividade dos peptídios nas células nervosas dos aferentes espinais e vagais são similares, contudo com significativa diferença na localização desses neuropeptídeos^{32,33,34}. Por exemplo, 85 a 95% dos aferentes espinais do estômago e do cólon contém calcitonina (CGRP) contra somente 5% nas fibras vagais do estômago³⁵. Além disso, expressão da complexidade desse sistema está no fato de que neuropeptídeos estão localizados em neurônios com outros neuropeptídeos ao lado dos transmissores habitualmente conhecidos como acetilcolina, noradrenalina e serotonina. Esses dados, ao lado da diferença na resposta motora e na liberação de peptídios à estimulação de nervos sensíveis a capsaicina, entre diferentes espécies e regiões do trato gastrointestinal, mostram a heterogênea complexidade da neuroquímica das terminações periféricas dos nervos aferentes^{36,38}.

Cada população de neurônio tem um distinto padrão de terminação periférica o que faz crer que a liberação combinada de peptídios coexistentes poderia resultar num complexo efeito específico em um determinado sítio³⁶. Não se sabe o real significado dos neuropeptídeos liberados nas terminações periféricas - eles poderiam ter a função moduladora ou serem mediadores da resposta do tecido local^{34,36,39} - ao contrário do que ocorre na medula e no cérebro onde eles atuam como neurotransmissores. O que se propõe, em relação à liberação de neuropeptídeos, é que os terminais periféricos das fibras sensitivas aferentes bifurcam e que o impulso sensitivo passa em sentido contrário para liberar os neuropeptídeos e produzir os efeitos locais.

No trato gastrointestinal, os terminais periféricos dos neurônios sensitivos fazem vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, contração e relaxamento da musculatura lisa e promovem a despolarização dos neurônios aferentes nos gânglios prévertebrais.

Quando se estimulam fibras periarteriais dos nervos mesentéricos que rumam para o intestino produz-se uma contração intestinal colinérgica que é resistente ao bloqueio feito com a guanetidina (adrenérgico), mas sensível ao pré-tratamento com capsaicina. Disso pode-se concluir que os nervos aferentes, sensíveis a capsaicina, excitam neurônios colinérgicos dos plexos mioentéricos; isto é, um impulso de fibras aferentes termina em neurônio colinérgico. Assim, as terminações nervosas aferentes podem ter uma finalidade sensorial, podendo também exercer um controle local no sistema operador. Isto pode ser observado quando se considera uma unidade da musculatura lisa intestinal na qual o limiar para função aferente é influenciado pelo tônus muscular. Assim, a regulação de liberação de peptídios dos terminais aferentes poderia, num mecanismo de retroalimentação positiva, influir tanto nas atividades viscerais motoras como sensoriais⁴.

a. Arcos reflexos intra e extramurais

As vias aferentes viscerais que transmitem impulsos sensoriais ao cérebro, desenvolvem, também, reflexos que são controladores das atividades motoras, secretoras e de absorvimento; ademais, participam da regulação do fluxo sanguíneo arterial.

Essas atividades, vagais ou simpáticas, parecem não ter função reguladora direta sobre a unidade operadora - seja a musculatura lisa, seja a mucosa ou os vasos sanguíneos - mas fazem seus papéis operando uma intrincada rede de circuitos intrínsecos e extrínsecos que pertence ao sistema nervoso entérico (SNE), de tal modo que os neurônios sensitivos do sistema nervoso intrínseco e extrínseco estão envolvidos em arcos reflexos num conjunto que abrange muitos elementos formando um mecanismo de controle de variada complexidade. Basta observar que há arcos longos -os que estabelecem conexão entre o neurônio periférico e o SNC - arcos reflexos curtos que conectam a unidade sensitiva à operadora por meio de ligação da medula e dos gânglios pré-vertebrais; e há aqueles que operam numa intrincada rede dentro da própria víscera e que fazem parte do SNE. A respeito disso, Roman e Gonella⁴⁰ reportam-se à sensibilidade de receptores da mucosa intestinal capazes de captar estímulos químicos e desenvolver reflexos que ativam a inibição do esvaziamento gástrico que, por sua vez, nada mais é que a forma mecânica de excitar a função protetora do vômito. Reflexos vago-vagais podem ser originados de vias aferentes de unidades nervosas que têm íntima relação com a musculatura lisa para influenciarem a função mecânica do antro gástrico, secretória da mucosa ou de relaxamento da câmara gástrica⁴⁰. As fibras aferentes que percorrem o nervo vago, no sentido do SNC, têm, na maioria de seus eferentes -que saem pelo mesmo tronco nervoso - funções predominantemente excitativas, embora, em alguns segmentos (esôfago, estômago e cólon), possam ser detectadas funções inibitórias.

O aumento da motilidade do intestino grosso que sucede ao “enchimento” gástrico no ato de alimentação é decorrente de uma função parassimpática eferente excitativa para o cólon⁴¹⁻⁴⁴. Há outros exemplos de arcos longos ou curtos semelhantes tais como o reflexo da micção e o da evacuação, desde a inibição do tônus do esfíncter anal interno (EAI) que sucede à distensão da ampola retal até a contração ou relaxamento voluntário do esfíncter anal externo (EAE), que é mediada por um nervo somático (nervo pudendo). A trama nervosa do sistema intrínseco é capaz de mediar a resposta do EAI e nesse caso a inervação parassimpática pode apenas exercer uma função moduladora.

No que diz respeito ao sistema nervoso simpático, os braços eferentes são os neurônios pós-ganglionares que representam a via comum que integra sinais ou informações vindos do SNC e da periferia; isso ocorre com a maioria dos neurônios do gânglio mesentérico inferior da seguinte maneira: quando os sinais se originam nos receptores mecânicos da parede do cólon eles percorrem axônios dos nervos cólicos e os colaterais dos aferentes primários, mas quando oriundos dos neurônios simpáticos pré-ganglionares, localizados na medula, percorrem os axônios dos nervos esplâncnicos⁴.

A motilidade intestinal tem uma regulação representada por uma complexa rede de neurônios cujas atividades são moduladas por impulsos aferentes, de natureza contínua, originários da luz visceral, do SNC e de aferentes somáticos. A maneira de modular o funcionamento desse sistema de reflexos, que podem ser inibitórios ou excitadores, depende da integração dos impulsos sensitivos e de uma série de arcos reflexos de diferentes magnitudes, de reflexos axoniais que envolvem aferentes medulares colaterais e conexões curtas localizadas na parede do intestino que se sobrepõem às conexões de reflexos aferentes simpáticos, no gânglio pré-vertebral, para os reflexos medulares e centrais⁴.

B. Percepção visceral e somática

Os estímulos de atividades secretórias e dos processos que estão envolvidos na coordenação da função digestiva não atingem o nível de percepção consciente. Todavia, há uma série de estímulos aferentes que dão à pessoa a consciência do estado de seu trato digestivo. Esses estímulos que atingem o córtex cerebral dão informes, ainda que incertos, a respeito da sensação de fome, saciedade, plenitude, náusea e outros ainda mais subjetivos e fortes, como ódio, nojo, etc. Essas são sensações não dolorosas.

Outras percepções, as do tipo doloroso, dão alerta à pessoa a respeito de ocorrências ou estímulos gastrointestinais prejudiciais e alguns são bem conhecidos dos cirurgiões tais como a dor da serosite infecciosa ou inflamatória e a catastrófica dor da isquemia.

Os receptores que identificam os estímulos que se traduzem em dor visceral não são definidos e nem são disparados pelos mesmos estímulos que transmitem a mesma sensação somática; isto é, a sensação de dor visceral é provocada por distensão, torção e tração da víscera, bem como do seu mesentério; por espasmo da musculatura lisa e por irritação da mucosa provada por agentes químicos ou físicos e pela hipoxia; ou da serosa como nas inflamações ou infecção, bem como devida a má perfusão circulatória^{29,45}. Essas percepções são conduzidas centralmente por fibras de ramos simpáticos^{46,47}.

O sistema periférico de percepção sensitiva, seja o que está localizado na pele ou em estruturas mais profundas, como as articulações e os músculos, têm receptores sensitivos especializados (receptores externos ou exteroceptores - pele, em diferentes camadas - e os propioceptivos, mais profundos, relacionados às informações das articulações e músculos) que dão respostas que se associam à intensidade do estímulo. As vias aferentes dessas estruturas são somáticas. As exteroceptivas podem ser divididas em dois tipos: as nociceptivas (informam dor e temperatura extremas) e as epicríticas que permitem a consciência espacial e discriminativa das impressões externas (sensibilidade tátil, fina e delicada).

As percepções semelhantes ou interoceptivas, originadas nas vísceras vão ao SNC por fibras aferentes medulares; do ponto de vista funcional, conectam-se com uma mesma população de neurônio que faz conversão de mensagens de estímulos diferentes (nocivos e não nocivos). Isso pode ser observado no trato gastrointestinal onde receptores sensitivos exibem grau de resposta adequado ao tipo e intensidade do estímulo, porém muito mais à intensidade e é sob esse aspecto que é feita a discriminação entre o estímulo prejudicial e o inócuo^{30,31}.

Apesar das diferenças observadas no estímulo e nas respostas de aferentes viscerais e de aferentes somáticos, há um aspecto interessante que aproxima estes dois sistemas que é a sua convergência para um mesmo neurônio medular víscero-somático⁴⁸.

Por causa de conexões como essa e de outras mais complexas, como a entrada medular, em diferentes níveis, de aferentes viscerais proporcionando uma organização rostrocaudal de conjunto de neurônios para estímulos provenientes de diferentes órgãos e, também, por causa do mesmo tipo medular de projeção de aferentes somáticos, que se superpõem à organização visceral, é possível e provável que a sensibilidade visceral possa ser mediada por via somato-sensória. Além disso, não há demonstrável nenhuma via que conduza exclusivamente a sensibilidade visceral⁴.

Do ponto de vista de atividade eletrofisiológica, os neurônios medulares podem, então, ser de dois tipos: somáticos (só recebem impulsos de estruturas somáticas) e víscero-somáticos (que recebem estímulos somáticos e viscerais)

Isso tem uma implicação importante no entendimento de manifestações extraordinárias decorrentes de estímulos viscerais -isto é, estímulos viscerais nocivos podem provocar, além da dor visceral, sintomas gerais e de expressão sistêmica de atividade motora ou simpática dependentes^{48,49}.

Por outro lado, a organização medular de integração e recepção de vias aferentes viscerais, com múltiplos cam-

pos receptivos, e a coincidência com semelhantes estruturas somáticas podem ser tomadas como base para explicar as características das dores viscerais quanto à sua indefinida qualidade -dor funda, dor oca, dor vazia - e incerta localização.

Sabe-se, no entanto, que os neurônios víscero-somáticos, quanto à entrada de impulsos, podem ser divididos em duas amplas categorias baseadas na projeção ascendente dos impulsos e na natureza supramedular do controle. Os neurônios víscero-somáticos que se projetam para o trato epinotalâmico, são exclusivamente somáticos. Os outros neurônios, que correspondem à maioria dos víscero-somáticos e que se localizam profundamente no corno dorsal e ventral da medula, recebem impulsos oriundos de diversas vísceras e nociceptivos de múltiplas áreas de emissão somática. Esses neurônios têm controle medular descendente do tipo inibidor e excitador. Assim, explica-se, como já dissemos, porque a dor visceral é difusa e mal localizada e sempre acompanhada de reflexos somáticos e autonômicos.

Os impulsos aferentes por essas vias podem receber influência reguladora de centros cerebrais despertados por fatores emocionais e cognitivos, de tal forma que somos capazes de usar meios moduladores que permitem aumentar ou diminuir a experiência com um estímulo, por exemplo, do tipo doloroso⁵⁰.

Em última análise, a inervação visceral aferente é intermediária tanto da sensibilidade visceral como os reflexos de mudanças da motilidade gastrintestinal, e sua atividade pode ser modulada por mecanismos que agem no processamento central e periférico dos seus aferentes em diferentes lugares. Isso pode resultar em sensações impróprias. Essas sensações impróprias é que vão nos interessar para discutir, por exemplo, sensação de plenitude abdominal, sensação do desejo contínuo de evacuar, ou de tenesmo; dor torácica constritiva por causa de excessiva distensão gástrica ou por causa de distensão do ângulo esplênico do cólon, ou do espasmo esofágico. O difícil será estabelecer as conexões de rede nervosa e a base química da interação entre sistema nervoso central, sistema nervoso periférico autonômico e somático e, em particular o sistema nervoso entérico, ou, se quiserem, o sistema nervoso digestório.

I. SENSIBILIDADE E DOR VISCERAL E DOR DE LOCALIZAÇÃO NÃO VISCERAL

1A. Sensibilidade visceral

Dois exemplos clássicos são: dor torácica não cardíaca, de origem torácica e a dor torácica não cardíaca de origem

Não encontrei referência na literatura que denomine esse fenômeno de síndrome de Mendelson, termo que também é usado para fazer referência a pneumonia aspirativa.

abdominal (síndrome de Mendelson)*, ou síndrome da distensão do ângulo esplênico do cólon⁵¹.

A dor torácica não cardíaca de origem torácica tem sido atribuída a distúrbios da motilidade do esôfago, mas não é o que tem sido verificado experimentalmente⁵².

Monitorização contínua mostra número aumentado de anormalidade motora⁵³⁻⁵⁴, mas a correlação entre a dor e o distúrbio motor aparece na minoria dos pacientes estudados^{53,54}. Esses achados podem ser confirmados do ponto de vista terapêutico quando se usam drogas com a pretensão de diminuir substancialmente a pressão intra-esofágica. Quando isso ocorre, o efeito paralelo desejado de erradicação do sintoma doloroso não é observado⁵. Porém, se o estímulo mecânico é ineficaz para reproduzir as queixas subjetivas dos pacientes, o mesmo não ocorre no teste de Bernstein -perfusão ácida do esôfago - onde se observam queixas de dor em 27% dos doentes^{52,55}. A estimulação da contração esofágica com diferentes agentes farmacológicos produz os sintomas em até 77% dos pacientes^{5,56,57}. Isso sugere o papel de atividade mio gênica estimulada na etiologia da dor. Outro mecanismo produtor de dor é a distensão controlada da parede do esôfago. Esses dados, ao lado de insignificante alteração da motilidade basal, sugerem que, na realidade, são as alterações no mecanismo de sensibilidade visceral que geram a dor torácica não cardiogênica, muito mais do que a alteração da motilidade.

Na síndrome do cólon irritable (SCI), os fatores etiológicos que têm sido implicados são, na sua maioria, relacionados aos distúrbios motores dos cólons⁵⁸. No entanto, nesses casos é, também, pobre a correlação de distúrbios motores com os sintomas de dor, embora várias anormalidade motoras possam ser registradas sob condições bem controladas, todas surgindo frente a diversos tipos de estímulos^{58,59}.

A dor, de caráter variável (cólica, dor surda, em ponta ou penetrante), intermitente ou constante, pode ser o único sintoma referido pelo paciente com SCI. Seu início se dá logo após as refeições e se intensifica algumas horas depois. Embora possa ser referida em todo o abdômen, é mais comum que seja apontada nos quadrantes esquerdos, principalmente a fossa ilíaca esquerda ou no hipogástrio⁸ e pode, em maior ou menor grau, se associar a alterações funcionais do hábito intestinal. No entanto, essas alterações funcionais podem estar presentes de forma significativa nos pacientes com SCI, relacionadas a distúrbios motores sem que estes estejam implicados com a dor.

Por outro lado, a dor não é um sintoma frequente nos pacientes com SCI em que há predominância da diarreia. No entanto, eles apresentam resposta motora exagerada no cólon esquerdo (região do reto sigmoidoide), quando esse segmento é distendido⁶⁰. Considerando-se os pacientes com

SCI associada à constipação intestinal, observam-se distúrbios de motilidade que podem ser registrados no cólon sigmóide e caracterizados por diminuição de contrações de alta amplitude de propagação crânio-caudal⁶¹.

Na SCI, a dor visceral tem, por várias evidências, como fator etiológico a distensão visceral^{6,62}. Curioso é que os pacientes, às vezes, queixam-se de estufamento do abdômen sem que possamos detectar o sinal semiológico objetivo, direto ou indireto desse sintoma; outras vezes, à inspeção pode-se notar aumento pronunciado da circunferência abdominal, mas que não se faz acompanhar de sinais de percussão que são reveladores de distensão gasosa das vísceras ocas.

No trato de pacientes com queixas abdominais enquadrados, do ponto de vista clínico, sob o diagnóstico de SCI, tivemos a oportunidade recente de examinar uma senhora que sofria de dores intensas e persistentes, acompanhadas de alterações evacuativas e de distensão abdominal, de ocorrência quase sempre vespertina, de tal ordem que a obrigava abrir a maneira da saia, a partir do cós, em toda sua extensão ou liberar o zíper da calça, para poder obter um pouco mais de conforto abdominal. Vi essa paciente nessa situação—realmente, abdômen distendido, globoso, tenso, mas com som normal à percussão. O exame radiológico simples do abdômen, propositadamente solicitado, permitiu o registro de gás no estômago (bolha gástrica) e a “silhueta” cólica, com seu conteúdo quantitativo normal de gases. Essa observação não é inconstante⁶³.

Ora, esses pacientes, são erroneamente, classificados como poliqueixosos, porque grande número deles acaba descrevendo ao médico a dor em qualquer área do ventre e em outras, extra-abdominais, como no tórax e nas costas e, pior, dor que anda. Se não são considerados como poliqueixosos, para o clínico mais perscrutador, eles ficam com o diagnóstico da síndrome de apresentação⁶⁴ e são levados a uma interminável peregrinação por caminhos de infundáveis exames onde o médico busca a doença que motivou a apresentação.

A dor existe, mas nem sempre o fator determinante pode ser detectado; contudo, a distensão experimental do cólon, ou a obtida durante o exame retossigmoidoscópico, sempre é capaz de reproduzir os sintomas da típica dor do SCI⁵⁸.

Poderíamos, então, assumir que a distensão é fator etiológico importante na SCI? A resposta pode ser simples e verdadeira, isto é: “se ela é fator etiológico importante ou não, por ora isso não nos interessa, mas que a distensão causa dor, ela causa”, e isso é conhecido há muito tempo⁶⁵.

O que temos de objetivo, observando pacientes com dor abdominal e classificados no grupo de SCI, é um conjunto de dados variáveis que inclui não só a distensão gasosa das vísceras abdominais e, assim, todo o quadro seria

imputado ao acúmulo de gases; ou ausência dessa distensão, ficando os sintomas para serem interpretados por conta de outros fatores etiológicos, como também pela presença bem caracterizada de alterações funcionais expressas pelos distúrbios da evacuação. Exemplo disso é do paciente que veio à consulta com queixa de dor e de “diarréia”, há 3 meses, cujas características iam desde número aumentado da evacuação diária, de fezes de pouca consistência, até a diarréia, tal como ela é definida do ponto de vista médico. O fato de maior destaque, no caso, era a evacuação volumosa imediatamente após qualquer uma das refeições diárias, independente da qualidade e quantidade de alimento ingerido, para uma seqüência obscura de exoneração de fezes de aspecto e consistência normal, no mesmo dia. É possível, porém pouco provável que esse paciente tenha tido seus sintomas e sinais desencadeados por distensão.

Há pacientes que, considerados como casos clínicos de SCI, são posteriormente classificados como tendo deficiência de lactase. Nesses pacientes, a dor é interpretada como decorrente ao acúmulo de líquido dentro da víscera e à distensão do cólon secundária ao aumento osmótico de volume determinada pela presença da lactose não absorvida e metabolizada pelas bactérias⁵⁸. Mais consistente, no entanto, são as explicações encontradas em outras causas como, por exemplo, no limiar de sensibilidade visceral. Há evidências de substancial alteração no limiar de sensibilidade visceral registradas em estudos onde se usa estimular o intestino com balões distensíveis^{6,66}.

Esse tipo de estímulo resulta em dor e a indução poderia ser explicada por diversos mecanismos.

A primeira situação, por exemplo, poderia ser a presença do balão ocupando uma unidade de área circular de uma víscera oca, como o cólon, com uma relação de tensão dependente do diâmetro da área circular, determinada pelo componente muscular da secção; isto é, o balão com mínima quantidade de ar no seu interior poderia estar em contato com a parede intestinal que o envolve de tal forma que qualquer aumento subsequente do volume do balão exerceria grande pressão ou estiramento nas fibras musculares da parede da víscera. Nesse caso, estamos imaginando uma complacência visceral alterada, com um limiar de sensibilidade normal.

A segunda situação seria uma complacência normal com limiar de sensibilidade diminuído, de tal maneira que pequenos contatos ou distensão localizada poderiam estimular vias aferentes.

A terceira seria caracterizada por complacência visceral e sensibilidade aferente, normais. Nesse caso, espasmos musculares intermitentes estariam provocando distensão proximal com excessivo aumento da tensão na parede e estiramento da musculatura, o que causaria a dor .

Quando se fazem estudos em pacientes com o diagnóstico clínico de SCI acompanhada de diarreia ou de constipação, tendo como controle grupo de pessoas normais, em que o método de investigação inclui o balão intracólico para estímulo pressórico e registro de sensações, não se observa diferença significativa na percepção de pequenos volumes e nem dor à distensão, embora os pacientes com SCI tenham o mais baixo limiar para dor. Quando o volume no balão foi de 120 ml, 40% dos pacientes com SCI sentiram dor abdominal contra apenas 5%, entre os pacientes do grupo controle. Não houve diferença na motilidade basal do cólon sigmóide, mas entre os pacientes com SCI e diarreia a inflação do balão, mesmo com pequenos volumes, provocou aumento da atividade motora sem que houvesse, no entanto, o aparecimento de dor.

No estímulo para evacuação, obtido com enchimento de balão intra-retal, controlado com dados subjetivos (manifestação da vontade de evacuar) e com dados objetivos (relaxamento do EAI e contrações intermitentes do EAE), observou-se uma resposta de desejo urgente para evacuar, manifesta por expressão verbal e pelo persistente reflexo reto-esfínteriano, entre os pacientes com SCI, provocada com volumes menores do que nos pacientes controles⁶⁷.

Provocar a dor com inflação de balão dentro do cólon e estudar a tensão da parede intestinal foi tarefa desenvolvida por alguns autores^{6,62} para comparar respostas obtidas entre pacientes com SCI e normais. O simples fato de inflar o balão dentro do cólon não serviu como fator desencadeante de dor.

O estudo de Ritchie⁶, em 1973, feito com balão colocado no cólon, a 35 cm da borda anal, consistiu do enchimento com volume fixo de 60 ml de ar para o estiramento da parede do cólon, em grau variado para diferentes pacientes.

No grupo controle (pacientes normais ou constipados), com o referido volume, o diâmetro do balão foi, em média, de 3,83 cm, com valor médio de pressão de 99 mmHg. Somente 6% dos pacientes sentiu dor associada com a inflação do balão, quando o volume atingiu o valor de 60 ml. Cinquenta e seis por cento dos pacientes desse grupo só se queixou de dor quando o volume do balão estava entre 100 e 150 ml de ar, com pressão igual a 124 mmHg. No grupo objeto de estudo -67 pacientes com SCI -a dor foi referida por 56% dos pacientes, para valores iguais ou inferiores a 60 ml de ar injetado dentro do balão, diâmetro de 3,41 cm e pressão média de 114 mmHg.

Nesse estudo, observou-se que até um determinado valor de volume no balão intra-cólico não houve referência de dor entre os pacientes dos grupos estudados. Quando o volume alcançou 60 ml, o diâmetro foi menor entre os pacientes com SCI e o valor de pressão bem maior que a registrada nos pacientes normais e, ao redor desses valo-

res, 56% dos pacientes reclamaram de dor. Considerando-se que foi possível provocar o mesmo nível de dor entre os normais, mas para que isso ocorresse foi necessário dobrar o volume, situação em que a pressão atingiu 124 mmHg, seguem-se as interpretações:

1. foi necessário um certo estiramento da parede da viscera para provocar a dor em qualquer paciente;
2. o diâmetro visceral, pelo menos no segmento do intestino em que o estudo foi feito, foi menor nos pacientes com SCI o que pode significar um espasmo persistente da parede intestinal;
3. parece que não houve diferença de sensibilidade ou diferente limiar para estímulo aferente entre os pacientes com SCI;

O autor, no entanto, interpretou de forma diferente, inclusive com a hipótese de que nos pacientes com SCI houve limiar de sensibilidade cólica menor que nos pacientes do grupo controle, e aventou a possibilidade de hiperalgesia para explicar a dor nos pacientes com SCI.

No estudo manométrico da atividade cólica com controle fluoroscópico, onde se fez a relação entre contração e o sintoma de dor, pôde-se observar, em alguns pacientes, a diminuição do limiar de compressão da mucosa para estímulos aferentes capaz de provocar dor associada a fenômeno contrátil, mesmo quando a tensão na parede foi baixa⁶². Outros autores⁶⁸⁻⁷⁰ registraram também a concomitância de dor abdominal e atividade contrátil do cólon. Vinte e cinco por cento dos pacientes que apresentavam dor abdominal funcional pós-prandial sentiam dor quando as contrações do cólon foram estimuladas pela colecistocinina que sabidamente faz parte dos neuroquímicos envolvidos com aferentes viscerais³². Outro fato contundente é que nenhum paciente sentiu dor durante contração espontânea que foi capaz de gerar pressão na luz do cólon (retossigmóide) superior a 200 mmHg⁴.

Whitehead e col.⁶⁶ estudando a tolerância à distensão de balão intra-retal, em pacientes com SCI, fizeram destaque para menor tolerância desses pacientes, não relacionada à motilidade retal ou do retossigmóide, sugerindo que um mecanismo periférico associado a uma sensibilidade alterada de receptores poderia ser a causa da dor provocada pela distensão do balão. Apesar disso, a observada distribuição de gases intestinais, significativamente maior nos pacientes com SCI, não está correlacionada com os sintomas da SCI⁷¹.

IB. Síndrome do cólon irritável e localização da dor visceral

Sintomas frequentes de associação comum com SCI são as dores extra-viscerais espontâneas, de caráter agudo,

curta duração e localização variada, tais como: dor nos ombros, dor no peito (precórdio), dor nas costas, dor subcostal, pirose, cefaléia (enxaqueca) etc, referidas pelos pacientes com aquela síndrome.

A capacidade de discriminação da dor na SCI tem sido estudada por vários autores usando como estímulo a distensão de balões intracólicos. A distensão de balão dentro da luz do intestino grosso é capaz de provocar dor em diferentes áreas do abdômen. Por exemplo, quando se faz a distensão no sigmóide, a dor é percebida no hipogástrio ou nos lados {fossas ilíacas direita ou esquerda), no reto ou mesmo em áreas extra-abdominais. O mesmo tipo de estímulo, porém localizado no ângulo esplênico do cólon, é capaz de provocar dor no precórdio, no ombro esquerdo, região cervical e braço esquerdo (síndrome do ângulo esplênico). Quando se compara, entre pacientes com SCI e pessoas normais, a resposta ao mesmo tipo de estímulo cólico, observa-se que as pessoas normais referem dor, à distensão de balão intracólico, em outros segmentos do intestino grosso, principalmente localizada no hipogástrio e, as vezes no epigástrio ou na área periumbilical. Nos pacientes com SCI a dor ocorre em todas as regiões abdominais, semelhante à dor espontânea da síndrome, acrescido do fato de que é comum o aparecimento de dor extra-abdominal, que pode ser no ombro, nas costas e na coxa e, também, ser de ocorrência simultânea. Na realidade, o baixo limiar de sensibilidade para a percepção de dor visceral, que caracteriza o paciente com SCI, faz com que todo o trato gastrointestinal possa estar envolvido com o fenômeno -ou seja, participar com qualquer um de seus pontos com local de disparo para o aparecimento de dor abdominal ou extra-abdominal.

O estudo de fisiopatologia da dor torácica não cardíaca, em que se observa a relação causa-efeito, permite a anotação de que os testes de contração esofágica, provocado por diferentes agentes, são todos positivos na indução da DTNC. Tanto a estimulação ácida (teste de Bernstein) como o estímulo farmacológico por diferentes meios, tanto faz que seja por um inibidor da colinesterase (edrofonio) ou por um colinérgico (betanecol) ou por um derivado da ergot (ergonovina) produzem dor torácica típica, independente de exercerem seu efeito inotrópico positivo sobre a musculatura esofágica por diferentes mecanismos^{5,55,58}. Destaca-se, nesse caso, então, o papel miogênico na etiologia da dor. Os pacientes com DTNC sentem dor torácica quando se faz a distensão do esôfago com balão 72 com volumes bem menores que o necessário para provocar o mesmo sintoma nos pacientes controles. Esses três mecanismos -perfusão ácida, estímulo farmacológico da contração e estimulação manométrica -capazes de produzir dor torácica de origem esofágica, sem que se possam detectar anormalidades na atividade motora basal, reforçam a hipó-

tese de que haja, como fator etiológico importante, muito mais uma alteração nos mecanismos da sensibilidade visceral do que qualquer outro tipo de distúrbio⁴. Esses fatos associados às anotações acima, a respeito do padrão de dor provocada com balão intra- cólico nas pessoas com SCI e o fato de que os pacientes normais não experimentam dor extra-cólica reforçam mais ainda a idéia de um mecanismo alterado de referência de dor visceral.

2B. Síndrome do cólon irritável e a dor de localização não visceral

Manifestações extra-viscerais, do tipo doloroso ou referidos a problemas funcionais, isto é, os sintomas não relacionados ao intestino grosso, são comuns nos pacientes com SCI.

Como já foi mencionado, os pacientes com SCI quando tem seu intestino grosso submetido à estimulação sentem dor em diversas partes do tronco, diferente do que ocorre com os pacientes normais⁸, flagrante evidência de que a percepção da dor não visceral está alterada nos pacientes com SCI. Além disso, há uma grande variedade de sintomas oriundos de outras partes que não do trato gastrointestinal que são mais comuns nos pacientes com SCI. Assim, o esvaziamento incompleto da bexiga urinária, noctúria, urgência miccional, sensação constante de cansaço, gosto ruim na boca e a dispareunia são de incidência relevante entre grupos de pacientes com SCI⁷³. Esses pacientes fumam e bebem mais bebidas contendo cafeína do que os controles, com os quais foram cotejados, acrescido do fato de que 26% deles ficaram pelo menos uma semana afastados do trabalho nos últimos 12 meses por causa de seu estado molesto. Num grupo de 100 pacientes com SCI, 33% tinham história familiar da doença.

A variedade de sintomas observados na SCI pode ser indicativa de alterações mais difusas da musculatura lisa do que já tem sido, até então, apreciado⁷³.

Evidência objetiva desse fato pôde ser demonstrada em estudos urodinâmicos de pacientes com SCI. A disfunção vesical foi significativamente maior nos pacientes com SCI (50%) do que nos pacientes normais (13%). A instabilidade do músculo detrusor foi mais frequente entre os pacientes com SCI e, entre esses, ela foi mais comum nas pessoas com hábito intestinal caracterizado por alternância de constipação e diarreia⁷⁴. Esses dados confirmam a existência de alteração da musculatura lisa e de sua inervação envolvendo órgãos diferentes dos que pertencem ao trato gastrointestinal⁷⁴.

Estudos feitos com 71 mulheres que se apresentaram para consulta ao ginecologista, quando a dor pélvica foi o motivo da entrevista, deram em resultados os seguintes

dados: 37 pacientes (52%) tinham sintomas sugestivos de SCI e, dentre essas, em apenas 3 (8%) firmou-se um diagnóstico de doença ginecológica, diferente dos 44% de diagnóstico de doença ginecológica entre as pacientes sem SCI ($p=0,002$). No final de 12 meses, 65% das pacientes com SCI ainda apresentavam os mesmos sintomas contra apenas 32% das mulheres sem sintomas da síndrome ($p=0,01$). As mulheres com SCI frequentemente procuram o médico ginecologista por causa de dor, mas raramente são portadoras de doença ginecológica⁷⁵. Os sintomas de SCI são reconhecidamente comuns nos pacientes com fibromialgia primária, uma síndrome caracterizada por dor músculo-esquelética difusa, com enrijecimento ou cansaço, insônia, ansiedade, cefaléia e edema articular ou periarticular⁷⁶.

Esses dados todos, que reúnem uma alta frequência de síndromes dolorosas extraintestinais em pacientes com SCI e a alta incidência de sintomas comuns à SCI em síndromes somáticas crônicas dolorosas, sugerem que a hipersensibilidade visceral e somática podem ocorrer juntas^{4,77},

CONCLUSÃO:

A despeito dos inúmeros estudos, no contexto dos distúrbios intestinais funcionais, sobre a Síndrome do Cólon Irritável e das diversas teorias em consideração à sua fisiopatologia, nenhuma delas reúne, ainda, dados que sejam capazes de nos oferecer uma explicação consistente. Assim, a motilidade intestinal, a percepção central das atividades no interior do tubo digestivo e a participação de outros fatores como os alimentos^{77,78}, o estresse^{79,80}, as disfunções psicológicas^{21,81-83} e as agressões sexuais^{84,85} podem ter implicações na gênese ou na sustentação da síndrome. No entanto, a experiência clínica acumulada e os dados da literatura nos levam a crer que sejam as alterações das inervações extrínsecas do trato gastrointestinal, envolvendo seus componentes aferentes, os elementos que desempenham os principais papéis na patogênese das doenças intestinais funcionais, mormente na Síndrome do Cólon Irritável.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dworken HJ, Biel FJ, Machella TE. Supradiaphragmatic reference of pain from the colon. *Gastroenterology* 1952;22:222-29.
2. Brand DL, Martin D, Pope CE II. Esophageal manometrics in patients with angina-like chest pain. *Am J Dis* 1977;22:300-5.
3. Benjamin SB, Gerhardt DC, Castell DO. High amplitude, peristaltic esophageal contractions associated with chest pain and/or dysphagia. *Gastroenterology* 1979;77:478-83.
4. Mayer EA, Raybould HE. Role of visceral afferent mechanism in functional bowel disorders. *Gastroenterology* 1990;99: 1688-1704.
5. Richter JE, Bradley LA, Castell DO. Esophageal chest pain; current controversies in pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Ann Inter Med* 1989; 110:66-78.
6. Ritchie J. Pain from distension of the pelvic colon by inflating a balloon in irritable bowel syndrome. *Gut* 1973;14: 125-132.
7. Lemann M, Dederding JP, Jian R, et al. Abnormal sensory perception to gastric distention in patients with chronic idiopathic dyspepsia. *Gastroenterology* 1989;96:A294.
8. Swarbrick ET, Hegarty JE, Bat L, Williams CB. Site of pain from the irritable bowel. *Lancet* 1980;443:446.
9. Dworken HJ, Biel FJ, Machella TE. Supradiaphragmatic reference of pain from the colon. *Gastroenterology* 1952;22:222-229.
10. Rubin L, Wald A, Schuster MM. Unrecognized common features of the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1979;76: 1230A.
11. Watson WC, Sullivan SN, Corke M, Rush D. Globus and headache: common symptoms of the irritable bowel syndrome. *J Can Med Assoc* 1978;118:387-388.
12. Kirsner JB, Palmer WL. The irritable colon. *Gastroenterology* 1958;34:491-501.
13. Whorwe P1, McCann M, Creed FH, Roberts CT. Non-colonic features of irritable bowel syndrome. *Gut* 1986;27:37-40.
14. Milho and A V, Wheeler SG, Heieck JJ. Medical assessment by a delphi group opinion technic. *New Engl J Med* 1973 ;298: 1272-127 5.
15. Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *Br Med J* 1978;2:653-654.
16. Thompson WG, Doteva G, Drossman DA, et al. Irritable bowel syndrome: Guidelines for the diagnosis. *Gastroenterology International* 1989;2:92-95.
17. Mayer EA and Raybould HE. Role of visceral afferent mechanism in functional bowel disorders. *Gastroenterology* 1990;99: 1688- 74.
18. Torsoli A, Corazziari E. The WTR's, the Delphic Oracle and the Romall Conclaves. *Gastroenterology International* 1991;4:44 .
19. Thompson WG, Creed F, Drossman DA, et al. Functional bowel disorders and chronic functional abdominal pain. *Gastroenterology International* 1992;5:75-91.
20. Talley NJ, Nyren O, Drossman DA, et al. The irritable bowel syndrome: Toward optimal design of controlled treatment trials. *Gastroenterology International* 1993;4: 189-211
21. Drossman DA, Creed FH, Fava GA, et al. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 1995;8:47-90.
22. Drossman DA, Richter JE, Ta'ey NJ, Thompson WG, Corazziari E, Whitehead WE. The Functional Gastrointestinal Disorders: Diagnosis, Pathophysiology and Treatment. Boston: Little, Brown, 1994.
23. ROME II: The Functional Gastrointestinal Disorders, Douglas A. Drossman, ed. Second Edition, 2000.
24. Drossman DA, McKee DC, Sandler RS, Mitche" CM, Cramer EM, Lowman BC, Burger AL. Psychosocial factors in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1988;95:701-708.
25. Whitehead WE, Bosmajian L, Zonderman AB, Costa PT Jr, Schuster MM. Symptoms of psychological distress associated with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1988;95:709-714.
26. Powley TL, Prechtl J, Fox E, Berthoud HR. Fibers of the vagus nerve regulating gastrointestinal function. *Dig Dis Sci* 1989;34:964.
27. Gabe" a G. Structures of muscles and nerves in the gastrointestinal tract. In: Johnson LR, ed. *Physiology of the gastrointestinal tract*. New York: Raven, 1987:335-382.
28. Leek BF. Abdominal and pelvic visceral receptors. *Br Med Bu"* 1952;33: 163-168.
29. Morrison JFB. Splanchnic slowly adapting mechanoreceptors with punctate receptive fields in the mesentery and gastrointestinal tract of the cat. *J Physiol* 1977;233:349- 362.
30. Blumberg H, Haupt P, Jaenig W, Kohler W. Encoding of visceral noxious stimuli in the discharge patterns of visceral afferents of visceral afferent fibers from the colon. *Pflugers Arch* 1983;398:33-40.
31. Haupt P, Jaenig W, Kohler W. Response pattern of visceral afferent fibers, supplying the colon, upon chemical and mechanical stimuli. *Pflugers Arch* 1983;398:41-47.
32. Dockray GJ, Sharkey KA. Neurochemistry of visceral afferent neurons. In: Cervero F, Morrison JFB, eds. *Progress in brain research*. Volume 67. New York: Elsevier, 1986:133-148.
33. Salt TE, Hill RG. Neurotransmitter candidates of somatosensory primary afferent fibers. *Neuroscience* 1983;10: 1083-1103.

34. Holzer P. Local effector functions of capsaicin-sensitive sensory nerve endings: involvement of tachykinins, calcitonin gene-related peptide and other neuropeptides. *Neuro Sci* 1988;24:739-768.
35. Dockray GJ, Green T, Varro A. The afferent peptidergic innervation of the upper gastrointestinal tract. In: Singer MV, Goebel J. H, eds. *Nerves and the gastrointestinal tract*. London: MTP, 1989: 105-122. :
36. Maggi CA, Meli A. The sensory-efferent function of capsaicin sensitive sensory neurons. *Gen Pharm* 1988;191-43.
37. Mayer EA, Loo DD, Snape WJ Jr, Sachs G. The activation of calcium and calcium- activated potassium channels in mammalian colonic smooth muscle by substance p. *J Physiol* 1990;420:47-71
38. Mayer EA, Koebel CB, Snape WJ Jr, et al. *Am J Physiol* 1990;259 (5):889-97. Substance P and CGRP mediate motor response of rabbit colon to capsaicin.
39. Mayer EA, Raybould H, Koebel O. Neuropeptides, inflammation, and motility. *Dig Dis Sci* 1988;33(Suppl):71S-77S.
40. Roman O, Gonella J. Extrinsic control of digestive tract motility. In: Johnson LR, ed. *Physiology of the gastrointestinal tract*. New York: Raven, 1987:507-554.
41. Snape WJ Jr, Wright 8H, Battle WM, Cohen S. The gastrocolic response: evidence for a neural mechanism. *Gastroenterology* 1979;77: 1235-1240.
42. Wiley J, Tatum D, Keinath R, Owyang O. Participation of gastric mechanoreceptors and intestinal chemoreceptors in the gastrocolonic response. *Gastroenterology* 1988;94: 1144-1149.
43. Kreulen DL, Szurszewski JH. Reflex pathways in the abdominal prevertebral ganglia evidence for a colo-colonic inhibitory reflex. *J Physiol* 1979;295:21-32.
44. Weems W A, Szurszewski JH. Modulation of colonic motility by peripheral neural inputs to neurons of the inferior mesenteric ganglion. *Gastroenterology* 1977;73:273- 276.
45. Leek BF. Abdominal and pelvic visceral receptors. *Br Med Bull* 1977;33: 163-168.
46. Schrage VL, Ivy AC. Symptoms produced by distension of the gallbladder and biliary ducts. *Surg Gynecol Obstet* 1928;47: 1-13.
47. White IC. Sensory innervation of the viscera. Studies on visceral afferent neurons in man based on neurosurgical procedures for the relief of intractable pain. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1943;23:373.
48. Cervero F, Tattersall JEH. Somatic and visceral sensory integration in the thoracic spinal cord. In: Cervero F, Morrison JFB, eds: *Progress in brain research*. Volume 67. New York: Elsevier, 1986: 189-205.
49. Cervero F. Visceral nociception: peripheral and central aspects of visceral nociceptive systems. *Phil Trans R Soc Lond* 1985;B308:325-337.
50. Cannon JT, Liebeskind JC. Analgesic effects of electrical brain stimulation and stress. *Pain Headache* 1987;9:283-294.
51. Dworken HJ, Bie J F and Machella TE. Supradiaphragmatic reference of pain from the colon. *Gastroenterology* 1952;22:222-28.
52. Katz PO, Dalton CB, Richter JE, Wu WC, Castell DO. Esophageal testing in patients with noncardiac chest pain or dysphagia: result of three years' experience with 1161 patients. *Ann Intern Med* 1987;106:593-597.
53. Janssens J, Vantrappen G, Ghillebert G. 24-hour recording of esophageal pressure and pH in patients with noncardiac chest pain. *Gastroenterology* 1986;90: 1978-1984.
54. Peters L, Maas L, Petty D, Dalton C, Penfelter D, Wu W, Castell D, Richter JE. Spontaneous noncardiac chest pain. Evaluation by 24-hour ambulatory esophageal motility and pH monitoring. *Gastroenterology* 1988;94:878-886.
55. Bernstein LM, Baker LA. A clinical test for esophagitis. *Gastroenterology* 1958;34:760-781.
56. Davies HA, Kaye MD, Rhodes I. Diagnosis of oesophageal spasm by ergometrine provocation. *Gut* 1982;23: 89-97.
57. Eastwood GL, Weiner BH, Dickerson J. Use of ergonovine to identify esophageal spasm in patients with chest pain. *Ann Intern Med* 1981 ;94:768- 771.
58. Snape WJ Jr. Irritable bowel syndrome. In: Cohen S, Soloway RD, eds. *Functional disorders of the GI tract*. New York: Churchill Livingstone, 1987:69-93.
59. Camilleri M, Neri M. Motility disorders and stress. *Dig Dis Sci* 1989;34: 1777-1786.
60. Whitehead WE, Engel BT, Schuster MM. Irritable bowel syndrome. Physiological and psychological differences between diarrhea-predominant and constipation- predominant patients. *Dig Dis Sci* 1980;25: 404-413.
61. Crowell MD, Whitehead WE, Cheskin LI, Schuster MM. Twenty-four hour ambulatory monitoring of peristaltic activity from the colon in normal and constipation-predominant IBS patients. *Gastroenterology* 1989;96: A 103.
62. Ritchie L. Mechanisms of pain in the irritable bowel syndrome. In: Read NW, ed. *Irritable bowel syndrome*. Philadelphia: Grune & Stratton, 1985: 163-172.
63. Lasser RB, Bond IH, Levitt MD. The role of intestinal gas in functional abdominal pain. *N Engl J Med* 1975;293:524-526.
64. Balint M. O médico, o paciente e a doença. Livraria Atheneu, 1975.
65. Bloomfield AL, Polland WS. Experimental referred pain from the gastrointestinal tract. Part II. Stomach, duodenum, and colon. *J Clin Invest* 1931;10:453-473.
66. Whitehead WE, Holtkotter B, Enck P, et al. Tolerance for rectosigmoid distention in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1990;98(5): 1187-92.
67. Read NW, Sun WM. Disorders of the anal sphincter. In: Snape WJ Jr, ed. *Pathogenesis of functional bowel disease*. New York: Plenum, 1989:289-314.
68. Connell AM, Jones FA, Rowlands EN. Motility of the pelvic colon. IV: Abdominal pain associated with colonic hypermotility after meals. *Gut* 1965;6: 105-112.
69. Holdstock DL, Misiewicz TT, Waller SL. Observations on the mechanism of abdominal pain. *Gut* 1969; 10: 19-31.
70. Harvey RF, Read AE. Effect of cholecystokinin on colonic motility and symptoms in patients.
71. Chami TN, Schuster MM, Bohlman ME. A simple radiologic method to estimate the quantity of bowel gas. *Am J Gastroenterol* 1991;86(5):599-602.
72. Richter JE, Barish CF, Castell DO. Abnormal sensory perception in patients with esophageal chest pain. *Gastroenterology* 1986;91:845,52.
73. Whorwell PJ, McCallum M, Creed FH, Roberts CT. Non-colonic features of irritable bowel syndrome. *Gut* 1986;27:37-40.
74. Whorwell PJ, Lupton EW, Erduran D, Wilson K. Bladder smooth muscle dysfunction in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 1986; 27: 1014- 7.
75. Prior A, Whorwell PJ. Gynaecological consultation in patients with the irritable bowel syndrome. *Gut* 1989;30:996-98.
76. Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, et al. Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal. *Seminl Arthritis Rheum* 1981;11: 151- 71.
77. Mayer EA, Gebhart GF. Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia. *Gastroenterology* 1994; 107: 271-93.
78. Nanda R, James R, Smith H, et al. Food intolerance and the irritable bowel syndrome. *Gut* 1989;30: 1099-04.
79. Tollever BA, Herrera JL, DiPalma JA. Evaluation of patients who meet clinical criteria for irritable bowel syndrome. *AJN J Gastroenterol* 1994;89: 176- 78.
80. Bonis P A, Norton RA. The challenge of irritable bowel syndrome. *Am Fam Phy* 1996;53: 1229-36.
81. Schuster MM: Irritable bowel syndrome. In: Barker LR, Burton JR, Zieve PD, eds. *Principles of Ambulatory Medicine*, 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995:492-99.
82. Drossman DA, McKee DC, Sandler RS, et al. Psychosocial factors to the Irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1988;95:701-08.
83. Clouse RE: Antidepressants for functional gastrointestinal syndromes. *Dig Dis Sci* 1994;39(11):2352-63.
84. Guthrie E, Creed F, Dawson D, et al. A controlled trial of psychological treatment for the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1991; 113:450-57.
85. Drossman DA, Leserman J, Nachman C, et al. Sexual and physical abuse to women with functional or organic gastrointestinal disorders. *Ann Intern Med* 1990; 113: 828-
86. Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR: Gastrointestinal tract symptoms and self-reported abuse: a population-based study. *Gastroenterology* 1994;107:1040-49.

Endereço para correspondência:

Dr. Júlio César M. Santos Jr., TSBCP
Instituto de Medicina
Av. Pres. Vargas, 315
12515-320 Guaratinguetá, SP