

# ESTUDO COMPARATIVO DO FUNCIONAMENTO DA VESÍCULA BILIAR COM ECOGRAFIA E HIDA-CCK

R. CEIA, F. VEIGA FERNANDES, J. COUTINHO, F. GODINHO

Serviço de Propeidêutica Cirúrgica (Cirurgia I) H.S.M./F.M.L. e Instituto de Medicina Nuclear F.M.L. Lisboa.

## RESUMO

Neste trabalho compararam-se dois métodos de avaliação do funcionamento da vesícula biliar após estimulação com colecistoquinina (CCK): Um, método ecográfico permite estudar a contracção da vesícula por intermédio da determinação das variações da área do órgão. O outro, o método cintigráfico (Prova da HIDA-CCK), estuda o esvaziamento da vesícula após refesto da diminuição de actividade do marcador utilizado. Nos 20 estudos efectuados: 8 casos apresentaram uma resposta contractil e um esvaziamento normal; 7, tiveram um início de resposta (Ti) anormalmente atrasado e uma contracção e esvaziamento definido por  $T^{1/2}$  mais lento do que o normal. Em cinco doentes, a vesícula marcada com HIDA não respondeu à CCK. Neste grupo, um doente teve uma contracção dolorosa incompleta avaliada pelo Eco. O aparecimento de dor ou incómodo subcostal foi um achado variável nos diferentes grupos de estudo. O coeficiente de correlação linear para o grupo dos normais e dos doentes com atraso de resposta foi de 0.8355 (equação da recta de correlação:  $x = 2,216\gamma - 4,59$ ). Com base nos dados obtidos aceita-se que o método ecográfico de estudo da contracção da vesícula após CCK, pode ser utilizado em vez da HIDA-CCK, atendendo ao seu menor custo, comodidade para o doente e maior difusão desta aparelhagem.

## SUMMARY

### Study of the Gall-bladder emptying with ecography and HIDA-CCK

This paper compares two methods of evaluating gall-bladder function after stimulation with cholecystokinin (CCK); One, the ecographic method, permits the gall-bladder contraction study by determining variations in face area of the organ. The other, the scintigraphic method (HIDA-CCK test), studies of the gall-bladder emptying registering the decreases of activity by external counts. Out of 20 studies performed: 8 cases presented a contractile response and normal emptying; 7 had an abnormality late initial response (Ti) and contraction and emptying (defined by  $T^{1/2}$ ) slower than normal. In the 5 patients the gall-bladder traced with HIDA did not respond to CCK. Within this group, one patient had an incomplete painful contraction, evaluation by ecography. The onset of pain or sub-costal discomfort was a variable finding within the different study groups. The linear coefficient correlation for the normal group and for the patients with late response was 0.8255 ( $x = 2.216\gamma - 4.59$ ). Based on these data and taking into account cheaper cost, patient comfort, and greater availability of equipment, the ecographic method for studying gall-bladder contraction after administration of CCK, can be used instead of the HIDA-CCK procedure.

## INTRODUÇÃO

Se o diagnóstico morfológico da vesícula biliar não levanta actualmente problemas<sup>1-6</sup> a avaliação funcional não é tão fácil de executar porque dispomos de poucos meios para o fazer. Estes são fundamentalmente de dois tipos: um radiológico e baseado na prova de Boyden e outro, o método gamagráfico utiliza como estímulo contráctil da vesícula a hormona colecistoquinina (CCK). Recentemente Davis et al, sugeriu que o estudo contínuo por ecografia da área vesicular poderia também servir para a avaliação da sua função contráctil com a vantagem de associar a medição rigorosa da variação das áreas à análise morfológica.

A ecotomografia é aceite por todos como o principal método de estudo morfológico da vesícula biliar<sup>1,6</sup>. Por outro lado a análise funcional vesicular feita pelo nosso grupo, utilizando um método com radioisótopos, a Prova da HIDA-CCK<sup>8-13</sup>, foi por nós considerada como o método de eleição para estudos funcionais<sup>2</sup>.

A finalidade deste trabalho foi o de apreciar o rigor da ecografia no estudo funcional da vesícula biliar, comparando

os resultados da variação da área vesicular com os obtidos pelo método gamagráfico de estudo do esvaziamento vesicular.

## Material e Métodos

O exames ecotomográficos foram efectuados com um ecografo em real-time com possibilidade de medir a distância entre 2 pontos e de calcular áreas.

No método gamagráfico foi utilizada uma câmara-gama GE 400 ACT associada a um sistema de tratamento de dados STAR II.

Os estudos foram realizados cinquenta a sessenta minutos após se injectar por via endovenosa 5 mililitros de HIDA\* marcada com <sup>99m</sup>Tc, com o doente colocado em decúbito supino e o colimador posicionado sobre o abdómen.

\* Derivado do ácido N-(2,6 dimetilfenil carbamoimetil) iminodiacético.

QUADRO 1 — Resultados do estudo contractil e do esvaziamento da vesícula biliar

Doentes	Ecografia		HIDA-CCK		Resp.	Sint. pós CCK	Diagnóstico Clínico
	Ti	T <sup>1/2</sup>	Ti(min)	Ti <sup>1/2</sup> (min)			
333	0	2.94	0	4.3	N		Esofagite H. Hiato
433	0	3.2	0	2.57	N	Y	Carcinoma médio gástrico
334	0	1.2	0	1.72	N	Y	Hernia Inguinal
1756	0	5.6	0	4.84	N		Esofagite H. Hiato
1881	0	7.89	0	7.6	N		Hernia Inguinal
2110	0	4.76	0	1.29	N		Esofagite H. Hiato
2111	0	7.6	0	0.75	N		Úlcera Gástrica
2120	0	4.3	0	1.94	N		Esofagite H. Hiato
M		4.69		3.25			
δ		±2.3		±2.3			
335	—	α	—	α	S/C	D	Microlitíase
410	—	α	—	α	S/C	D	Microlitíase Esofagite
702	—	α	—	α	S/C	D	Carcinoma Vesicular
703	5	13.12	—	α	S/C	D	Esofagite de Barrett
1910	—	α	—	α	S/C	D	Sub-Ocusão Intestinal
700	2	12.2	1.91	27.7	LT	Y	Úlcera Duodenal Sludgge
701	2	24.8	1.58	43.3	LT	Y	Sind. pós BI pós Ulc. Duod.
1757	10	16.4	1.08	69.3	LT	Y	Q. Hidático Colest. Vesicular
1911	10	26.15	8.28	42	LT	D	Microlitíase Vesicular
1782	8.2	6.1	5.25	9.9	LT		Litiase da Vesícula
1848	10	8.8	6.41	14.1	LT		Quisto Hidático Sludgge
1912	0	11.39	0.	17.33	LT	Y	Vesícula Bilocolada
M	6.03	15.12	3.5	31.95			
δ	±4.5	±7.8	±3.1	±25.1			

N — normal S/C — sem esvaziamento

T — resposta contractil tardia

Y — impressão no hipocôndrio Dt.º

L — esvaziamento lento

D — dor no hipocôndrio Dt.º

Simultaneamente coloca-se a sonda sectorial do ecógrafo no hipocôndrio direito. Após a visualização da vesícula biliar medem-se o maior e o menor diâmetro da projecção frontal vesicular.

Injecta-se então lentamente em (±2 min) a colecistoquinina (CCK), na dose de 1 *Ivy Dog Unit/Kg e.v.*

Estuda-se em seguida a resposta vesicular a este estímulo simultaneamente com a gamagrafia computadorizada (adquirindo continuamente os dados durante 20 min) e com ecotomografia, determinando a área vesicular logo após à injeção de CCK e depois aos 5, 10, 15 e 20 minutos. Os valores de normalidade obtidos pelo método gamagrafico em estudo anterior<sup>2</sup> são apresentados no Quadro 2.

## Doentes

O estudo comparativo foi efectuado em 20 doentes com patologias variadas (Quadro 1). Doze eram do sexo feminino e oito do sexo masculino, com idades compreendidas entre os 16 e os 68 anos (média 47,8 ± 14,5 anos). Um pequeno grupo de doentes não tinha sintomas dispépticos que pudessem ser atribuídos a patologia vesicular (doentes com hernia da parede abdominal). A maioria no entanto, tinha ou sintomas que faziam suspeitar de doença litíásica ou tinham outras patologias que podem estar associadas a disfunção vesicular (casos de hernia do hiato e esofagite de refluxo, quisto hidático, patologia péptica ou neoplasia do estômago e vesícula bilocolada).

QUADRO 2 — Valores Normais da Prova da HIDA-CCK

1 — Capacidade de Concentração aos 60 min (CCV)	5.6 ± 12.1 %
2 — Capacidade de Concentração Vesicular pós-CCK em relação à CCK aos 60 min:	
— Aos 5 min	66.7 ± 21.2 %
— Aos 10 min	28.6 ± 14.5 %
— Aos 15 min	20.5 ± 12.4 %
— Aos 20 min	21 ± 14.1 %
3 — Índices de Refluxo Bílio-Gástrico:	
— Pré-CCK aos 60 min	0.04 ± 0.03 %
— Pré-CCK aos 15 min	0.06 ± 0.03 %
— Pós-CCK aos 20 min	0.06 ± 0.04 %
4 — Valor do T <sup>1/2</sup> da Resposta Vesicular à CCK	6.5 ± 2.4 min
5 — Início da Resposta Contractil à CCK	0

## Resultados

A avaliação funcional da vesícula biliar em resposta à CCK fez-se pelos métodos gamagraficos e de acordo com os seguintes parâmetros:

### A — Gamagrafia (Fig. 1)

a) Tempo de latência (Ti), isto é, o tempo entre o final da injeção da CCK e o início da resposta contractil,

A — avaliado em minutos.

Em oito doentes, a resposta vesicular foi imediata e, por isso, o Ti foi considerado 0. Em seis o Ti foi maior que zero e a resposta diz-se tardia. Nos restantes não houve qualquer tipo de contracção vesicular e, por isso, o Ti não tem valor calculável.

b) T<sup>1/2</sup> relativo à fase de esvaziamento rápido da Vesícula Biliar: O valor da declinação da primeira exponencial da resposta vesicular à CCK definiu três grupo de doentes:

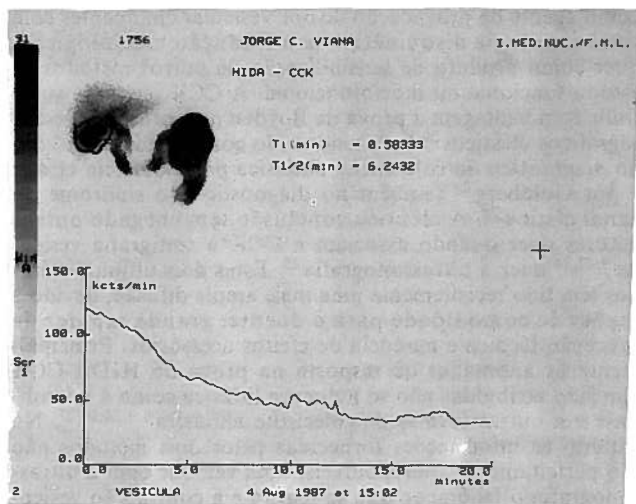


Fig. 1: Prova da HIDA-CCK. Estudo do esvaziamento da vesícula biliar.

- 1 — Com  $T^{1/2}$  normal, encontraram-se oito doentes ( $T^{1/2} = 3,25 \pm 2,3$ ). Este valor anteriormente determinado (2) é igual a  $6.5 \pm 2.4$  min.
- 2 — Sem resposta sendo a actividade vesicular no início do estudo idêntica à determinada aos 20 minutos em cinco doentes.
- 3 — Com  $T^{1/2}$  superior ao normal, (esvaziamento lento) sete doentes.

No Quadro 1 estão representados os resultados obtidos para o conjunto.

a) Área da Vesícula Biliar:

B — Ecografia (Fig. 2)

O estudo da área da projecção frontal da vesícula biliar fez-se com base na medida de dois diâmetros perpendiculares. Determinou-se a área da vesícula antes da CCK e pós-CCK imediatamente após a injeção, aos 5, 10, 15 e 20 minutos, com o auxílio da seguinte fórmula:

$$A = \frac{\pi (axb)}{4}$$

em que a e b são dois diâmetros perpendiculares.

Os resultados obtidos estão representados no Quadro 1.

b)  $T_i$ , isto é, Tempo de Latência Inicial:

A apreciação dos valores do  $T_i$  encontrados definem também três grupos de doentes, conforme se mostra no Quadro 1.

Com resposta imediata, isto é, com  $T_i = 0$  (Fig. 4) encontraram-se nove doentes. Uma resposta tardia ( $T_i > 0$ ), foi encontrada em sete. Em quatro, não houve resposta contráctil.

c)  $T^{1/2}$  determinado com base na variação da área vesicular:

Encontraram-se três padrões de resposta (Quadro 1). Em dez doentes o  $T^{1/2}$  foi normal: Em seis doentes, apresentou valores elevados. Não se observou qualquer tipo de resposta contráctil em quatro doentes.

### Análise comparativa

Na análise comparativa efectuada verificou-se que os métodos são coincidentes quando existe uma resposta vesicular normal. Nestes casos há um esvaziamento biliar rápido em resposta à CCK na Prova da HIDA-CCK, a que corresponde uma contracção vesicular acelerada no Método Eco-

gráfico, precedida de uma fase de latência ( $T_i$ ) à administração da CCK desprezível em ambos os métodos.

O mesmo grau de perfeita correlação observa-se quando existe um atraso inicial do  $T_i$  em resposta à CCK e a contracção e o esvaziamento da vesícula são mais lentos do que o normal. O coeficiente da correlação dos valores obtidos nestes grupos de doentes (Fig. 3), foi de 0,8255, sendo a recta de correlação definida pela equação  $X = 2.216 \gamma - 4.59$ . Pelo contrário, nos cinco doentes em que não houve esvaziamento da vesícula a seguir à CCK, em quatro observou-se uma não contracção vesicular, mas um deles teve uma resposta contráctil parcial (Procº 703). A vesícula diminuiu de tamanho e passou da forma alongada habitual para a forma circular (Fig. 2), mas ao contrário do que acontece normalmente as dimensões estabilizaram nesta posição, referindo o doente dor incômoda no hipocôndrio direito durante a realização de todo o exame. De notar que no conjunto dos estudos efectuados, só um doente (Procº 1912) teve uma resposta inicial à CCK normal ( $T_i = 0$ ), com uma contracção e esvaziamento lentos.

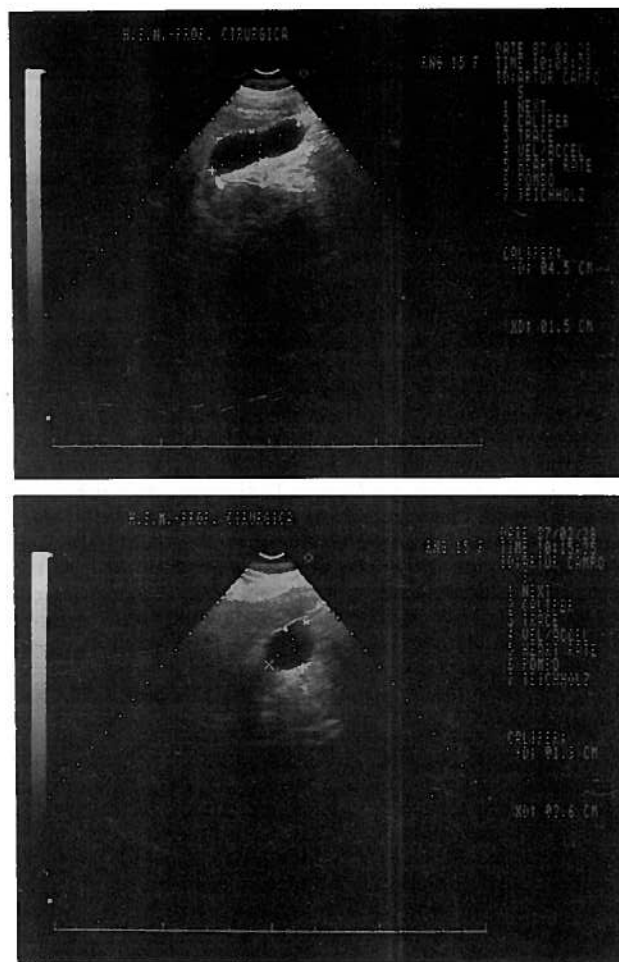


Fig. 2: Alteração da forma e dimensões ecográficas da Vesícula Biliar, antes da administração de CCK (A) e após o estímulo (B).

Quando se correlacionam os valores do esvaziamento e contracção vesicular com a situação clínica dos doentes estudados são de evidenciar os seguintes dados:

1) Uma resposta contráctil e um esvaziamento normal (Grupo I) correspondeu sempre a doentes sem sintomas de doença litíásica (casos de hernia da parede abdominal) ou em

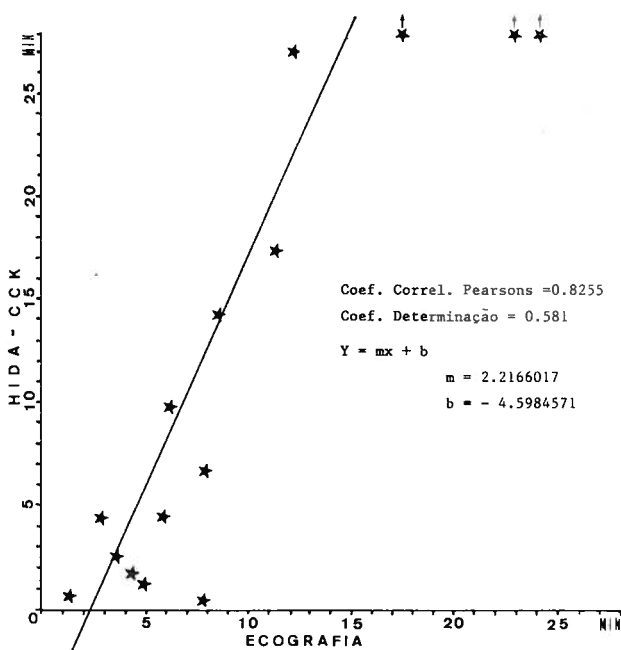


Fig. 3: Recta da Correlação entre a contração vesicular determinada por ecografia e o esvaziamento avaliado pela Prova da HIDA-CCK.

que existam sintomas dispépticos devido a outras doenças (casos com patologia gástrica ou esofágica).

2) Nos grupos II e III, dos 12 doentes em que não houve contração ou esvaziamento vesicular a seguir à CCK ou em que a resposta foi lenta e/ou atrasada, em oito foi confirmado o diagnóstico de litíase vesicular: Casos de vesícula biloculada, de Síndrome pós BI por Úlcera duodenal e de Carcinoma da vesícula.

Todos os doentes do Grupo II tiveram dor subcostal direita após CCK e o mesmo sucedeu a um doente do Grupo III. Quatro outros doentes deste Grupo sentiram uma impressão na mesma área e o mesmo foi referido por três normais. O doente anteriormente referido com contração vesicular dolorosa após CCK e sem esvaziamento (Procº 703), tinha uma esofagite de tipo Barrett. Neste caso o estudo morfológico ecográfico e a colecistostomia intra-operatória não confirmaram a existência de patologia orgânica da vesícula.

3) Deve notar-se, que nos 8 casos em que a disfunção da contração é/ou do esvaziamento foi devida a patologia da vesícula, o diagnóstico de litíase, microlitíase ou *sludge* foi feito por ecografia durante a realização do estudo funcional. Tem de admitir-se no entanto que a existência da anomalia funcional fez aumentar o grau de suspeição e permitiu valorizar as pequenas alterações ecográficas que habitualmente acompanham a litíase e o *sludge*.

## Discussão

O diagnóstico de doença da vesícula biliar com tradução morfológica é actualmente conseguido com relativa facilidade com a ecotomografia<sup>1</sup>. O estudo das alterações funcionais vesiculares e especialmente o seu significado tem sido mais difícil de avaliar e interpretar<sup>14,15</sup>. O problema simplificou-se um pouco recentemente com a introdução da colecistoquinina (CCK)<sup>16-18</sup> que passou a ser utilizada quer

como agente de provocação de dor vesicular em doentes com sintomatologia disquinética sem tradução morfológica<sup>23</sup> quer como produto de sensibilização de outros métodos de estudo funcional ou morfofuncional. A CCK passou a substituir com vantagem a prova de Boyden nos estudos coleoscistográficos clássicos<sup>20,22,31</sup>, tendo sido considerada muito útil no diagnóstico da colecistite alitiásica por Goldstein et al<sup>20</sup> e por Goldberg<sup>22</sup> também no diagnóstico do síndrome do canal cístico<sup>22</sup>. A idêntica conclusão têm chegado outros autores quer quando associam a CCK à cintigrafia vesicular<sup>9,23,24</sup> quer à ultrassonografia<sup>25</sup>. Estes dois últimos métodos têm tido recentemente uma mais ampla difusão, devido a razões de comodidade para o doente, grande rapidez de execução técnica e ausência de efeitos acessórios. Principalmente as anomalias de resposta na prova da HIDA-CCK têm sido atribuídas não só à doença litíase como à microlitíase e a outras formas de colecistite alitiásica<sup>8,9,24,26,27</sup>. No entanto as informações fornecidas pelos dois métodos não são perfeitamente sobreponíveis, uma vez que com a ultrassonografia o fenómeno que se regista é a contração vesicular (variação de áreas), enquanto que a cintigrafia determina esvaziamentos pelo decréscimo de actividades.

Atendendo a que são muito escassos os estudos comparativos entre os dois métodos<sup>22</sup> resolvemos neste trabalho analisar em simultâneo a resposta contractil e o fenómeno do esvaziamento vesicular em resposta à CCK num grande número de situações, de modo a conseguir obter uma comparação mais válida de resultados, que permitisse fundamentar melhor a complementaridade ou a identidade entre os dois métodos.

Os nossos resultados demonstraram que na maioria dos doentes estudados, contração e esvaziamento vesicular são fenómenos sobreponíveis, existindo uma boa correlação de resultados quer na ausência de resposta quer quando existe uma resposta normal ou atrasada. Este facto evidencia que o rigor conseguido na aquisição dos resultados com qualquer método ultrapassa os conhecidos factores de erro inerentes a qualquer deles. No caso da cintigrafia estes são principalmente devidos a dificuldades de enquadramento da área vesicular, conspuração dos registos com a actividade residual variável circundante (sobre o fígado e intestino), e as variações da dose administrada e níveis de actividade concentrada sobre a vesícula. No caso da ecografia, os factores de erro provavelmente mais importantes relacionam-se com problemas de execução técnica (como a dificuldade de estabilização da área de medida pela sonda durante a realização do estudo) e com os erros de interpretação das imagens em doentes muito obesos (morfotipo comum nestas patologias) ou em que existe distensão abdominal por excesso de conteúdo gasoso no intestino.

A sobreposição de resultados não é contudo sempre constante, podendo existir casos em que à ausência de esvaziamento não corresponde ausência de contração. Num dos nossos doentes o estímulo colecistiquínico determinou uma clara contração vesicular com modificação da forma sem que o nível de actividade registado nesta área se alterasse. É provável que este fenómeno possa ter sido devido ao chamado Síndrome do canal cístico, dado que não se observou patologia da parede ou intravesicular durante a realização da colecistostomia e também porque a área cística parece normal à observação cirúrgica o que pode suceder nestes casos. O comportamento a ter perante estas situações tem sido variável e controverso.

Para alguns autores o Test de Estimulação com CCK desde que provoque dor subcostal e independentemente de originar ou não alteração das dimensões ou do esvaziamento da vesícula é suficiente para justificar a execução de uma colecistectomia<sup>27-30</sup>. Esta atitude na nossa opinião é crítica e pode ser considerada exagerada.

O nosso trabalho demonstra que a dor a seguir à administração de CCK pode revelar-se numa variedade de circunstâncias, o que é confirmado também por outros estudos<sup>31</sup>. Ela pode surgir em voluntários normais, com contração e esvaziamento vesicular rápido e aparece também muito frequentemente se se não tem o cuidado de injectar a CCK com a devida lentidão<sup>31</sup>. Por outro lado, embora seja um achado muito frequente em doentes com patologia litíase vesicular, pode também ter outras origens. Falou-se já no discutível Síndrome do canal cístico, mas provavelmente a dor poderá ser aparecimento mais frequente nas disfunções do Oddi, associada ou não à litíase da via biliar principal e que justificam muitos dos designados Síndromes pós colecistectomia<sup>32</sup>. Estudos efectuados em doentes com patologia esofagite de refluxo<sup>9</sup> e doentes com quisto hidático infectado<sup>24</sup> demonstraram que nestes casos há uma tendência para alterações do funcionamento da vesícula. Na maior parte das vezes a disfunção é devida a própria litíase facilmente demonstrada por outros métodos; mas muitas vezes também a causa reside na parede vesicular que apresenta incrustações de microlitíase ou de colesterose muito difíceis de evidenciar no pré-operatório. A atitude seguida nestes casos tem sido a de executar uma colecistostomia sempre que exista disfunção e de só se fazer a colecistostomia se existirem alterações morfológicas<sup>9</sup>. Com esta atitude ficam aparentemente não tratados os doentes com disfunção vesicular sem tradução morfológica o que aconteceu em cerca de 10% dos doentes com esofagite propostos para cirurgia com prova de HIDA-CCK anormal. No entanto sob o ponto de vista clínico, verifica-se que o tratamento da causa da esofagite é suficiente para fazer desaparecer todos os sintomas dispepticos na maior parte dos doentes. Só 2 dos 20 doentes submetidos a cirurgia anti-refluxo com HIDA-CCK anormal e sem lesões da parede da vesícula vieram a necessitar posteriormente de uma segunda intervenção para resolver a litíase ou microlitíase da vesícula que entretanto se tornou aparente.

A finalizar, esta análise comparativa parece-nos importante chamar a atenção para a existência de uma complementaridade de informação entre o método gamagráfico e o ecográfico no estudo do funcionamento da vesícula sensibilizada pela CCK. No entanto, na maioria dos doentes os resultados são em termos globais coincidentes e altamente correlacionáveis. Nesta perspectiva, o método ecográfico aqui apresentado poderá ser utilizado como substituto da cintigrafia com HIDA-CCK, atendendo a razões de custo do exame, comodidade para o doente e a maior disponibilidade desta aparelhagem. Por outro lado, as alterações de funcionamento da vesícula detectadas com esta técnica, são uma exigência para uma análise mais cuidada dos dados morfológicos que em simultâneo se obtêm. O único óbice ao estudo ecográfico dinâmico da vesícula, com esta metodologia, é o elevado custo da CCK. No entanto, pensamos que será possível em termos clínicos, substituir a CCK por um outro tipo de estímulo, como por exemplo uma refeição lipídica. Deste modo conseguir-se-á um equivalente à antiga prova de Boyden da radiologia, com todas as vantagens inerentes ao valor quantitativo deste novo método e com a possibilidade da sua utilização por todos os Centros que dispõem de Ecografia.

#### BIBLIOGRAFIA

1. SCHNEIDER, M; RUBENSTEIN, W.L.; AUH, Y.H.; KAZAM, E. Ultrasonography in the evaluation of biliary-tract disease. Major disease problems in clinic, Surgery. 1982, 16: 19-60.
2. FERRUCCI, J.T. jr; WITTENBERG, J.; SARNO, R.A. — Fine needle transhepatic cholangiography: A new approach

- to obstructive jaundice. Am. J. Roentgenol. 1976, 127: 403-409.
3. COTTON P.B. — Canulation of the Papilla de Vater by endoscopy and retrograde cholangio pancreatography (ERCP). Gut, 1972, 13: 1014-15.
4. BERK, R.N.; FERRUCCI, J.T.; LEOPOLD, G.R. — Radiology of the Gallbladder and Bile Ducts. Diagnosis and Intervention. Ed. W.B. Saunders, Philadelphia, 1983.
5. OKUDA, K. — Hepatobiliary imaging. Current Modalities and Perspective. Seminars in Liver Disease, 1982; 2: III-IV.
6. GINESTAL DA CRUZ, A; CORREIA, J; CAMILO, E; GRIMA, N; CARDOSO, A; BATISTA, A; GARGATÉ, A; CARRILHO RIBEIRO, J; LACERDA, A. — Combined Approach to the Differential Diagnosis of Cholestatic Jaundice with ERCP, PTC, Ultrasonography and Liver Biopsy. Gasprontest Radiol. 1981, 6: 177-183.
7. CEIA, R.; VEIGA FERNANDES, F.; GUERREIRO, D. — Prova da HIDA-CCK. Valores de normalidade. Med. Cir. 1987, 7: 451.
8. TOPPER, T. E.; REYRSON, T.W. E NORA, P.F. — Quantitative Gallbladder imaging following cholecystokinin. J. Nucl. Med. 1980, 21: 694-696.
9. VEIGA FERNANDES, F.; PINHEIRO, M.F.; COSTA, P.M.; GUERREIRO, D.; CARLA, M.M. — Diagnóstico Precoce de doença da Vesícula Biliar Associado à Esofagite de refluxo. J. Soc. Cie. Med. (Lisboa), 1983, 147: 227-235.
10. DIDIA GUERREIRO; CAELA, L; PINHEIRO, M.F.; VEIGA FERNANDES, F. — Métodos radioisótopos de avaliação do refluxo bilio gástrico, J. Soc. Cien. Med. (Lisboa), 1980, 144(9): 485-501.
11. VEIGA FERNANDES, F.; PINHEIRO, M.F. e col. — Roux-en-y Versus Henley Operation in the Treatment of Alkaline reflux gastritis. World J. Surg. 1981, 5(3): 418-421.
12. VEIGA FERNANDES, F.; PINHEIRO, M.F.; GUERREIRO, D.; SILVEIRA J.C.B. — Gastric emptying and bile gastric reflux in symptomatic and asymptomatic patients after Bilroth II. 30<sup>th</sup> Congress Societés Int. Clin. Hamburg, 1983.
13. VEIGA FERNANDES; J.C.B. SILVEIRA; C.REIS; R. CEIA; L.M.S.N. MASCARENHAS; F. RAMALHO E M.L.C. MOURA. — Um novo método Cirúrgico de Tratamento da Gastrite de Refluxo e de Prevenção do carcinoma Gástrico. Acta Méd. Port. 1988, 1: 9-15.
14. ARIANOFF, A.A. — Les Cholecystoses. Brussels. Edition Arsia, pg. 1966, 345-355. Cit Walterhess: Enfermedades de las vias biliares e del páncreas. Edition Científico Médica. Barcelona, 1968.
15. FREEMAN, L.M.; SUGERMAN, L.A.; WEISSHANN, H.S. — Role of Cholecystokinetic agents in 99m TC HIDA Chloescintigraphy, Seminars in Nuclear Medicine, 1981, Vol. XI, N.º 3 186-193.
16. SPELLMAN, S.J.; SHEFFER, E.A.; ROSENTHALL, L. — Gallbladder emptying in response to cholecystokinin. Gastroenterol. 1979, 77: 115.
17. IVY, A.C.; OLDBERG E. — A hormonat mechanism for Gallbladder contraction and evacuation. Am J. Physiol. 1923, for Gallbladder contraction and evacuation. Am J. Physiol. 1923, 89: 599-613.
18. JORPES, J.E.; MUTT, U. — The gastrointestinal hormones, secretion and cholecystokinin —pancreozymim AM. Intern. Med., 1961, 53: 395-405.
19. RHODES, M.; LENNARD, T.W.J.; FAINDON, J.R. e TAYLOR, R.M.R. Cholecystokinin (CCK) provocation test: long-term Follow-up after Cholecystectomy. Br. J. Surg. 1988, 75: 951-953.
20. GOLDSTEIN, F.; GRUNT, R.; MARGULIES, M.: Cholecystokinin cholecystography in differential diagnosis of acalculous gallbladder disease. Gastroenterology, 1972, 62: 756.
21. GOLDBERG, H.I.; Cholecystokinin Cholecystography. Semin Rocirtgenol 11: 175-179, 1976.
22. DAVIS, G.B.; BERK, R.N.; SCHEIBLE, F.W. et al. — Cholecystokinin Cholecystography, sonography and scintigraphy: detection of chronic acalculous cholecystitis AJR 1982, 139: 1117.
23. FISHER, R.S.; STELZER, R.; ROCK, E.; e MALMUD, L.S.; Abnormal gallblades emptying in patients with gallstones. Dig. Dis. Sci. 1982, 22-1019-24.

24. F. VEIGA FERNANDES e LOPES D.; Tendência para litíase da vesícula, longo tempo após cirurgia do Quisto Hidático infectado. *J. Soc. Cienc. Méd. (Lisboa)* 1985, 149: 641-5.
25. THOMPSON, J.C.; FRIED, G.M.; OGDEN, D.W. et al.: Correlation between release of cholecystokinin in patients with gallstones. *Am. Surg.* 1982, 145: 670-5.
26. THOMPSON, J.C.; FRED, G.M.; OGDEN, W.D. e Col. — Correlation between release of cholecystokinin and Contraction of the Galbladder in patients with Gallstones. *Am. Surg.*, 1982, 195: 670-676.
27. NORA, P.F.; Mc CARTHY, W. GARREZ, N.; Cholecystokinin cholecystography in acalculous gallbladder disease. *Arch. Surg.* 1974, 108: 507-11.
28. FREMEAR, J.B.; COHEN, W.N. e DENBESTEN. L.; Cholecystokinin cholangiography and analysis of duodenal bile in investigation of pain in the righ upper quadrant of the abdomen without gallastones. *Surg. gynecol. Obst.* 1980, 140: 371-8.
29. SYKES, D; The use of cholecystokinin in diagnosis biliary pain. *Ann. R. Coll. Surg.* 1982, 64: 114-16.
30. RHODES, M. LENNARD, T.W.J., FAINDON, J.L. e TAYLOR, R.M.R.; Cholecystokinin (CCK) provocation test: long-term follow-up after Cholecystectomy. *Br. J. Surg.* 1988, 75: 951-53.
31. DUNN, F.H. CHISTENSER, E.C.; e RUPROLLS, J.; Cholecystokinin Cholecistography. *Jama* 1974, 228. 997-1007.
32. TANAKA M.; IKEDA, S.; MATSUMOTO S.; YOSHIMOTO, H. e NAKAYAMECF.: Manometric diagnosis of ophnictes of Odidi pain as a cause of post cholecystectomy pain and the treatment of endoscopic sphinctrotomy. *Ann Surg.* 1985, 202: 712-19.

Pedido de Separatas:  
Rui Ceia  
Serviço de Propedêutica Cirúrgica  
Faculdade de Medicina de Lisboa  
Rua Prof. Egas Moniz  
1600 Lisboa