

EFEITO DO BETANECOL E DAS PROSTAGLANDINAS E₂ SOBRE O REFLUXO GASTROESOFÁGICO E O ESVAZIAMENTO ESOFÁGICO, EM DOENTES COM ESOFAGITE DE REFLUXO, PROPOSTOS PARA TERAPÊUTICA CIRÚRGICA

PAULO M. COSTA, F. VEIGA FERNANDES

Faculdade de Medicina de Lisboa. Serviço de Cirurgia II. Hospital de Santa Maria. Lisboa.

RESUMO

Neste trabalho analisa-se a importância relativa do refluxo gastroesofágico (RGE) e das alterações da capacidade de clarificação esofágica na patogénese da esofagite de refluxo. Este estudo foi efectuado em 20 doentes com esofagite endoscópica e histológica, sem evidência de estenose, propostos para cirurgia por falência da terapêutica médica. A quantificação do RGE obteve-se com métodos gamagráficos, antes e após estimulação farmacológica com Betanecol e PGE₂. De acordo com os estudos basais consideraram-se 2 grupos de doentes: Grupo I — 13 doentes com perturbação da capacidade de clarificação esofágica e índices de RGE elevados; Grupo II — 7 doentes com grave defeito da capacidade de clarificação e índices de RGE, em repouso, dentro dos limites da normalidade. A estimulação farmacológica produziu respostas diferentes nos 2 grupos: Grupo I — Redução dos índices de RGE pelas PGE₂ ($p < 0,001$) e Betanecol ($p < 0,05$), sendo a capacidade de clarificação irregularmente afectada; Grupo II — Aumento dos índices de RGE pelo Betanecol ($p < 0,01$) e melhoria da capacidade de clarificação pelo Betanecol e pelas PGE₂ ($p < 0,05$). Conclui-se: 1) As alterações da capacidade de clarificação do esófago e o RGE são 2 factores interactivos na patogénese da esofagite; 2) As alterações da capacidade de clarificação do esófago, presentes em todos os doentes, nas nossas condições de estudo, poderão ser um factor fisiopatológico mais importante do que o refluxo, nos doentes com índices de RGE normais em repouso e aumentados pela estimulação colinérgica (Grupo II); 3) A avaliação da capacidade de clarificação esofágica deverá ser um elemento a valorizar na escolha da técnica cirúrgica anti-refluxo.

SUMMARY

The effect of Bethanechol and Prostaglandin E₂ on Gastro-esophageal reflux and esophageal emptying, in surgical reflux esophagitis

The influence of Gastro-esophageal reflux (GER) and esophageal emptying (EE) in the pathogenesis of reflux esophagitis is analysed. In twenty patients with endoscopic and histological esophagitis, resistant to medical treatment but without stenosis, GER and EE studies were performed using a scintiscanning technique. In the pre-operative period the influence of Bethanechol and PGE₂ on both parameters is determined. According to the basal studies two groups of patients were considered: Group I — 13 patients with EE disturbances and high GER index; Group II — 7 patients with an important EE disturbance and rest GER index within normal values. Pharmacological stimulation induced different responses: Group I — GER index was reduced by PGE₂ ($p < 0.001$) and Bethanechol ($p < 0,05$) while EE index was not uniformly improved. Group II — GER index became abnormal on Bethanechol ($p < 0,01$) and EE index was improved by Bethanechol and PGE₂ ($p < 0,05$). In conclusion: 1) EE disturbances and GER are two interactive factors in the pathogenesis of reflux esophagitis; 2) EE disturbances were present in all patients and may have a relevant physiopathological importance in those patients with abnormal GER index only on cholinergic stimulation (Group II), 3) The intensity of pre-operative EE disturbances must be correctly evaluated and the anti-reflux surgical procedure may probably be selected according to the EE index.

INTRODUÇÃO

O refluxo gastroesofágico (RGE) tem sido considerado como um importante factor na patogénese da esofagite. A disfunção do cardia que permite um exagerado RGE fô interpretada diferentemente consoante as metodologias de estudo utilizadas no esclarecimento deste problema.

A dissecação anatómica e a radiologia realçaram a importância, na manutenção da competência do cárdia, da geo-

metria da junção esofagogástrica: ângulo de Hiss¹ e outros condicionantes anatómicos como o pinçamento esofágico pelo diafragma,^{2,3} a inserção e resistência da membrana frenoesofágica⁴ ou a acção valvular de uma roseta de mucosa gástrica procidente para o esófago.^{5,6,7} A cirurgia anti-refluxo baseada nestes conceitos teve a sua expressão na correcção anatómica proposta por Allison.²

A manometria permitiu demonstrar a existência funcional de um esfíncter esofágico inferior (EEI) e valorizá-lo como

principal factor interveniente na continência do cárdia.^{7, 8, 9} O músculo circular do EEI tem propriedades distintas da restante musculatura lisa esofágica.^{10, 11} A sua grande resistência à distensão, com uma relação distensão/tensão favorável ao encerramento tónico em repouso, é principalmente uma propriedade miogénica intrínseca.^{10, 11} Contudo o adequado funcionamento do esfíncter requer o controlo ambiental de diferentes factores: neurogénicos, hormonais e mecânicos.^{12, 13, 14, 15, 16}

As técnicas cirúrgicas do tipo da fundoplicação^{17, 18} pode dizer-se que surgiram como consequência da valorização de um factor mecânico no funcionamento do cárdia — uma zona de alta pressão no esófago distal. A válvula mecânica criada por uma fundoplicação total (Nissen)^{19, 20, 21} pode funcionar independentemente das variações de pressão que a rodeiam. As fundoplicações parciais utilizadas na operação de Hill e Belsey não são eficazes fora da cavidade abdominal, devendo portanto associar-se a uma reposição anatómica que assegure a sua permanência intra-abdominal.^{17, 22} O aumento de pressão criado pela fundoplicação pode ser avaliado por manometria intra-esofágica.^{23, 24, 25}

A eficácia anti-refluxo das diferentes técnicas cirúrgicas tem sido demonstrada por métodos de determinação do pH intra-esofágico^{23, 24, 26} e, mais recentemente, pelo estudo dos índices de refluxo com radioisótopos.^{1, 21, 27, 28}

Nos últimos anos, novos factores passaram também a ser apontados como relevantes na patogénese da esofagite: capacidade de clarificação pela extremidade distal do esófago de resíduos alimentares e das ondas de RGE,^{16, 27, 29, 30, 31, 32} coordenação da tonicidade do cárdia com as fases e o tipo de esvaziamento gástrico,^{33, 34} qualidade química do refluxo (ácido e/ou biliar)^{35, 36, 37, 38} e a resistência do epitélio esofágico.³⁹

A importância relativa destes vários factores (anatómicos, mecânico-valvulares e outros) no evoluir da esofagite não está completamente definida.^{2, 6, 39}

Neste trabalho pretendemos contribuir para esclarecer o significado das alterações motoras pré-operatórias do esófago terminal, que se encontram na esofagite, em comparação com o RGE. Utilizamos um método gamagráfico, muito sensível para o estudo das alterações finas da capacidade de clarificação do esófago distal e que simultaneamente permite avaliar o RGE. Este estudo foi efectuado em dois grupos de doentes com esofagite, resistente à terapêutica médica, comprovada por endoscopia e biópsia. No Grupo I os índices de RGE estavam muito aumentados e no Grupo II estes índices encontravam-se dentro dos limites de normalidade. Analisou-se a influência de um estimulante neurogénico, o Betanecol, e de um neuro-miogénico, as Prostaglandinas E₂ (PGE₂), sobre o esvaziamento esofágico e o RGE.

MATERIAL E MÉTODOS

Incluíram-se neste trabalho 20 doentes, 13 mulheres e 7 homens, com demonstração endoscópica e histológica de esofagite e sem evidência de estenose.

Todos foram submetidos a pelo menos 3 meses de terapêutica que compreendeu medidas posturais, dietéticas e farmacológicas, sem melhoria clínica, endoscópica ou histológica.

O método de estudo da função esofágica foi anteriormente descrito (Veiga Fernandes^{31, 32}) e consiste basicamente no seguinte:

Estudo do esvaziamento esofágico

Após um jejum de pelo menos 4-6 horas o doente é colocado em decúbito dorsal sob o tambor de uma câmara-gama Toshiba RDM-21, com um cristal de 11,5 polegadas de área útil.

Determinam-se duas áreas de interesse, uma para o 1/3 superior outra para o 1/3 inferior do esófago, desenhando electronicamente os rectângulos de medida num osciloscópio de controlo.

O doente deglute de uma só vez 5 ml de água misturada com 1 mCi de colóides de S^{99m}Tc.

A variação da actividade durante a passagem do líquido nas duas áreas de interesse é captada por um *rate-meter* linear, Toshiba-RDU 601, e as curvas tempo-intensidade registadas por um aparelho electrónico de dois canais, Toshiba-RGA 102.

Ao fim de um minuto da passagem da onda principal, o doente é instruído a degludir em seco, uma vez de 30-30 segundos até aos 10 minutos.

O estudo do esvaziamento esofágico de um alimento semi-sólido (colher de papa Cerelac misturada com 1 mCi de colóides de S^{99m}Tc) faz-se na posição de pé em condições de marcação semelhantes às estabelecidas para os líquidos e igualmente durante 10 minutos.

O estudo do esvaziamento esofágico é feito pela análise das curvas tempo-intensidade de esvaziamento para líquidos e para semi-sólidos (Fig. 1). A morfologia e a relação das curvas do 1/3 superior e 1/3 inferior registadas simultaneamente é útil para interpretar possíveis artefactos resultantes de uma deglutição inicial incompleta ou de retenção mecânica ou funcional acima das áreas seleccionadas. A observação da passagem da radioactividade no osciloscópio pode fornecer, nalgumas situações, elementos interpretativos.

Em relação às curvas do 1/3 inferior determina-se: 1) o resíduo, i.e., a percentagem de actividade em relação ao pico máximo, aos 20 segundos e aos 2 minutos após o fim da onda principal, para líquidos; para os semi-sólidos o cálculo é feito aos 10 segundos e 2 minutos; 2) o Tempo de Clarificação Total, i.e., o tempo necessário para o resíduo se tornar permanentemente inferior a 5%.

Estes parâmetros previamente escolhidos³² e a análise morfológica das curvas (Fig. 1) permitem-nos caracterizar os diferentes aspectos da actividade propulsora do esófago terminal, eventualmente alterados na esofagite: bloqueio do trânsito, ondas de refluxo, alterações finas da capacidade de limpeza dos resíduos alimentares após a passagem da onda principal de deglutição.

A fim de facilitar a comparação dos valores correspondentes aos 3 parâmetros de esvaziamento no mesmo indivíduo e entre diferentes indivíduos, calculou-se o Índice Global de Clarificação. Este índice é a média das percentagens de desvio em relação ao normal de cada um dos parâmetros anteriores, de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{LÍQUIDOS} \left(\frac{R \ 20 \ \text{sec}_x}{R \ 20 \ \text{sec}_N} + \frac{R \ 2 \ \text{min}_x}{R \ 2 \ \text{min}_N} + \frac{CT_x}{CT_N} \right) \times \frac{100}{3}$$

$$\text{SÓLIDOS} \left(\frac{R \ 10 \ \text{sec}_x}{R \ 10 \ \text{sec}_N} + \frac{R \ 1 \ \text{min}_x}{R \ 2 \ \text{min}_N} + \frac{CT_x}{CT_N} \right) \times \frac{100}{3}$$

em que R é o resíduo, CT o tempo de clarificação total, x o valor encontrado para o doente e N o valor médio dos controlos normais, para cada parâmetro (Quadro 1).

QUADRO 1 Valores de normalidade Esvaziamento Esofágico

	Líquidos	Semi-sólidos
R 20 seg.	6.90 ± 3.70	—
R 10 seg.	—	6.41 ± 1.29
R 2 min.	2.30 ± 1.30	1.74 ± 0.27
CT	24.2 ± 13.50	24.18 ± 4.99
Índice global	100 ± 55.31	100 ± 18.76

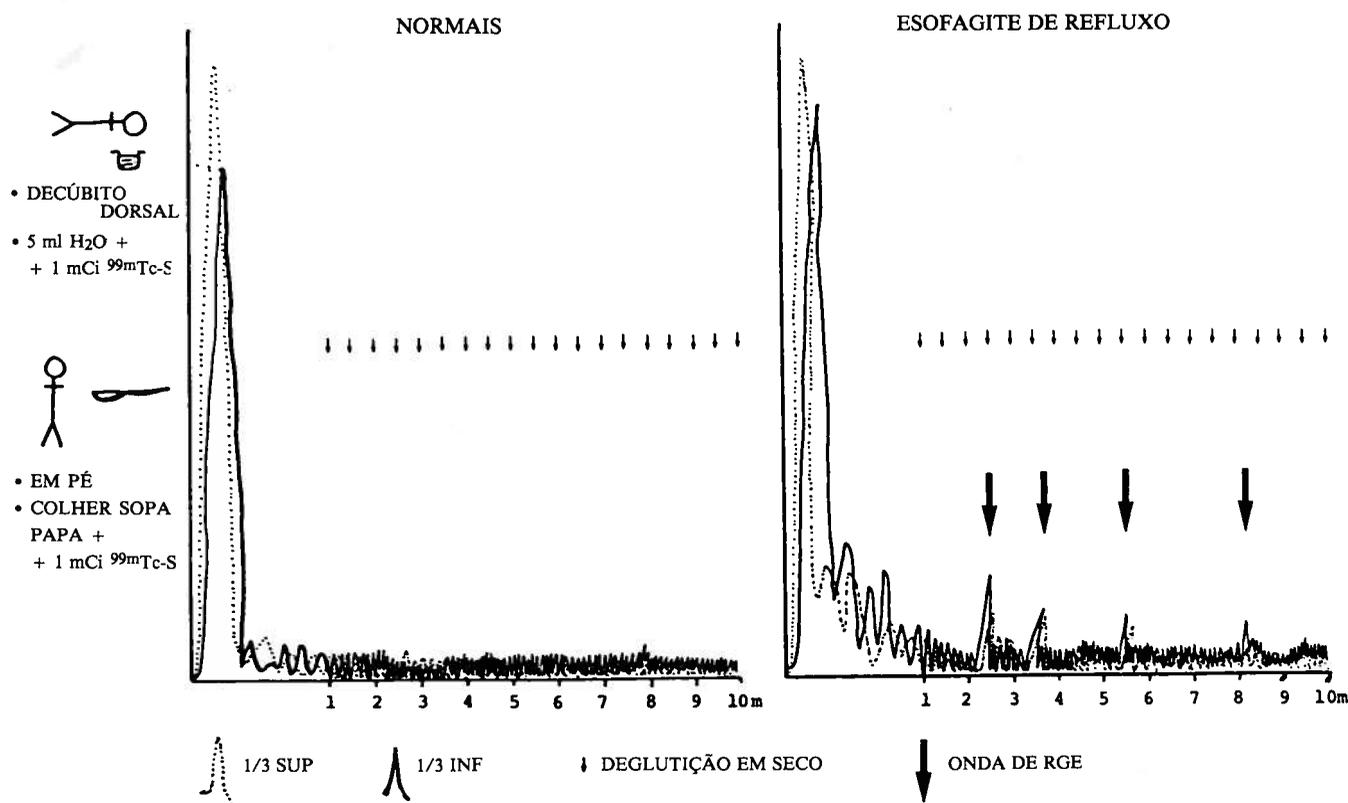


Figura 1: Curvas de esvaziamento esofágico.

Os índices de esvaziamento normais foram anteriormente determinados³² sendo para líquidos $100 \pm 53,31$ ($M \pm 1$ DP) e para semi-sólidos $100 \pm 18,76$.

Estudo do refluxo gastroesofágico

Para a determinação do índice de RGE procede-se ao enchimento do estômago com 300 cc de água imediatamente a seguir à marcação do estômago com 1 mCi de colóides de ^{99m}Tc que serviu para o estudo do esvaziamento esofágico de líquidos. Coloca-se então o estômago e a metade inferior do esôfago na área útil do cristal e seleccionam-se as áreas de interesse. Uma área esofágica rectangular com o lado menor horizontal, de $\pm 1,2$ cm que se coloca junto ao cárdia de tal modo que o ângulo inferior direito no osciloscópio fique a uma distância de 1,5-2 mm da silhueta gástrica. Com o fim de evitar factores de erro resultantes de possibilidade da 3.^a e 4.^a porções do duodeno se localizarem sob o rectângulo de medida gástrica, tem-se o cuidado de colocar a grande curvatura do estômago encostada ao arco inferior direito do cristal da câmara. Fazem-se 3 contagens de radioactividade em 60 segundos por cada área.

Uma pressão de 4 quilos é aplicada nos quadrantes inferiores do abdômen, procedendo-se de novo a três contagens nas mesmas áreas.

O doente é deslocado de modo a colocar a área de marcação esofágica sobre o pulmão direito para se determinar a actividade do fundo.

O índice de RGE é calculado a partir da fórmula seguinte, semelhante à proposta por Fisher et al 1976⁴⁰:

$$RGE = \frac{Ae - Af}{Ag} \times 100$$

em que Ae — é a radioactividade média medida sobre o esôfago (3 determinações), Af — a actividade do fundo e Ag — a actividade média sobre o estômago.

O índice de RGE é determinado em condições basais e sob a influência da pressão abdominal. Os valores de normalidade previamente determinados³¹ são: em decúbito dorsal $0,84 \pm 0,31$ e sob pressão abdominal $0,87 \pm 0,40$.

Estudos farmacológicos

Os estudos de estimulação farmacológica foram efectuados em cada doente após um período não inferior a 8 dias. O Betanecol (5 mg) foi administrado por via subcutânea, 15 minutos antes do início da prova.

As PGE₂ (0,5 mg) foram administradas *per os*, 45 minutos antes da prova.

Nos doentes em que se suspeitou poderem ocorrer acções acessórias relevantes com algum dos fármacos, não se realizou essa prova.

Análise estatística

Na análise estatística dos resultados utilizou-se o teste *t* de Student, para comparar as médias dos índices em situação basal e após estimulação farmacológica.

RESULTADOS

Os valores individuais dos estudos de esvaziamento esofágico e de RGE iniciais, i.e. sem estimulação farmacológica, encontram-se na Quadro 2. Com base nestes resultados e recorrendo às fórmulas acima referidas, calculou-se o Índice Global de Clarificação esofágica, para líquidos e semi-sólidos (Quadros 3 e 4).

Índice de RGE

Os 7 doentes clínica e endoscopicamente com esofagite resistente à terapêutica médica, em que durante o tempo de prova inicial, sem estimulação farmacológica, se determinaram índices de RGE dentro da faixa de normalidade ($M \pm 1 DP$)³¹ foram incluídos no Grupo II (Quadro 4); os 13 doentes com índice de RGE francamente anormal constituíram o Grupo I (Quadro 3).

Os valores médios dos índices de RGE encontrados inicialmente foram no Grupo I: $1,52 \pm 0,17$ em condições basais, $1,97 \pm 0,22$ sob pressão abdominal; estes valores são significativamente diferentes dos normais ($p < 0,01$); no

Grupo II: $0,77 \pm 0,10$ e $0,85 \pm 0,10$, respectivamente nas mesmas condições (Fig. 2).

Índice global de clarificação

Nos dois grupos os valores médios de Índices Globais de Clarificação eram francamente anormais. No Grupo I, para líquidos em decúbito dorsal, foi de $541,49 \pm 140,22$ e para semi-sólidos em pé $297,05 \pm 90,65$. No Grupo II, $517,95 \pm 142,12$ para líquidos e $435,60 \pm 220,78$ para semi-sólidos (Fig. 2).

Não se encontrou diferença significativa entre os 2 grupos.

No Grupo I, 3 doentes não manifestaram alterações do esvaziamento esofágico, com Índices de Clarificação dentro da faixa de normalidade, quer para líquidos quer para semi-sólidos. Apenas um outro doente tinha um índice de esvaziamento de líquidos normal, com esvaziamento de semi-sólidos alterado, enquanto a situação inversa, clarificação de líquidos alterada e semi-sólidos se encontrou em mais três doentes (Quadro 3).

No Grupo II apenas 1 doente tinha Índice Global de Clarificação para líquidos normal e outro para semi-sólidos (Quadro 4).

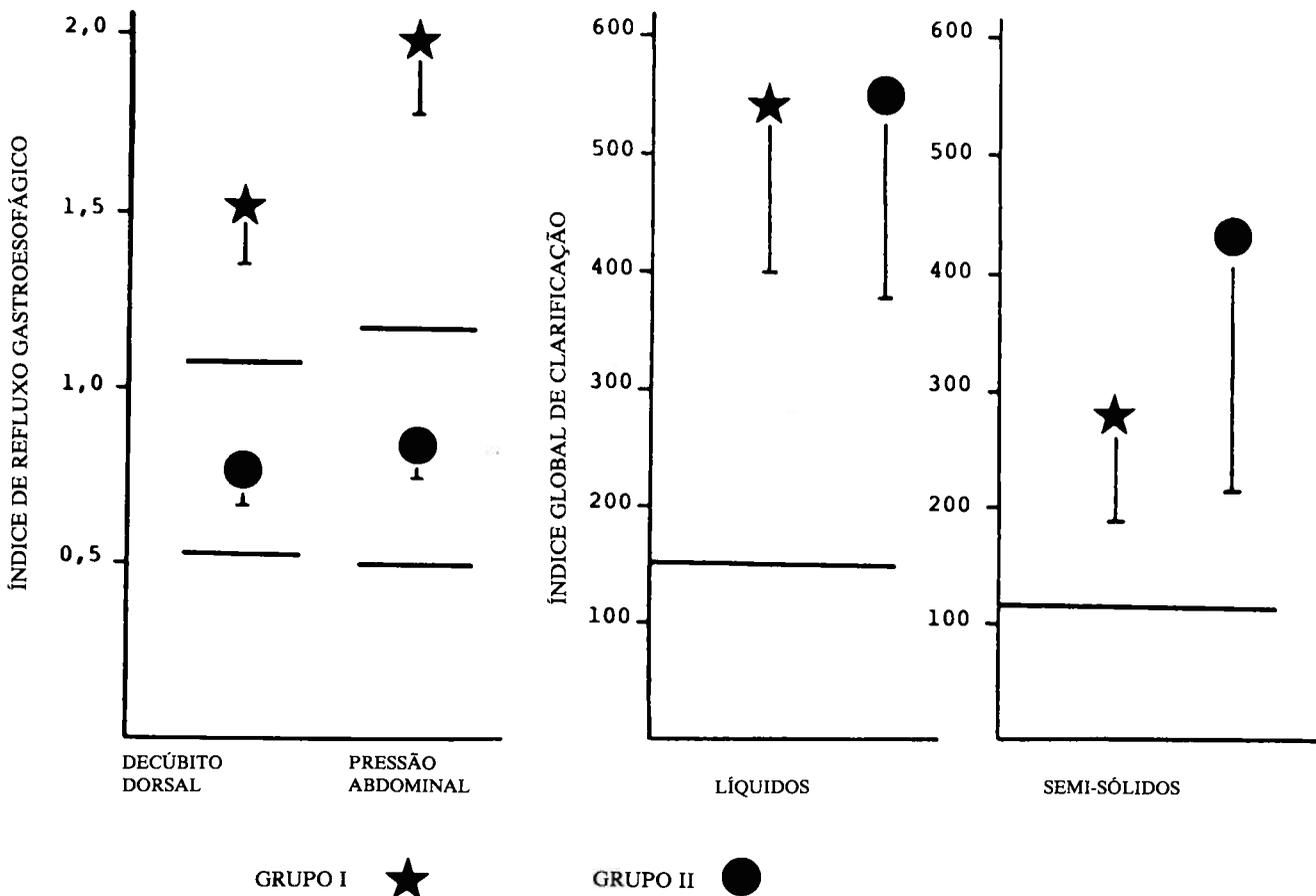


Figura 2: Índice de refluxo gastroesofágico

QUADRO 2

Grupo I

Grupo II

N.º	Nome	ÍNDICE RGE			LÍQUIDOS			SEMI-SÓLIDOS			N.º	Nome	ÍNDICE RGE			LÍQUIDOS			SEMI-SÓLIDOS		
		Basal	Pressão	R 20	R 2	CT	R 10	R 2	CT	Basal			Pressão	R 20	R 2	CT	R 10	R 2	CT		
1	A.S.	0,89	1,73	5,00	5,00	10	5,00	2,50	10	14	C.A.	1,09	1,04	20,16	9,62	240	11,61	3,57	50		
2	R.S.	1,20	1,15	9,50	5,00	90	5,00	2,50	25	15	I.A.	0,77	0,59	9,09	3,64	30	12,50	5,45	130		
3	C.E.A.	1,38	1,51	6,36	6,36	240	20,00	2,00	4	16	S.P.	0,94	0,92	6,00	4,00	50	6,52	2,12	15		
4	F.C.	1,01	1,73	6,25	8,59	130	7,36	3,57	40	17	B.L.P.	0,47	0,86	10,00	7,22	120	10,00	7,22	120		
5	R.S.	2,76	2,85	10,00	7,50	—	10,00	5,00	20	18	C.P.M.	0,77	0,91	24,59	11,47	600	33,75	68,75	180		
6	O.J.	2,47	2,95	5,00	5,00	20	9,80	1,96	15	19	A.S.M.	0,68	0,74	12,22	6,66	150	9,09	1,42	50		
7	H.L.M.	1,42	1,74	42,10	35,79	600	12,73	3,64	600	20	A.C.	0,64	0,89	3,92	13,73	300	9,09	1,81	60		
8	A.M.P.	1,34	1,46	4,10	2,50	1	6,00	1,00	1												
9	A.A.S.	1,30	1,32	17,24	8,62	510	5,13	1,28	600												
10	C.B.F.	1,5	3,80	30,76	23,07	430	1,31	1,31	1												
11	J.P.	1,49	2,19	3,10	3,10	13	29,54	11,36	210												
12	L.J.S.	1,58	1,90	24,09	8,43	600	4,29	4,29	5												
13	J.T.C.	1,41	1,20	5,88	2,35	70	5,74	1,15	20												

QUADRO 3 Grupo I

N.º	ÍNDICE RGE						N.º	ÍNDICE GLOBAL DE CLARIFICAÇÃO					
	BASAIS			PRESSÃO ABDOMINAL				LÍQUIDOS			SEMI-SÓLIDOS		
	Controlo	Betanecol	PGE 2	Controlo	Betanecol	PGE 2		Controlo	Betanecol	PGE 2	Controlo	Betanecol	PGE 2
1	0,89	1,83	0,63	1,73	1,84	0,87	1	110,4	153,3	94,2	87,7	67,1	98,1
2	1,20	1,76	0,78	1,15	1,79	0,68	2	242,3	432,0	268,1	108,4	44,0	58,9
3	1,38	1,65	0,45	1,51	1,61	0,59	3	435,5	315,4	391,7	197,4	378,7	143,1
4	1,01	1,22	0,94	1,73	1,93	0,98	4	1001,3	250,7	429,6	161,8	29,1	397,4
5	2,76	2,31	1,08	2,85	2,19	1,46	5	235,5	318,6	151,7	175,4	262,7	52,7
6	2,47	0,93	0,51	2,95	0,81	0,58	6	124,2	61,2	70,8	109,2	35,0	186,1
7	1,42	1,04	0,78	1,74	1,51	0,90	7	1548,5	1154,0	1421,3	963,1	868,3	418,7
8	1,34	0,44	0,23	1,46	0,62	0,30	8	57,4	383,8	135,3	52,2	61,7	105,5
9	1,30	—	1,26	1,32	—	1,27	9	910,7	—	106,6	879,0	—	32,4
10	1,50	0,85	—	3,80	1,33	—	10	1075,2	308,4	—	33,9	226,2	—
11	1,49	1,01	—	2,19	1,08	—	11	77,8	199,4	—	666,1	223,8	—
12	1,58	1,47	—	1,90	1,45	—	12	1061,6	204,5	—	113,4	113,4	—
13	1,41	0,71	0,77	1,20	0,65	0,55	13	158,9	157,5	—	80,0	182,3	—
Média	1,52	1,27	0,75	1,97	1,40	0,82	Média	541,49	328,24	341,04	279,05	207,70	165,88
DP	± 0,17	± 0,17	± 0,10	± 0,22	± 0,17	± 0,14	DP	± 140,22	± 80,96	± 141,90	± 90,65	± 67,89	± 48,41
n	(13)	(12)	(10)	(13)	(12)	(10)	n	(13)	(12)	(9)	(13)	(12)	(9)
P		> 0,05	< 0,0005		< 0,05	< 0,0005	P		> 0,05	> 0,05		> 0,05	> 0,05

QUADRO 4 Grupo II

N.º	ÍNDICE RGE						N.º	ÍNDICE GLOBAL DE CLARIFICAÇÃO					
	BASAIS			PRESSÃO ABDOMINAL				LÍQUIDOS			SEMI-SÓLIDOS		
	Controlo	Betanecol	PGE 2	Controlo	Betanecol	PGE 2		Controlo	Betanecol	PGE 2	Controlo	Betanecol	PGE 2
14	1,09	1,43	0,77	1,04	1,79	0,94	14	901,2	709,9	221,9	197,7	62,3	27,1
15	0,77	0,88	0,88	0,59	0,88	0,87	15	138,0	302,6	69,1	350,3	51,6	143,9
16	0,94	1,18	0,78	0,92	1,23	0,73	16	158,8	165,5	160,6	95,2	45,8	105,2
17	0,47	0,84	0,98	0,86	0,74	—	17	318,2	242,6	66,5	355,7	836,0	270,6
18	0,97	2,80	0,85	0,91	2,6	1,36	18	1111,5	104,4	241,8	1740,7	33,8	174,2
19	0,68	1,37	—	0,74	1,40	1,35	19	366,2	81,9	143,0	144,1	160,8	114,1
20	0,64	1,16	—	0,89	1,24	—	20	631,7	447,7	—	165,5	230,2	—
Dia	0,77	1,27	0,86	0,85	1,42	1,05	Dia	517,95	295,52	148,82	435,60	208,65	139,19
EP	± 0,10	± 0,17	± 0,10	± 0,10	± 0,24	± 0,14	EP	± 142,12	± 84,05	± 29,39	± 220,78	± 107,69	± 33,05
n	(7)	(7)	(5)	(7)	(7)	(5)	n	(7)	(6)	(7)	(7)	(6)	
p		< 0,01	> 0,05		< 0,025	> 0,05	p		> 0,05	< 0,025		> 0,05	> 0,05

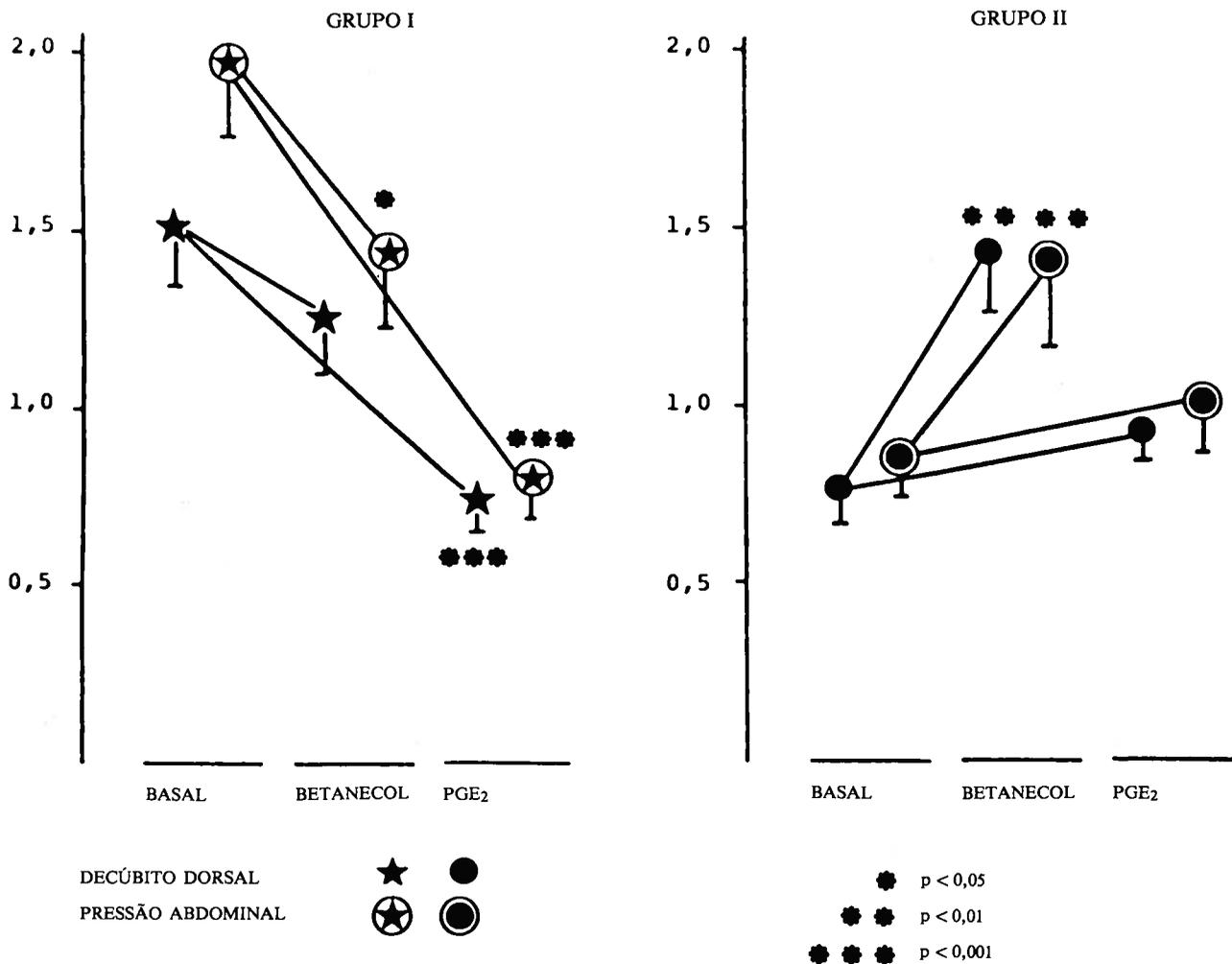


Figura 3: Índice de RGE

ESTIMULAÇÃO FARMACOLÓGICA

1. Índice de RGE

O comportamento dos índices de RGE após estimulação farmacológica foi inverso nos 2 grupos (Fig. 3).

Assim, no Grupo I ambos os fármacos induziram uma melhoria dos índices de RGE. Encontrou-se para o Betanecol (Quadro 3) valores de $1,27 \pm 0,17$ e $1,40 \pm 0,17$ em condições basais e sob pressão abdominal, sendo $p > 0,05$ e $p < 0,05$ respectivamente quando comparados com os valores iniciais.

As PGE₂ produziram uma melhoria estatística altamente significativa ($p < 0,001$) nas duas condições: basal $0,75 \pm 0,10$ e sob pressão abdominal $0,82 \pm 0,14$.

Este efeito presente em todos os doentes sob a ação das PGE₂ não se encontrou em 4 doentes que agravaram os índices de RGE com o Betanecol.

No Grupo II (Quadro 4) o Betanecol agravou com significado estatístico os índices de RGE em condições basais, $1,27 \pm 0,17$ ($p < 0,01$) e sob pressão abdominal, $1,42 \pm 0,24$ ($p < 0,05$). As PGE₂ produziram um discreto agravamento sem significado estatístico: $0,86 \pm 0,10$ e $1,05 \pm 0,14$ respectivamente em condições basais sob pressão abdominal ($p > 0,05$).

Este agravamento foi um efeito constante para todos os doentes sob o Betanecol, não se encontrando em 2 doentes

com as PGE₂, que aliás não elevam os índices para fora da faixa de normalidade.

2. Índice Global de Clarificação

O comportamento dos 2 grupos em relação à capacidade de clarificação esofágica foi também diferente perante a estimulação farmacológica. Se a tendência média (Fig. 4) encontrada quer com o Betanecol quer com as PGE₂ foi para a melhoria em qualquer dos grupos, a análise individual dos doentes permite salientar algumas diferenças.

No Grupo I (Quadro 3), embora os valores médios para líquidos $328,24 \pm 80,96$ ($p > 0,05$) e semi-sólidos $207,70 \pm 67,89$ ($p > 0,05$) tenham melhorado com o Betanecol, 8 dos 12 doentes pioraram — 5 para líquidos e 4 para semi-sólidos.

Com as PGE₂ encontraram-se os valores médios de $341,04 \pm 141,90$ ($p > 0,05$) para líquidos e $165,88 \pm 48,41$ ($p > 0,05$) para semi-sólidos, tendo havido um agravamento em 4 dos 9 doentes, 2 para líquidos e 3 para semi-sólidos.

No Grupo II (Quadro 4), pelo contrário, todos os doentes melhoraram com as PGE₂, sendo os índices médios para líquidos $148,82 \pm 29,39$ ($p < 0,05$) e para semi-sólidos $139,19 \pm 33,09$ ($p > 0,05$). Também os índices médios reduziram com o Betanecol, embora sem significado estatístico, $293,52 \pm 84,05$ ($p > 0,05$) para líquidos e $208,65 \pm 107,69$

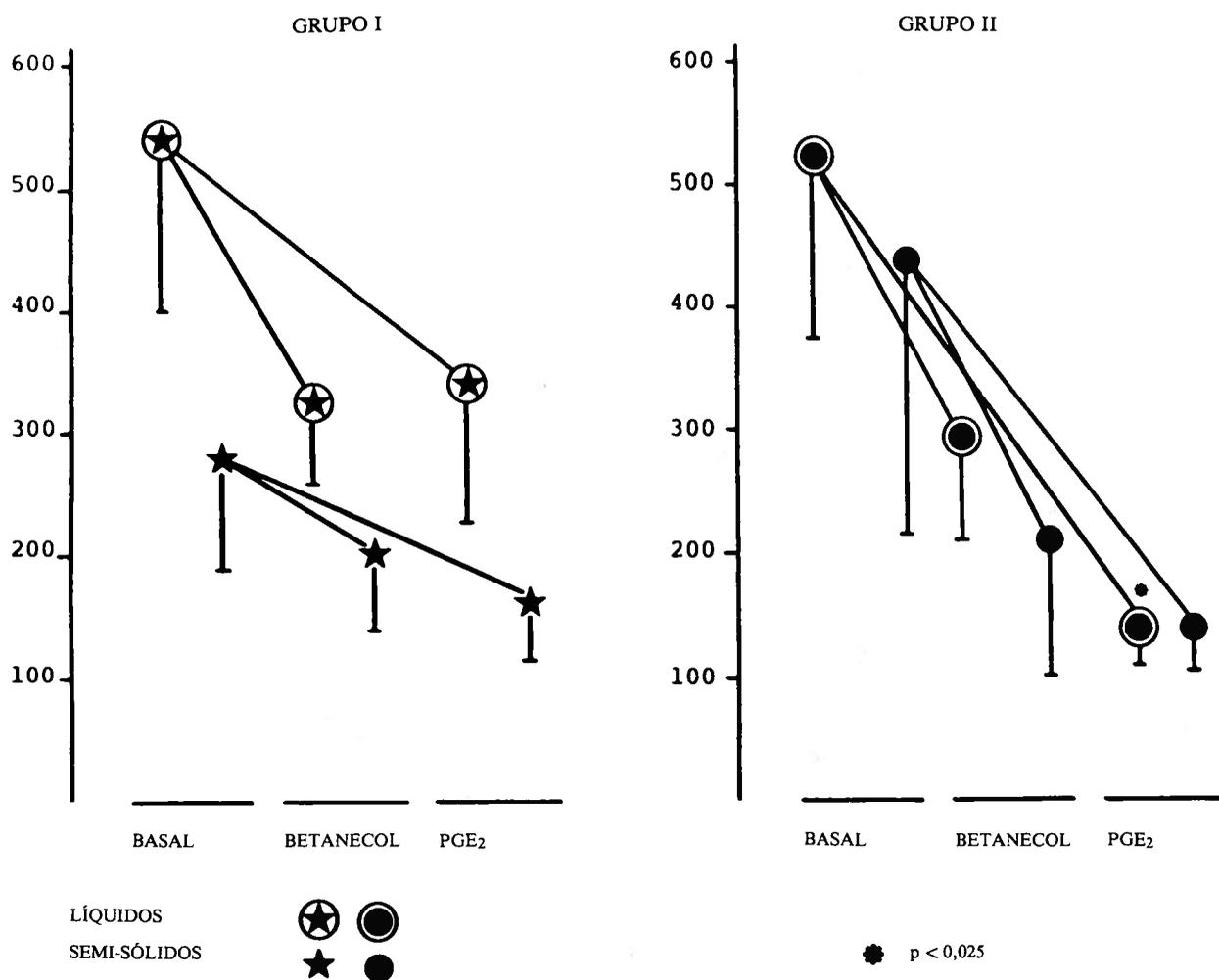


Figura 4: Índice global de clarificação

($p > 0,05$) para semi-sólidos, encontrando-se em 2 dos 7 um agravamento, 1 para líquidos e outro para semi-sólidos.

A melhoria da capacidade de clarificação produzida pela estimulação farmacológica, parece ser uma tendência, neste Grupo, em todas as condições de estudo, embora só se tenha encontrado significado estatístico ($p < 0,05$) para líquidos sob a acção das PGE₂. O aumento dos índices de RGE sob a acção dos fármacos agrava um dos parâmetros do Índice Global de Clarificação — o Tempo de Clarificação Total (CT). Este facto deve-se ao aparecimento de ondas de RGE que se manifestam durante os 25 minutos de execução da prova. Parece-nos que assim sendo a melhoria efectiva da capacidade propulsora do esôfago é neste grupo muito mais importante do que permite inferir a análise estatística de comparação de médias.

DISCUSSÃO

Neste trabalho pretendemos contribuir para caracterizar as alterações motoras do esôfago, encontradas nos doentes com esofagite propostos para cirurgia por falência da terapêutica médica. Os resultados obtidos são discutidos após 1) análise prévia das bases farmacológicas e funcionais para a utilização do Betanecol e das PGE₂ no estudo dessas alterações; 2) na perspectiva do método de estudo, com e sem estimulação farmacológica e 3) apreciação das implicações cirúrgicas dos resultados.

1. Bases farmacológicas e funcionais para a utilização do Betanecol e das PGE₂

Desde a descrição da esofagite péptica como uma nova entidade clínica por A. Winkelstein (1935)⁴¹ e do conceito de esofagite de refluxo proposto por Allison (1946)⁴² que as alterações histológicas e motoras acompanhantes que foram sendo descritas, têm sido atribuídas à acção deletéria do conteúdo gástrico refluído para o esôfago, resultante da disfunção do cárdia.^{36, 37} Recentemente, Hill et al. (1981)²⁷ implicam as alterações motoras do esôfago como causa primária da esofagite, por não serem sempre reversíveis com cirurgia anti-refluxo. Parece-nos, no entanto, que os 3 meses de recuo pós-operatório, considerados por este Autor, são um tempo muito curto para reavaliação dos doentes, pois na nossa experiência, alterações de esvaziamento devidas à própria cirurgia, podem persistir nos primeiros 6 meses.^{21, 31}

Muitos trabalhos experimentais são favoráveis à hipótese das lesões neuro-musculares serem consequência da acção do RGE:

Johnson et al. (1978)³⁷ demonstraram quantitativamente que a hiperplasia do epitélio esofágico evidenciada pelo alongamento papilar e pela hiperplasia da zona basal — elementos característicos segundo Ismail-Beigi et al (1970)³⁶ da esofagite — se correlacionam directamente com a exposição do esôfago à acção irritante do suco gástrico. Estas alterações parecem devidas à descamação epitelial excessiva com

consequente proliferação compensadora da zona basal. O elevado *turnover* celular com grande percentagem de células imaturas contribui para tornar a barreira anatómica menos eficaz, permitindo o acesso do material refluido para o esófago aos plexos nervosos mientéricos (Hendrix and Hardley, 1976).⁴³ A integridade da mucosa, avaliada pela diferença de potencial esofágico, parece deteriorar-se progressivamente com a gravidade da esofagite (Orlando et al, 1982).⁴⁴ Numa primeira fase a acção deletéria do RGE (ácido e/ou biliar) pode fazer-se sentir sobre o controlo neurogénico do EEI. Higs et al (1976)⁴⁵ num modelo experimental no gato, verificaram que na indução da esofagite, o tonus do esfíncter se reduz enquanto ainda não existem alterações da ultraestrutura do músculo liso nem da sua resposta ao Betanecol. Concomitantemente, com um inibidor da colinesterase obtinham uma resposta subnormal. A lesão dos mecanismos colinérgicos parecia pois ser precoce na esofagite e neste estudo desapareceu com o cessar da causa.

No plexo mientérico esofágico encontram-se duas populações de neurónios com diferentes afinidades para a coloração pela prata: a) as células argirófilas, provavelmente ligadas à transmissão de informações ao longo do órgão e bi-direccionalmente entre o SNC e o esófago;⁴⁶⁻⁴⁸ b) as argirofobas que actuam junto aos efectores musculares, instruídas pelas primeiras, como excitadoras ou inibidoras (Bárbara Smith, 1976).⁴⁸ Nestes *pools* polissinápticos encontram-se neurónios colinérgicos, adrenérgicos e um outro tipo, designados por não-colinérgicos-não-adrenérgicos, sendo-lhe atribuído como mediador, por uns AA o ATP (purinérgicos)^{49, 50} por outros o Polipéptido Intestinal Vasoactivo (VIP)^{50, 51} ou as encefalinas,⁵² merecendo a designação de peptidérgicos. O significado funcional de um sistema com tão delicadas interrelações e da acção individual de cada componente tem sido objecto de opiniões díspares e de acordo com os estudos experimentais que os fundamentam, os resultados são muitas vezes contraditórios. Parece, no entanto, caber à inervação intrínseca do esófago parte do papel de modulação da actividade peristáltica e de ajustamento do tonus do EEI às ondas peristálticas e ao aumento da pressão gástrica.^{15, 46, 47, 53, 55}

A utilização de uma droga parassimpaticomimética, como o Betanecol praticamente desprovida de acções nicotínicas, permite-nos chegar aos efectores neuro-musculares e avaliar a capacidade funcional de um dos últimos elos da cadeia de actuação neurogénica. Aceita-se que parte dos efeitos adrenérgicos, no esófago sejam devidos à facilitação da libertação da acetilcolina, fenómeno abolido pela atropina mas não pelo hexametónio, portanto pós-ganglionar (Gonella et al, 1980).⁵⁶

Os neurónios não-colinérgicos-não-adrenérgicos exercem provavelmente parte da sua acção também por um mecanismo de facilitação-inibição da libertação da noradrenalina e da acetilcolina.¹² A inervação, intrínseca e extrínseca, do esófago exerce assim, um efeito de modulação da actividade miogénica, capaz por si mesma de movimentos peristálticos coordenados.^{15, 47, 53}

Nas doses utilizadas neste trabalho o Betanecol está descrito aumentar o tonus do EEI quer em indivíduos normais quer em doentes com esofagite (Farell et al, 1973),⁵⁷ não sendo este aumento sempre acompanhado de abolição do RGE (Miller et al, 1977).⁵⁸ O seu efeito na terapêutica da esofagite tem tido resultados contraditórios, sendo benéfico para alguns (Tanick et al, 1980)⁵⁹ ou sem diferença em relação ao placebo (Saco et al, 1982).⁶⁰

Os nossos resultados confirmam a existência de um grupo de doentes com esofagite sem estenose, resistentes à terapêutica médica, em que o Betanecol agrava os índices de RGE.

Este agravamento com significado estatístico ($p < 0,01$) no Grupo II, de doentes com defeito de clarificação em que não se demonstra aumento do índice de RGE, pode significar que o cárdia perdeu a sua capacidade de adaptação aos aumentos da pressão intragástrica, produzidos pela estimulação colinérgica. Assim sendo, embora o índice de RGE esteja dentro da normalidade nas nossas condições de estudo, estes doentes estariam na vida diária sujeitos a ondas de refluxo frequentes, originadas pela estimulação vagal, facto bem conhecido da semiologia clínica. Por outro lado verificámos que muitos destes doentes têm tendência para melhorar a capacidade de clarificação do 1/3 inferior, após a administração de Betanecol, o que contribuiria para menor permanência do material refluido dentro do lume esofágico. A estimulação colinérgica neste grupo, pode ser insuficiente e/ou ter perdido capacidade de coordenação funcional esófago-cárdia-estômago.

No Grupo I de doentes com RGE aumentado e deficit da capacidade de clarificação, verifica-se uma tendência para a diminuição do RGE (9 dos 13 doentes). Também neste grupo se encontrou uma tendência média para melhoria da capacidade propulsora do esófago embora em 8 dos 12 doentes um dos índices de clarificação não se tenha reduzido. Este tipo de respostas, melhoria da clarificação esofágica, é semelhante à encontrada por Phaosawadi et al (1981)⁶¹ em 13 doentes com *RGE sintomático* e nos indivíduos normais que lhe serviram de grupo controlo e também ao efeito constatado por Humphries et al (1981)⁶² em indivíduos normais após a administração de Betanecol.

O tonus do EEI é primordialmente uma propriedade miogénica das fibras circulares.^{10, 11} A relação distensão/tensão destes músculos circulares favorece o estado de contracção tónica em repouso.^{10, 11} Para contribuir eficazmente na dinâmica do cárdia o EEI sofre influências neurogénicas, hormonais e parácrinas, umas excitadoras e outras desempenhando o papel fundamental de coordenação inibidora.^{12, 12, 13, 39, 46} A competência do cárdia parece requerer por um lado uma pressão esfínctérica mínima e exercida numa porção (pelo menos 1 cm) de esófago exposto à pressão abdominal,^{6, 23, 63} exercendo-se estes dois efeitos interactivamente.

O papel das hormonas digestivas no controlo do EEI parece exercer-se através de um receptor único, com afinidade diferente para cada uma.^{13, 14} Este receptor é constituído por duas partes funcionalmente antagónicas, uma para a gastrina e a colecistoquinina, outra para a secretina e a glucagina contribuindo, respectivamente, para a contracção e o relaxamento.^{17, 13, 14}

O contributo destas hormonas na esofagite não sendo analisado neste estudo, têm-nos merecido atenção, principalmente no respeitante à importância da resposta à CCK e ao componente de refluxo bilio-gástrico.²⁵

As prostaglandinas endógenas parece poderem ter, entre as substâncias parácrinas, um papel importante na função esofágica. A sua acção moduladora pré-sináptica da libertação do mediador adrenérgico tem sido substanciada por vários trabalhos experimentais,^{12, 64} sendo também aceite um efeito, directo ou indirecto sobre a libertação de acetilcolina,^{12, 64} e um envolvimento na libertação de mediadores não-colinérgicos-não-adrenérgicos.^{6, 12} À semelhança de outras situações de equilíbrio fisiológico constantemente adequado às exigências do meio, também o controlo do EEI pode em parte passar pelas PG^{12, 13, 16} como mensageiro de informações. A sua actividade não se limita aos *pools* neurogénicos pois têm efeitos musculotropos directos. As PGF_{2 α} actuam sobre os músculos lisos do esófago contraindo-os como resposta a um aumento de GMP-c intracelular.¹⁶

Pelo contrário, as PGE₂ teriam uma acção do tipo peristáltico, contraindo os músculos longitudinais e relaxando os circulares, por interferência na concentração intracelular de AMP-c e de Ca⁺⁺.^{12, 16}

Sendo frequente encontrar na literatura o efeito de diminuição do tonus do EEI pelas PGE₂, muitos AA referem diferentes respostas para concentrações diversas, nas mesmas condições de estudo.^{12, 16, 66} Não está bem estabelecido o efeito das PGE₂ nas doses por nós utilizadas, devendo referir-se para a sua compreensão a importância dos estudos de Daniel et al (1979),¹² de cujos resultados ressalta o efeito estimulante da musculatura circular do cárdia, nas várias condições em que a tensão basal é baixa, como pode suceder nos casos de doentes com esofagite.

Nos doentes do Grupo I as PGE₂ melhoraram francamente a capacidade de clarificação esofágica e reduziram significativamente ($p < 0,001$) os índices de RGE para valores de normalidade em todos os doentes.

Embora não seja possível excluir completamente um aumento de tonus do EEI, pelas PGE₂, pois não se fizeram estudos manométricos, nem tenha sido avaliado simultaneamente o esvaziamento gástrico (estudo em curso), provavelmente esta redução do RGE deveu-se à coordenação motora dos mecanismos de clarificação esofágica, associada a uma modificação da relação de pressões entre o estômago cheio e o esófago.

No Grupo II encontrou-se um aumento da coordenação motora do esófago, com melhoria dos índices de clarificação, com particular significado ($p < 0,05$) para líquidos em decúbito dorsal, numa situação em que o trânsito esofágico é independente do factor facilitador, gravidade. O efeito das PGE₂ sobre o RGE é bastante irregular neste grupo. Parece existir uma tendência para o agravamento, mas apenas em 2 doentes os índices saem da faixa da normalidade. Em face desta tendência a melhoria da capacidade propulsora assume maior relevância, pois o Tempo de Clarificação Total seria prolongado, com um acréscimo de agravamento do Índice Global de Clarificação. Como referimos é provável que nestes doentes a coordenação funcional mediada por via colinérgica se tenha perdido, mas a modulação dos *pools* neurogénicos e/ou a estimulação miogénica com as PGE₂ são aparentemente eficazes como evidenciou este estudo.

2. Metodologia e vantagens da estimulação farmacológica

A metodologia de estudo utilizada permite avaliar o esvaziamento esofágico em duas condições distintas: a) Propulsão de um *bolus* líquido em decúbito dorsal, sem auxílio da gravidade, o que é um teste à capacidade peristáltica do esófago. Fazendo incidir a análise sobre o comportamento do esófago terminal, minimizamos o efeito da ejeção faríngea e focamos atenção para a porção chamada a intervir para clarificar o esófago das ondas de RGE que acontecem com maior frequência na posição de decúbito. Dent et al⁶⁷ demonstraram que no indivíduo normal, mesmo durante o sono, o esófago é limpo do RGE por ondas peristálticas primárias. Por necessidade de standardização durante o nosso estudo estas ondas são voluntariamente iniciadas por deglutições secas de 30 - 30 segundos. Sempre que existe RGE muito frequente ou importante o tempo de clarificação total prolonga-se. Nestes casos é habitual a limpeza do esófago acontecer antes da deglutição seguinte. b) Estudo de esvaziamento de semi-sólidos em pé, condição mais parecida com a ingestão usual de alimentos. Encontrámos alterações mais marcadas para os líquidos em decúbito dorsal,

do que para semi-sólidos em pé. Pensamos que a força da gravidade e a consistência do alimento podem contribuir para estas diferenças.

O RGE é quantificado em duas condições de decúbito dorsal diferentes: a) Após a ingestão de 300 cc de água para encher o estômago criando-se assim uma situação de distensão gástrica razoável para testar uma insuficiência dos mecanismos anti-refluxo. Como se tem demonstrado existe uma relação entre o volume do conteúdo do estômago e a quantidade de RGE.^{33, 34} b) Sob pressão abdominal: esta manobra frequentemente exagera o RGE em doentes com esofagite, mas não nos indivíduos normais.³¹ Qualitativamente o RGE é avaliado nos 20 minutos de duração das provas de esvaziamento e sobretudo a capacidade de clarificação das ondas de RGE pode ser testada.

Em trabalhos anteriores^{31, 40, 68} verificou-se que a percentagem de falsos negativos utilizando este método isotópico para a quantificação do RGE, rondava os 10%. Este valor é maior, com métodos semelhantes, tais como a determinação do pH esofágico ou a acidificação gástrica (Bernstein).⁶⁸ Este inconveniente parece ser comum a todos os métodos de determinação do refluxo num curto intervalo de tempo, não sendo atribuível apenas a erro técnico ou metodológico, pois o refluxo é um fenómeno intermitente e talvez de mais difícil identificação nas fases iniciais de esofagite ou quando existe estenose.^{31, 68}

A associação do estudo do esvaziamento esofágico à quantificação do RGE, permitiu-nos reduzir este inconveniente, pois todos os doentes com esofagite que estudámos e que apresentavam índices de RGE normais, tinham défices da capacidade de clarificação esofágica para líquidos e/ou semi-sólidos. Como tínhamos sugerido^{31, 32} o estudo simultâneo do esvaziamento esofágico e do RGE permite aumentar a acuidade diagnóstica do método, reduzindo os falsos-negativos, e por outro lado fornece indicações sobre a capacidade propulsora do esófago. Os nossos resultados confirmam a importância da acção de bomba propulsora do corpo do esófago,²⁹ como mecanismo de luta anti-refluxo, indicando a sua falência como um factor determinante na esofagite (sobretudo nos doentes do Grupo II). A sensibilização do método pela estimulação farmacológica⁶⁹ previsível pelas razões referidas acima, provou ser de particular interesse na caracterização das alterações motoras dos dois grupos de esofagites considerados neste estudo.

Verificámos que os doentes do Grupo I representam formas ou fases de esofagite em que é possível, estimulando a via colinérgica com o Betanecol ou modulando os estímulos neurogénicos polissinápticos e estimulando a musculatura lisa com as PGE₂, reduzir o RGE. Causa ou consequência da esofagite, o efeito da capacidade propulsora do esófago não melhora sistematicamente com a estimulação farmacológica, sendo o Betanecol ineficaz em $\pm 60\%$ dos casos e as PGE₂ em $\pm 45\%$. Se admitíssemos que as lesões colinérgicas seriam sempre precoces no evoluir da doença,⁴⁵ neste grupo deveríamos constatar a não redução dos índices globais de clarificação com as PGE₂ apenas nos doentes em que o Betanecol também os não melhora. As lesões miogénicas ou a modulação neurogénica alteradas, evidenciados pela não resposta às PGE₂ representariam fases mais tardias de doença. Contudo, verificámos que apenas em um doente há concomitância de resultados negativos com os dois fármacos. Assim, a hipótese de serem formas com alteração funcional, diferente nos dois grupos, parece-nos mais plausível em face destes resultados.

No Grupo II incluímos doentes em que embora o índice de RGE não esteja alterado em condições basais, a estimulação colinérgica exagera o refluxo significativamente

($p < 0,01$) em todos os doentes. A coordenação vagal da motilidade do esófago com o estômago parece ter-se perdido, o que tornaria o refluxo muito mais importante do que deixaria prever o nosso método de estudo nas condições de repouso em que se realiza.

A estimulação farmacológica aumenta nestas formas de esofagite a acuidade diagnóstica. Os doentes deste grupo representam formas de esofagite em que as alterações da capacidade de clarificação esofágica assumem particular relevância e gravidade, mas todos melhoram com as PGE_2 . Daqui infere-se que estas alterações podem ser ultrapassáveis ou pela entrada em jogo de impulsos nervosos modulados convenientemente ou por uma acção musculotropa, não parecendo que a capacidade contráctil esteja lesada. Também o Betanecol só em 2 dos 7 doentes não melhora a capacidade de limpeza do esófago distal.

3. Implicações cirúrgicas

A resposta à questão de reversibilidade ou não das lesões neuromusculares do esófago que reduzem a sua capacidade de clarificação, não pode ser dada neste trabalho, mas tem implicações terapêuticas óbvias. O estudo em curso de follow-up pós-operatório poderá eventualmente contribuir para melhor compreensão do problema. A possibilidade de prever pela caracterização farmaco-funcional as formas de esofagite em que o déficite de actividade propulsora persiste ou continua a agravar-se após cirurgia anti-refluxo constituiria um factor de escolha entre as diferentes técnicas de cirurgia anti-refluxo.

Têm-se demonstrado para os vários tipos de funduplicação uma eficácia anti-refluxo muito boa,^{21, 23, 24, 28} mas algumas exercem um efeito obstrutivo e alteram o esvaziamento esofágico de um modo mais ou menos marcado.^{19, 21, 70} A maior parte dos AA, e nós próprios nos incluímos nesse grupo, preconiza a execução de uma funduplicação total, tipo Nissen, nas formas mais graves de esofagite com estenose.^{19, 21, 70} A justificação para esta indicação reside no facto de o Nissen para exercer o seu efeito anti-refluxo não exigir a presença de um segmento esofágico intra-abdominal. A sua execução pode conseguir-se mesmo nos casos em que existe um encurtamento do esófago, produzido pela fibrose e repuxamento do cárdia para dentro do tórax, como acontece frequentemente nas estenoses pépticas.^{19, 21, 48, 70}

Em conclusão: este trabalho chama a atenção para o facto dos defeitos de clarificação esofágica serem mais constantes na esofagite que o exagero do RGE. Num grupo de doentes (II) este defeito parece ser primordial em relação ao refluxo, e no outro grupo (I), com índices de RGE elevados, encontram-se igualmente importantes defeitos de clarificação. Quer estas lesões sejam a causa ou apenas consequência da doença elas estão presentes³⁹ e não está provado que desapareçam após a cirurgia. Como o Nissen é de todos os métodos anti-refluxo actualmente existentes o mais obstrutivo, a execução indiscriminada desta técnica em todos os casos, poderá ser a causa de um certo número de insucessos,^{27, 29} especialmente nos doentes em que as lesões motoras do esófago sejam o factor etiopatogénico mais importante ou se tenham tornado secundariamente irreversíveis. Parece-nos portanto que a capacidade de clarificação esofágica deve ser sistematicamente avaliada²⁹ e poderá ser um elemento a valorizar na escolha da técnica cirúrgica anti-refluxo.

AGRADECIMENTO

Os AA agradecem as facilidades concedidas no Laboratório de Medicina Nuclear da Faculdade de Medicina de Lisboa, aos srs. drs. Mendes Magalhães e Lobo da Costa e à sr.^a dr.^a Lúcia Guerreiro o inestimável apoio técnico.

BIBLIOGRAFIA

- EDWARDS, D. A. W.: The anti-reflux mechanism. Manometric and radiologic studies. *Br. J. Radiol.*, 1961; 34: 474.
- ALLISON, P. R.: Reflux esophagitis, sliding hernia and the anatomy of repair. *S.G.O.*, 1951; 92: 419.
- COLLIS, J. L.; KELLY, T. D. & WILLEY, A. M.: Anatomy of the crura of the diaphragm and the surgery of hiatus hernia. *Thorax.*, 1954; 9: 175.
- DILLARD, D. H.; ANDERSON, H. N.: A new concept of the mechanism of sphincteric failure in sliding esophageal hiatal hernia. *S.G.O.*, 1966; 122: 1030.
- BOTHA, G. S. M.: Mucosal folds at the cardia as a component of Gastroesophageal closing mechanism. *Br. J. Surg.*, 1958; 45: 569.
- PETTERSSON, G. B.; BOMBECK, C. T.; NYHUS, L. M.: Influence of hiatal hernia on L.E.S. function. An experimental study. *Ann. Surg.*, 1981; 193 (2): 214.
- POPE, G. E.: A dynamic test of sphincter strength: its application to the lower esophageal sphincter. *Gastroent.*, 1967; 52: 779.
- FYKE, F. E. Jr.; CODE, C. F.; SCHLEGEL, J. F.: The Gastroesophageal sphincter in healthy human being. *Gastroenterologia (Basel)* 1956; 86: 135.
- INGELFINGER, F. J.: Esophageal motility. *Physiol. Rev.*, 1958; 38: 533.
- CHRISTENSEN, J.; CONKLIN, J. F.; FREEMAN, B. W.: Physiologic Specialization at esophagogastric junction in three species. *Am. J. Physiol.*, 1973; 225 (6): 1265.
- LIPSHUTZ, W.; COHEN, S.: Physiologic determinants of L.E.S. function. *Gastroent.*, 1971; 61: 16.
- DANIEL, E. E.; CRANKSHAW, J.; SARNA, S.: Prostaglandins and tetrodotoxin — insensitive relaxation of opossum L.E.S. *Am. J. Physiol.*, 1979; 236 (2): E153.
- FISHER, R. S.; COHEN, S.: The influence of gastrointestinal hormones and prostaglandins on L.E.S. *Clinics in Gastroent.*, 1976; 5 (1): 29.
- GROSMAN, M.: Gastrin, CCK and secretin act on one receptor. *The Lancet May.*, 1970; 23: 1088.
- SARNA, S. K.; DANIEL, E. E.; WATERFALL, W. E.: Myogenic and neural control systems for esophageal motility. *Gastroent.*, 1977; 73: 1345.
- WILSON, D. E.; KAYMAKALAN, H.: Prostaglandins: Gastrointestinal effects and peptic ulcer disease. *Med. Clin. N. Amer.*, 1981; 65 (4): 773.
- BELSEY, R.: Mark IV repair of hiatal hernia by the transthoracic approach. *W. J. Surg.*, 1977; 1: 475.
- NISSEN, R.: Gastropepy and fundoplication in surgical treatment of hiatal hernia. *Am. J. Dig. Dis.*, 1961; 6: 954.
- BREMNER, C. G.: Benign strictures of the esophagus. Current Prob. in Surg. XIX (8), August 1982. Ed. Year Book Med. Publ. - Chicago - London.
- PENNEL, T. C.: Supradiaphragmatic correction of esophageal reflux strictures. *Ann. Surg.*, 1981; 193: 655.

21. VEIGA-FERNANDES, F.; PINHEIRO, M. F.; GARCIA, A. S.; SILVEIRA, J. C. B.: Comparação da eficácia anti-refluxo de diferentes técnicas de funduplicação. *J. Soc. C. Méd. Lisboa.*, 1979; CXLIII (8-9): 449.
22. HILL, L. D.: An effective operation for hiatal hernia: an eight-year appraisal. *Ann. Surg.*, 1967; 166: 681.
23. O'SULLIVAN, G. C.; De MEESTER, T. R.; JOELSSON, B. E.; SMITH, R. B.; BLOUGH, R. R.; JOHNSON, L. F.; SKINNER, O. B.: Interaction of L.E.S. pressure and length of L.E.S. in the abdomen as determinants of Gastroesophageal competence. *Am. J. Surg.*, 1982; 143: 40.
24. SILLIN, C. F.; WILSON, S. D.; WOLMAN, L. W.: Effective surgical therapy of esophagitis. Experience with Belsey, Hill and Nissen operations. *Arch. Surg.*, 1979; 114: 536.
25. VEIGA-FERNANDES, F.; PINHEIRO, F.; COSTA, P. M.; GUERREIRO, D.; CARIA, M.: Diagnóstico precoce de doenças da vesícula biliar associadas à esofagite de refluxo. *J. Soc. C. Méd.*, Lisboa 1983; CXLVII (4): 227.
26. De MEESTER, T. R.; JOHNSON, L.; KENT, A. H.: Evaluation of current operations for the prevention of gastroesophageal reflux. *Am. Surg.*, 1974; 180: 511.
27. RUSSELL, C. O. H.; POPE, C. E.; GANNAN, R. M.; ALLEN, F. D.; VELASCO, N.; HILL, L. D.: Does surgery correct esophageal motor dysfunction in gastroesophageal reflux? *Ann. Surg.*, 1981; 194 (3): 290.
28. VEIGA-FERNANDES, F.; PINHEIRO, M. F.: Hérnia hiato: comparação de 2 métodos de reparação cirúrgica. *J. Soc. C. Méd.*, Lisboa 1978; CXLII (6): 325.
29. JOELSSON, B. E.; De MEESTER, T. R.; SKINNER D. B.; La FONTAINE, E.; WATERS, P. F.; O'SULLIVAN G. C.: The role of the esophageal body in the antireflux mechanism. *Surgery.*, 1982; 92 (2): 417.
30. OSLEN, A.; SCHLEGEL, J. F.: Motility disturbances caused by esophagitis. *J. Thorac. & Cardio. Surg.*, 1965; 50: 607.
31. VEIGA-FERNANDES, F.: Metodologia para o Estudo simultâneo do esvaziamento e refluxo esofágico com Câmara-gama. *J. Soc. C. Méd.*, Lisboa 1979; CXLIII (1): 23.
32. VEIGA-FERNANDES, F.; COSTA, P. M.; PINHEIRO, M. F.; GUERREIRO, D.: Functional studies of the oesophagus with sulfur-colloid ^{99m}Tc and Gamma-camera. Proc. III World Cong. Nuclear Med. and Biology 1982: 281. Pergamon Press.
33. BOEBSY, S.: Relationship between gastroesophageal acid reflux, basal lower esophageal sphincter pressure and gastric acid secretion. *Scand. J. Gastroent.*, 1977; 12: 547.
34. McCALLUM, R. W.; BERKOWITZ, D. M.; LENNER, E.: Gastric Emptying in Patients with Gastroesophageal Reflux. *Gastroent.*, 1981; 80: 285.
35. GILLISON, E. W.; CASTRO, V. A. M.; NYHUS, L. M.; KUSAKARIK; BOMBECK, C. T.: The significance of bile in reflux esophagitis. *S.G.O.* 1972; 134: 419.
36. ISMAIL-BEIGI, F.; HORTON, P. F.; POPE, C. E.: Histological consequences of gastroesophageal reflux in man. *Gastroent.*, 1970; 58 (2): 163.
37. JOHNSON, L. F.; De MEESTER, T. R.; HAGGITT, R. C.: Esophageal Epithelial response to Gastroesophageal reflux (A quantitative study). *Digestive Dis.*, 1978; 23 (6): 498.
38. SACO, J.; KIVILAAKSO, E.: Role of luminal H⁺ in the pathogenesis of experimental esophagitis. *Surgery.*, 1982; 92 (1): 61.
39. DODDS, W. J.; HOGAN, W. J.; HELM, J. F.; DENT, J.: Pathogenesis of Reflux Esophagitis. *Gastroenterol.*, 1981; 81: 376.
40. FISHER, R. S.; MALMUD, L. S.; ROBERTS, G. S.; LOBIR, I. F.: Gastroesophageal (GE) scintiscanning can detect and quantitate GE reflux. *Gastroent.*, 1976; 70 (3): 301.
41. WINKELSTEIN, A.: Peptic esophagitis. A new clinical entity. *JAMA* 1935; 104: 906.
42. ALLISON, P. R.: Peptic ulcer of the esophagus. *J. Thorac. Surg.*, 1946; 15: 308.
43. HENDRIX, T. R.; YARDLEY J. H.: Consequences of Gastroesophageal reflux. *Clinics in Gastroent.*, 1976; 5 (1): 155.
44. ORLANDO, R. C.; POWELL, D. W.; BRYSON, J. C.; KINARD, H. B.; CHARNEY, C. N.; JONES, J. D.; BOZIMSKI, E. M.: Esophageal Potencial Differences Measurements in Esophageal Disease. *Gastroent.*, 1982; 183: 1026.
45. HIGGS, R. G.; CASTELL, D. O.; EASTWOOD, G. L.: Studies on the mechanism of esophagitis induced lower esophageal sphincter hypotension in cats. *Gastroent.*, 1976; 71: 51.
46. CHRISTENSEN, J.: The controls of oesophageal movement. *Clinics in Gastroent.*, 1976; 5 (1): 15.
47. GIDDA, J. S.; COBB, B. W.; GOYAL, R. K.: Modulation of Esophageal Peristalsis by Vagal Efferent Stimulation in Opossum. *J. Clin. Invest.*, 1981; 68: 1411.
48. SMITH, B.: The autonomic innervation of the oesophagus. *Clinics in Gastroent.*, 1976; 5 (1): 1.
49. BURNSTOCK, G.: Purinergic nerves. *Pharmacol. Rev.*, 1972; 24: 509.
50. DANIEL, E. E.; HELMY-ELKHOLY, A.; JAGER, L. R.; KANNAM, M. S.: Neither a purine nor VIP is the mediator of inhibitory nerves of opossum oesophageal smooth muscle. *J. Physiol.*, 1983; 366: 243.
51. GOIAL, R.; RATTAN, S.; SAID, S. I.: VIP as a possible neurotransmitter of non-cholinergic non-adrenergic inhibitory neurones. *Nature.*, Lond. 1980; 288: 378.
52. UDDMAN, R.; ALUMETS, J.; HAKANSON, R.; SUNDLER, F.; WALLE, B.: Peptidergic (Enkephalin) Innervation of Mammalian Esophagus. *Gastroent.*, 1980; 78: 732.
53. BEHAR, J.; KERSTEIN, M.; BIANCANI, P.: Neural control of L.E.S. in the cat: studies on the excitatory pathway to the L.E.S. *Gastroent.*, 1982; 82: 680.
54. CHRISTENSEN, J.: The controls of Gastrointestinal movements: some old and new views. *New Engl. J. Med.*, 1971; 283 (3): 85.
55. RYAN, J. P.; SNAPE, W. J.; COHEN, S.: Influence of vagal cooling on esophageal function. *Am. J. Physiol.*, 1977; 232 (2): E159.
56. GONELLA, J.; NIEL, J. P.; ROMAN, C.: Mechanism of the non-adrenergic motor control of the lower esophageal sphincter in the cat. *J. Physiol.*, (Lond) 1980; 306: 251.
57. FARREL, C. R.; ROLING, G. T.; CASTELL, D. O.: Stimulation of the incompetent L.E.S. A possible advance in therapy of heartburn. *Am. J. Dig. Dis.*, 1973; 18: 646.
58. MILLER, W. N.; GANESHOPPA, K. P.; DODDS, W. J.: Effects of Bethanechol in gastroesophageal reflux. *Am. J. Dig. Dis.*, 1977; 22: 230.
59. THANK, K. D.; CHEY, W. Y.; SHALS, A. N.; GUTIERREZ, J. G.: Reflux Esophagitis: Effect of Oral Bethanechol on symptoms and Endoscopic Findings. *Ann. Int. Med.*, 1980; 93: 805.
60. SACO, L. S.; ORLANDO, R. C.; LEVINSON, S. L.; BOZYMYSKY, E. M.; JONES, J. D.; FRANKS, J. T.: Double-blind Controlled Trial of Bethanechol and Antacid vs Placebo and Antacid in the Treatment of Erosive Esophagitis. *Gastroent.*, 1982; 82: 1369.
61. PHAOSAWASDI, K.; MALMUD, L. S.; TOLIN, R. D.; STELZER, F.; APPLGATE, G.; FISHER, R. S.: Cholinergic Effects on Esophageal Transit and Clearance. *Gastroent.*, 1981; 81: 915.
62. HUMPHRIES, T. J.; CASTELL, D. O.: Effect of oral Bethanechol on Parameters of Esophageal Peristalsis. *Digestive Dis. and Sci.*, 1981; 26 (2): 129.

63. BOMBECK, C. T.; DILLARD D. H.; NYHUS, L. M.: Muscular anatomy of the gastroesophageal function and role of phrenoesophageal ligament - autopsy study of sphincter mechanism. *Ann. Surg.*, 1966; 164: 643.
64. HEDQUIST, P.; GUSTAFSSON, L.; HJEMDAHL, P.; SVANBORG, K.: Aspects of Prostaglandin Action on Autonomic Neuroeffector transmission. *Adv. Prostg. and Trombox. Res.*, 1980; vol. 8: 1245. Ed. Raven Press, New York.
65. VELKOVA, V.; PAPASOVA, M.; RADOMIROV, R.: Effects of PGE, and PGF₂ α on the responses of Gastrointestinal sphincters to field stimulation. *Europ. J. Pharmacol.*, 1981; 75: 297.
66. SINAR, D. R.; FLETCHER, S.; CASTELL, D. O.: Comparison of the Effect of Continuous I.V. infusion of Prostaglandins E₁, E₂, I or 6-keto-PGF₁ α on L.E.S. pressure. *Adv. in Prostagl. and Trombox. Res.*, 1980; vol. 8: 1507. Raven Press, New York.
67. DENT, J.; DODDS, W. J.; FRIEDMAN, R. H.; SEKIGUCHI, T.; HOGAN, J. W.; ANDORFER, R. C.; PETRIE, D. J.: Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. *J. Clin. Invest.*, 1980; 65: 256.
68. MALMUD, L. S.; FISHER, R. S.: Radionuclide studies of esophageal transit and gastroesophageal reflux. *Sem. Nucl. Med.*, 1982; XII (2): 104.
69. COSTA, P. M.; GUERREIRO, D.; VEIGA-FERNANDES, F.: Estudo do esvaziamento esofágico e do refluxo gastro-esofágico com câmara-gama (método sensibilizado por estimulação farmacológica). *Proc.-II Cong. Nac. Medicina Nuclear*, Porto 1983.
70. O'NEILL, J. A.; BETTS, J.; ZIEGLER, M.; SCHNAUFER, L.; BISHOP, H. C.; TEMPLETON, J. M.: Surgical Management of Reflux Strictures of the esophagus in childhood. *Ann. Surg.*, 1982; 196 (4): 453.

Pedido de separatas: Paulo M. Costa
Serviço de Cirurgia II
Hospital de Santa Maria
Av. Prof. Egas Moniz
1600 Lisboa. Portugal