

Discinesia da vesícula biliar

Gallbladder Dyskinesia

TISSIANA GONÇALVES DA ROCHA,¹ MARTA CARVALHO GALVÃO,² JOSÉ GALVÃO ALVES³

INTRODUÇÃO

A dor abdominal é um sintoma relativamente comum que leva centenas de pessoas (adultos e crianças) aos centros de emergência e consultórios médicos no Brasil e no mundo.^{1,2} Eventualmente, a investigação por anormalidades estruturais nos órgãos abdominais não revela alterações indicativas de doença, resultando no diagnóstico de desordem funcional gastrointestinal. As desordens funcionais precisam ser investigadas a fundo para a aquisição do diagnóstico correto e início do tratamento direcionado.³

Nas últimas cinco décadas, a Discinesia da Vesícula Biliar (DVB) tem sido reconhecida como a principal causa da dor abdominal em pacientes com desordens funcionais gastrointestinais sem alterações aparentes nos órgãos abdominais.^{2,4-6}

A DVB é um distúrbio funcional da vesícula biliar caracterizada pelos sintomas de cólica biliar, pela ausência de patologia da vesícula biliar visível e pela redução da fração de ejeção da vesícula biliar (FEVB) observada na colecintigrafia. Entretanto, o diagnóstico e o tratamento desta doença permanecem controversos.^{5,6}

Nesse contexto, o presente trabalho consiste em uma revisão da literatura e tem, como objetivo, apresentar e discutir o estado da arte da DVB, contemplando as mais atuais modalidades de diagnóstico e os principais métodos de tratamento da doença.

Unitermos: Discinesia da Vesícula Biliar, Dor Abdominal, Diagnóstico, Tratamento.

INTRODUCTION

The abdominal pain is a relatively common symptom that takes hundreds of people (adults and children) to Emergency Rooms and doctor's offices in Brazil and all around the world.^{1,2} Occasionally, the search for structural irregularities in the abdominal organs does not reveal indication of diseases, leading to the diagnosis of gastrointestinal functional disorder. The functional disorders must be deeply investigated in order to achieve the correct diagnosis and begin the specific treatment.³

Over the last five decades, the Gallbladder Dyskinesia (GD) has been recognized as the main cause for abdominal pain among patients with gastrointestinal functional disorders but no apparent alteration in the abdominal organs.^{2,4-6}

The GD is a gallbladder functional disorder known for symptoms such as biliary colic, absence of any noticeable gallbladder pathology and a reduction of the gallbladder's ejection fraction (GEF) noticed through the cholecystography. Nonetheless, the diagnosis and the treatment for this disease remain controversial.^{5,6}

In this context, the following study consists in a review of the the literature and has, as its main objective, to present and discuss the current situation of the GV, addressing the most advanced diagnosis strategies and the main treatment methods for the disease.

Keywords: Gallbladder Dyskinesia, Abdominal Pain, Diagnosis, Treatment.

1. Pós Graduação em Gastroenterologia pela PUC-RJ e Médica da 18ª Enfermaria da Santa Casa da Misericórdia do RJ - Serviço do Prof. José Galvão-Alves. **2.** Professora Coordenadora do Curso de Radiologia da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques, Docente do Curso de Medicina da Universidade Estácio de Sá, Radiologista do Hospital da Lagoa (RJ), Professora de Radiologia do Curso de Medicina do Centro Universitário de Volta Redonda - UniFOA e Titular do Colégio Brasileiro de Radiologia. **3.** Chefe da 18ª Enfermaria do Hospital Geral da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro, Serviço de Clínica Médica, Professor Titular de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques, Professor Titular de Pós-Graduação em Gastroenterologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Professor de Clínica Médica do Curso de Medicina do Centro Universitário de Volta Redonda - UniFOA, Docente do Curso de Medicina da Universidade Estácio de Sá, Responsável pelas Disciplinas de Propedêutica Médica e Gastroenterologia e Membro Titular da Academia Nacional de Medicina. **Endereço para correspondência:** Rua Real Grandeza, 108 sala 123 - Botafogo - RJ - CEP 22281-034/**e-mail:** jgalvaorj2014@gmail.com. **Recebido em:** 25/05/2015. **Aprovado em:** 02/09/2015.

HISTÓRIA NATURAL

A DVB é um distúrbio funcional da vesícula biliar que se manifesta através de dores abdominais (cólicas biliares). Whipple (1926) foi o primeiro autor a sugerir a existência de uma doença funcional da vesícula biliar. Em seu trabalho, o autor identificou 47 pacientes com cólicas biliares que, após submetidos à colecistectomia*, não apresentaram cálculos biliares.⁷ Entretanto, o conceito de DVB ainda não estava bem estabelecido.

Apesar deste fato, antes da década de 70, pouco se especulava sobre a causa dos sintomas da cólica biliar na ausência de cálculos biliares. Em 1988 e 1990, Hogan e Geenen e Grace *et al.*, respectivamente, foram pioneiros ao definir a DVB como um “distúrbio primário da atividade tônica ou fase-motora do Esfíncter de Oddi”.^{8,9} Entretanto, a evolução dos métodos de diagnóstico e desenvolvimento de técnicas mais sensíveis tornou possível a avaliação da função da vesícula biliar em seres humanos e, conseqüentemente, a atribuição da DVB a um distúrbio funcional específico da vesícula biliar.^{10,11}

A introdução e a padronização dos métodos de cintilografia permitiram o monitoramento em tempo real da excreção, acumulação e da ejeção de bile, a partir da vesícula biliar, analisando assim o esvaziamento da vesícula em resposta a estímulos farmacológicos.^{5,12-14} Indivíduos saudáveis apresentam FEVB acima de 35-40%. Desde modo, dor abdominal associada a valores de FEVB inferiores a 35-40% é sugestiva de DVB.^{12,15}

Para a ciência, o funcionamento da vesícula biliar envolve um conjunto complexo de ciclos de enchimento e esvaziamento da vesícula e requer uma coordenação complexa, tanto da vesícula biliar quanto do ducto cístico. Para que esta função se desenvolva de forma eficaz, inúmeras vias de sinalização se fazem necessárias.¹⁶ Contudo, o mecanismo real da patogênese da DVB permanece nebuloso.

As diretrizes do Comitê de Roma III¹⁷ conceitua os distúrbios gastrointestinais funcionais como uma combinação de sintomas gastrintestinais crônicos e recorrentes, não explicáveis por alterações estruturais, anatômicas, metabólicas e bioquímicas. Nesse sentido, a classificação dos distúrbios funcionais gastrointestinais facilita a comunicação entre pesquisadores, bem como entre pesquisadores e a comunidade médica.

Ainda segundo a classificação de Roma III, a dor biliar classicamente ocorre com episódios recorrentes de dor severa e constante, localizada na região epigástrica e/ou no quadrante

superior direito do abdome, com duração > 30 minutos, não aliviada por evacuações, mudanças posturais ou antiácidos. Na ausência de doença estrutural, por exemplo, cálculos biliares, pancreatite ou malignidade, tais dores podem ser a apresentação de disfunção clínica da vesícula biliar ou do Esfíncter de Oddi.¹⁷ Tais critérios estão resumidos na Tabela 1 do presente trabalho.

Tabela 1. Critérios do Comitê Roma III para classificação e diagnóstico da DVB.

Critérios do Comitê Roma III para Discinesia da Vesícula Biliar

Dor localizada na região epigástrica e/ou quadrante superior direito que seja:

1. Episódica, com 30 minutos de duração ou mais;
2. Com sintomas recorrentes que ocorrem em intervalos diferentes (não diariamente);
3. Progressiva, chegando a um nível estável;
4. De moderada a grave o suficiente para interromper o paciente de realizar atividades diárias ou levar a um departamento de visita de emergência;
5. Aliviada por evacuações;
6. Não aliviada por mudanças na postura;
7. Não aliviada por antiácidos, e
8. Não explicada por outras doenças estruturais.

Critérios de suporte:

- Dor irradiada para as costas e/ou direita região infra-subescapular, e
- Episódios de despertar do sono no meio da noite.

Critérios mandatórios:

- Todos os critérios para disfunção da vesícula citados acima;
- Vesícula biliar presente *in situ*, e
- Níveis normais das enzimas hepáticas, bilirrubina conjugada e amilase/lipase.

Fonte: Adaptado de Rome Foundation, 2006.¹⁷

PATOGÊNESE E ETIOLOGIA DA DVB

Já foi sugerido que defeitos na motilidade da vesícula biliar resultam na formação de cristais na bile. E que cristais ficam retidos na superfície mucosa da vesícula biliar tendo, como consequência, inflamação e dismotilidade da vesícula. A dismotilidade da vesícula biliar pode causar defeitos no processo de mistura dos conteúdos biliares, resultando na contração defeituosa deste órgão e subsequente formação de cristais (microlitíase), o que leva à inflamação da parede da

*Retirada cirúrgica da vesícula biliar (Sociedade Brasileira de Gastroenterologia)

vesícula biliar (colecistite). Deste modo, a dor associada às cólicas biliares seria a manifestação clínica da colecistite nos pacientes com DVB.^{12,18,19} Contraditoriamente, as alterações histológicas na parede da vesícula biliar não são consideradas um padrão. Diferentes estudos, com pacientes que apresentaram alívio dos sintomas após a colecistectomia, relatam uma variação de 44 a 100% no perfil de colecistite.²⁰⁻²²

Outra hipótese que explica a cólica biliar na DVB é um suposto aumento da pressão na vesícula biliar. O aumento na pressão seria resultado da obstrução parcial da vesícula biliar por material particulado (lama biliar) em decorrência de uma alteração na composição da bile.²³

Diversas teorias sobre a causa da obstrução do esvaziamento da vesícula biliar já foram hipotetizadas. Uma delas seria a disfunção preexistente do Esfíncter de Oddi em pacientes com DVB. Em um estudo, pacientes com cólicas biliares típicas, sem evidências de cálculos biliares foram avaliados por manometria do Esfíncter de Oddi, colangio-pancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) e colecintilografia. Nesse estudo, aproximadamente 50% dos pacientes apresentaram valores normais de FEVB. Nestes, 57% apresentavam disfunção do Esfíncter de Oddi. Nos pacientes com valores baixos de FEVB, 50% também apresentaram disfunção do Esfíncter de Oddi.

Nesse contexto, autores concluíram que a DVB e a disfunção do Esfíncter de Oddi são doenças distintas, mas que podem se sobrepor, coexistindo em determinados grupos de pacientes.^{24,25} Em contraste, em um estudo recente (Hungria), 72% dos pacientes com sintomas de DVB também eram suspeitos de disfunção do Esfíncter de Oddi, baseado nos resultados da manometria. Nesses pacientes, foi observada uma significativa melhora dos sintomas após a realização da esfínterectomia endoscópica.²⁶ Deste modo, o papel da disfunção do Esfíncter de Oddi em pacientes suspeitos de DVB permanece obscuro.

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência estimada da DVB gira em torno de 8% em homens e 21-22% em mulheres,^{2,16} segundo autores que fizeram um levantamento de todos os casos de pacientes submetidos à colecistectomia em função da DVB, no período de 1991 a 2011. Neste estudo, realizado nos Estados Unidos, 30,4% dos pacientes eram do sexo masculino e 60,5% do sexo feminino.² Apesar de ser uma doença internacionalmente reconhecida, ainda existem poucos estudos com dados epidemiológicos sobre a DVB, especialmente fora dos Estados Unidos.

A falta de publicações científicas de qualidade é um dos principais desafios ao se estudar a DVB. Em 2009, Gurusamy *et al.*, publicaram uma revisão constatando a falta de estudos científicos de qualidade no ramo da DVB.²⁷

Os autores concluíram que, até o momento, apenas um único estudo havia preenchido os critérios de qualidade necessários: o trabalho de Yap *et al.*, (1991).¹²

Mais detalhes acerca do trabalho realizado por Yap e seus colaboradores (1991)¹² serão abordados nos tópicos seguintes do presente trabalho.

Por fim, a principal deficiência apontada por Gurusamy *et al.*, (2009)²⁶ nos estudos de DVB, e que permanece até o presente momento, é a falta de um número significativo de pacientes para compor um tamanho amostral significativo.

DIAGNÓSTICO

As dores abdominais das cólicas biliares são muito semelhantes às dores atribuídas aos cálculos biliares. Estas dores estão situadas na região epigástrica ou no quadrante superior direito e podem ser desencadeadas pela ingestão de alimentos.

Entretanto, as dores também podem se manifestar na região torácica e estarem associadas com inchaço abdominal, náusea, dispepsia, vômitos, e intolerância à gordura.^{17,28}

Nesse contexto, para a confirmação do diagnóstico de DVB faz-se necessário uma investigação minuciosa, a fim de excluir outras possíveis causas dos sintomas apresentados pelo paciente.

As investigações incluem ultrassom transabdominal, exames sorológicos de enzimas pancreáticas e hepáticas, e esofago-gastroduodenoscopia (EGD).¹⁵

Como dito anteriormente, o Comitê de Roma III conceituou os distúrbios gastrointestinais e os classificou, na intenção de facilitar a comunicação entre pesquisadores, bem como entre pesquisadores e a comunidade médica.

Ademais, estes critérios auxiliam a simplificar o atendimento dos pacientes com DVB, além de auxiliar o diagnóstico e o tratamento. A tabela 1 resume os critérios do Comitê Roma III para o diagnóstico da DVB.

Historicamente, o primeiro teste desenvolvido para avaliação funcional da vesícula biliar foi o teste de provocação por

colecistocinina** (CCK), cujo papel funcional na contração da vesícula foi descoberto por Ivy e Oldberg em 1928.²⁹ Trinta anos depois, Broden *et al.*,³⁰ publicaram um estudo demonstrando o uso clínico da CCK injetando-a durante a colecintigrafia e avaliando o conteúdo do esvaziamento da vesícula biliar imediatamente. Contudo, este teste caiu em desuso por ser um teste subjetivo e não-quantitativo.³¹

Apesar de não aplicada como rotina na avaliação da DVB, a ultrassonografia endoscópica (UE) e a avaliação microscópica da bile (AMB) são técnicas que podem auxiliar no diagnóstico desta doença.

A UE é uma abordagem mais sensível e específica quando comparada à ultrassonografia transabdominal.³² Já quando comparada à AMB, a UE apresenta valores de especificidade equivalentes (91% para AMB e 86%) e valores de sensibilidade maiores (96% para UE e 67% para AMB).³³ Vale ressaltar que a AMB é um exame invasivo que requer a canulação direta do ducto biliar.

A utilização do marcador radioativo para a bile, o ácido dietil-iminodiacético hepatobiliar (HIDA – do inglês, *Hepatobiliary Iminodiacetic Acid*) marcado com tecnécio 99 metaestável (Tc-99m), foi descrito pela primeira vez por Krishnamurthy *et al.* (1981).³⁴

O HIDA marcado com Tc-99m (HIDA/Tc-99m), injetado intravenosamente, associado à colecintigrafia se tornou a principal escolha para avaliação e diagnóstico da DVB. Brevemente, o HIDA/Tc-99m é metabolizado no fígado, excretado na bile e acumulado na vesícula biliar. Após o estímulo para a contração da vesícula biliar com CCK, a FEVB, referente à razão Tc-99m expelido/tempo, pode ser calculada.¹⁶

Até hoje o estudo de Yap *et al.* (1991)¹² é considerado o principal estudo coorte randomizado, que avalia a FEVB e que possui os critérios de qualidade e controles necessários. Neste estudo, os autores avaliaram a FEVB após o estímulo com CCK em 40 pacientes normais.

A FEVB foi determinada por colecintigrafia CCK-HIDA/Tc-99m, utilizando uma infusão de CCK de 0,02 µg/kg/min. A FEVB foi calculada após 1 hora. Desse modo os autores concluíram que valores acima de 40% são referentes a FEVB normal.

Posteriormente, um total de 103 pacientes foram examinados e 21 apresentaram valores de FEVB abaixo de 40%. Estes 21 pacientes foram randomicamente divididos em 2 grupos: pacientes colecistomizados e não-colecistomizados. No *follow-up*, 91% dos pacientes colecistomizados

relataram resolução e 9% somente melhora dos sintomas da DVB. Em contraste, nenhum paciente não-colecistomizado apresentou resolução ou melhora dos sintomas.

Apesar de ser utilizada há mais de duas décadas, diversos autores ainda discordam sobre a dose aplicada e o tempo de infusão da CCK durante a colecintigrafia. Alguns autores propõem que a infusão por longos períodos de tempo tem efeito mais fisiológicos e que, portanto, uma infusão de 0,02 mg/kg de Sincalida***, ao longo de 30 minutos, em pacientes em jejum durante 3-4 horas, seria a metodologia ideal.^{35,36}

Outros autores concluíram que uma infusão de Sincalida ao longo de 60 minutos apresentaria menor variabilidade de resultados.³⁷

As diretrizes da Sociedade de Medicina Nuclear (Task Force) em colaboração com o Colégio Americano de Radiologia e com a Associação Europeia de Medicina Nuclear (2010), recomendam a infusão de 0,02 µg/kg de Sincalida, ao longo de 60 minutos e, determinam o valor normal da FEVB de, pelo menos, 38%. Entretanto, a eficácia desse método não foi tão bem documentada até o presente momento.³⁸

Diversos autores têm demonstrado que alimentos sem lactose e/ou com teor de gordura elevado também podem funcionar como substâncias efetoras da contração da vesícula biliar.³⁹⁻⁴³

Nesse contexto, Marciani *et al.* (2013),⁴⁴ utilizando exames de ressonância magnética, concluíram que ácidos graxos de cadeia longa são potentes estimuladores da contração da vesícula biliar, além de induzirem maiores concentrações de CCK no soro dos pacientes.

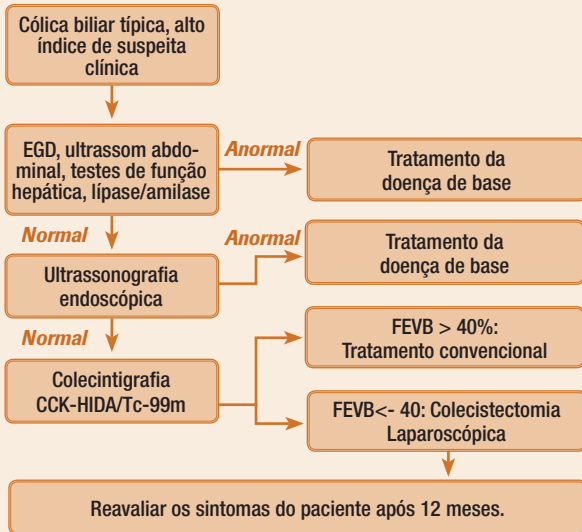
Por fim, exames não cintilográficos, tais como a ultrassonografia transabdominal, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética também são utilizadas para avaliação funcional da vesícula biliar.^{15,45}

Apesar de estarem em um estágio ainda experimental, tomografia computadorizada e a ressonância magnética apresentam certa correlação com a colecintigrafia CCK-HIDA (Fidler *et al.*, 2013; Lee *et al.*, 2015).^{46,47}

A ultrassonografia transabdominal é mais utilizada na Europa e na Ásia, enquanto nos Estados Unidos, a colecintigrafia CCK-HIDA permanece o padrão ouro para o diagnóstico da DBV. A Figura 1 representa o algoritmo utilizado para investigação, diagnóstico e tratamento da DVB.

** Hormônio gastrointestinal: principal regulador da contração da vesícula biliar e secreção da enzima pancreática (Ivy e Oldberg, 1928).²⁹

***Octapeptídeo C- terminal de CCK preparado sinteticamente.³⁵

Figura 1: Algoritmo para investigação, diagnóstico e tratamento da DVB.

Legenda: EGD = esofagogastroduodenoscopia; FEVB = fração de ejeção da vesícula biliar. Fonte: Adaptado de Francis e Baillie, 2011.

TRATAMENTO

De modo geral, não existe uma terapia médica padrão ouro para o tratamento da DVB.^{5,48,49} Sabe-se que medicamentos antidepressivos, tais como amitriptilina e desipramina geram efeitos positivos em pacientes com distúrbios gastrointestinais em geral.⁵⁰ Entretanto, nenhum estudo científico conseguiu comprovar a eficácia desses medicamentos no tratamento da DVB.

O antibiótico eritromicina, que também atua como antagonista da motilina,^{****} se mostrou capaz de induzir as contrações da vesícula biliar e ainda foi capaz de reduzir o volume da vesícula em pacientes em jejum ou pós-prandial.^{51,52} Apesar destes efeitos na vesícula biliar, a eritromicina causa também uma série de efeitos no Esfíncter de Oddi.⁵³ Por este motivo, o uso da eritromicina no tratamento da DVB não é recomendado.

Diversos são os estudos que apontam a colecistectomia como o principal e mais efetivo tratamento para a DVB. Mas, praticamente todos os estudos na literatura, seja médica ou cirúrgica, são retrospectivos e pouco robustos, o que põe em questão a real eficácia desse procedimento.⁵⁴⁻⁵⁸

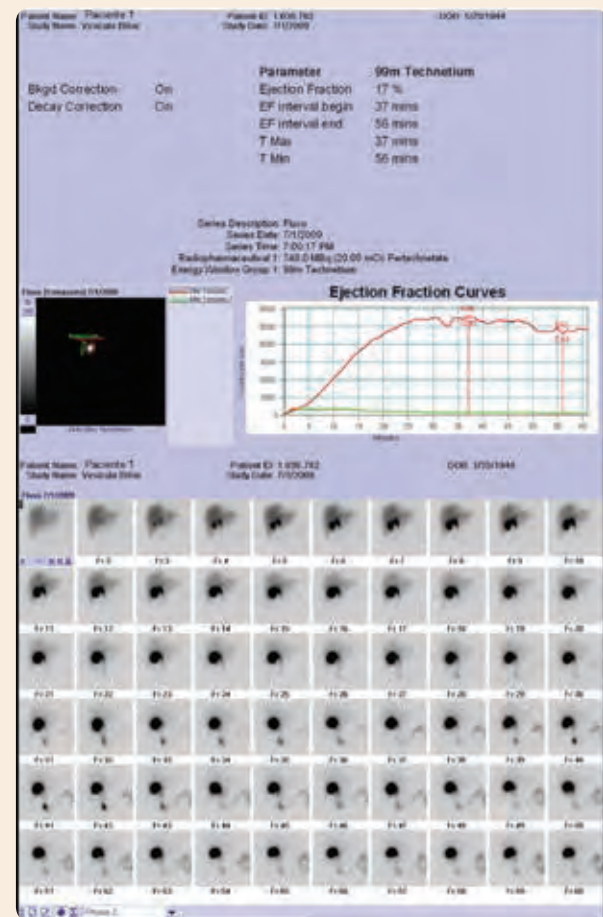
A resposta terapêutica à colecistectomia, seja com a melhora completa ou parcial dos sintomas, varia de 38% a mais de

90% dos casos.^{6,48} Alguns clínicos apontam a discinesia do sistema ductal do trato biliar como a causa da persistência dos sintomas após a colecistectomia. Nesses casos são realizadas cirurgias que têm como alvo as inervações esplâncnicas, inervações vagas, ou o Esfíncter de Oddi.^{60,61}

Atualmente existe um crescente apelo para realização da colecistectomia em pacientes com DVB, tendo em vista que é uma cirurgia com baixos índices de mortalidade e morbidade.⁵⁸

As Figuras 2 e 3 ilustram dois estudos de caso nos quais os pacientes apresentavam dores abdominais, com resultados normais de ultrassonografia e tomografia computadorizada e ainda, colecistectomia indicativa para DVB (FEVB < 40%).

O paciente 1 (Figura 2) obteve sucesso na melhora dos sintomas após a realização da colecistectomia, enquanto o pa-

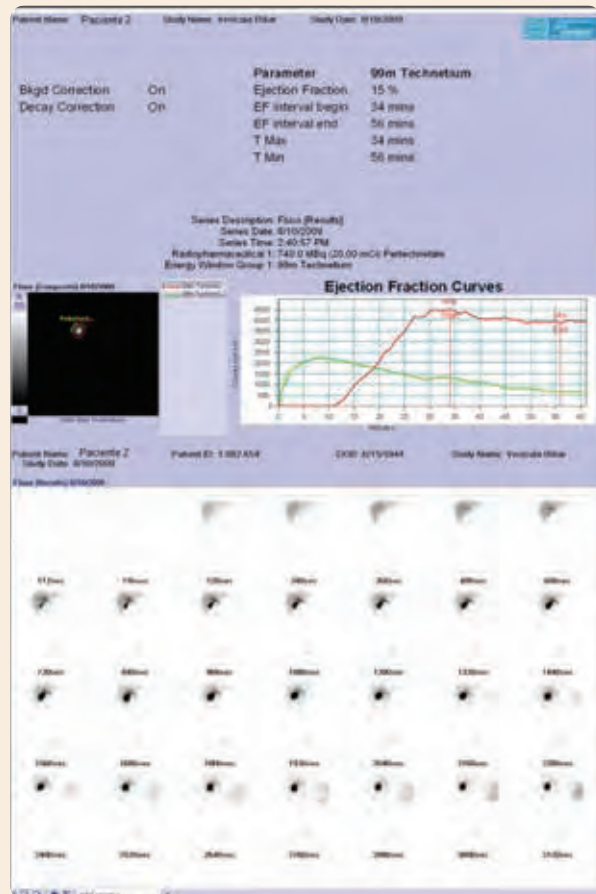
Figura 2. Estudo de caso: Paciente 1.

Nota: Exame cintilográfico sugestivo de DVB. FEVB = 17%. O paciente foi submetido à colecistectomia e obteve sucesso na melhora dos sintomas da doença após a cirurgia. Fonte: Galvão, 2010 – comunicação pessoal.

**** Peptídeo que provoca contrações gástricas digestivas, responsáveis pelo esvaziamento do conteúdo gástrico não digerido. Sua atuação parece ser em nível da liberação local de acetilcolina. (Achem-Karam et al., 1985)⁵⁹.

ciente 2 (Figura 3), não obteve sucesso após a realização da mesma cirurgia (Galvão, 2010 – comunicação pessoal). Esses dados corroboram com os dados encontrados na literatura (apresentados no decorrer deste trabalho) e ressaltam a importância de advertir ao paciente da possibilidade de insucesso após a realização da colecistectomia.

Figura 3: Estudo de caso: Paciente 2.



Nota: Exame cintilográfico sugestivo de DVB. FRVB = 17%. O paciente foi submetido a colecistectomia, entretanto, não obteve sucesso na melhora dos sintomas da doença após a cirurgia. Fonte: Galvão, 2010 – comunicação pessoal.

CONCLUSÕES

- A DVB é um fato e já é apontada como a principal causa da dor abdominal em pacientes com distúrbios funcionais gastrointestinais sem alterações aparentes nos órgãos abdominais;
- Apesar de reconhecida internacionalmente, ainda há falta de consenso a cerca da etiologia e patogênese da DVB;
- A colecintigrafia (CCK-HIDA/Tc-99m) permanece sendo a principal técnica utilizada para aquisição do diagnóstico da DVB, e

- Apesar dos estudos controversos, a colecistectomia é a principal abordagem terapêutica para pacientes diagnosticados com DVB.

REFERÊNCIAS

1. Peery AF, Dellon ES, Lund J, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology*. 2012; 143:e3.
2. Preston JF, Diggs BS, Dolan JP, et al. Biliary dyskinesia: a surgical disease rarely found outside the United States. *Am J Surg*. 2015; S0002-9610(15)00058-6.
3. Aggarwal N, Bielefeldt K. Diagnostic stringency and healthcare needs in patients with biliary dyskinesia. *Dig Dis Sci*. 2013; 58(10):2799-808.
4. Glenn F, Mannix H Jr. The acalculous gallbladder. *Ann Surg*. 1956; 144(4):670-80.
5. Hansel SL, Dibaise JK. Functional gallbladder disorder: gallbladder dyskinesia. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010; 39:369-79.
6. Goussous N, Kowdley GC, Sardana N, et al. Gallbladder dysfunction: how much longer will it be controversial. *Digestion*. 2014; 90:47-54.
7. Whipple AO. Surgical criteria for cholecystectomy. *Am J Surg*. 1926; 40:129-139.
8. Hogan W, Geenen J. Biliary dyskinesia. *Endoscopy*. 1988; 20:179-183.
9. Grace P, Poston G, Williamson R. Biliary motility. *Gut*. 1990; 31:571-582.
10. Taylor R, Ornstein M, Baird I. Imaging gall-bladder emptying. *Br Med J*. 1980; 280:716-717.
11. Fink-Bennett D, Deridder P, Kolozsi WZ, et al. Cholecystokinin cholescintigraphy: detection of abnormal gallbladder motor function in patients with chronic acalculous gallbladder disease. *J Nucl Med*. 1991; 32:1695-1699.
12. YAP L, Wycherley AG, Morphett AD, et al. Acalculous biliary pain; cholecystectomy alleviates symptoms in patients with abnormal cholescintigraphy. *Gastroenterology*. 1991; 101:786-793.
13. Dibaise JK, Richmond BK, Ziessman HH, et al. Cholecystokinin-cholescintigraphy in adults: consensus recommendations of an interdisciplinary panel. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011; 9:376-384.
14. Ziessman HA. Nuclear medicine hepatobiliary imaging. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010; 8:111-116.
15. Behar J, Corazziari E, Guelrud M, et al. Functional Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology*. 2006; 130:1498-1509.
16. Francis G, Baillie J. Gallbladder dyskinesia: fact or fiction? *Curr Gastroenterol Rep*. 2011; 13(2):188-92.

17. Rome Foundation. Guidelines--Rome III Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders. *J Gastrointest Liver Dis.* 2006; 15(3):307-12.
18. Brugge WR, Brand DL, Atkins HL, et al. Gallbladder dyskinesia in chronic acalculous cholecystitis. *Dig Dis Sci.* 1986; 31(5):461-7.
19. Velanovich V. Biliary dyskinesia and biliary crystals: a prospective study. *Am Surg.* 1997; 63:69e74.
20. Barron LG, Rubio PA. Importance of accurate preoperative diagnosis and role of advanced laparoscopic cholecystectomy in relieving chronic acalculous cholecystitis. *J Laparoendosc Surg* 1995;5(6):357-61.
21. Shaffer E. Acalculous biliary pain: new concepts for an old entity. *Dig Liver Dis.* 2003; 35(Suppl 3):S20-5.
22. Patel NA, Lamb JJ, Hogle NJ, et al. Therapeutic efficacy of laparoscopic cholecystectomy in the treatment of biliary dyskinesia. *Am J Surg* 2004; 187(2):209-12.
23. Desautels SG, Slivka A, Huston WR, et al. Postcholecystectomy pain syndrome; pathophysiology of abdominal pain in sphincter of Oddi type III. *Gastroenterology,* 1999; 116 (4): 900-905.
24. Ruffolo TA, Sherman S, Lehman GA, et al. Gallbladder ejection fraction and its relationship to sphincter of Oddi dysfunction. *Dig Dis Sci* 1994; 39 (2): 289-292.
25. Kalloo AN, Sostre S, Meyerrose GE, et al. Gallbladder ejection fraction. Nondiagnostic for sphincter of Oddi dysfunction in patients with intact gallbladders. *Clin Nucl Med* 1994; 19:713-719.
26. Szepes A, Dubravcsik Z, Madacsy L. The effect of endoscopic sphincterotomy on the motility of the gallbladder and of the sphincter of Oddi in patients with acalculous biliary painsyndrome (in Hungarian). *Orv Hetil* 2013; 154:306-313.
27. Gurusamy KS, Junnarkar S, Farouk M, et al.: Cholecystectomy suspected gallbladder dyskinesia. *Cochrane Database Syst Ver* 2009; 1: CD007086.
28. Berger MY, Van Der Velden JJ, Lijmer JG, et al. Abdominal symptoms: do they predict gallstones? a systematic review. *Scand J Gastroenterol.* 2000;35(1):70-76.
29. Ivy AC, Oldberg E. A hormone mechanism for gallbladder contraction and evacuation. *Am J Physiol.* 1928; 86: 599-613.
30. Broden B. Experiments with cholecystokinin in cholecystography. *Acta Radiol.* 1958; 49: 25-30.
31. Smythe A, Majeed AW, Fitzhenry M, et al. A requiem for the cholecystokinin provocation test? *Gut.* 1998; 43: 571-574.
32. Thorboll J, Vilmann P, Jacobsen B, et al. Endoscopic ultrasonography in detection of cholelithiasis in patients with biliary pain and negative transabdominal ultrasonography. *Scand J Gastroenterol.* 2004; 39: 267-269.
33. Dahan P, Andant C, Levy P, et al. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and microscopic examination of duodenal bile in the diagnosis of cholelithiasis in 45 patients with normal conventional ultrasonography. *Gut.* 1996; 38: 277-281.
34. Krishnamurthy GT, Bobba VR, Kingston E. Radionuclide ejection fraction: a technique for quantitative analysis of motor function of the human gallbladder. *Gastroenterology.* 1981; 80: 482-490.
35. Ziessman HA, Fahey FH, Hixson DJ. Calculation of a gallbladder ejection fraction: advantage of continuous sincalide infusion over the three-minute infusion method. *J Nucl Med* 1992; 33: 537-541.
36. Ziessman HA. Cholecystokinin cholescintigraphy: clinical indications and proper methodology. *Radiol Clin North Am.* 2001; 39: 997- 1006, IX.
37. Ziessman HA, Tulchinsky M, Lavelly WC, et al. Sincalide-stimulated cholescintigraphy: a multicenter investigation to determine optimal infusion methodology and gallbladder ejection fraction normal values. *J Nucl Med.* 2010; 51: 277-281.
38. Tulchinsky M, Ciak BW, Delbeke D, et al. SNM practice guideline for hepatobiliary scintigraphy 4.0. *J Nucl Med Technol.* 2010; 38: 210-218.
39. Krishnamurthy GT, Brown PH. Comparison of fatty meal and intravenous cholecystokinin infusion for gallbladder ejection fraction. *J Nucl Med.* 2002; 43: 1603-1610.
40. Ziessman HA, Jones DA, Muenz LR, et al. Cholecystokinin cholescintigraphy: methodology and normal values using a lactose-free fatty-meal food supplement. *J Nucl Med.* 2003; 44: 1263-1266.
41. Inoue Y, Komatsu Y, Yoshikawa K, et al. Biliary motor function in gallstone patients evaluated by fatty-meal MR cholangiography. *J Magn Reson Imaging.* 2003; 18: 196-203.
42. Kakhki VR, Zakavi SR, Davoudi Y. Normal values of gallbladder ejection fraction using 99mTc-sestamibi scintigraphy after a fatty meal formula. *J Gastrointest Liver Dis.* 2007;16: 157-161.
43. AL-Muqbel KM. Gallbladder ejection fraction measured by fatty meal cholescintigraphy: is it affected by extended gallbladder emptying data acquisition time? *Ann Nucl Med.* 2010; 24: 29-34.
44. Marciani L, Cox EF, Hoad CL, et al. Effects of various food ingredients on gall bladder emptying. *Eur J Clin Nutr.* 2013; 67: 1182-1187.
45. Irshad A, Ackerman SJ, Spicer K, et al. Ultrasound evaluation of gallbladder dyskinesia: comparison of scintigraphy and dynamic 3D and 4D ultrasound techniques. *AJR Am J Roentgenol.* 2011; 197: 1103-1110.
46. Fidler JL, Knudsen JM, Collins DA, et al. Prospective assessment of dynamic CT and MR cholangiography in functional biliary pain. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;

201;W271–W282.

47. Lee JK, Kim Y, Lee S, et al. Hepatobiliary phase of gadoxetic acid-enhanced MR in patients suspected of having gallbladder dyskinesia: comparison with hepatobiliary scintigraphy. *Clin Imaging*. 2015; 39(1):66-71.
48. Rastogi A, Slivka A, Moser AJ, et al. Controversies concerning pathophysiology and management of acalculous biliary-type abdominal pain. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1391– 1401.
49. Grover M, Drossman DA: Psychopharmacologic and behavioral treatments for functional gastrointestinal disorders. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2009; 19:151-170, VII-VIII.
50. Jackson JL, O'Malley PG, Tomkins G, et al. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis. *Am J Med*. 2000; 108: 65–72.
51. Catnach SM, Fairclough PD, Trembath RC, et al. Effect of oral erythromycin on gallbladder motility in normal subjects and subjects with gallstones. *Gastroenterology*. 1992; 102: 2071–2076.
52. Tsiaoussis I, Xynos E, Tzovaras G, et al. Gallbladder fasting volume is reduced and gallbladder postprandial emptying is enhanced by intravenous erythromycin. *Dig Dis Sci*. 1998; 43: 178–182.
53. Wehrmann T, Pfeltzer C, Caspary WF. Effect of erythromycin on human biliary motility. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996; 10: 421–426.
54. Ducoin C, Faber R, Ilagan M, et al. Normokinetic biliary dyskinesia: a novel diagnosis. *Surg Endosc*. 2012; 26: 3088– 3093.
55. Adams DB. Biliary dyskinesia: does it exist? If so, how do we diagnose it? Is laparoscopic cholecystectomy effective or a sham operation? *J Gastrointest Surg*. 2013; 17: 1550–1552.
56. Bielefeldt K. The rising tide of cholecystectomy for biliary dyskinesia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 37(1):98-106.
57. Lindholm EB, Alberty JB, Hansborough F, et al. Hyperkinetic gallbladder: an indication for cholecystectomy? *Am Surg*. 2013; 79: 882–884.
58. Bielefeldt K, Saligram S, Zickmund SL, et al. Cholecystectomy for biliary dyskinesia: how did we get there? *Dig Dis Sci*. 2014; 59(12):2850-63.
59. Achem-Karam SR, Funakoshi A, Vinik AL, et al. Plasma motilin concentration and interdigestive migrating motor complex in diabetic gastroparesis. *Gastroenterology*. 1985; 88: 492-9.
60. Wald A. Functional biliary-type pain: update and controversies. *J Clin Gastroenterol*. 2005; 39:S217–S222.
61. Mertens MC, Roukema JA, Scholtes VP, et al. Risk assessment in cholelithiasis: is cholecystectomy always to be preferred? *J Gastrointest Surg*. 2010;14:1271–1279.