JOSÉ MANUEL ESTÊVÃO DA COSTA

REFLUXO GASTRO-ESOFÁGICO

Contribuição para a sua Caracterização Fisiopatológica

Dissertação de candidatura ao grau de Doutor
apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade do Porto.

Porto - 1997

Artigo 48º, § 3º - A Faculdade não responde pelas doutrinas expendidas na dissertação.
(Regulamento da Faculdade de Medicina do Porto, 29 de Janeiro de 1931 -
Decreto nº 19337).

Título: **Refluxo Gastro-esofágico. Contribuição para a sua Caracterização Fisiopatológica**
Autor: José Manuel Estêvão da Costa
Edição: Do autor
Produção gráfica: MEDISA - Edições e Divulgações Científicas, Lda
ISBN: 972-97363-0-8
Depósito-legal: ???????
Ano: 1997
Copyright: ©J M Estêvão-Costa

Parte deste trabalho, nomeadamente os estudos de investigação experimental no animal, foram realizados com o apoio da Junta Nacional de Investigação Científica e Tecnológica, Programa Ciencia (BD/1273/91-ID).

Ao abrigo do art. 8º do Decreto-Lei nº 388/70, parte dos resultados apresentados nesta dissertação foram já apresentados em reuniões científicas e alguns estão publicados, ou em vias de publicação, em revistas internacionais.

À minha mulher
Ao Nuno e à Ana
A todas as crianças

Aos Professores

Doutor Norberto Teixeira Santos
Doutor Luis Morales Fochs

A meus Pais e à
memória de minha Irmã

À memória de
Rogério Manuel Barbeitos de Sousa

AGRADECIMENTOS

A presente Dissertação é o resultado de um trabalho que não teria sido possível de concretizar sem o contributo de um grupo de mestres e amigos, a quem desejo exprimir a minha mais profunda gratidão:

Ao Senhor Doutor Norberto Teixeira Santos, Professor Catedrático da Faculdade de Medicina do Porto, pelo incentivo e orientação que foram decisivos para a realização deste trabalho. A sua atitude perseverante e esclarecida aliada a um empenho permanente deram o apoio indispensável para dissipar dúvidas, atenuar inquietações, adquirir coragem e recuperar alento perante as adversidades. Mesmo como Cirurgião apraz-me registar a grande quantidade de conhecimentos que me transmitiu e a forma como modelou as minhas atitudes. Sem o seu envolvimento activo não teria sido possível iniciar a minha carreira académica nem realizar o estágio nos Serviços de Cirurgia Pediátrica do *Hospital Clínico y Provincial e Hospital S. Juan Dios*, em Barcelona. Mas, o maior reconhecimento vai para a amizade, que com orgulho constato, me tem dedicado.

Ao Senhor Doutor Luis Morales Fochs, Professor da Universidade Central de Barcelona, pela oportunidade que me concedeu na concretização dos trabalhos de cirurgia experimental, que com permanente disponibilidade e entusiasmo orientou e apoiou. Os seus ensinamentos, sugestões e críticas que enriqueceram este trabalho, têm por base o seu qualificado e reconhecido nível científico. Pelo apoio pessoal e pela amizade, lhe manifesto o meu sincero obrigado.

Ao Doutor Rogério Gonzaga, Professor de Cirurgia da Faculdade de Medicina do Porto, pelos conselhos e pelas ideias geniais. Ao amigo quero agradecer a orientação que, tantas vezes já quase em desespero, nele encontrei.

Ao amigo e companheiro Dr. José Luís Carvalho, o incentivo e a colaboração no estudo clínico.

A todos os médicos e restante pessoal do Serviço de Cirurgia Pediátrica do *Hospital Clínico y Provincial* de Barcelona, pela colaboração e forma calorosa como me receberam e adoptaram. Ao Dr. Xavier Garcia, que compartilhou muitas das minhas agruras da cirurgia experimental e aos Drs. Asteria Albert e Parri-Ferrandis pelo apoio técnico e amizade que me dispensaram. À Doutora Teresa Ribalta do Serviço de Anatomia Patológica (Director: Prof. Cardesa Garcia), ao Dr. Bedini do Serviço de Bioquímica Clínica (Director: Dr. M. Ballesta) e ao Doutor José Grau do Serviço de Medicina Interna, Grupo de Investigação Muscular (Director: Prof. Urabano-Marquez) do *Hospital Clínico y Provincial* de Barcelona.

Às Dr[as] Ana Maria Medina e Maria José Pinheiro, do Laboratório de Radioisótopos da Faculdade de Medicina do Porto, pelo incansável apoio.

Aos médicos da Unidade de Gastroenterologia Pediátrica do Departamento de Pediatria do Hospital de São João e em particular ao Dr. Jorge Amil Dias.

Aos colegas do Serviço de Pediatria Cirúrgica do Hospital de São João e da disciplina de Clínica Pediátrica e Pediatria Social da Faculdade de Medicina do Porto, pela ajuda e amizade com que sempre me distinguiram.

Por fim, o meu reconhecimento ao numeroso grupo de pessoas que sem ter sido nomeadas, de uma forma ou de outra se revejam neste trabalho.

ÍNDICE

I - INTRODUÇÃO 1

II - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA 5
REFLUXO GASTRO-ESOFÁGICO 7
História 7
Definições 8
Anatomia 10
Barreira anti-refluxo 13
Esvaziamento gástrico 20
Depuração esofágica 21
Resistência tecidular 22
Conceito integrado 23
Fisiopatologia do refluxo gastro-esofágico 25
Incidência e prevalência da doença por refluxo 28
Clínica 29
Etiopatogenia da esofagite por refluxo 31
Diagnóstico 35
Tratamento 41
TRANSPLANTE MUSCULAR LIVRE 53
História 53
Estudos experimentais e aplicações clínicas 54

III - PROGRAMA DE INVESTIGAÇÃO E OBJECTIVOS ESPECÍFICOS 57
A - ESTUDO EXPERIMENTAL 59
A.1 - Esofagite por refluxo e material refluído 59
• Desenvolvimento e aperfeiçoamento de um modelo experimental de esofagite por refluxo 59
• Papel do material refluído na etiopatogenia da esofagite por refluxo 60

A.2 - Avaliação do papel de um esfíncter intrínseco experimental na barreira anti-refluxo 60
- Viabilidade do transplante muscular livre ao esófago distal 60
- Eficácia do transplante ao esófago distal como mecanismo anti-refluxo 60

B - ESTUDO CLÍNICO 61

B.1 - Estudo funcional do esvaziamento gástrico no refluxo gastro-esofágico e análise fisiopatológica de situações de hérnia do hiato, gastrostomia e esvaziamento lento 61

IV - MATERIAL E MÉTODOS 63

A - ESTUDO EXPERIMENTAL 65

Animais de experimentação, infra-estruturas e condições de manutenção 65

Anestesia 65

Análise estatística 65

A.1 - Esofagite por refluxo e material refluído 66
- Desenvolvimento e aperfeiçoamento de um modelo experimental de esofagite por refluxo 66
- Papel do material refluído na etiopatogenia da esofagite por refluxo 68

A.2 - Avaliação do papel de um esfíncter intrínseco experimental na barreira anti-refluxo 72
- Viabilidade do transplante muscular livre ao esófago distal 72
- Eficácia do transplante ao esófago distal como mecanismo anti-refluxo 74

B - ESTUDO CLÍNICO 76

Critérios de inclusão/exclusão 76

Análise estatística 76

B.1 - Estudo funcional do esvaziamento gástrico no refluxo gastro-esofágico e análise fisiopatológica de situações de hérnia do hiato, gastrostomia e esvaziamento lento 77
- Protocolo de dçRGE 77
- Protocolo de AE 77
- pHmetria esofágica de longa duração 77
- Estudo do esvaziamento gástrico com radionuclídeos 78
- pHmetria *versus* esvaziamento gástrico 79

V - RESULTADOS 81
A - ESTUDO EXPERIMENTAL 83
A.1 - Esofagite por refluxo e material refluído 83
- Desenvolvimento e aperfeiçoamento de um modelo experimental de esofagite por refluxo 83
- Papel do material refluído na etiopatogenia da esofagite por refluxo 88

A.2 - Avaliação do papel de um esfíncter intrínseco experimental na barreira anti-refluxo 91
- Viabilidade do transplante muscular livre ao esófago distal 91
- Eficácia do transplante ao esófago distal como mecanismo anti-refluxo 94

B - ESTUDO CLÍNICO 96
Caracterização das amostras 96
B.1 - Estudo funcional do esvaziamento gástrico no refluxo gastro-esofágico e análise fisiopatológica de situações de hérnia do hiato, gastrostomia e esvaziamento lento 99

VI - DISCUSSÃO 107
IMPORTÂNCIA E ACTUALIDADE DOS TEMAS 109
LIMITAÇÕES DOS ESTUDOS 111

A - ESTUDO EXPERIMENTAL 112
A.1 - Esofagite por refluxo e material refluído 112
• Desenvolvimento e aperfeiçoamento de um modelo experimental de esofagite por refluxo 112
• Papel do material refluído na etiopatogenia da esofagite por refluxo 114
A.2 - Avaliação do papel de um esfíncter intrínseco experimental na barreira anti-refluxo 118
• Viabilidade do transplante muscular livre ao esófago distal 118
• Eficácia do transplante ao esófago distal como mecanismo anti-refluxo 120
B - ESTUDO CLÍNICO 123
B.1 - Estudo funcional do esvaziamento gástrico no refluxo gastro-esofágico e análise fisiopatológica de situações de hérnia do hiato, gastrostomia e esvaziamento lento . 123

VII - CONCLUSÕES 131

VIII - SUGESTÕES 135

IX - RESUMOS 139
RESUMO 141
ABSTRACT 149
RÉSUMÉ 155
RESUMEN 163

X - BIBLIOGRAFIA 171

Abreviaturas e símbolos mais utilizados

AE	atrésia esofágica
dçRGE	doença por refluxo gastro-esofágico
EEI	esfíncter esofágico inferior
EJr	esófago-jejunostomia termino-lateral no rato
EO	EJr com derivação em omega
ETx	EJr com transplante muscular no esófago distal
HH	hérnia do hiato (de deslizamento)
PP	pós-prandial
RGE	refluxo gastro-esofágico
SNC	sistema nervoso central
Y-R	esófago-jejunostomia em Y de Roux
ZAP	zona de alta pressão (manométrica)
$\bar{x}$	média
σ	desvio padrão
Med	mediana
[ ]	valores limite da amostra

I. Introdução

...there are still mysteries about this "tube" and its disorders...

Orenstein, 1992

O refluxo gastro-esofágico (RGE) é uma afecção frequente na idade pediátrica. Na medida em que pode comprometer seriamente o desenvolvimento e crescimento, constitui um desafio importante em Pediatria. Mesmo no lactente, em que mais habitualmente tem um carácter inofensivo e transitório, o RGE pode assumir relevância clínica, com morbilidade não desprezível.

Os primeiros estudos retrospectivos que efectuámos indiciavam, desde logo, que a casuística do Serviço de Pediatria Cirúrgica do Hospital de São João, no início da década, era escassa quando comparada com as de outros centros de referência. Tal facto levou-nos a pressupor uma eventual subestimação do RGE na nossa população e obrigou-nos a realizar uma revisão bibliográfica visando o aprofundamento deste tema.

Apesar de tudo quanto se tem publicado, persistem dúvidas e controvérsia sobre muitos aspectos clínico-patológicos do RGE, cujo reflexo é bem patente na existência de numerosas técnicas cirúrgicas anti-refluxo que, embora eficazes, se acompanham de uma taxa de morbilidade significativa.

Na ausência de explicações definitivas, a fisiopatologia do RGE despertou-nos um interesse e curiosidade particulares. Estávamos então predispostos para desenvolver actividade de investigação no domínio da fisiopatologia do RGE que, eventualmente, se traduzisse por implicações terapêuticas.

A direcção do Departamento de Pediatria do Hospital São João, estava, então, particularmente interessada na diferenciação e valorização pós-graduada do Serviço de Pediatria Cirúrgica. Foi esta atitude que nos impulsionou para a realização de um estágio no *Hospital Clínico y Provincial* de Barcelona, onde os meios logísticos e humanos que nos foram disponibilizados viabilizaram a investigação no âmbito da Cirurgia Experimental.

De regresso, na posse de mais conhecimentos (ou dúvidas) e de uma nova atitude, procurámos imprimir ao Serviço uma maior valorização do refluxo primário, e debruçámo-nos particularmente sobre os casos de refluxo secundário, criando condições para a implementação de protocolos de estudo prospectivo e de tratamento.

Tínhamos assim reunido um conjunto de condições propícias à execução de um projecto de investigação experimental e clínico no domínio da fisiopatologia do RGE.

A literatura revelou-se parca na caracterização *in vivo* do papel do material refluído no desenvolvimento da esofagite. Foi neste domínio que realizámos o primeiro grupo de estudos experimentais.

A existência real de um esfíncter esofágico inferior intrínseco e do seu papel como componente da barreira anti-refluxo são temas de controvérsia. O segundo grupo de estudos experimentais pretendia ser um contributo para um eventual esclarecimento.

Embora esteja estabelecido que o esvaziamento gástrico se encontra alterado no RGE patológico, pouco se sabe em concreto sobre a sua inter-relação. Era este o principal aspecto que pretendíamos estudar no conjunto de estudos clínicos que realizámos.

Estávamos assim convictos que poderíamos vir a contribuir para o conhecimento e esclarecimento de algumas dúvidas sobre a fisiopatologia do refluxo gastro-esofágico, com eventual repercussão clínica.

II. Revisão Bibliográfica

REFLUXO GASTRO-ESOFÁGICO

1 - HISTÓRIA

O refluxo gastro-esofágico na criança foi classicamente encarado como uma entidade auto-limitada e desprovida de morbilidade (Joley, 1992), embora já na primeira metade do século XIX se houvesse relatado na autópsia de um adulto jovem, como causa de morte, a malnutrição devida a "esófago curto congénito" (Bright, 1836).

Só depois de passada mais de uma década sobre a descrição da esofagite por refluxo em adultos (Winkelstein, 1935) é que surge o reconhecimento do potencial agressivo do RGE na criança, com as descrições da calásia (Berenberg e Neuhauser, 1950) e do estômago torácico parcial (Astley e Carré, 1954). É durante a década de 50 que é feita a primeira aproximação fisiopatológica com a dicotomia entre defeito funcional e anomalia anatómica como mecanismos subjacentes à doença por RGE (dçRGE) na criança (Forshall, 1955).

Os primeiros estudos de Carré comprovam definitivamente a possibilidade de complicações graves atribuíveis ao RGE, ao estabelecer que na ausência de tratamento, 60-65% dos lactentes se encontravam assintomáticos aos 18 meses de vida, mas 30% tinham sintomatologia persistente, 5% desenvolviam estenoses e perto de 5% morriam por inanição ou pneumonia (Carré, 1959; Carré e Astley, 1960).

Desde então muito se tem progredido no conhecimento dos mecanismos envolvidos na fisiopatologia do RGE e suas complicações, no desenvolvimento e aperfeiçoamento dos meios auxiliares de diagnóstico, e na eficácia das formas de terapêutica disponível o que levou a uma melhoria substancial das taxas de morbilidade e mortalidade das crianças com RGE grave (Sivri e McCallum, 1992).

O crescente reconhecimento e valorização da dçRGE na criança, colocaram as operações anti-refluxo em terceiro lugar na lista dos procedimentos executados em muitos serviços de Cirurgia Pediátrica (Joley, 1992; Hebra e Hoffman, 1993; Fonkalsrud e Ament, 1996).

2 - DEFINIÇÕES

A utilização pura e simples do termo refluxo gastro-esofágico gera uma certa confusão, porque não esclarece se se está a fazer referência a um episódio ou a uma situação (quadro) e se esta é fisiológica ou patológica (Orenstein, 1992). Importa assim definir uma série de termos e designações por forma a tornar os conceitos mais precisos.

O *Refluxo Gastroesofágico (RGE)* define-se como o retorno involuntário do conteúdo gástrico para o esófago (Vandenplas, 1994). Não se trata apenas do retorno do mesmo conteúdo que previamente transitou pelo esófago, pois entretanto adicionaram-se-lhe componentes da secreção gástrica e eventualmente das secreções biliar e pancreática, para as quais o esófago dispõe de limitados mecanismos de defesa.

Contudo, estes mecanismos são suficientes para tornarem inóquos os episódios ocasionais de RGE que praticamente todos os seres humanos saudáveis experimentam; esta situação é designada por *RGE fisiológico*. A ocorrência de *doença por refluxo gastro-esofágico (dçRGE)* não é ditada pela ocorrência de episódios de refluxo mas, antes, e pelo menos, uma questão de quantidade; estamos perante dçRGE, quando as manifestações clínicas estão dependentes de *RGE patológico*, isto é, em quantidade superior ao normal. A dçRGE é assim sinónimo de *RGE patológico complicado*, não ficando excluída a possibilidade de ocorrer RGE em quantidade superior ao normal na ausência de doença, ou seja, *RGE patológico não complicado.*

Na idade pediátrica, mais propriamente no primeiro ano de vida, é extremamente comum o RGE em quantidade elevada mas sem repercussões

patológicas. Embora do ponto de vista conceptual nos aproximemos de um RGE patológico não complicado, a alta prevalência, carácter benigno e transitório, e a peculiaridade da situação justificam o uso do termo *RGE funcional* (Sondheimer, 1994).

A distinção entre *RGE (patológico) primário e secundário* deveria ser simples com base na ausência ou presença de uma anomalia subjacente. Contudo, o conceito de RGE secundário é variável consoante os autores, sendo umas vezes definido como o resultante da estimulação do centro do vómito independentemente da origem do impulso aferente o que se afigura simultaneamente amplo e restrito (Vandenplas et al, 1993), outras vezes de uma forma tão lata que a sua etiologia se torna sobreponível à do vómito (Sondheimer, 1994). Afigura-se, assim, vantajoso utilizar a designação dçRGE perante um RGE (patológico) primário, e nos restantes casos utilizar termos descritivos, como dçRGE associada a atrésia esofágica.

O termo *hérnia do hiato* (ou estômago torácico parcial) foi muito usado pelos britânicos como sinónimo de RGE, embora a maioria das crianças com RGE patológico não apresente esta anomalia anatómica. Devia também evitar-se o termo *calásia* como sinónimo de um esfíncter laxo em oposição a acalásia; embora este termo seja popular na escola norte-americana, apenas define um defeito funcional aliás nem sempre presente.

Na *regurgitação*, o conteúdo gástrico refluído, geralmente não digerido, chega à boca e escapa lentamente para o exterior, pelas comissuras labiais. O *vómito* significa que a expulsão através da boca se faz com alguma intensidade, estando geralmente associado a uma maior quantidade de refluxo por episódio.

Na *ruminação*, o material que chega à boca é novamente "mastigado" e deglutido. O termo *mericismo* é, por vezes, utilizado quando este fenómeno é voluntário.

3 - ANATOMIA

Muito embora se trate de um segmento de reduzidas dimensões, a anatomia e fisiologia da região esófago-gástrica tem sido alvo de considerável controvérsia, em grande parte devida a ilações extrapoladas a partir de observações colectadas por investigadores com percepções diversas.

Se bem que a estrutura não justifique a função, o conhecimento dos principais aspectos anatómicos da região esófago-gástrica reveste-se de crucial importância para a formulação de um conceito morfo-funcional integrado.

A extremidade inferior do esófago tem uma forma sacular denominada vestíbulo esofágico, o qual é constituído por uma porção supra-hiatal de maior longitude e uma porção infra-hiatal, designadas por ampola (epi)frénica e segmento submerso, respectivamente (Ott et al, 1985). Durante o estudo radiológico com bário, a distensão do vestíbulo assume uma configuração bulbar que contrasta com o esófago tubular a montante; em repouso, ambos se encontram colapsados (Figura II.1A).

A posição da região esófago-gástrica é móvel relativamente ao hiato diafragmático; em inspiração profunda o diafragma baixa enquanto que o peristaltismo faz ascender o esófago tendendo, por conseguinte, a aproximar a junção esófago-gástrica do hiato esofágico com encurtamento do segmento esofágico intra-abdominal (Dodds, 1977). Consequentemente, a divisão do vestíbulo esofágico tenderia a tornar-se artificial, não fora o papel fisiológico que representa o segmento submerso, já que o seu desaparecimento no estudo radiológico está frequentemente associado a RGE sintomático (Joelsson et al, 1982).

Após atravessar o hiato esofágico acompanhado pelos nervos vagos, o esófago tem um trajecto intra-abdominal de extensão variável, penetrando oblíqua e excentricamente pela pequena curvatura do estômago. O bordo superior das fibras oblíquas da camada muscular do estômago determina a formação da incisura cardial, o vértice do ângulo de His entre o bordo esquerdo do esófago e o fundo gástrico que, para a maioria dos autores, cons-

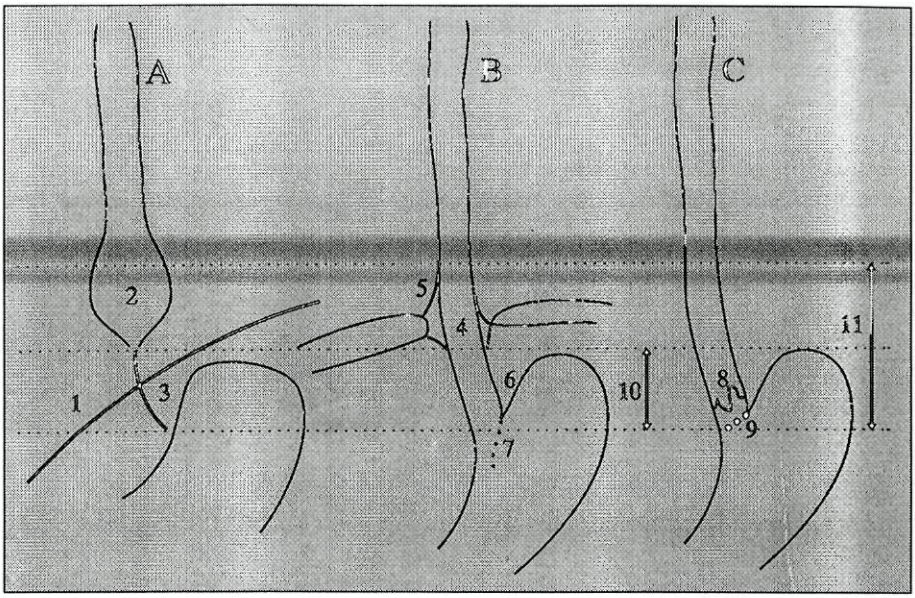


Figura II.1 - Anatomia do esófago. A: Radiológica, B: Superfície, C: Interna. 1 - diafragma, 2 - ampola epifrénica, 3 - segmento submerso, 4 - hiato esofágico, 5 - membrana freno-esofágica, 6 - ângulo de His, 7 - incisura cárdica, 8 - linha Z, 9 - linha de transição, 10 - segmento intra-abdominal do esófago, 11 - zona de alta pressão (ZAP).

titui o limite esquerdo da junção esófago-gástrica, pois aquelas fibras musculares extendem-se inferiormente em direcção à pequena curvatura (Figura II.1B).

A parede da porção terminal do esófago é constituída por uma dupla camada de musculatura lisa (circular interna e longitudinal externa), uma camada submucosa pouco desenvolvida e uma camada mucosa com epitélio de tipo pavimentoso estratificado. A mucosa ao nível da junção esófago-gástrica apresenta a chamada linha de transição entre as pregas longitudinais esofágicas e as pregas gástricas; contudo a transição escamo-columar epitelial situa-se normalmente em pleno esófago, a um nível mais alto, apresentando uma configuração em linha quebrada, a ora serrata ou linha Z de Netter (Liebermann-Meffert et al, 1979) (Figura II.1C).

O hiato esofágico situa-se na porção muscular do diafragma, ao nível da X vértebra dorsal, tem uma forma elíptica e é delimitado pelos ramos do pilar direito do diafragma.

A membrana freno-esofágica (de Leimer-Bertelli-Treitz) é constituída por dois folhetos (superior e inferior), para os quais convergem uma série de estruturas membranosas torácicas e abdominais (Figura II.1B). O folheto inferior é uma extensão da fáscia endo-abdominal e insere-se na submucosa do esófago, a cujo nível estabelece a transição entre esófago torácico e esófago abdominal. A membrana freno-esofágica é uma túnica fibro-elástica especialmente adaptada aos movimentos respiratórios, ficando a fixação da junção esófago-gástrica a cargo de outras estruturas, nomeadamente o ligamento freno-esofágico (mesoesófago ou ligamento de Hill) e o ligamento gastro-frénico.

O esófago terminal recebe irrigação segmentar proveniente de ramos directos da aorta descendente; o cárdia e o esófago adjacente são irrigados pela gástrica esquerda (coronária estomáquica) e frénica esquerda (diafragmática inferior esquerda). A drenagem venosa acima do diafragma faz-se para um plexo peri-esofágico tributário do sistema ázigos; a drenagem da porção abdominal faz-se pela veia gástrica esquerda, estabelecendo-se assim uma anastomose porto-sistémica. A inervação está dependente do vago (esquerdo ou anterior, direito ou posterior) que fornece as fibras parassimpáticas pré-ganglionares e dos ramos simpáticos pós-ganglionares provenientes do gânglio celíaco. A inervação intrínseca é constituída pelo sistema nervoso entérico distribuído por vários plexos, entre os quais o de Auerbach e Meissner.

4 - BARREIRA ANTI-REFLUXO

...it is paramount that the surgeon understands the physiology of the cardia and how its function can be improved by surgical reconstruction.

DeMeester, 1985

4.1 - DEFINIÇÃO

Em condições normais, existe um gradiente de pressões entre a cavidade abdominal e a cavidade torácica, que do ponto de vista biomecânico tenderia a facilitar o retorno do conteúdo alimentar do estômago para o esófago (Marchand, 1957; Stokes, 1991).

Tal não sucede dado que ao nível da região esófago-gástrica existe uma zona onde se gera uma pressão superior à do estômago. Esta barreira, demonstrável por manometria esofágica, é conhecida por Zona de Alta Pressão- ZAP (Fyke et al, 1956). Embora não exista um substracto anatómico perfeitamente definido, utiliza-se a designação Esfíncter Esofágico Inferior (EEI) para descrever esta pretensa estrutura que permite a passagem do conteúdo em sentido craneo-caudal, mas que previne o refluxo; consequentemente, os conceitos de ZAP (manométrico) e de EEI (anatómico) são fisiologicamente sobreponíveis.

4.2 - COMPONENTES

Embora o conceito genérico de EEI (ou ZAP) se afigure vantajoso em termos metodológicos, existem uma série de estruturas, para além de um pretenso "esfíncter intrínseco", que provavelmente desempenham um papel importante na formação da barreira anti-refluxo (Figura II.2).

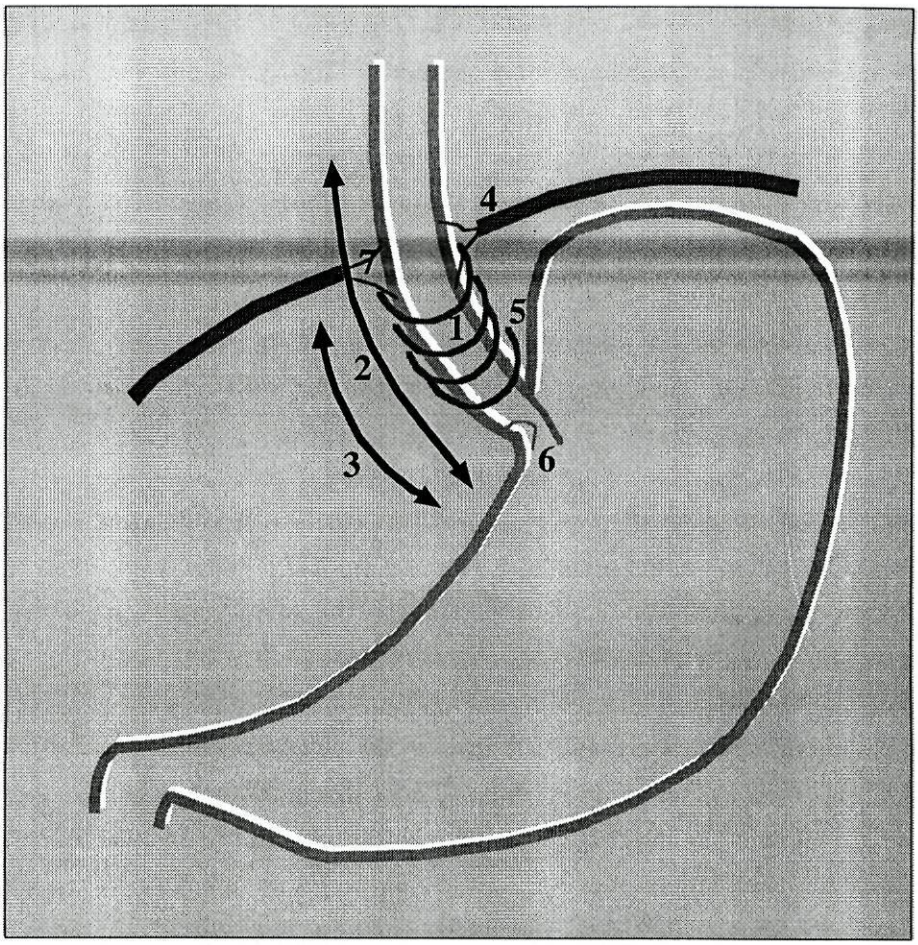


*Figura II.2 - **Possíveis componentes do mecanismo esfincteriano da barreira anti-refluxo. 1 - esfíncter intrínseco, 2 - extensão global do EEI, 3 - extensão abdominal do EEI, 4 - diafragma, 5 - ângulo de His, 6 - mecanismos valvulares, 7 - membrana freno-esofágica.***

A controvérsia em torno da real existência de uma estrutura anatómica com tónus muscular intrínseco está longe de ser resolvida. Apesar de algumas descrições notáveis de um espessamento macroscópico das fibras da camada muscular do esófago terminal e cárdia e/ou de uma disposição peculiar das mesmas (Helvetius, 1719; Jackson, 1978; Liebermann-Meffert et al,

1979), a maioria dos autores não reconhece a existência de uma estrutura anatómica que explique o mecanismo esfincteriano da junção esófago-gástrica.

O EEI possui uma porção torácica e uma porção abdominal. Esta pode ser quantificada por estudos manométricos através da determinação do chamado ponto de inversão respiratória da ZAP, em que as deflexões positivas do segmento intra-abdominal durante a inspiração se tornam negativas (Rädmark e Pettersson, 1989a); normalmente, dois ou mais centímetros da ZAP estão situados abaixo do ponto de inversão respiratória (Skinner, 1985).

O papel do diafragma na barreira anti-refluxo tem sido realçado por vários autores desde o início do século, chegando mesmo a ser denominado por esfíncter extrínseco (Allison, 1951; Borrelly e Vaysse, 1978). Embora a manutenção da ZAP pareça ser independente do diafragma, a acção de pinça exercida pelas fibras do pilar direito do diafragma sobre o esófago é provavelmente significativa na manutenção da barreira anti-refluxo (Lobello et al, 1978; Edwards, 1982; Dent et al, 1988; Rädmark e Pettersson, 1989). Foi mesmo sugerido que o incremento da pressão do EEI durante a inspiração e durante os períodos de aumento de pressão intra-abdominal são imputáveis ao diafragma (Mittal, 1990).

O ângulo de His, cuja configuração em condições normais é a de um ângulo agudo, representa possivelmente um dos factores actuantes da barreira anti-refluxo (Gahagan, 1962); este papel é implicitamente considerado pela grande maioria das técnicas cirúrgicas anti-refluxo ao incluirem a confecção de um ângulo agudo. Contudo, Moossa et al (1978) contrariaram a teoria de um mecanismo valvular associado ao ângulo de His, ao demonstrar que a fundectomia criando um ângulo obtuso, não condicionava um aumento do refluxo nem uma diminuição da ZAP.

A chamada válvula de von Gubaroff-Braune actuaria supostamente pelo colapso, em forma de roseta, das pregas mucosas da junção esófago-gástrica (Botha, 1958); no entanto, estas "apagam-se" se houver distensão gástrica (Skinner, 1985).

Outros mecanismos valvulares têm sido descritos, tais como a valva de Thor-Hill, que consistiria numa saliência que colapsaria contra a pequena curvatura e que apenas permitiria o trânsito em sentido craneo-caudal (Collis et al, 1954; Thor et al, 1988; Hill, 1989).

O nível de inserção da membrana freno-esofágica reveste-se de particular importância na prevenção de refluxo (Mittal, 1990). Estudos efectuados em cadáveres humanos revelaram que na ausência de esofagite e de sintomas de refluxo, a membrana se inseria em média 3,3 cm acima da junção esófago-gástrica, enquanto que na presença de esofagite de refluxo a inserção da membrana distava, em média, apenas 0,5 cm da junção esófago-gástrica (Bombeck et al, 1966).

Embora não esteja estabelecida uma correlação anatómica entre o segmento da ZAP abaixo do ponto de inversão respiratória e a inserção da membrana freno-esofágica, existe evidência de que o seu significado fisiológico é sobreponível, ou seja, reflectem o papel crucial do segmento intra-abdominal do EEI na formação da barreira anti-refluxo.

4.3 - FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA

A regulação da pressão do EEI é um processo complexo e está dependente de uma série de factores, nomeadamente miogénicos, neurogénicos e neuroendócrinos (Quadro II.1). Os mecanismos de controle são múltiplos e a quantidade de receptores identificados imensa, sendo a acção de alguns agentes diversa consoante o mecanismo envolvido, não existindo, por vezes, unanimidade de opiniões quanto ao efeito; no entanto, a acção de alguns sobre o EEI assume relevância clínica.

A manutenção da pressão do EEI parece ser cálcio-dependente, sendo abolida pela administração de antagonistas do Ca^{2+}, como a nifedipina e o verapamil, facto que justifica a sua eficácia terapêutica na acalásia. Muito embora uma vagotomia troncular ou a secção dos nervos simpáticos não tenha efeitos apreciáveis sobre a pressão do EEI, a estimulação vagal ou sim-

Quadro II.1- **Factores que influenciam a pressão do esfíncter esofágico inferior (EEI)**

	Aumento da pressão do EEI	*Diminuição da pressão do EEI*
Fármacos	Colinérgicos (betanecol) Anticolinesterases	Anticolinérgicos (atropina)
	Agonistas α-adrenérgicos (noradrenalina)	Antagonistas α-adrenérgicos (fentolamina)
	Antagonistas β-adrenérgicos (propanolol)	Agonistas β-adrenérgicos isoproterenol, salbutamol)
	Antagonistas 5-HT3/D2/procinéticos (metoclopramida, domperidona, isapride)	Agonistas dopaminérgicos (dopamina, levodopa)
	Indometacina	Antagonistas dos canais Ca^{2+} (nifedipina,verapamil) Nicotina Nitratos ? Teofilina Benzodiazepinas Narcóticos, Barbitúricos Anticoncepcionais orais
Alimentos	Alto teor proteínas	Gorduras, Etanol Chocolate, Café Alto teor em fibras Fritos, Sumo de laranja Condimentos (pimenta, picante)
Hormonas/ Peptídeos	Gastrina/pentagastrina Motilina Bombesina Substância P Ceruleína Prostaglandina F2α Histamina Pitressina Angiotensina II	Secretina, Colecistocinina GIP (peptídeo gástrico inibitório) VIP (polipeptídeo intestinal vasoactivo) Glicagina, Somatostatina Estrogénios, Progesterona Prostaglandinas E_1,E_2,A_2 Neuropeptídeo Y Encefalina
Outros	Alcalinização gástrica	Sono Acidificação gástrica Esofagite Hipoglicemia Hipotiroidismo Amiloidose Epidermólise bolhosa

Fonte: Goyal e Rattan, 1978; Zaninotto et al, 1988; Stokes, 1991; Sivri e McCallum, 1992.

pática leva a um aumento da mesma. O efeito dos agonistas e antagonistas, colinérgicos ou adrenérgicos, depende da afinidade para o tipo de receptor; de entre os agonistas é de realçar a acção depressora da nicotina e dos β-miméticos como o salbutamol; de entre os antagonistas deve ser realçada a diminuição de pressão do EEI induzida pela atropina e o aumento de pressão condicionado pela metoclopramida, domperidona e cisapride.

Além destes agentes existem outros fármacos que alteram a pressão do EEI, dos quais se destacam pela sua acção depressora, a teofilina, os nitratos, as benzodiazepinas, os barbitúricos, os narcóticos, os contraceptivos orais e o dipiridamol. Determinados componentes da dieta (ex: gorduras, etanol) assim como o modo de confecção das refeições (ex: fritos, alguns condimentos) podem exercer o mesmo tipo de acção sobre o EEI. Por fim, a inflamação secundária à acidificação esofágica diminui a pressão do EEI.

A pressão do EEI parece ser um factor "major" na prevenção do refluxo, tanto mais que os seu valores normais na ordem dos 15-25 mmHg, representam uma enorme reserva funcional. Mesmo durante períodos de elevação da pressão intra-abdominal, num indivíduo normal, só ocorrem episódios de refluxo se a pressão do EEI diminuir para valores de 4-5 mmHg (Cohen e Harris, 1972; Dent et al, 1988).

Contudo, como anteriormente referido, não existe nos primatas uma estrutura anatómica perfeitamente definida que explique um mecanismo esfincteriano. Além disso, a realização de uma miotomia distal não extingue a ZAP (Ellis et al, 1984), assim como a administração de atropina, embora reduza a pressão do esófago distal, não aumenta o RGE em voluntários humanos (Skinner e Camp, 1968).

Do acima exposto se deduz que o mecanismo esfincteriano não pode ser cabalmente explicado pela existência de um verdadeiro tónus intrínseco ao nível do EEI como alguns advogam (Mittal, 1990). O registo manométrico da ZAP traduz provavelmente outros factores, isolados ou em associação com um esfíncter intrínseco.

Na verdade, existem factores de ordem mecânica que podem explicar

a barreira anti-refluxo. De acordo com a lei de Laplace, a pressão necessária para distender a parede do esófago é maior que a necessária para distender a parede gástrica, o que resulta do menor raio daquele face a uma tensão da parede, resultante da pressão intra-abdominal, semelhante para ambos. Se Te, Pe, Re (tensão parede, pressão de distensão e raio do esófago) e Tg, Pg, Rg (tensão parede, pressão de distensão e raio do estômago) e se Te = Tg, então Pe/Pg = Rg/Re.

Ou seja, quando o esófago tubular entra no estômago com um diâmetro superior, a pressão necessária para dilatar o esófago e permitir o refluxo é inversamente proporcional à razão entre o diâmetro do estômago e o do esófago; o segmento esofágico intra-abdominal do EEI tende, por isso, a permanecer encerrado impedindo o RGE. Desta forma se justifica que mesmo um tubo gástrico quando usado como substituto do esófago distal, desde que tenha um diâmetro semelhante ao deste, apresente uma zona de alta pressão (Moossa et al, 1978). Na medida em que o registo manométrico é efectuado com catéteres de calibre relativamente grande e por infusão que tende a distender o lúmen, é natural que a pressão ao nível do esófago terminal (ZAP) seja superior à gástrica (Skinner, 1985).

Este efeito de colapso é ampliado pela sucção exercida sobre a mucosa pela pressão negativa intra-torácica (válvula de Gubaroff? valva de Hill?) (Chrispin et al, 1967); obviamente que esta terá um efeito inverso perante uma EEI ineficaz.

O significado da correlação entre a extensão do segmento abdominal (inserção da membrana freno-esofágica!) e a pressão da ZAP *versus* a eficiência da barreira anti-refluxo têm o mesmo valor estatístico. Ou seja, embora o efeito dos dois parâmetros não seja aditivo, a eficácia do EEI requer uma pressão e extensão adequadas, ou melhor, uma relação pressão/extensão adequada (O'Sullivan et al, 1982). Um EEI com 2 cm de extensão para ser eficaz terá que ter uma pressão tripla da pressão intra-gástrica, mas um EEI com 4 cm de extensão para ser igualmente eficaz apenas requer uma pressão 1,5 vezes superior à pressão intra-gástrica e vice-versa (DeMeester, 1985).

4.4 - MATURAÇÃO

É bem conhecida a alta prevalência de RGE funcional em lactentes, sobretudo nos primeiros 4-6 meses de vida, situação que não tem geralmente repercussões de significado patológico e que é devida a imaturidade da barreira anti-refluxo.

O estudo das correlações entre idade pós-concepcional e pressão EEI não têm fornecido resultados concordantes e por conseguinte não é unânime a asserção de que a maior incidência de RGE em recém-nascidos pré-termo seja devida a um atraso da maturação do EEI (Boix-Ochoa e Canals, 1976).

No entanto, relativamente à idade pós-natal, foi demonstrada uma correlação positiva significativa, até aos 6 meses de idade, com a pressão do EEI e do fundo gástrico, o que sugere um aumento da eficácia do EEI com a idade. Este facto é tanto mais significativo quanto o incremento da pressão do EEI é proporcionalmente maior que o incremento da pressão do fundo gástrico (Boix-Ochoa e Canals, 1976).

Provavelmente ainda mais relevante para a formação da barreira anti-refluxo é o aumento da extensão do EEI, a qual é significativamente maior nas crianças acima do ano de idade (Moroz et al, 1976). De realçar que este incremento é primordialmente conseguido, pelo menos até aos 6 meses, à custa da porção abdominal do EEI (Boix-Ochoa e Canals, 1976). Este facto tem idêntica expressão na dçRGE, dado que partindo de uma extensão do EEI idêntica entre população com e sem dçRGE, se chega, após os 6 meses, a uma extensão significativamente maior no grupo sem dçRGE (Moroz et al, 1976).

5 - ESVAZIAMENTO GÁSTRICO

Do exposto anteriormente, poder-se-ia concluir que apenas a contração vigorosa do estômago em replecção, por exemplo durante o vómito, poderia

gerar uma pressão intra-gástrica superior à do EEI. No entanto, o aumento da tensão da parede gástrica, por exemplo por distensão, para além de aumentar a pressão intra-gástrica parece também condicionar uma diminuição da eficácia do EEI.

A eficácia do EEI não é total mesmo na população normal. Foi já demonstrado que o EEI apresenta relaxamentos transitórios no período pós-prandial, não relacionados com a deglutição e que induzem RGE (Holloway et al, 1985).

A explicação mais plausível é a de que estes relaxamentos transitórios se devem a um mecanismo reflexo vago-vagal condicionado pela distensão gástrica (Mittal e McCallum, 1987). Alguns autores explicam os relaxamentos transitórios por um mecanismo puramente mecânico, atribuível ao encurtamento do EEI induzido pela distensão gástrica, num fenómeno semelhante ao do desaparecimento do pescoço de um balão à medida que se enche (Pettersson et al, 1980; Muller-Lissner e Blum, 1982); é provavelmente neste contexto que o efeito de pinça de um hiato diafragmático estreito se revela crucial na prevenção de refluxo (Skinner, 1985; Dent et al, 1988).

6 - DEPURAÇÃO ESOFÁGICA

Como vimos, fruto de relaxamentos transitórios do EEI, mesmo a população normal experimenta RGE que não tem consequências patológicas porque é rapidamente depurado. Embora o tempo necessário para depurar os episódios de RGE fisiológico ácido seja variável (até 10-15 minutos), cerca de 90% dos episódios são depurados em menos de 5 minutos (Dent et al, 1980).

A falência da barreira anti-refluxo determina a frequência, o volume e a extensão da exposição esofágica enquanto a depuração esofágica determina o tempo a que o esofágo estará exposto ao material refluído potencialmente lesivo; em condições normais, a depuração esofágica assume, assim, o papel de uma segunda linha de defesa contra o RGE (Orlando, 1985).

O termo depuração esofágica deve ser subentendido como depuração ácida, dado que não se conhecem os mecanismos de depuração de outros componentes do material refluído; outra noção a reter é que a depuração não é sinónimo de esvaziamento esofágico de um volume de ácido, pois a redução deste volume pode não diminuir a concentração de hidrogeniões no conteúdo intra-esofágico residual (Helm et al, 1985).

A depuração esofágica é um processo em dois tempos: primeiro ocorre o retorno do material refluído ao estômago e depois a neutralização do ácido residual pela saliva deglutida (Helm et al, 1984).

No indivíduo normal, virtualmente todo o volume ácido é esvaziado do esófago após uma ou duas ondas peristálticas, o que é obtido em cerca de 10-15 segundos (Helm et al, 1985). O papel da gravidade no esvaziamento esofágico é de somenos importância, mas poderá representar um mecanismo crucial de depuração esofágica na presença de perturbação da motilidade (Stanciu e Bennett, 1974). Secundariamente, ocorre a neutralização do ácido residual pela saliva, fenómeno muito mais demorado que o esvaziamento esofágico, pelo que, no indivíduo normal, é o principal determinante do tempo de depuração (Helm et al, 1985). A neutralização está, obviamente, dependente da produção de saliva, cerca de 0,5 ml/h no indivíduo acordado após estimulação externa mínima (Helm et al, 1982), e da frequência de deglutição, sendo que a duplicação da frequência natural para 2 por minuto reduz para menos de metade o tempo de depuração (Helm et al, 1983).

7 - RESISTÊNCIA TECIDULAR

Em estudos experimentais demonstrou-se que mesmo na ausência de uma barreira anti-refluxo e de mecanismos da depuração esofágica, a exposição da mucosa esofágica ao ácido, mesmo por períodos prolongados, poderá não condicionar lesão morfológica (Lillemoe et al, 1982; Salo et al, 1983). Daqui se deduz o conceito de uma terceira linha de defesa contra o RGE,

conhecida por resistência tecidular (Dodds et al, 1981) e que engloba uma série de factores agrupados em pré-epiteliais (p.e. camada de muco), epiteliais (p.e. regeneração celular) e pós-epiteliais (p.e. vascularização) (Orlando, 1985; Goldstein et al, 1990).

A resistência tecidular assume crucial importância na prevenção da lesão esofágica perante os episódios de refluxo durante o sono quando a depuração esofágica é virtualmente inexistente (Dent et al, 1980).

Consequentemente, no contexto do RGE, existem três linhas de defesa: a primeira limitando a frequência e volume do refluxo, i.e. a barreira anti-refluxo; a segunda limitando a duração do contacto com o esófago, i.e. a depuração esofágica; e a terceira limitando a lesão epitelial esofágica, i.e. a resistência tecidular (Orlando, 1985).

8 - CONCEITO INTEGRADO

Em resumo, diremos que ao nível da região esofago-gástrica existe um conjunto de estruturas e mecanismos, alguns dos quais ainda não cabalmente conhecidos e/ou comprovados, que contribuem para a formação de uma barreira anti-refluxo e que em termos fisiológicos assume o papel de um autêntico esfíncter, o EEI. Para que esta função seja eficaz, o segmento digestivo imediatamente a jusante deverá ter um funcionamento (entenda-se esvaziamento) normal; embora, mesmo na população normal, o EEI permita episódios de refluxo, tal não implica perda de eficiência do mecanismo esfincteriano desde que o segmento digestivo a montante tenha, também, um funcionamento (entenda-se depuração) normal.

O mecanismo anti-refluxo é, assim, realizado por três estruturas com funções distintas: o corpo esofágico ("a bomba"), o EEI ("a válvula") e o estômago ("o reservatório") (Bonaniva et al, 1988) (Figura II.3).

Obviamente que nem todos os componentes do EEI detêm o mesmo potencial de controle do refluxo. Mesmo entre os componentes "major",

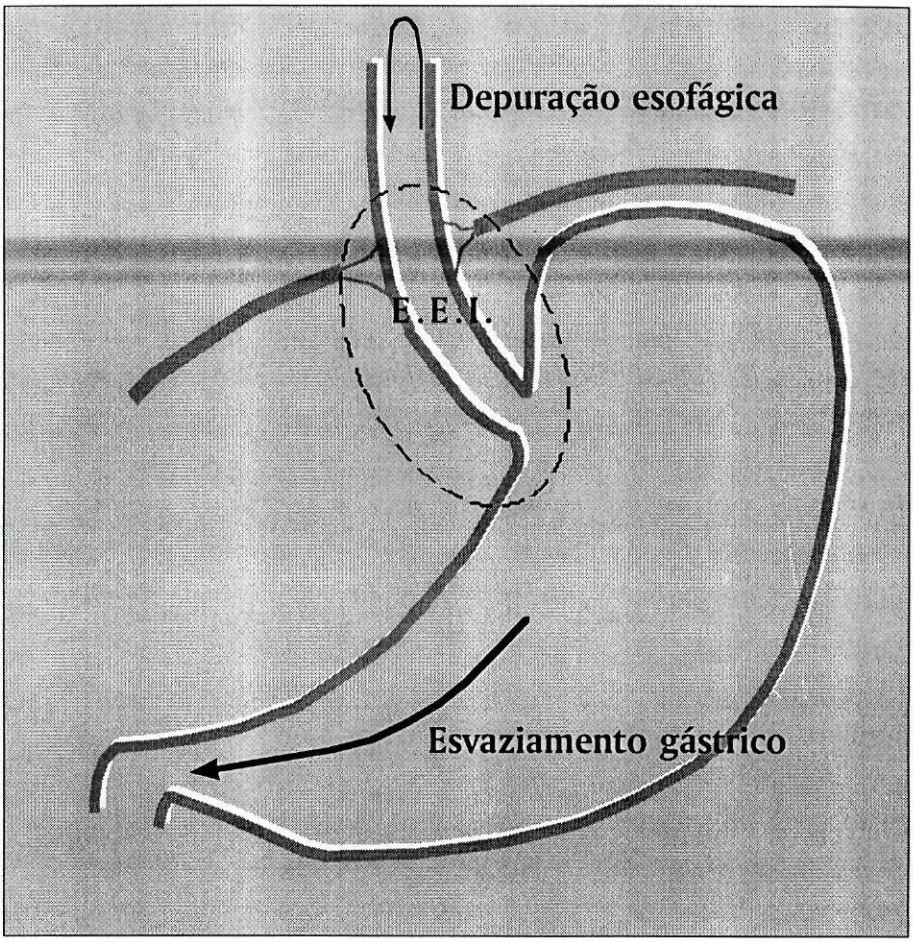


*Figura II.3 - **Conceito integrado de barreira anti-refluxo. A bomba (esófago), a válvula (EEI) e o reservatório (estômago).***

provavelmente nenhum de per se é auto-suficiente nesta função (Skinner, 1985). Assim, uma barreira anti-refluxo eficiente será aquela que por possuir todos ou alguns dos seus componentes íntegros, na presença de um esvaziamento gástrico que não comprometa a sua eficácia, apenas permitir episódios de refluxo que são rapidamente depurados pelo esófago.

9 - FISIOPATOLOGIA DO REFLUXO GASTRO-ESOFÁGICO

"What is commonly called heartburn, is not a disease of that organ, but an uneasy sensation of heat, or acrimony about the pit of the stomach, which is sometimes attended with anxiety, nausea, and vomiting. It may proceed from debility of the stomach, indigestion, bile, the abounding of an acid in the stomach..."
Burch, 1784

Do ponto de vista conceptual, o RGE patológico tem lugar quando a quantidade de material refluído ultrapassa a capacidade de depuração esofágica. Poder-se-á, portanto, especular que o RGE patológico poderia resultar da falência do EEI e/ou da falência da depuração esofágica.

Embora a falência de ambos leve invariavelmente a RGE patológico (Joelsson et al, 1982), é controverso se a falência da depuração perante um esfíncter eficiente, mas que mesmo em condições normais permite alguns episódios de refluxo, condiciona RGE patológico.

Num estudo efectuado em 126 doentes com RGE patológico (Joelsson et al, 1982), encontrou-se falência mecânica, definida por manometria como uma pressão menor que 5 mmHg ou uma extensão abdominal inferior a 1 cm, ou falência funcional do EEI, definida por pHmetria como mais de 0,7 episódios de refluxo por hora, na grande maioria dos doentes. A falência isolada da depuração esofágica, definida como uma duração média por episódio superior a 3,25 minutos, apenas estava presente em 12% dos casos. A maioria dos doentes com falência do EEI não apresentava falência da depuração esofágica, o que sugere que a falência do primeiro por si só leva a refluxo patológico. A presença de casos puros de falência da depuração esofágica sugere, com algumas limitações metodológicas, que esta também possa de *per se* determinar um refluxo patológico. Sem prejuízo do importante papel desempenhado na fisiopatologia do RGE perante um EEI ineficaz, é no mínimo controverso que a perturbação da depuração esofágica condicione RGE patológico perante um EEI eficiente.

Pelo estudo manométrico nem sempre é possível a diferenciação entre normal e patológico. Contudo, analisados como grupo, os doentes com dçRGE apresentam uma pressão, uma extensão global e uma extensão do segmento abdominal do EEI, significativamente menores que os indivíduos saudáveis (Joelsson et al, 1982; Bonaniva et al, 1988; Arana e Tovar, 1989; Stein e DeMeester, 1992).

A maioria dos doentes com dçRGE têm mesmo uma pressão do EEI inferior ao mínimo encontrado em indivíduos normais (Rädmark e Pettersson, 1989). Num estudo levado a cabo por Zaninotto et al (1988), apenas 40% dos doentes com dçRGE apresentavam um EEI com todos os parâmetros manométricos dentro da normalidade.

A falência do EEI poderá ser devida à ausência, hipotrofia ou disfunção de vários mecanismos que o compõem. A ocorrência de refluxo é, assim, um fenómeno multi-factorial parecendo que nenhum dos factores seja crítico no controle ou determinismo do refluxo (Dodds, 1988; Sivri e McCallum, 1992).

Na ausência de um tónus intrínseco do esófago distal é possível que um segmento abdominal de extensão normal que se abra abruptamente num estômago que esvazie normalmente, seja suficiente para prevenir o refluxo (Skinner, 1985). Um EEI com uma pressão normal apesar de uma extensão reduzida, pode ser eficaz mas pode permitir refluxo perante um aumento da pressão intra-gástrica independente da pressão intra-abdominal (Zaninotto et al, 1988).

Do ponto de vista fisiológico, a falência do EEI pode apresentar-se sob a forma de relaxamentos transitórios ou de hipotonia basal, as quais coexistem frequentemente num mesmo doente (Dodds et al, 1982; Dent et al, 1988a; Holloway e Dent, 1990).

A hipotonia basal, definida como uma pressão basal "indetectável" (menor que 2 mmHg) durante e nos 30 segundos antes do episódio de refluxo, é responsável por uma quantidade muito menor de episódios de refluxo que os relaxamentos transitórios. Contudo, chega a contabilizar mais de 20% dos episódios de refluxo nos casos com esofagite grave (Dent et al, 1988a; Cucchiara et al, 1993).

Na presença de hipotonia basal, os episódios de refluxo surgem espontaneamente ou durante os períodos de aumento da pressão intra-abdominal (Dodds et al, 1982). Os doentes com hipotonia do EEI apresentam, no entanto, períodos sustentados de pressão esfincteriana normal, o que comprova uma adequada contractilidade muscular e sugere um defeito no controle neurológico do EEI (Higgs et al, 1976; Dent et al, 1988a).

Os relaxamentos transitórios são caracterizados pela ocorrência súbita de pressões esfincterianas "indetectáveis", ou queda de pressão superior a 10 mmHg com duração superior a 5 segundos, num EEI com um tónus basal normal.

É exclusivamente durante os relaxamentos transitórios que ocorrem, nos indivíduos normais, os episódios de refluxo fisiológico (Mittal e McCallum, 1988). Este é também o tipo de falência do EEI que predomina no RGE patológico, incluindo na população pediátrica (Cucchiara et al, 1988).

Estima-se que 65 a 82% dos episódios de refluxo neste grupo de doentes ocorra durante os relaxamentos transitórios (Dodds et al, 1982; Dent et al, 1988a; Mittal e McCallum, 1988; Cucchiara et al, 1993).

A forma súbita como surgem os relaxamentos transitórios sugere a presença de um mecanismo neurológico subjacente (Holloway e Dent, 1990), cujo principal factor desencadeante parece ser, como discutido anteriormente, a distensão gástrica.

Existem ainda outros tipos de falência do EEI, caracterizados por ocorrerem com pressões esfincterianas "detectáveis", a mais comum das quais é originada pela inspiração profunda e geralmente associada a hérnia do hiato (Dent et al, 1988a; Mittal e McCallum, 1988).

9.1 - REFLUXO GASTRO-ESOFÁGICO "SECUNDÁRIO"

Algumas afecções médicas ou cirúrgicas predispõem a dçRGE. No grupo pediátrico assumem particular relevância, para além da hérnia do hiato, outras patologias como a atrésia esofágica, as doenças do SNC e a hérnia

diafragmática congénita de Bochdalek. As considerações fisiopatológicas acerca das primeiras são feitas no capítulo VI.

Relativamente à hérnia diafragmática, só muito recentemente se tem valorizado a alta prevalência de RGE e a morbilidade e mortalidade significativas desta associação.

A frequência de dçRGE nos sobreviventes operados a hérnia diafragmática de Bochdalek situa-se entre 54% a 62%, dos quais cerca de 1/4 requerem tratamento cirúrgico (Koot et al, 1993; Kieffer et al, 1995).

Dos factores etiopatogénicos propostos, os mais relevantes são provavelmente o distúrbio da motilidade esofágica e gástrica por compressão mediastínica durante a gestação, a alteração da anatomia da região esófago-gástrica pela posição intra-torácica do estômago, o deficiente funcionamento do hiato diafragmático por hipoplasia dos pilares e/ou alargamento pelo encerramento cirúrgico do defeito, e o incremento do gradiente tóraco-abdominal após correcção cirúrgica (Stolar et al, 1990; Sigalet et al, 1994; Kieffer et al, 1995; Soto et al, 1996).

10 - INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA DA DOENÇA POR REFLUXO

Em adultos, o RGE sintomático é a afecção mais frequente do tracto gastro-intestinal (Dodds, 1988), verificando-se que a pirose ocorre em 10-20% da população em geral (Nebel et al, 1976). A incidência da dçRGE é estimada em 86/100000/ano (Brunnen et al, 1969) com uma prevalência de 5%, dos quais cerca de metade apresentam esofagite (Wienbeck e Barnert, 1989; Sivri e McCallum, 1992; Howard e Heading, 1992).

No grupo pediátrico, a prevalência de RGE patológico é alta e calculada em cerca de 8% com base em estudos de pHmetria (Sacre e Vandenplas, 1989). No entanto, apenas uma minoria das crianças vem a necessitar de orientação ou investigações especializadas, pelo que apenas aproximada-

mente 0,2% das consultas num Hospital Pediátrico são motivadas por dçRGE (Carré, 1985).

O RGE funcional é extremamente frequente na primeira infância. Na maioria dos casos regride no decorrer do primeiro ano de vida (Orenstein, 1992). Dadas as potenciais complicações do RGE patológico não é eticamente sustentável proceder a um estudo evolutivo da dçRGE na ausência de tratamento. A dçRGE é também mais frequente na primeira infância, iniciando-se geralmente entre o primeiro mês e os 4 meses de idade, e regride entre os 10 e os 18 meses em 81% dos casos (Shepherd et al, 1987).

Nas crianças mais velhas não está identificado nenhum pico etário de início da sintomatologia. A probabilidade de resolução completa é menor e, embora a resposta ao tratamento médico seja geralmente positiva, tende a recaír em 40% dos casos quando este cessa (Treem et al, 1991).

11 - CLÍNICA

The astute pediatrician and surgeon
should always keep this disease process in mind...
Lelli e Ashcraft, 1994

Em consequência do refluxo do conteúdo gástrico e sua ascensão pelo esófago, assim pode surgir regurgitação ou vómito. Estes sintomas não são equivalentes ao conceitos de RGE fisiológico e de RGE patológico, respectivamente.

Na verdade, a ocorrência de vómitos na dependência de episódios de RGE não dita o carácter patológico deste, assim como a regurgitação ou mesmo a ausência de sintomas não exclui o RGE patológico (Curci e Dibbins, 1982). Os vómitos e a regurgitação representam provavelmente apenas a parte visível do "iceberg" que é a dçRGE.

Os vómitos podem levar a má progressão estaturo-ponderal e predisporem a otites de repetição. No lactente, irritabilidade acentuada, recusa

alimentar ou perturbações do sono geralmente atribuídas a distúrbio neuropsiquiátrico, podem constituir a única manifestação de RGE patológico (Wesley et al, 1981; Boix-Ochoa, 1986).

O RGE patológico é também apontado como uma causa frequente de dor abdominal recorrente (van-der-Meer et al, 1992). Os sintomas típicos do adulto como azia, pirose, naúseas, enfartamento pós-prandial e dor retroesternal são raros em Pediatria (Vandenplas, 1993).

Na presença de esofagite pode surgir um quadro de hemorragia digestiva alta (hematemeses, melenas, anemia ferropénica) e/ou disfagia. Esta última pode ser consequência de estenose, a qual pode condicionar episódios de retensão alimentar; perante uma estenose esofágica deve ser tida em consideração a dçRGE, mesmo que exista uma história de ingestão de cáustico ou que a estenose se localize à anastomose de uma atrésia esofágica.

Embora se torne cada vez mais consistente o papel do RGE patológico na génese de sintomas laríngeos (tosse crónica, rouquidão, dor, etc.), a relação entre doença respiratória crónica (DRC) (bronquites/pneumonias de repetição, asma/sibilância, fibrose quística, displasia broncopulmonar) e RGE patológico é controversa (Berquist et al, 1981; Christie, 1984; Baculard et al, 1986). Contrariamente ao que sucede no adulto, a prevalência de RGE oculto relacionado com DRC, é alta na criança, atingindo nalgumas séries valores superiores a 50% (Ekström e Tibbling, 1987; Tucci et al, 1993).

O RGE pode ser concomitante, precipitante ou agravante da DRC (Christie et al, 1978). Os episódios de aspiração podem resultar em pneumonias de repetição ou desencadearem obstrução brônquica. Mesmo os episódios de RGE limitados ao esófago distal podem desencadear uma crise de bronco-espasmo reflexo (Herbst, 1981; Ouazzani e Mei, 1982; Spaulding et al, 1982). No entanto, não tem sido possível estabelecer inequivocamente o *primum movens* da relação entre DRC e RGE patológico, pois é plausível que os quadros de obstrução respiratória, por diminuição da pressão intra-torácica e alteração da morfologia diafragmática assim como pelo efeito depressor de alguns broncodilatadores sobre o EEI, possam resultar em RGE (Kjiellen, 1981).

O RGE patológico poderá ocasionalmente, por aspiração, condicionar o aparecimento de apneias prolongadas e ser responsável por episódios de quase morte súbita aparente (Herbst et al, 1978; Menon et al, 1985; Grancini et al, 1995). A associação entre RGE e síndrome da morte súbita no lactente é considerada rara para a maioria dos autores (Kurz et al, 1985; Vandenplas, 1993).

Existem ainda outras manifestações menos habituais de RGE. A ruminação/mericismo embora seja geralmente encarada como uma perturbação comportamental, pode indiciar a presença de RGE patológico, nomeadamente nas crianças com doença do SNC (Wesley et al, 1981; Vandenplas, 1993). A hipersalivação é um sintoma raro, mas pode constituir a manifestação dominante de esofagite de refluxo (Helm et al, 1985). O síndrome de Roviralta Astoul é caracterizado pela associação de estenose hipertrófica do piloro (ou eventualmente piloroespasmo) e hérnia do hiato (Vandenplas, 1993). A denominada tríade de Herbst é composta de RGE patológico, hipoproteinemia e hipocratismo digital (Sacher e Stauffer, 1990). Determinadas anomalias posturais como o síndrome (ou complexo) de Sandifer-Sutcliffe (torcícolo, opistótono, postura distónica paroxística) parecem melhorar a depuração esofágica e regridem com a resolução do RGE (Kinsborne, 1964; Orenstein, 1992; Gorrotxategi et al, 1995). Perimilolise (erosões do esmalte) da face interna dos dentes, arritmias cardíacas e enteropatia perdedora de proteínas têm sido ocasionalmente relacionadas com RGE patológico (Herbst et al, 1976; Sondheimer, 1994).

12 - ETIOPATOGENIA DA ESOFAGITE POR REFLUXO

Perante RGE patológico, o desenvolvimento de esofagite péptica depende de factores extrínsecos (características do material refluído e tempo de exposição) e intrínsecos (resistência da mucosa) (Dodds et al, 1981; Dodds, 1988; Gotley et al, 1991).

12.1 - MATERIAL REFLUÍDO

É lógico que quanto maior for a quantidade de material refluído maior será o risco e/ou a gravidade da esofagite.

A quantidade de material refluído está na dependência directa do volume gástrico. Em consequência é de admitir que a hipersecreção gástrica, presente no síndrome de Zollinger-Ellison e em alguns doentes com úlcera duodenal (Golmann et al, 1967), que o esvaziamento gástrico lento (McCallum e Berkowitz, 1978), e que o refluxo duodeno-gástrico excessivo (Kaye e Showalter, 1974) possam ser relevantes na etiopatogenia da esofagite por refluxo.

Acresce que o estado hipersecretor (BAO maior que 5 mmol/h, MAO maior que 30 mmol/h), frequente na dçRGRE, se bem que não condicione uma maior exposição do esófago ao ácido nem uma taxa de complicações mais elevada na globalidade dos doentes com RGE (Johansson et al, 1986), está associado a uma incidência mais elevada de esofagite no sub-grupo de doentes com um EEI mecanicamente normal à manometria (Barlow et al, 1989).

Um dos factores determinantes no desenvolvimento e gravidade da esofagite é a composição do material refluído. Em estudos no animal de laboratório, a acidez de *per se* apenas demonstrou potencial lesivo, através da desnaturização das proteínas, para valores de pH iguais ou inferiores a 2, circunstância que só raramente é observada no Homem. No entanto, em meio ácido, mas apenas até um pH de 4, pequenas quantidades de pepsina podem causar esofagite por digestão proteica do espaço intercelular (Golberg et al, 1969; Harmon et al, 1981).

É também de considerar a possibilidade de estarem presentes componentes das secreções bilio-pancreáticas por coexistência de refluxo duodeno-gástrico (Kaye e Showalter, 1974; Warning et al, 1990), facto que tem vindo a merecer uma atenção crescente e cujo contexto poderá não se restringir ao denominado refluxo alcalino (Pellegrinni et al, 1978; Bocquet et al, 1986; Malthaner et al, 1991; Stoker e Williams, 1991; Tovar et al, 1993).

A grande maioria dos conhecimentos adquiridos no âmbito do refluxo dito alcalino, nomeadamente dos mecanismos de acção e tipo de lesão, utilizaram modelos experimentais *in vitro*. A esófago-jejunostomia termino-lateral no rato (EJr), como modelo de esofagite por refluxo, embora tenha sido descrita na década de 60 (Lambert, 1962) permanece com utilidade actual (Pera et al, 1989; Aldazabal et al, 1990; Estêvão-Costa et al, 1993). Após a intervenção, o curto-circuito resultante induz uma esofagite com alterações histológicas características. Foi este o modelo de esofagite por refluxo que viemos a adoptar nos estudos experimentais *in vivo* no domínio da esofagite por refluxo alcalino.

12.2 - TEMPO DE EXPOSIÇÃO

Como exposto anteriormente, o regresso à normalidade do pH esofágico após um episódio de refluxo ácido, é obtido através do retorno do material refluído ao estômago, pela acção do peristaltismo esofágico e força da gravidade, e através da neutralização química pela saliva.

A afectação de um ou vários destes mecanismos explica a alta prevalência de esofagite p.e. na esclerodermia (Helm et al, 1985). A gravidade da esofagite é, assim, determinada primordialmente pelo potencial lesivo do material refluído e pela duração do contacto com a mucosa esofágica (Dodds et al, 1981).

A eficácia da depuração esofágica diminui com o decúbito, com as alterações do peristaltismo esofágico e com as anomalias da salivação. Durante o sono, não só o decúbito mas também a diminuição do peristaltismo esofágico e da salivação, tornam potencialmente lesivos os episódios de refluxo (Boesby, 1977; Dent et al, 1980).

Embora ainda seja controversa o sentido da relação de causalidade entre esofagite e perturbações da motilidade esofágica, estas são provavelmente determinantes na etiopatogenia da esofagite por RGE, na medida em

que estão presentes em cerca de metade dos doentes com esofagite moderada a grave (Fonkalsrud et al, 1985; Kahrilas et al, 1986; Cullu et al, 1994).

Embora como grupo, os doentes com esofagite não apresentem um fluxo salivar significativamente diferente que os voluntários sãos (Sonnenberg et al, 1982), é provável que, em alguns casos, a afectação da salivação possa ser relevante na fisiopatologia da esofagite por refluxo (Helm et al, 1985).

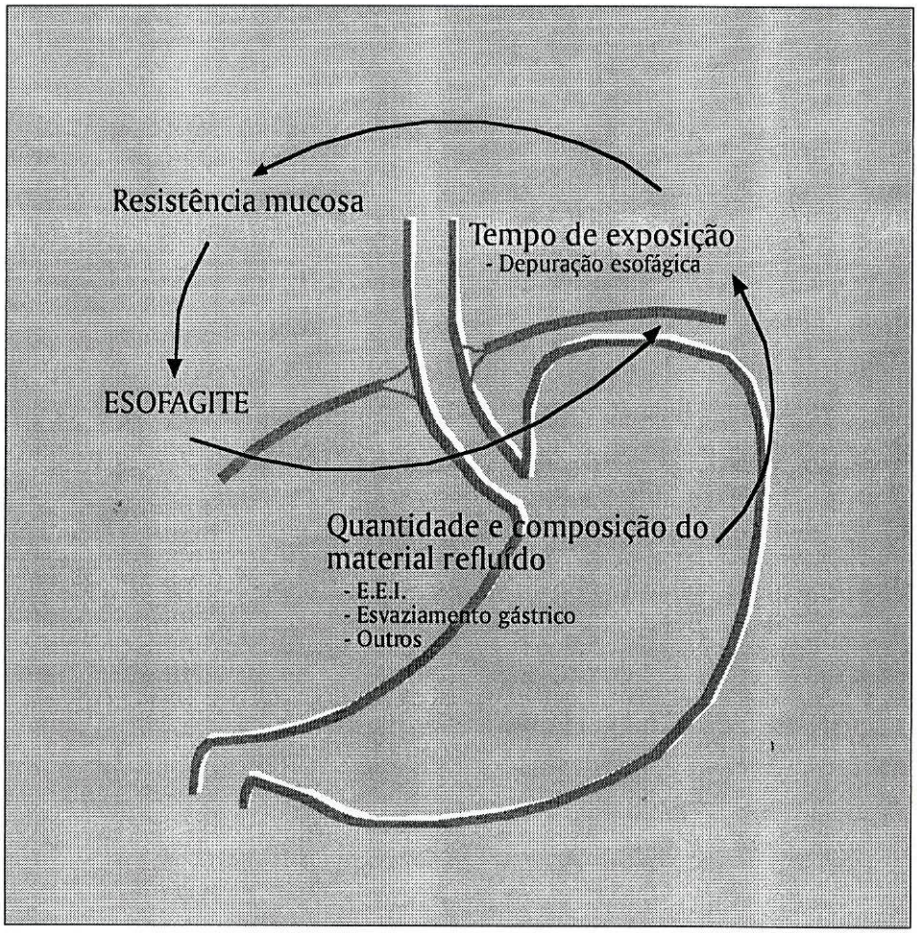


*Figura II.4- **Etiopatogenia da esofagite por RGE.***

12.3 - RESISTÊNCIA TECIDULAR

A diferente resistência do epitélio esofágico ao desenvolvimento de esofagite por refluxo é determinada por factores individuais ainda pouco conhecidos. Obviamente que a afectação de quaisquer dos factores do mecanismo de resistência epitelial anteriormente expostos, nomeadamente pela idade e pelo estado de nutrição, facilitarão o desenvolvimento de esofagite (Orlando, 1985; Dodds, 1988).

13 - DIAGNÓSTICO

Os meios complementares de diagnóstico actualmente disponíveis podem fornecer três tipos de informação: indiciar a possibilidade de RGE (p.e. manometria, esófagograma), identificar os efeitos e consequências do RGE (p.e. teste Bernstein, endoscopia), e evidenciar e quantificar o RGE (p.e. pHmetria) (Castell, 1985).

O esófagograma com bário é útil sobretudo na demonstração de alterações morfológicas resultantes da esofagite e no estudo dos distúrbios da contractilidade associados ao RGE (Ott, 1985). Com as limitações atrás referidas, a presença de hérnia de hiato indiciará RGE.

A acuidade na demonstração de RGE é relativamente baixa, com uma sensibilidade média na ordem dos 33% (Rudd e Christie, 1979; Ott et al, 1979; Velasco et al, 1982a), facto que tem sido atribuido à curta duração da observação e à densidade mais alta do bário (Lindell e Sanmark, 1979). No entanto, se atendermos a que a maioria dos doentes apresenta RGE por relaxamentos transitórios do EEI, e ao facto de os indivíduos normais poderem experimentar episódios de refluxo, facilmente se encontra explicação para a baixa sensibilidade e especificidade do esofagograma (Meyers et al, 1985). Tal não invalida que a ocorrência de RGE espontâneo, frequente e extenso no estudo contrastado, tenha uma correlação significativa com a presença de sintomatologia (Silverstein e Pope, 1980).

Recentemente, a ultrasonografia tem sido proposta como um meio auxiliar de diagnóstico útil (Naik e Moore, 1984), com alta especificidade e sensibilidade superior à do esófagograma (Menendez et al, 1993; Tani et al, 1993; Westra et al, 1994). Estes índices podem mesmo ser incrementadas com o uso do Doppler a cores (Hirsch et al, 1996). No entanto, partilha das mesmas limitações metodológicas do esófagograma e tem baixa acuidade no diagnóstico de esofagite (LeDosseur, et al, 1994).

Os estudos cintigráficos permitem demonstrar RGE e avaliar aspectos com provável importância na fisiopatologia da dçRGE, como o esvaziamento gástrico e o trânsito esofágico (Cowan, 1985). A cintigrafia é um teste semi-quantitativo, de baixa exposição a radiações e que apresenta uma taxa de sensibilidade que, muito embora tenha valores bastante variáveis, é quase sempre superior à do esófagograma (Jona et al, 1981; Seibert et al, 1983). Contudo, não deve ser encarada como substituto deste pois, para além da menor definição anatómica, padece das mesmas limitações.

O recurso à cintigrafia é particularmente frequente na idade pediátrica, pois disponibiliza a forma mais simples de detectar a aspiração pulmonar (Cowan, 1985).

Embora a demonstração de um EEI hipotónico constitua um forte indício de RGE, a manometria esofágica apresenta limitações importantes inerentes à técnica (p.e. baixa reprodutibilidade) e ao objecto do estudo (p.e. larga faixa de sobreposição entre normal e patológico) que restringem o seu uso sistemático (Katz e Castell, 1985).

No entanto, a manometria tem sido a pedra basilar na investigação e tem fornecido o maior caudal de informação sobre a fisiopatologia da dçRGE. O papel da manometria na avaliação do tipo de técnica e prognóstico dos doentes que requerem tratamento cirúrgico é controverso (DeMeester et al, 1986; Mughal et al, 1990; Cullu et al, 1994).

O teste da perfusão esofágica com ácido (Bernstein e Baker, 1958) tem uma alta sensibilidade e especificidade (Richter, 1985). No entanto, tem reduzida aplicabilidade em Pediatria dado que se baseia no princípio da reprodutibilidade dos sintomas (dor torácica e pirose).

A endoscopia poderá revelar HH e em cerca de 50% a 70% dos doentes são demonstráveis alterações da mucosa esofágica (Johnson et al, 1976; Johansson et al, 1986). A presença de rubor da mucosa identifica macroscopicamente a esofagite, podendo a gravidade ser graduada de 1 a 4 (Savary e Miller, 1977). No entanto, esta classificação elaborada para adultos, tem pouca aplicação em Pediatria, pois a grande maioria das crianças apresenta esofagite de grau 1 e 2, pelo que o principal interesse do registo macroscópico reside na avaliação da extensão das lesões (Vandenplas, 1994).

A acuidade da endoscopia pode ser consideravelmente melhorada com a realização de biópsias (Geisinger e Wu, 1985; Hyams et al, 1988). As principais características histológicas agudas da dçRGE são os infiltrados inflamatórios da mucosa e as alterações epiteliais reactivas. A presença de células inflamatórias, nomeadamente polimorfonucleares neutrófilos e eosinófilos, é um marcador relativamente sensível e específico de RGE, sobretudo quando em localização intra-epitelial (Goldman e Antonioli, 1982; Winter et al, 1982).

A hiperplasia da camada basal epitelial e o alongamento das papilas (papilomatose), dispersas pelos 2 a 8 cm distais do esófago são características da esofagite por refluxo (Ismail-Beigi e Pope, 1974; Vandenplas, 1994). Foi sugerido que a agressão pelo ácido estimularia uma descamação mais rápida que levaria a hiperplasia basal compensatória e consequentemente a papilomatose (Johnson et al, 1978).

O RGE de longa evolução resulta em erosões e úlceras. Estas acompanham-se de reacção fibrótica da submucosa que persiste após a cura, podendo resultar em estenose. A alteração histológica mais característica é a metaplasia glandular ou esófago de Barrett, que pode ocorrer em mais de 10% dos doentes com dçRGE crónica (Naef et al, 1975).

O teste de refluxo ácido (Tuttle e Grossman, 1958) foi durante muitos anos considerado o teste de laboratório básico no diagnóstico de dçRGE, tendo sido desenhado para avaliar da eficácia da barreira anti-refluxo. Contudo, a curta duração do teste e a falibilidade do príncipio em que se baseia ("a

demonstração de uma barreira ineficaz não é sinónimo de barreira ineficiente") ditaram o seu abandono em favor da pHmetria de longa duração.

A pHmetria esofágica de longa duração é cada vez mais assumida como o teste basilar entre os meios auxiliares de diagnóstico da dçRGE (Evans et al, 1991; Tappin et al, 1992). Permite, de uma forma fisiológica, quantificar por um período de tempo longo (geralmente entre 18 a 24 horas), uma série de parâmetros relativos ao pH esofágico e relacioná-los p.e. com os sintomas, com a posição e com as refeições.

No que respeita ao RGE ácido, o melhor "cut-off" parece ser o pH 4 (Koch e Gass, 1981), sendo geralmente analisados a percentagem de tempo (índice de refluxo), o número de episódios, o número de episódios de longa duração (superior a 5 minutos) e a duração do episódio mais longo.

Este teste tem uma sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de RGE patológico superior a 90% (Koch et al, 1985; Dalt et al, 1989; Vandenplas, 1993). A reprodutibilidade é elevada (Vandenplas et al, 1990), embora seja possível que registos em dias consecutivos sejam substancialmente diferentes, o que provavelmente reflecte a variabilidade biológica do RGE (Hampton et al, 1992).

A pHmetria de longa duração é o único teste que permite avaliar o RGE fora dos períodos pós-prandiais. No entanto, deve ser tido em linha de conta que a pH metria não regista episódios de refluxo, mas antes variações de pH intra-esofágico. O estudo de voluntários assintomáticos permitiu estabelecer critérios de normalidade, ou seja de RGE fisiológico, que obviamente são variáveis consoante a amostra populacional selecionada como normal, mas que que fornecem termos de comparação, sejam valores isolados ou compostos (pontuações), que permitem a avaliação de um determinado indivíduo (Boix-Ochoa et al, 1980; Euler e Byrne, 1981; Koch e Gass, 1981; Johnson e DeMeester, 1986; Vandenplas e Sacré-Smits, 1987a; Tovar et al, 1991; Vandenplas et al, 1991; Watanabe et al, 1992).

Os adultos normais apresentam significativamente mais refluxo quando "acordados", o que sugere maior eficácia da barreira anti-refluxo na posi-

ção de decúbito ou simplesmente reflecte o predomínio dos episódios de refluxo relacionados com as refeições (Johnson e DeMeester, 1974; Baldi F et al, 1991). Tal facto também se verifica na generalidade dos doentes com RGE, mas a diferença entre normal e patológico é mais significativa no que respeita ao refluxo nocturno (Vandenplas, 1993).

Nos recém-nascidos e lactentes assintomáticos, os resultados da pHmetria por posição corporal (sentado, decúbito, bruços) têm fornecido resultados díspares. Apenas existe alguma concordância em torno da posição de bruços. Esta parece condicionar menos RGE (Ramenofsky e Leape, 1981; Vandenplas e Sacre, 1985), embora alguns estudos tenham revelado um maior índice de refluxo, o que sugere compromisso da depuração esofágica (Boix-Ochoa et al, 1980). Todos os parâmetros aumentam significativamente após os 2-4 meses de idade, o que está provavelmente relacionado com um maior tempo de alerta e actividade dos lactentes e aumento da secreção gástrica. O índice de refluxo e o número de episódios de longa duração, ao contrário do número de episódios e duração do episódio mais longo, decrescem por volta do ano de idade (Vandenplas e Sacré-Smits, 1987a; Vandenplas et al, 1991).

Alguns estudos têm demonstrado a existência de padrões de RGE patológico com importância na fisiopatologia e prognóstico da dçRGE (DeMeester et al, 1976; Haase et al, 1988; Eizaguirre e Tovar, 1992), e estabelecido valores para alguns parâmetros com prováveis implicações terapêuticas (Dalt et al, 1989; Varty et al, 1993). A pHmetria é particularmente útil no estrato pediátrico pelas limitações da semiologia clínica e na investigação dos casos que apenas apresentam sintomatologia respiratória (Ramenofsky e Leape, 1981; Andze et al, 1991).

Dado que o pH intra-luminal do esófago distal varia entre 5 e 6,8 (Johnson e DeMeester, 1974) e estando demonstrado que o refluxo duodenogástrico é um fenómeno comum, quer em indivíduos normais, quer sobretudo em doentes com RGE patológico (Little et al, 1984; Warning et al, 1990), é de pressupor que o registo de pH esofágico superior a 7 reflicta a ocorrência de RGE alcalino.

Excluindo os períodos pós-prandiais, em que aumenta o teor de bicarbonato da saliva, Pellegrini et al (Pellegrinni et al, 1978) encontraram uma taxa de RGE patológico misto (ácido-alcalino) em 25% e alcalino puro em 6%. Utilizando os mesmos critérios, as taxas encontradas na população infantil são de 24% e 16%, respectivamente (Malthaner et al, 1991). No entanto, a alcalinização esofágica no período pós-prandial não é a única objecção ao diagnóstico de RGE alcalino, pelo que alguns autores preconizam a realização de pHmetria intra-esofágica e intra-gástrica simultânea (Mattioli et al, 1990; Angulo et al, 1992; Tovar et al, 1993); utilizando esta metodologia, cerca de 1/3 das crianças sintomáticas apresentam RGE alcalino patológico, misto (22%) ou puro (11%) (Tovar et al, 1993). A análise dos parâmetros também para um pH maior que 7 tem, assim, a vantagem de fornecer uma noção mais correcta da fisiopatologia da dçRGE e aumentar a sensibilidade diagnóstica do teste. No entanto, é dificíl comprovar por pHmetria que ocorra RGE a pH entre 4 e 7, dado a proximidade ao pH normal do esófago distal (Stocker e Williams, 1991), facto que constitui provavelmente a justificação para que a sensibilidade da pHmetria esofágica não atinja os 100%.

Recentemente, têm sido publicados resultados promissores com a electromiografia esofágica (Troyan, 1993), a tomografia de impedância eléctrica (Ravelli e Milla, 1994) e a manometria axial computorizada (Bombeck et al, 1987).

Em síntese, diremos que para além dos meios complementares que sugerem a presença de RGE patológico como a manometria, existem outros que demonstram alterações lesionais atribuíveis ao RGE como a endoscopia, e finalmente um grupo de testes que demonstram o fenómeno de RGE. De entre os últimos deve ser relembrado que alguns como p.e. o esófagograma e a cintigrafia, apenas demonstram, sem quantificação objectiva, o refluxo pós-prandial, concretamente refluxo de bário e alimentar, respectivamente. A pHmetria de longa duração demonstra e quantifica o RGE em qualquer período do dia, de forma indirecta (concretamente o pH intra-esofágico) mas reprodutível.

Poder-se-á concluir que virtualmente nenhum teste de *per se* detenha acuidade suficiente para o universo dos casos de dçRGE, pelo que, para efeito de diagnóstico, perante um teste que contraria a impressão clínica se devem obter resultados concordantes em pelo menos dois testes (Meyers et al, 1985).

Na presença de sintomas e sinais tipícos, pode não se impor o recurso a meios complementares de diagnóstico. Na verdade, um adulto com pirose que agrava após as refeições ou com o decúbito e melhora com antiácidos, poderá iniciar tratamento sem efectuar testes diagnósticos de RGE.

A metodologia diagnóstica na criança deverá ser ditada pela situação clínica (Vandenplas et al, 1993). No RGE patológico não complicado pode iniciar-se tratamento médico e só perante a sua ineficácia se deverá começar a investigação pela realização de pHmetria. Nos casos de dçRGE complicada, nomeadamente perante a suspeita de esofagite de refluxo, o primeiro passo deverá ser a realização de endoscopia digestiva alta. Nos doentes com manifestações atípicas, nomeadamente respiratórias, o estudo deverá iniciar-se pela pHmetria. Finalmente, no grupo de doentes com doença do SNC, a dçRGE deverá ser sistematicamente rastreada através de pHmetria.

14 - TRATAMENTO

14.1 - MÉDICO

Nas últimas décadas, fruto de numerosíssimos trabalhos de investigação, ampliaram-se significativamente os meios (modalidades e agentes) disponíveis no tratamento médico da dçRGE.

No sentido de uniformizar critérios e fornecer protocolos simples de actuação, o grupo de trabalho da dçRGE da Sociedade Europeia de Gastroenterologia e Nutrição Pediátrica publicou uma abordagem terapêutica sob a forma de um esquema faseado (Quadro II.2).

Quadro II.2 - **Esquema terapêutico**

- **Fase 1**
  - 1A. Esclarecimento dos pais
  - 1B. Posição: anti-Trendelenburg ou cabeceira elevada 30º
  - 1C. Recomendações alimentares: espessamento, frequência, volume, composição, conteúdo.
  - 1E. Ácido algínico (com ou sem anti-ácidos)
- **Fase 2**
  - Procinéticos: cisapride, domperidona, metoclopramida.
- **Fase 3**
  - 3A. Bloqueadores H2: cimetidina, ranitidina, famotidina.
  - 3B. "Experimental": sucralfato, omeprazole, misoprostil.
- **Fase 4**
  - Cirurgia

Fonte: Vandenplas et al, 1993; Vandenplas, 1994.

Estas fases são cumulativas e nem todas as recomendações são aplicáveis à totalidade dos doentes.

Na sequência de estudos realizados em crianças, demonstrando a eficácia do tratamento posicional (Orenstein e Whitington, 1982), este foi também recomendado no adulto (Kazlow e Deckelbaum, 1988). A posição de anti-Trendelenburg é eficaz em 75% dos lactentes com regurgitação (Vandenplas et al, 1993) e de *per se* é suficiente no tratamento de 25% dos lactentes com RGE funcional (Vandenplas e Sacre, 1987); a sua principal limitação advém da diminuta exequibilidade na primeira infância.

O espessamento do leite tem bom resultado clínico, na medida em que diminui a regurgitação e os vómitos, na maioria dos casos. No entanto, alguns estudos têm demonstrado que embora o número de episódios de refluxo diminua, o índice de refluxo mantém-se praticamente inalterado, pois a duração dos episódios restantes é prolongada (Vandenplas e Sacre, 1987), o que poderá tornar esta modalidade terapêutica não apropriada na presença de esofagite.

O fraccionamento das refeições é provavelmente benéfico na medida em que diminui a quantidade de material refluído. Embora aumente o RGE dado o maior número de períodos pós-prandiais, este facto é provavelmente pouco relevante pois a composição do material refluído torna-o pouco agressivo (Vandenplas, 1993).

A utilização de leites com baixo teor em gorduras e alto teor em carbohidratos deverá ser individualizada, pois este tipo de fórmulas ao acelerar o esvaziamento gástrico diminue o número de episódios de refluxo no global, mas incrementa o número de episódios ácidos (Vandenplas e Loeb, 1990).

Nas crianças mais velhas, o regime alimentar consiste numa dieta com um conteúdo normal a baixo em gorduras, restrição de chocolate, chá, café, bebidas alcoólicas, gaseificadas e geladas, alimentos picantes e gelados, assim como refeições ao deitar. A perda de peso só deve ser recomendada na criança obesa; os fármacos que diminuem a pressão do EEI (ex: xantinas e derivados, β-miméticos) devem ser evitados quando possível (Vandenplas et al, 1993).

Os anti-ácidos são eficazes no controle da sintomatologia, embora alguns estudos tenham demonstrado que não existe diferença significativa quando comparados com o placebo (Graham e Patterson, 1983).

Existem actualmente vários grupos de fármacos procinéticos com utilidade terapêutica na dçRGE.

O cisapride é um bloqueador não dopaminérgico que aumenta a amplitude de contrações gastro-intestinais, melhora a coordenação antro-duodenal e aumenta a pressão do EEI, assim como a contractilidade esofágica, tanto em indivíduos sãos como em doentes com uma pressão do EEI diminuída (Corraziari et al, 1984; Cecatelli, 1988). A alta eficácia associada à baixa incidência de efeitos laterais (Cucchiara et al, 1987) tornaram o cisapride num fármaco de primeira escolha, sendo sugerido que no lactente poderá ser prescrito no RGE patológico não complicado antes de iniciar qualquer exame complementar de diagnóstico (Vandenplas et al, 1993). Na ausência de resposta ao cisapride podem ser usados outros procinéticos como a

domperidona, metoclopramida, alizapride e o betanecol (não disponível na Europa).

Os antagonistas H_2 têm sido usados sobretudo na presença de sintomatologia esofágica. Embora eficazes na cura da esofagite (Castell, 1985), podem não prevenir a recidiva (Vandenplas, 1994). Na realidade, estes agentes apenas neutralizam parcial e/ou temporariamente a acidez do conteúdo gástrico. Em Pediatria apenas existe experiência no uso de cimetidina e ranitidina, com superior tolerância para a última.

O sucralfato parece ter uma eficácia sobreponível à cimetidina (Arguelles-Martin et al, 1989). O omeprazol tem vindo a ser utilizado com uma frequência crescente e resultados excelentes (Gunasekaran e Hassall, 1993).

Do ponto de vista fisiopatológico, os meios utilizados no tratamento médico podem alcançar um ou mais dos seguintes objectivos: aumentar a eficácia da barreira anti-refluxo, incrementar a depuração esofágica, melhorar o esvaziamento gástrico e neutralizar a acidez do material refluído (Richter, 1985).

Os fármacos procinéticos, particularmente o cisapride, ao reunirem características que potencialmente lhes permitem actuar favoravelmente sobre os três componentes envolvidos na eficiência das barreiras anti-refluxo, possuem, como seria de esperar, uma alta eficácia.

Os fármacos utilizados na fase 3 apenas neutralizam a acidez do conteúdo gástrico, não interferindo na fisiopatologia do RGE patológico; ou seja, apenas actuam sobre as consequências da presença de material refluído ácido no esófago, nomeadamente a esofagite de refluxo. Mesmo nesta situação, deve ser tido em linha de conta o papel dos componentes das secreções bilio-pancreáticas no desenvolvimento de esofagite a pH neutro ou alcalino. Contudo, pensamos que é possível que estes fármacos possam, indirectamente, aumentar a eficiência da barreira anti-refluxo na medida em que promovendo a cura da esofagite possam regredir as anomalias da contractilidade esofágica associadas, com consequente melhoria da depuração esofágica.

14.2 - CIRÚRGICO

...there is, however, no excuse for persisting with ineffective medical management of a process that may result in growth-stunting, chronic illness, persistent pain, oesophageal scarring, or even death.

Johnson, 1981

14.2.1 - Indicações

Afigura-se lógico que os doentes em que o tratamento médico foi ineficaz, sejam candidatos a tratamento cirúrgico anti-refluxo. No adulto, este é habitualmente considerado perante a persistência ou recidiva dos sintomas e/ou complicações após 8 a 12 semanas de tratamento da fase 3 (Stein e DeMeester, 1992).

Na idade pediátrica, esta asserção é menos rigída, pois se por um lado o carácter transitório na maioria dos casos de RGE patológico pode ditar uma atitude conservadora mais prolongada, por outro lado a presença de esofagite implica que se pondere o tratamento cirúrgico precoce, dada a possibilidade de evolução para estenose esofágica a curto prazo (semanas) mesmo após instituição de tratamento médico. O tratamento cirúrgico impõe-se na presença de estenose esofágica, esófago de Barrett e complicações de risco vital por aspiração pulmonar (Berstad, 1995).

Do ponto de vista teórico, o tratamento cirúrgico apenas deverá ser considerado quando a indicação clínica coexistir com pHmetria de longa duração anormal e documentação de um EEI mecanicamente ineficaz à manometria. Este último factor tem vindo a adquirir uma importância crescente na medida em que com a utilização de técnicas modernas de manometria tem sido identificado em até 70% dos doentes com dçRGE (Stein e DeMeester, 1992).

No entanto, o facto de um Centro não dispor destes meios complementares não o impossibilita de realizar cirurgias anti-refluxo. A demonstra-

ção de uma complicação como esofagite à endoscopia ou aspiração pulmonar no estudo cintigráfico dispensa a pHmetria; a provável triagem dos casos efectuada pelo tratamento médico e a reprodutibilidade controversa da manometria esofágica tornam-na dispensável, desde que sejam devidamente valorizados os outros factores envolvidos na fisiopatologia do RGE patológico.

Nos doentes com doença do SNC, as perspectivas do tratamento médico são mais sombrias, pelo que o tratamento cirúrgico é indicado mais precocemente e com maior frequência, embora alguns autores considerem que está por provar o benefício da cirurgia face ao tratamento médico agressivo de longa duração (Vandenplas et al, 1993).

14.2.2 - Técnicas e príncipios fisiológicos

...the performance of esophageal surgery for gastroesophageal reflux requires a shift in surgical thinking...anti-reflux surgery is different from the simple extirpation of a diseased organ whose function is of no concern since it will be destroyed with its removal. Rather...is designed to improve the function of an organ that will remain in the patient and provide complete relief of all symptoms and complications of gastroesophageal reflux...

DeMeester, 1985

A citação em epígrafe é sobretudo dirigida ao Cirurgião Geral, mas deverá também estar na mente do Cirurgião Pediatra, embora este pratique, na maioria das vezes, intervenções cirúrgicas de carácter reconstructivo.

Embora ainda não existam explicações definitivas quanto à fisiopatologia da dçRGE, existem dezenas de técnicas anti-refluxo eficazes.

O grupo de técnicas mais utilizado é o das chamadas fundoplicturas. Esta denominação não se afigura a mais apropriada pois, como discutido abaixo, os mecanismos de controle do RGE estão provavelmente na dependência de outros procedimentos que todas elas consagram.

A manga de fundo gástrico plicada sobre o esófago terminal pode circundar a totalidade do esófago (360°) como é o caso da fundoplicatura de Nissen (Nissen, 1956) ou pode ser parcial. As últimas podem ser a 300° (Lind et al, 1965), a 270° anterior ou de Belsey Mark IV (Skinner e Belsey, 1967), a 270° posterior (Toupet, 1963) a 180° (Thal et al, 1965), a 120° (Watson et al, 1991) e a 0° anterior (Boix-Ochoa et al, 1983).

Se algumas destas técnicas se multiplicarem pelas diferentes vias de acesso e pelas pequenas modificações já introduzidas, facilmente se atingem várias dezenas de técnicas de fundoplicaturas. Na criança, as mais usadas são as de Nissen, Boix-Ochoa, Thal e Toupet.

Os factores envolvidos no controle do RGE pelas fundoplicaturas são: a) aumento da pressão, da extensão global e da extensão abdominal do EEI (DeMeester, 1985), b) (re)criação de um mecanismo valvular (ângulo de His/ válvula mucosa) gastro-esofágico (Little, 1992) e c) restauração da inter-relação EEI-pilar direito do diafragma (Skinner e Belsey, 1967).

A explicação para o aumento da pressão do EEI, que idealmente deverá atingir um valor três vezes superior à pressão gástrica em repouso (15-25 mmHg), não se encontra perfeitamente estabelecida. Embora não seja de excluir que possa ocorrer uma melhoria da função da camada muscular do esófago distal em consequência de uma relação tensão-extensão mais vantajosa, é provável que o aumento de pressão do EEI se deva ao efeito da camada muscular gástrica plicada sobre o esófago (Little, 1992).

No entanto, é possível que a explicação resida nos efeitos mecânicos da fundoplicatura, pois esta não só "comprime" como também restringe ou diminui o calibre (R) do esófago distal com consequente aumento da pressão (P) de distensão e por analogia da pressão da ZAP registada por manometria (Skinner, 1985). Na verdade, o aumento da pressão do EEI é directamente proporcional à extensão da circular da fundoplicatura (Alday e Goldsmith, 1973; O'Sullivan et al, 1982).

Por fim, a fundoplicatura poderá determinar que a tensão da parede gástrica, cujo aumento tende a "abrir" o EEI, diminua ao nível do cárdia (Petterson et al, 1980).

A importância da mobilização intra-abdominal do esófago em pelo menos 1,5 cm (DeMeester, 1985), advém dos pressupostos fisiopatológicos já abordados, isto é, da vantagem de expor o esófago e estômago a pressões intra-abdominais idênticas (O'Sullivan et al, 1982). Além disso, um segmento intra-abdominal de maior extensão diminui a possibilidade da tensão da parede gástrica poder "abrir" o EEI; muito embora este seja um dos factores mais determinantes no controle do refluxo, existe evidência de que de *per se* não seja suficiente na obtenção deste desiderato (Little, 1992).

Como discutido anteriormente, existem resultados contraditórios quanto ao papel fisiológico do ângulo de His. Não obstante, todas as cirurgias anti-refluxo do tipo fundoplicatura, incluem a realização de um ângulo de His agudo. A simples sutura do fundo gástrico ao bordo esquerdo do esófago parece não ser eficaz no controle do refluxo (Alday e Goldmith, 1973); no entanto, é defendido que a confecção de uma fundoplicatura parcial amplia a válvula mucosa gastro-esofágica (Thor e Silander, 1989).

Finalmente, a aproximação dos ramos do pilar direito do diafragma reveste-se de crucial importância na manutenção de uma fundoplicatura total em posição intra-abdominal (DeMeester, 1985) mas, sobretudo, na restauração da inter-relação entre esófago e diafragma (Skinner e Belsey, 1967; Dent et al, 1988).

Para além do grupo das fundoplicaturas, existem uma série de técnicas de emprego mais restricto como as gastropexias, as gastroplastias, as valvuloplastias e a colocação de próteses.

A gastropexia de *Hill* ao consistir na calibração do cárdia através da imbricação do bordo anterior e posterior da pequena curvatura, sob controle manométrico, resulta numa fundoplicatura parcial. A suspensão desta ao ligamento arcuato mediano parece também ampliar a válvula mucosa gastro-esofágica (Hill, 1989); além disso, a técnica inclui a aproximação dos ramos do pilar direito do diafragma (Russel e Hill, 1983).

A gastropexia de *Boerema* (Boerema, 1969) consiste na suspensão da pequena curvatura, sob tensão, à parede abdominal anterior na região subhepática. Resulta num alongamento do segmento intra-abdominal do esófago

e num ângulo de His agudo. Apesar de relatos de uma eficácia relativamente baixa (DeLaet e Spitz, 1983), alguns autores têm preconizado a utilização desta técnica na criança sem doença do SNC, dada a sua eficácia aliada à simplicidade e baixa incidência de complicações (Belloli et al, 1994).

A gastroplastia (Collis, 1957) consiste no alongamento do esófago à custa da pequena curvatura do estômago, estando particularmente indicada na presença de estenose com encurtamento. A sua eficácia está, no entanto, dependente da realização de uma fundoplicatura de Nissen associada (Orringer, 1988). O seu uso na criança, por técnica sem diérese da parede gástrica, foi recentemente advogado para re-intervenções (Hoffman et al, 1990). Existe ainda a chamada gastroplastia V-Y (Pearson et al, 1971), realizada com fundoplicatura parcial concomitante (Choiniere et al, 1988).

A valvuloplastia tem sido realizada com êxito em casos complicados necessitando de re-intervenção (Thor et al, 1988).

A terescardiopexia ou seja a suspensão do cárdia com o ligamento redondo é um procedimento simples e relatado como eficaz (Narbona et al, 1979).

Outra alternativa cirúrgica é a colocação de uma prótese anelar em silicone rodeando o esófago distal (Angelchik e Cohen, 1979). Embora se trate de um procedimento envolto em controvérsia, dado ser relativamente frequente a necessidade de extraír a prótese (Maddern et al, 1991), é por alguns autores defendido como eficaz, simples e com morbilidade e mortalidade diminutas (Angelchik, 1988). Em crianças, pelo menos nas que apresentam défice neurológico, não é uma técnica recomendável, dada a alta taxa de erosão da prótese (Jakaite et al, 1991).

A era das técnicas minimamente invasivas, abriu a possibilidade dos procedimentos por via endoscópica e laparoscópica. O tratamento endoscópico através da injecção de agentes esclerosantes na região esófago-gástrica ou da invaginação do esófago distal encontra-se em fase experimental (Donahue et al, 1992; Jennings et al, 1992; Stein et al, 1992). Foi já claramente demonstrado que as fundoplicaturas são passíveis de, mesmo na criança, serem executadas por via laparoscópica; além das vantagens inerentes

a este tipo de abordagem, a eficácia parece ser sobreponível à da cirurgia "aberta", faltando contudo estudos de longa evolução (Lobe, 1993; Dallemagne et al, 1995; Hallerback et al, 1995; Humphrey e Najmaldin, 1996).

Antes da realização da operação anti-refluxo deve o cirurgião atender a alguns factores que poderão ajudar na escolha da técnica e/ou indicar a realização de outros procedimentos.

Quando a motilidade esofágica se encontra seriamente afectada, ou seja, ausência de ondas peristálticas ou amplitude menor que 20mm Hg ou dismotilidade grave, como é geralmente o caso dos doentes com estenose ou esófago de Barrett, é aconselhável a realização de uma fundoplicatura parcial ou, quando muito, uma fundoplicatura de Nissen bastante "solta" (Stein e DeMeester, 1992). A afectação da motilidade está presente em cerca de 35-40% das crianças com dçRGE propostas para tratamento cirúrgico (Fonkalsrud et al, 1989), com particular frequência, como descrito anteriormente, nas submetidas a correcção cirúrgica de AE ou portadoras de doença do SNC.

Um fundo gástrico de reduzidas dimensões, como acontece nalguns casos de AE ou submetidos a gastrostomias, torna mais viável a realização de uma fundoplicatura parcial, nomeadamente a anterior (Greenholz et al, 1989).

Na presença de encurtamento esofágico, ou seja, HH medindo mais de 5 cm entre os pilares diafragmáticos e a junção esófago-gástrica à endoscopia, ou que não reduz com o ortostatismo no estudo radiológico, poderá ser mais apropriada a realização de uma gastroplastia se a motilidade esofágica for adequada; caso contrário, poderá ser necessária a ressecção esofágica (Stein e DeMeester, 1992).

Quando o estudo cintigráfico revela um esvaziamento gástrico lento parece ser vantajoso proceder a piloroplastia (Fonkalsrud et al, 1995).

14.2.3 - Eficácia e complicações

A fundoplicatura de Nissen é, sem dúvida, a intervenção anti-refluxo de referência, porque há mais tempo e em maior número de doentes vem sendo praticada. Numa análise de 2.000 doentes operados, a mortalidade foi bastante inferior a 1% (Siewert et al, 1992). A eficácia no controle dos sintomas, aos 10 anos de evolução, é de cerca de 90% (DeMeester et al, 1986; DeMeester e Stein, 1992).

As complicações pós-operatórias da fundoplicatura de Nissen são relativamente frequentes. As mais comuns são o denominado "gas-bloat syndrome", isto é, desconforto abdominal pela impossibilidade de eructação e vómito, e a disfagia; estas estão provavelmente na dependência da hipercontinência que esta cirurgia anti-refluxo determina, pois os parâmetros de pHmetria são mesmo significativamente inferiores aos dos indivíduos sem RGE patológico (Berquist et al, 1981; Harnsberger et al, 1983; Weiser et al, 1984). No entanto, a confecção de uma fundoplicatura "solta" e curta poderá diminuir a incidência e minorar a gravidade destas complicações, nomeadamente baixar a frequência de disfagia permanente para 3% (DeMeester e Stein, 1992).

A herniação da fundoplicatura para o tóráx, não causa necessariamente recorrência do refluxo (Mira-Navarro et al, 1994), mas se sintomática obriga a re-intervenção (Festen, 1981; Caniano et al, 1990). A obstrução intestinal por bridas é potencialmente grave pelo risco de isquemia e necrose intestinal (Glick et al, 1987) e ocorre em cerca de 5% dos casos (Leonardi et al, 1981; Jolley et al, 1986). Existem ainda uma série de complicações raras como: síndrome de "dumping" (Khoshoo et al, 1994), vólvulo gástrico (Fung et al, 1990), hemotórax (Rossi et al, 1994), granuloma de sutura esofágico (Al-tawil et al, 1994) e Schwanoma gástrico (Genova et al, 1989).

Apesar das complicações descritas, deve ser tido em conta que a fundoplicatura de Nissen controla eficazmente os sintomas de refluxo em 90% dos casos, e que 92% dos doentes se acham satisfeitos e voltariam a

optar pelo tratamento cirúrgico. Este êxito não é alcancável com nenhum tipo de tratamento médico (Stein e DeMeester, 1992).

As fundoplicaturas parciais têm revelado um eficácia idêntica (Thor e Silander, 1989; Watson et al, 1991; Walker et al, 1992; Bensoussan et al, 1994; Bliss et al, 1994) ou superior à da fundoplicatura de Nissen (Zee et al, 1994; Ramachandran et al, 1996). No sub-grupo de doentes com doença do SNC, a sua eficácia é menor que a global (Tuggle et al, 1988) mas provavelmente superior à fundoplicatura de Nissen, o que poderá dever-se à protecção do eventual desgarre da fundoplicatura, por possibilitarem a eructação e vómito (Ramachandran et al, 1996).

As fundoplicturas parciais obtêm esta eficácia apesar de condicionarem uma pressão da ZAP significativamente menor que as fundoplicaturas a 360º (Lundell et al, 1991). No que respeita à incidência de complicações, todas as séries são unânimes quanto à menor incidência de complicações, não só das directamente relacionadas com a fundoplicatura (Thor e Silander, 1989; Watson et al, 1991; Zee et al, 1994) como inclusivamente da obstrução por bridas pós-operatórias (Ashcraft et al, 1984).

TRANSPLANTE MUSCULAR LIVRE

Um músculo estriado pode ser transferido para outra localização, com ou sem anastomoses neurovasculares. A designação de transplante muscular livre começou por ser aplicada a esta última situação (Cedars e Miller, 1984); actualmente, também se aplica aos transplantes heterotópicos com anastomoses neurovasculares (Frey, 1991; Krimmer et al, 1995). Todos os aspectos relativos a transplante muscular livre que a seguir se abordam referem-se ao transplante muscular estriado livre sem anastomoses neurovasculares.

1 - HISTÓRIA

A história dos transplantes de músculo estriado parece ter tido o seu início na segunda metade do século XIX (Howard, 1871; Zielonko, 1874). Ao último, patologista russo trabalhando em Estrasburgo, é mesmo atribuído o primeiro trabalho experimental de transplante muscular estriado autólogo, com a sua tentativa de transplante de músculos da coxa no saco linfático de uma rã (Zielonko, 1874).

Ao fracasso deste experimento seguiram-se, nos quase cem anos ulteriores, outras tentativas que, na maioria das vezes, tiveram também resultados desanimadores, o que levou Peer (1955) a concluir da inutilidade deste tipo de transplante.

O primeiro êxito no domínio experimental foi apenas obtido no início da década de 60. A publicação da viabilidade histológica, no rato, do implante livre do músculo gastrocnémio previamente triturado ou desnervado,

marcou o início da era moderna deste tipo de transplante (Studitsky e Bosova, 1960).

Não obstante, é a publicação original de Thompson (1971a) no início dos anos 70, a que estabelece com rigor científico, a viabilidade deste tipo de transplante, tanto no animal de laboratório como no Homem.

As potencialidades deste tipo de transplante motivaram vários grupos de investigação, constituindo-se verdadeiras escolas por todo o Mundo. Merecem destaque pela qualidade e quantidade de trabalho realizado no campo experimental, os grupos de Ann Arbor (Michigan) com Carlson, Faulkner e Hansen-Smith, de Los Angeles com Cedars, Miller e Das, e de Praga com Gutman; e pela aplicação clínica do trabalho experimental realizado, os grupos de Londres com Thompson, do Uppsala com Hakelius e Gierup e de Estugarda com Holschneider.

2 - ESTUDOS EXPERIMENTAIS E APLICAÇÕES CLÍNICAS

Desde a citada publicação de Thompson, múltiplos trabalhos experimentais foram fornecendo uma conhecimento cada vez mais aprofundado da biologia do transplante.

Utilizando os mais diversificados e sofisticados estudos histológicos, enzimo-histoquímicos e neurofisiológicos foi possível comprovar e explicar os mecanismos que tornam viável e funcional o transplante muscular estriado livre. Os principais aspectos relacionam-se com a sobrevivência e/ou regeneração (Schiaffino et al, 1975; Carlson, 1976; Faulkner et al, 1976; Cedars et al, 1983; Carlson, 1986; Alameddine et al, 1989; Moens et al, 1992), a revascularização (Hakelius e Nystrom, 1975; Hansen-Smith et al, 1980; Burton et al, 1987) e a reinervação do músculo transplantado (Miller et al, 1978; Vedung et al, 1983; Carlson e Faulkner, 1988).

Fruto do amplo trabalho experimental desenvolvido, foi possível introduzir o auto-transplante de músculo estriado na prática clínica para repa-

rar défices funcionais motores, mormente os de etiologia traumática e congénita. Embora tenha sido bastante usado na paralisia facial com êxito variável (Thompson, 1971; Hakelius, 1974; Thompson, 1974; Nicolai, 1981) e mais raramente em outras afecções (Quinn, 1975), tem sido nas situações de défice esfincteriano anal (Hakelius et al, 1978; Mollard et al, 1979; Holschneider e Hecker, 1981; Belloli et al, 1981; Hakelius e Olsen, 1991) e urinário (Gierup e Hakelius, 1978; Gierup e Hakelius, 1983; Holschneider et al, 1987) que a sua aplicação tem sido mais frequente.

A possibilidade de este tipo de transplante realizar um mecanismo esfincteriano noutros níveis do tubo digestivo, constitui uma linha de investigação do Laboratório de Cirurgia Experimental do Serviço de Cirurgia Pediátrica do *Hospital Clínico y Provincial* de Barcelona, tendo mesmo já sido estabelecida a viabilidade e eficácia ao nível do íleon terminal (Parri-Ferrandis et al, 1990; Parri-Ferrandis, 1990).

III. Programa de Investigação e Objectivos Específicos

A - ESTUDO EXPERIMENTAL

Integrando uma linha de investigação prévia sobre o papel do transplante muscular livre como substituto de mecanismos esfincterianos deficientes ao nível do tracto digestivo, propusemo-nos começar por estudar a viabilidade do transplante ao nível do esófago distal e avaliar a sua eficácia como mecanismo anti-refluxo no animal de laboratório.

Antes de qualquer estudo de viabilidade e eficácia tornava-se premente desenvolver o respectivo modelo de refluxo esofágico. A esófago-jejunostomia no rato (EJr) foi o modelo escolhido, que após aperfeiçoamento, nos permitiu realizar o estudo original sobre o papel do material refluído na etiopatogenia da esofagite por refluxo.

A.1 - ESOFAGITE POR REFLUXO E MATERIAL REFLUÍDO

Desenvolvimento e aperfeiçoamento de um modelo animal de esofagite por refluxo

O primeiro estudo experimental teve os seguintes objectivos:

1) Confirmar se, nas nossas condições de trabalho, a EJr seria um modelo efectivo de esofagite por refluxo;
2) Caracterizar as alterações sistémicas dependentes da EJr e eventual esofagite resultante, valorizando parâmetros nutricionais, hematológicos e bioquímicos;
3) Avaliar o papel da esofagite nas alterações encontradas. Para alcançar este último objectivo, valorizaram-se os mesmos parâmetros num modelo animal submetido a uma intervenção cirúrgica de idêntica importância, mas que não provocasse refluxo (Estêvão-Costa et al, 1993).

Este estudo pretendia, em última análise, estabelecer a validade da EJr como modelo de esofagite por refluxo a curto-prazo, e estabelecer um conjunto de parâmetros relacionáveis com a esofagite, para efeitos de avaliação das consequências do refluxo, em estudos ulteriores.

Papel do material refluído na etiopatogenia da esofagite por refluxo

São objectivos deste trabalho:

1) Comprovar a presença, no modelo proposto, de refluxo de componentes das secreções biliar e pancreática;
2) Estudar o papel da quantidade e composição do material refluído, nomeadamente do potencial lesivo da alcalinidade, e da sua correlação com a gravidade da lesão esofágica. Para atingir este último objectivo, tornou-se necessário conceber um modelo adicional induzindo menor quantidade de refluxo (Estêvão-Costa et al, 1994).

A.2 - AVALIAÇÃO DO PAPEL DE UM ESFÍNCTER INTRÍNSECO EXPERIMENTAL NA BARREIRA ANTI-REFLUXO

Viabilidade do transplante muscular livre ao esófago distal

O objectivo deste trabalho seria determinar a viabilidade do transplante muscular autólogo no esófago distal, através de critérios histológicos e enzimo-histoquímicos (Estêvão-Costa et al, 1997).

Eficácia do transplante ao esófago distal como mecanismo anti-refluxo

Este estudo teve por objectivo determinar a eficácia do transplante muscular livre ao esófago distal como mecanismo anti-refluxo, através da avaliação da extensão e gravidade da esofagite, quando se aplica este tipo de transplante ao modelo de EJr.

Pretendia-se assim estabelecer a sua eventual utilidade terapêutica e extrapolar sobre a importância que poderá desempenhar o esfíncter intrínseco na realização da barreira anti-refluxo.

B - ESTUDO CLÍNICO

Elaboraram-se dois protocolos, um relativo a dçRGE, e outro de seguimento de crianças submetidas a correcção de atrésia esofágica (AE) no período neonatal.

Os dados colectados permitem uma caracterização epidemiológica, clínica, patológica e laboratorial de um grupo de doentes com RGE patológico potencialmente candidatos a tratamento cirúrgico. A grande maioria destes dados não serão analisados objectivamente, sendo apresentados a título descritivo.

B.1 - ESTUDO FUNCIONAL DO ESVAZIAMENTO GÁSTRICO NO RGE E ANÁLISE FISIOPATOLÓGICA DE SITUAÇÕES DE HÉRNIA DO HIATO, GASTROSTOMIA E ESVAZIAMENTO LENTO

São objectivos deste estudo:

1) Determinar a prevalência de HH (global e por sub-grupos) no protocolo de dçRGE e a prevalência de RGE patológico (com ou sem realização de gastrostomia prévia) no protocolo de AE, e analisar eventuais implicações etiopatogénicas;
2) Determinar a frequência de esvaziamento gástrico lento, global e por sub-grupos com dçRGE, assim como na globalidade das crianças do protocolo de AE, independentemente de apresentarem RGE patológico, e relacioná-la com a realização de gastrostomia;
3) Formular e demonstrar um conceito fisiopatológico do papel desempenhado pelo esvaziamento gástrico lento (EGL) no RGE patológico.

IV. Material e Métodos

A - ESTUDO EXPERIMENTAL

Os trabalhos de investigação experimental foram realizados no laboratório de Cirurgia Experimental do *Hospital Clínico y Provincial* de Barcelona, entre Outubro de 1991 e Setembro de 1992, com a devida autorização do Comité de Docência.

Animais de experimentação, infra-estruturas e condições de manutenção. Utilizou-se, em todos os estudos, *Rattus norvegicus* macho adultos da estirpe Sprague-Dawley, cumprindo-se as regras da Instituição para estudos experimentais envolvendo animais.

Os animais estavam alojados em caixas de plástico cobertas por grades de arame, no biotério próprio do laboratório, com as condições habituais de temperatura, humidade e circulação de ar, com acesso a água e grânulos alimentares *ad libitum* antes e imediatamente após as intervenções cirúrgicas.

Anestesia. As intervenções cirúrgicas foram realizadas sob anestesia geral, induzida e mantida com éter por via inalatória.

Análise estatística. Os valores apresentados correspondem à média ($\bar{x}$) ± o desvio padrão (σ) ou à mediana, caso em que são assinalados com *Med* e se acompanham dos valores limite [ ] da amostra. As amostras foram comparadas utilizando testes não paramétricos bilaterais. O nível de significância (α) escolhido foi de 0,05, sendo a hipótese nula rejeitada para probabilidades de erro (p) inferiores (Swinscow, 1983); ou seja, os valores de p maiores que 0,05 foram considerados estatisticamente não significativos (NS), enquanto que aos valores entre 0,05 e 0,001 que foram sempre especi-

ficados, foi atribuído significado estatístico; os valores de p menores que 0,001 foram considerados muito significativos (Matthews e Farewell, 1988). Os gráficos foram realizados com o programa Harvard Graphics 3.0™.

A.1 - ESOFAGITE POR REFLUXO E MATERIAL REFLUÍDO

Desenvolvimento e aperfeiçoamento de um modelo animal de esofagite por refluxo

Utilizaram-se 54 animais, divididos em três grupos de acordo com o tipo de intervenção cirúrgica (Figura IV.1). O grupo I (n=12), ou controle, foi apenas submetido a laparotomia mediana (L); ao grupo II (n=22) seccionou-se o esófago ao nível do cárdia e após encerramento deste, realizou-se uma esófago-jejunostomia término-lateral (EJr) a cerca de 5-7 cm do ângulo de Treitz, com pontos separados de fio não reabsorvível 6/0 (Figura IV.2); o grupo III (n=20) foi submetido a esófago-jejunostomia em Y de Roux (Y-R) com um ramo ascendente de cerca de 10-12 cm.

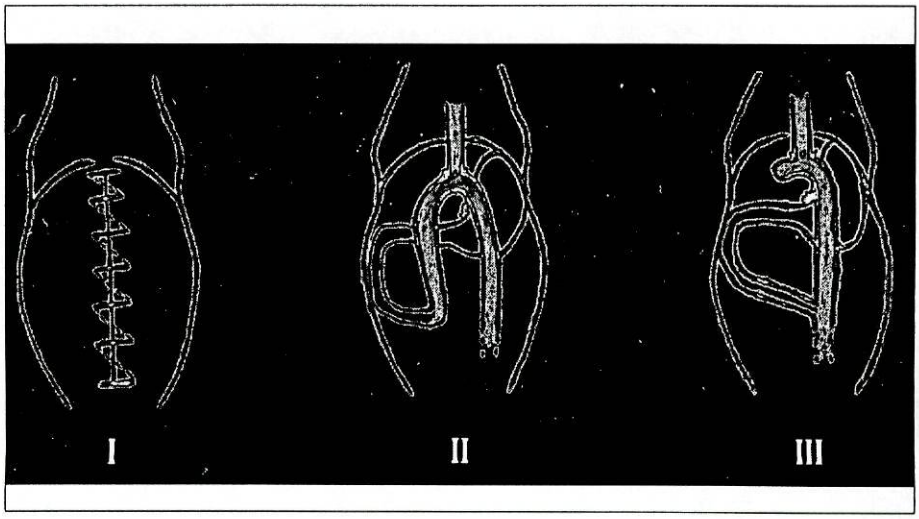


*Figura IV.1- **Grupos experimentais. Grupo I: Laparotomia (L); Grupo II: Esófago-jejunostomia termino-lateral (EJr); Grupo III: Esófago-jejunostomia em Y de Roux (Y-R).***

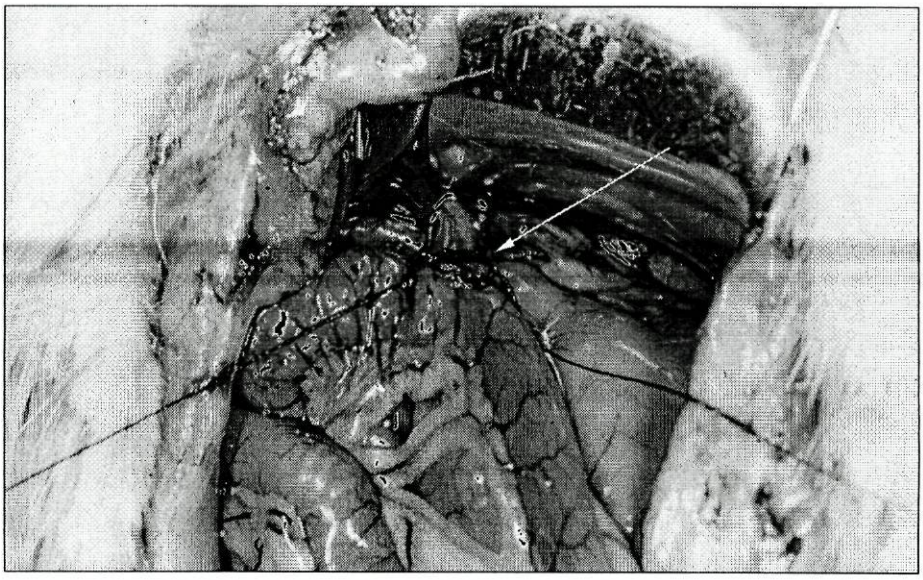


Figura IV.2 - Esófago-jejunostomia termino-lateral (EJr).

Decorridos 14 dias, todos os animais foram re-laparotomizados e, após sacrifício, efectuada a excisão do esófago para estudo anátomo-patológico.

Todos os animais foram pesados imediatamente após as induções anestésicas. Após as laparotomias, foram recolhidas amostras de sangue por punção directa da veia cava posterior para análise, por métodos de rotina, da concentração de hemoglobina (Hb), hematócrito (Hct), proteínas totais (PT) e electrólitos (Na^+, K^+, Cl^-).

Após abertura longitudinal dos esófagos, registou-se o aspecto macroscópico e a extensão (mm) da esofagite; as peças fixaram-se em formol a 10% e após inclusão em parafina, foram coradas pela hematoxilina-eosina.

Os valores iniciais correspondem ao dia do primeiro procedimento (0d) e os valores finais ao dia do sacrifício (14 d); as variações (Δ) entre estes são expressas como valores percentuais. Embora as amostras, quando testadas pela prova de Kolmogorov-Smirnov, não apresentassem uma distribuição significativamente diferente da normal, optou-se por testes não paramétricos, dada a sua dimensão. Na análise estatística foram utilizados

os testes de Wilkoxon (signed-rank) para dados emparelhados e o U de Mann-Whitney para dados independentes (Swinscow, 1983; Gonzaga, 1994); os cálculos foram efectuados em computador Macintosh® com recurso ao programa Statview 1.1™.

Papel do material refluído na etiopatogenia da esofagite por refluxo

Utilizaram-se 43 animais submetidos a três tipos diferentes de intervenção cirúrgica (Figura IV.3). Ao grupo I (n=18) realizou-se esófago-jejunostomia termino-lateral (EJr) a cerca de 5-7 cm do ângulo de Treitz; o grupo II (n=13) foi submetido a esófago-jejunostomia termino-lateral idêntica, mas com montagem intestinal tipo omega (EO) para derivar parte do conteúdo da ansa aferente; ao grupo III (n=12), ou controle, foi apenas efectuada laparotomia mediana (L).

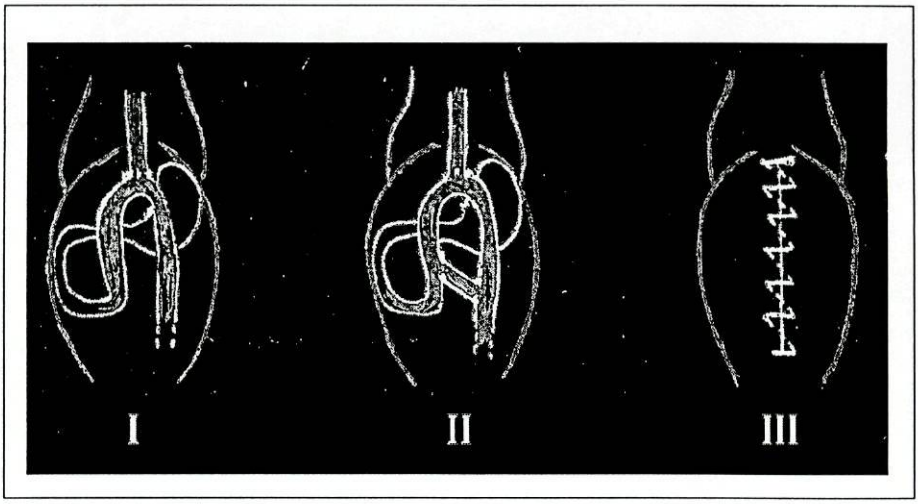


*Figura IV.3 - **Grupos experimentais. Grupo I: Esófago-jejunostomia termino-lateral (EJr). Grupo II: Esófago-jejunostomia com montagem intestinal tipo omega (EO). Grupo III ou controle: Laparotomia (L).***

Passados 14 dias, (re)laparotomizaram-se todos os animais sobreviventes (N=40) dos 3 grupos (EJr:17, EO:11, L:12) e entubou-se o esófago distal com um catéter de polietileno (1,6 mm de diâmetro). Seguidamente, introduziu-se, pela boca, um catéter idêntico no lúmen do esófago proximal; após cervicotomia, o catéter foi fixado ao esófago, com um fio atado em volta deste, ao nível da cartilagem tiróide (Figura IV.4). Perfundiu-se o esófago com 3 cc de soro fisiológico que foram de imediato recolhidos e centrifugados (5 minutos a 3000 rotações/minuto), sendo o sobrenadante congelado a -20°C. Por fim, sacrificaram-se os animais e ressecou-se o esófago. Após abertura longitudinal, registou-se a extensão longitudinal (mm) da esofagite; as peças fixaram-se em formol a 10% e, após inclusão em parafina, coradas pela hematoxilina-eosina.

Nos lavados esofágicos determinou-se: pH, amilase (U/l), lipase (U/l) e ácidos biliares (µmol/l). A amilase doseou-se por um método cinético que utiliza como substrato o p-nitrofenil maltoheptaósido e a lipase pelo método turbidimétrico U.V.; em ambas se utilizou um auto-analizador DAX 72

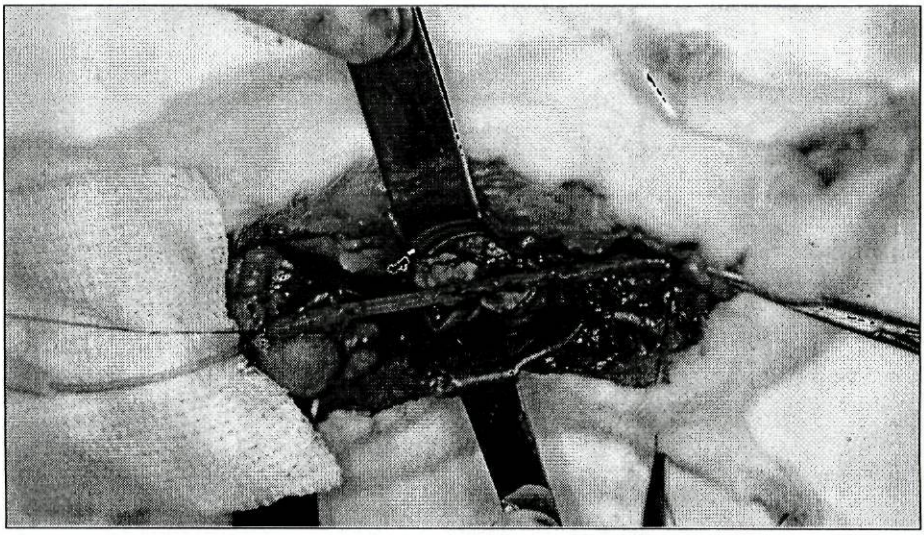


*Figura IV.4 - **Execução do lavado esofágico.***
Cateter distal (seta), catéter proximal (dupla seta)

(Technicon-Bayer Diagnósticos). Os ácidos biliares quantificaram-se por radioimunoensaio ("conjugate bile acids"- Becton Dickinson).

No estudo microscópico valorizou-se a presença de lesões epiteliais hiperplásicas, e o tipo e extensão das lesões erosivas, o que permitiu estabelecer o grau histológico de esofagite (0 a 4) (Figura IV.5):

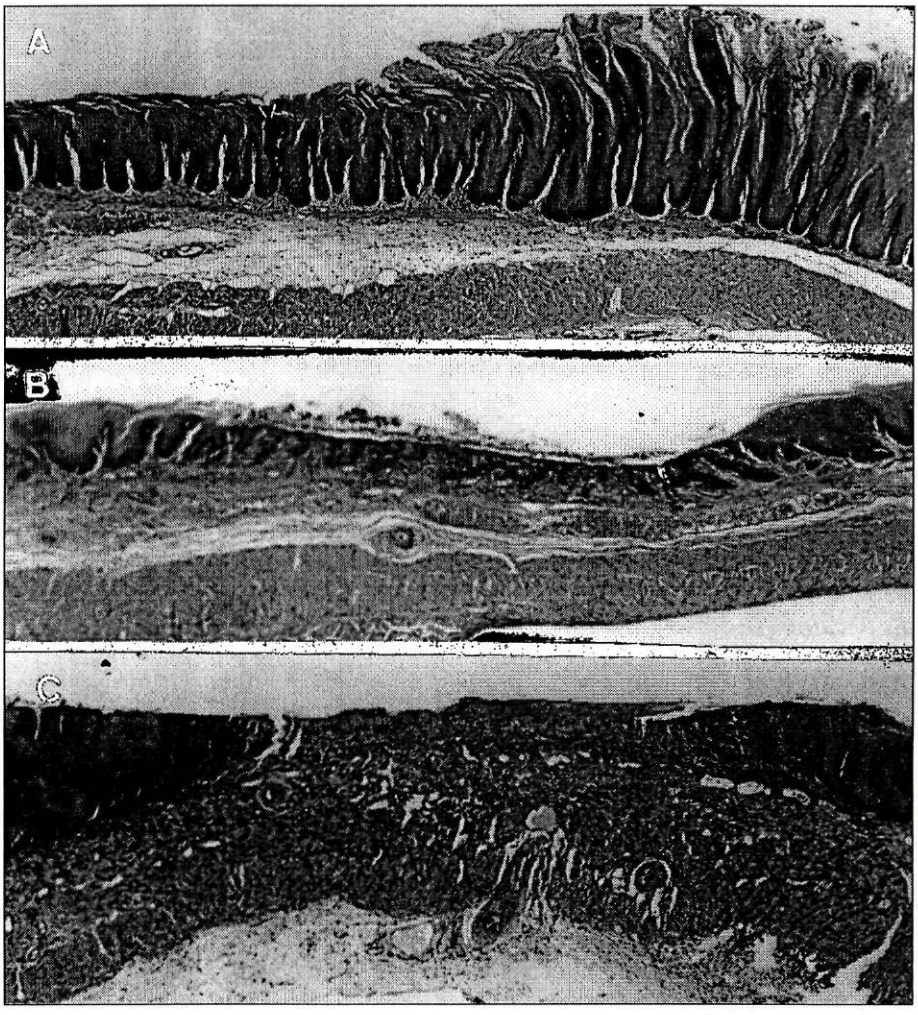


*Figura IV.5 - **Grau histológico de esofagite (HE x 20).***
A: Lesões epiteliais hiperplásicas. B: Erosão superficial. C: Ulceração profunda.

Lesões hiperplásicas: Sim (1) / Não (0);

Lesões erosivas: Erosões superficiais (1),
Ulcerações profundas focais (2),
Ulcerações profundas extensas (3).

Na análise estatística foi utilizado o teste de Wilkoxon (rank sum) para dados independentes e as correlações estudadas através do cálculo do coeficiente de correlação de Spearman (Swinscow, 1983; Gonzaga, 1994), realizados num computador IBM compatível com recurso ao programa Epistat 3.0™.

A.2 - AVALIAÇÃO DO PAPEL DE UM ESFÍNCTER INTRÍNSECO EXPERIMENTAL NA BARREIRA ANTI-REFLUXO

Viabilidade do transplante muscular livre ao esófago distal

Este estudo incluiu a realização de dois procedimentos cirúrgicos: a desnervação muscular e 3 a 4 semanas depois, a colheita e transplantação. A desnervação muscular foi efectuada por secção e exérese de um segmento de 1 cm do nervo ciático direito, através de uma inguinotomia (Figura IV.6).

Após colheita do músculo plantaris previamente desnervado (Figura IV.7), procedeu-se a laparotomia e implantação transversal do músculo ao redor do esófago distal, sendo apenas realizada sutura entre as extremidades do músculo e entre este e a parede esofágica com dois pontos colocados longitudinalmente em relação ao esófago, de forma a não o comprimir (Figura IV.8).

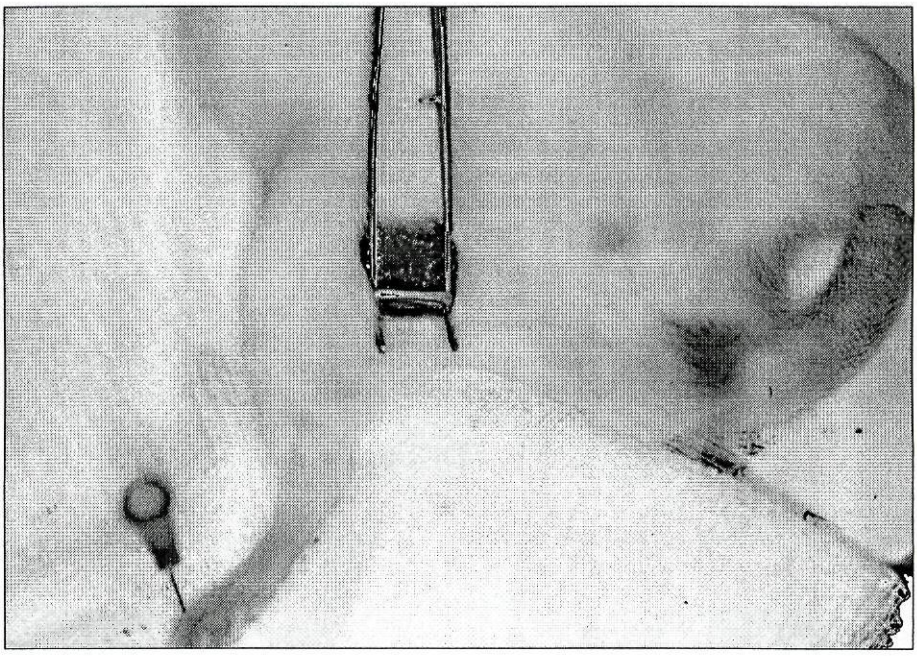


*Figura IV.6 - **Desnervação muscular: abordagem do nervo ciático***

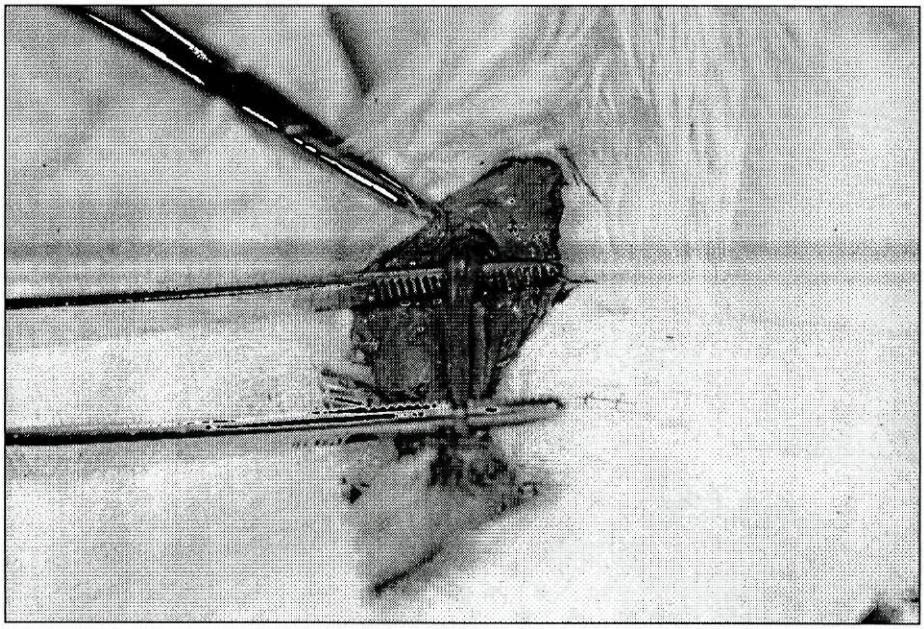


*Figura IV.7 - **Colheita do músculo plantaris***

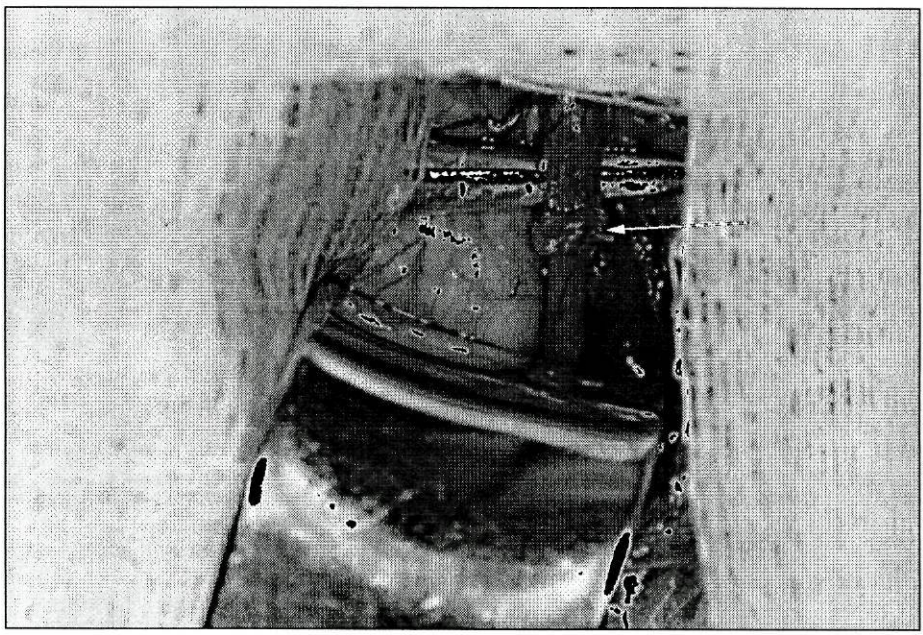


*Figura IV.8 - **Transplante muscular ao esófago distal (seta)***

Avaliaram-se um total de 20 transplantes, divididos em cinco grupos de quatro transplantes cada, segundo o tempo de evolução de 1, 2, 4, 8 e 16 semanas. Após sacrifício dos animais e excisão dos esófagos, recolheram-se os segmentos que continham o músculo transplantado e congelaram-se de imediato em azoto líquido a -180 °C para posterior armazenamento a -80°C. Os cortes em criótomo, de 6 a 7 μm, coraram-se pela hematoxilina-eosina (H&E) e tricrómio de Gomori para exame histológico, e adenosina trifosfatase a pH 9,4 (ATPase), NADH-tetrazolium reductase (NADH-TR) e estérase não específica (NEE) para estudo histoquímico (Dubowitz V, 1985).

Valorizaram-se as características gerais do transplante e o estado morfológico e bioquímico das fibras musculares. A necrose, inflamação, revascularização, fibrose e placas motoras quantificaram-se em 4 graus: 0 (ausente), + (ligeira/raras), ++ (moderada/algumas), +++ (intensa/numerosas); a homogeneidade e a diferenciação celular foram registadas como presentes (S) ou ausentes (N). Os dados são apresentados como as modas dos grupos.

Eficácia do transplante ao esófago distal como mecanismo anti-refluxo

Utilizaram-se 2 grupos de 10 animais cada, submetidos a uma intervenção indutora de esofagite de refluxo, comparando, ao fim de 8 semanas, o grupo apenas submetido a esofago-jejunostomia termino-lateral (EJr) com o grupo submetido a EJr e transplante de músculo plantaris (ETx), previamente desnervado, ao esófago distal (Figura IV.9). Estes procedimentos foram realizados de forma idêntica à descrita para os trabalhos precedentes.

Nos esófagos ressecados valorizou-se a extensão macroscópica longitudinal (mm) e o grau histológico de esofagite, de forma igual à definida anteriormente.

Na análise estatística utilizou-se o teste de U Mann-Whitney para dados independentes (Swinscow, 1983; Gonzaga, 1994), realizado num computador IBM compatível com recurso ao programa Statgraphics 3.0™.

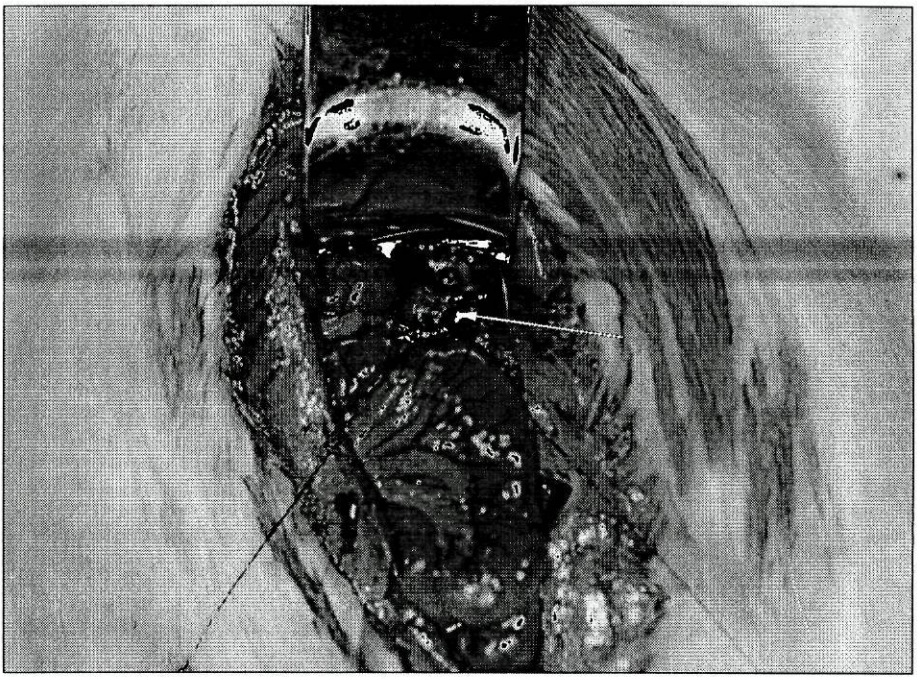


*Figura IV.9 - **Esófago-jejunostomia (EJr) com transplante muscular ao esófago distal (ETx, seta).***

B - ESTUDO CLÍNICO

Os estudos prospectivos decorreram entre 1992 e 1996 e incidiram sobre uma amostra da população infantil da consulta externa de Cirurgia Pediátrica do Hospital de São João. Para este estudo foi obtida autorização da Comissão de Ética da Instituição.

À excepção de alguns estudos esofagogastroduodenais contrastados, os exames subsidiários de diagnóstico foram efectuados em Serviços do Hospital de São João e/ou da Faculdade de Medicina do Porto. A pHmetria esofágica e a endoscopia digestiva alta foram realizadas na unidade funcional de Gastroenterologia do próprio Departamento de Pediatria; os estudos esofagogastroduodenais contrastados e os estudos de esvaziamento gástrico foram efectuados no Serviço de Radiologia e Laboratório de Radioisótopos.

Critérios de inclusão/exclusão. No protocolo de dçRGE foram incluidos os doentes com suspeita clínica de RGE patológico, cujo estudo complementar foi positivo em pelo menos dois exames subsidiários entre Rx contrastado, endoscopia e pHmetria.

Eram candidatos ao protocolo de AE os doentes submetidos a correcção cirúrgica no período neonatal, entre 1987 e 1993, e que à data da avaliação tivessem idade superior a 18 meses, independentemente da sintomatologia. De entre os que iniciaram o protocolo, foram excluídos os que não efectuaram pHmetria esofágica.

De ambos os protocolos apenas são objecto de análise os doentes que efectuaram estudo de esvaziamentro gástrico com radionuclídeos.

Análise estatística. Os valores apresentados correspondem à média (x) ± o desvio padrão (σ) e/ou à mediana, caso em que são assinalados com *Med* e se acompanham dos valores limite [ ] da amostra. As variáveis contínuas foram analisadas com um teste não paramétrico bilateral para variáveis independentes (U Mann-Whithney). Na análise da distribuição das frequências usou-se o teste exacto de Fisher (Swinscow, 1983; Gonzaga, 1994). O nível

de significância (α) escolhido foi o mesmo que para os estudos experimentais. Os cálculos foram realizados num computador IBM compatível com recurso ao programa Statgraphics 3.0™. Os gráficos foram executados com o programa Harvard Graphics 3.0™.

B.1 - ESTUDO FUNCIONAL DO ESVAZIAMENTO GÁSTRICO NO RGE E ANÁLISE FISIOPATOLÓGICA DE SITUAÇÕES DE HÉRNIA DO HIATO, GASTROSTOMIA E ESVAZIAMENTO LENTO

Protocolo de dçRGE

Vinte e seis doentes iniciaram este protocolo. Foram colectados os dados epidemiológicos, o tipo de sintomatologia e a presença de patologia associada.

Foi também registada a presença de hérnia do hiato (radiológica e/ou endoscópica) e o grau endoscópico de esofagite de acordo com a classificação da World Society of Digestive Endoscopy (O.M.E.D.) (Maťatka, 1989).

Protocolo de AE

Quinze crianças iniciaram este protocolo. Este incluía a recolha de dados epidemiológicos, dos antecedentes e do estado actual. O tipo de anomalia e a realização de gastrostomia prévia à cirurgia correctiva definitiva, foram registados a partir dos arquivos de internamento e consulta do Hospital São João.

pHmetria esofágica de longa duração. Utilizou-se um aparelho de medida de pH em regime ambulatório (Synectics Medical, Digitrapper MKIII, Stockholm, Sweden) com registo em memória de estado sólido, das medições de pH efectuadas cada 4 segundos, durante 18-24 horas. A sonda com dois eléctrodos de antimónio monocristalino com 2,1 mm de diâmetro (G91-925, Synectics Medical) foi introduzida pelo nariz e posicionada de forma a que o eléctrodo distal se localizasse acima do EEI, num ponto aproximada-

mente igual a 13% da distância entre as narinas e o EEI (Dalt et al, 1989); este foi calculado usando a fórmula de Strobel et al (1979). Antes do exame foi realizada calibração com soluções padrão de pH 1,07 e 7,01. Um episódio de refluxo ácido foi definido como uma diminuição do pH para além de 4 com duração superior a 20 segundos; um novo episódio de refluxo só pôde ser registado após recuperação do pH até 4. Após transferência dos dados para computador, estes foram analisados através do programa EsopHogram (versão 5.70C2, Gastrosoft Inc). De entre os parâmetros calculados, apenas são objecto de análise os seguintes, referentes ao eléctrodo distal:

- Fracção (%) do tempo total em que o pH foi menor que 4;
- Índice de refluxo (episódios por hora);
- Número de episódios com duração superior a 5 minutos;
- Duração do episódio mais longo.

Para cada um destes parâmetros foi calculado o valor global, pós-prandial (PP) (120 minutos) e extra pós-prandial (extra PP).

Foram considerados testes patológicos os que tinham uma pontuação de Johnson (Johnson e DeMeester, 1986) e/ou de Boix-Ochoa (Boix-Ochoa et al, 1980) superior ao percentil 95 dos controles saudáveis.

Estudo do esvaziamento gástrico com radionuclídeos. Este estudo foi efectuado após um período de, pelo menos, 6 horas de jejum. Prepararam-se 300 ml de uma papa láctea (60 g de Cerélac®) e adicionou-se 500 µCi de ^{99m}Tc sulfureto coloidal. A quantidade utilizada foi de 300 ml por m^2 de s.c.. A composição desta refeição por m^2 de s.c. era a seguinte: 251 Kcal, 9,3 g de proteínas e 5,4 g de gorduras.

Os doentes foram colocados em decúbito dorsal sob o colimador de uma gama-camera (GE, Maxicammera II®) conectada a um computador (PDP 11®), no qual, após identificação do estômago, se efectuaram e armazenaram as contagens efectuadas cada 2 minutos, durante 120 minutos. O esvaziamento gástrico é expresso em tempo de semi-esvaziamento (t/2 em minutos), calculado a partir do ajuste a uma exponencial pelo método dos míni-

mos quadrados. Um tempo de semi-esvaziamento que não ultrapasse 80 minutos é considerado como normal pelo Laboratório de Radioisótopos da Faculdade de Medicina do Porto; tal está de acordo com os resultados de séries com metodologia idêntica, pelo que utilizámos como critério de esvaziamento lento um valor de t/2 superior a 85 minutos ($\bar{x}+\sigma$) (Velasco et al, 1982); os valores assumidos como normais são, em rigor, não lentos.

pHmetria esofágica *versus* esvaziamento gástrico. Efectuou-se a análise comparativa entre as variações intra-individuais dos doentes com EGL *versus* esvaziamento normal. Esta análise incluiu o *ratio* entre o valor PP e o valor extraPP para a fracção de tempo com pH < 4 e episódios por hora (PP/extraPP), e a fracção (%) de episódios com duração superior a 5 minutos ocorridos no período PP em relação ao global (PPx100/PP+extraPP); neste último caso não era possível calcular o *ratio* PP/extraPP pois dois doentes com EGL não tinham episódios de duração superior a 5 minutos no período extraPP. Foi ainda comparada a distribuição de frequências, no período PP *versus* período extraPP, do episódio mais longo.

Os protocolos e dados referentes aos estudos experimentais e clínicos encontram-se arquivados em base de dados disponível na Secretaria do Departamento de Pediatria do Hospital de São João, Porto.

V. Resultados

A - ESTUDO EXPERIMENTAL

A.1 - ESOFAGITE POR REFLUXO E MATERIAL REFLUÍDO

Desenvolvimento e aperfeiçoamento de um modelo animal de esofagite por refluxo

Quarenta e dois animais (78%) sobreviveram até ao final do estudo (12 do grupo I, 18 do grupo II e 12 do grupo III).

Avaliação macroscópica

Todos os esófagos do grupo II (EJr), excepto um, apresentavam lesões macroscópicas de esofagite. A superfície esofágica externa era irregular, sendo frequente a dilatação moderada do terço inferior. As alterações da mucosa consistiam de placas esbranquiçadas e lesões erosivas (Figura V.1). A sua ex-

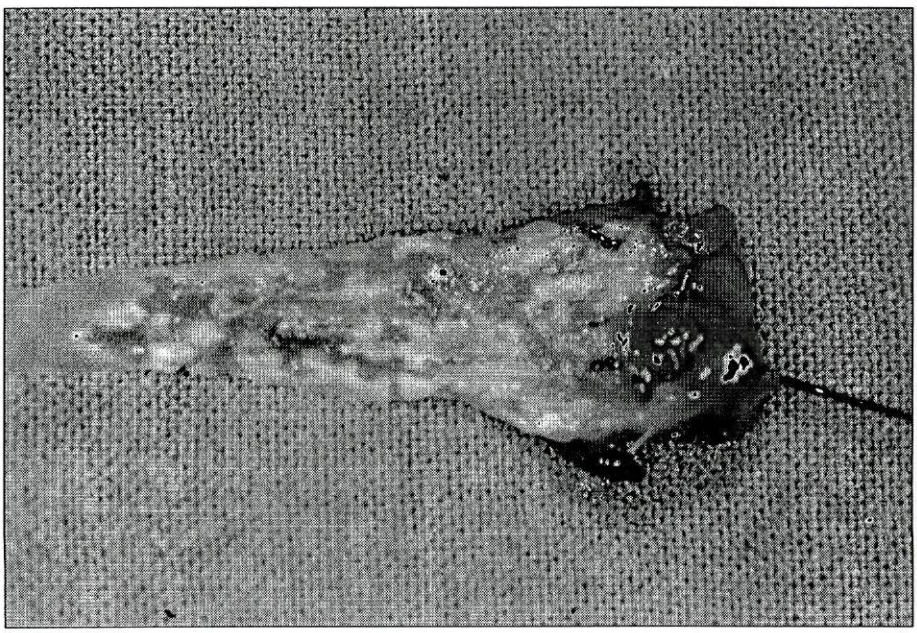


Figura V.1- Aspecto macroscópico da esofagite: placas esbranquiçadas(*) e lesões erosivas (seta) vs. esófago normal proximal (N)

tensão, desde a anastomose foi de 32,8 ± 9,3 mm, nunca atingindo o terço superior. Os esófagos dos grupos I (L) e III (Y-R) apresentavam calibre regular, sem alterações da mucosa.

Exame microscópico

Os cortes histológicos do grupo II (EJr) revelaram reacção hiperplásica epitelial e confirmaram a presença de lesões erosivas da mucosa (Figura V.2).

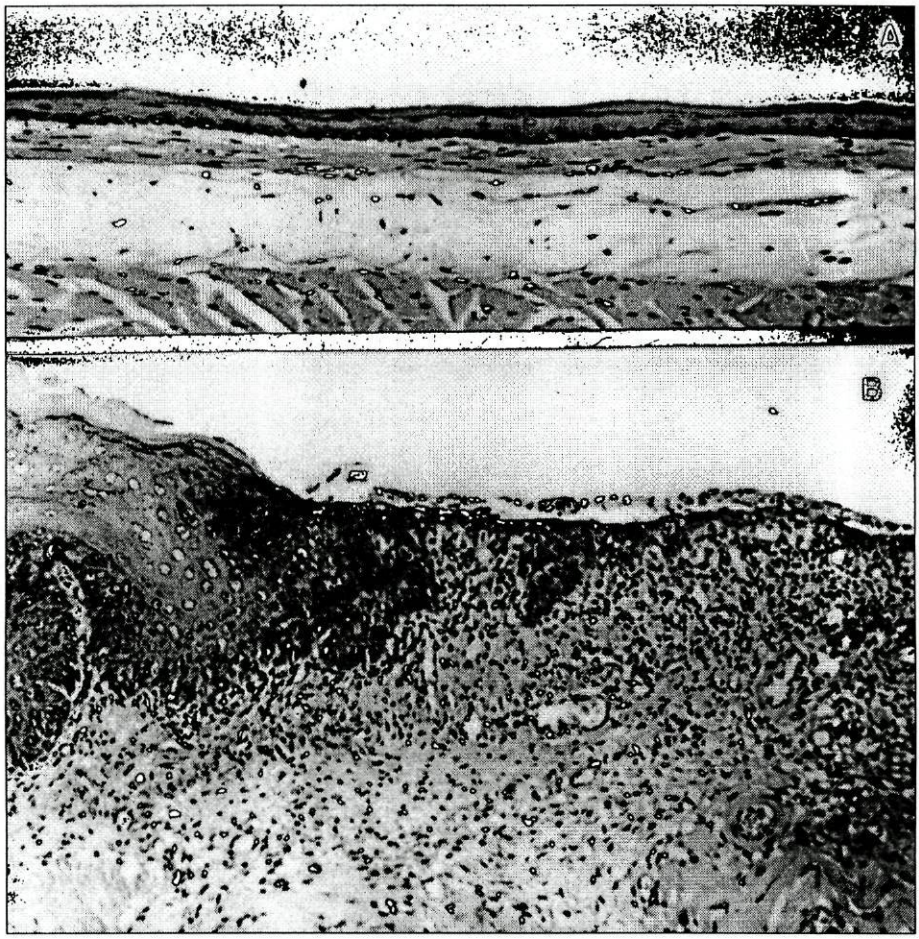


Figura V.2 - Histologia (HE x 100).
A: Esófago normal. B: Esofagite- ulceração profunda que atinge a submucosa, com hiperplasia epitelial adjacente (acantose, papilomatose e hiperqueratose).

As primeras caracterizavam-se por hiperplasia papilomatosa e hiperqueratose; as segundas eram geralmente graves, com desaparecimento de todas as camadas epiteliais, sendo variável a extensão em profundidade e à superfície. A submucosa apresentava um infiltrado inflamatório considerável, de predomínio linfo-plasmocitário, bem como vasos de neo-formação. O exame microscópico confirmou a ausência de esofagite no grupo III (Y-R).

Parâmetros biológicos

(Quadro V.1 e Figura V.3)

Peso

Ao contrário do sucedido no grupo I, os animais submetidos a EJr (grupo II) e a Y-R (grupo III) apresentaram um peso final estatisticamente diferente do inicial, com um decréscimo substancial. A variação (Δ) de peso do grupo III foi mais acentuada que a do grupo II, mas ambas foram significativamente diferentes da verificada no grupo I.

Hematológicos

Todos os grupos apresentaram valores finais de Hb significativamente menores que os iniciais, mas as variações nos grupos II e III foram mais acentuadas que no grupo I. O Hct dos animais submetidos a EJr (grupo II) e a Y-R (grupo III) baixou significativamente, o que não ocorreu nos animais pertencentes ao grupo I; a variação verificada nos primeiros foi significativamente diferente da verificada no último.

Bioquímicos

A análise das PT plasmáticas revelou uma diminuição significativa no grupo EJr, enquanto os valores finais dos grupos L e Y-R foram idênticos aos iniciais; a variação das PT no grupo EJr foi significativamente diferente das ocorridas nos grupos L e Y-R. O valor de Na^+ final foi ligeiramente menor que o inicial, com uma diminuição significativa nos grupos I e II; no entanto, a variação no grupo II foi semelhante à dos grupos I e III. Não houve variações

Quadro V.1- **Parâmetros biológicos** ($\bar{x} \pm \sigma$)

	0 d	*14 d*	*Δ (%) **	*p*
PESO (gr)				
EJr (grupo II)	423 ± 29	330 ± 21	-21,7 ± 5,1	<0,001
L (grupo I)	422 ± 21	425 ± 31	+0,8 ± 6,5	NS
Y-R (grupo III)	397 ± 59	282 ± 40	-28,7 ± 7,5	<0,001
** EJr vs L p<0,001; Y-R vs L p<0,001; EJr vs Y-R p=0,01*				
HEMOGLOBINA (gr/dl)				
EJr (grupo II)	15,2 ± 0,2	12,6 ± 0,5	-16,8 ± 3,7	<0,001
L (grupo I)	15,3 ± 0,2	14,7 ± 0,2	-3,7 ± 1,1	0,01
Y-R (grupo III)	13,8 ± 0,6	10,9 ± 3,6	-21,6 ± 24,4	0,03
** EJr vs L p<0,001; Y-R vs L p=NS; EJr vs Y-R p=NS*				
HEMATÓCRITO (%)				
EJr (grupo II)	48,5 ± 2,4	40 ± 6,3	-17,3 ± 13,7	<0,001
L (grupo I)	48,9 ± 1,8	46,8 ± 3,8	-4,1 ± 0,8	NS
Y-R (grupo III)	45,8 ± 3,7	34 ± 11,5	-26,2 ± 22,9	0,007
**EJr vs L p=0,002; Y-R vs L p=0,007; EJr vs Y-R p=NS*				
PROTEÍNAS TOTAIS (gr/dl)				
EJr (grupo II)	6,4 ± 0,3	5,4 ± 0,5	-14,2 ± 7,1	<0,001
L (grupo I)	6,3 ± 0,2	6,5 ± 0,5	+3,4 ± 8,2	NS
Y-R (grupo III)	5,5 ± 0,2	5,7 ± 0,4	+4,3 ± 9,4	NS
** EJr vs L p<0,001; Y-R vs L p=NS; EJr vs Y-R p=0,007*				
Na^+ (mEq/l)				
EJr (grupo II)	141,5 ± 1,6	138,7 ± 1	-2 ± 1,1	<0,001
L (grupo I)	141 ± 0,9	139,2 ± 1,2	-1,3 ± 1,1	0,01
Y-R (grupo III)	137,9 ± 0,7	136,4 ± 1,4	-1,1 ± 0,8	NS
** EJr vs L, Y-R vs L e EJr vs Y-R p=NS*				
K^+ (mEq/l)				
EJr (grupo II)	3,27 ± 0,3	3,11 ± 0,2	-4,5 ± 9	NS
L (grupo I)	3,28 ± 0,2	3,33 ± 0,2	+1,7 ± 6,5	NS
Y-R (grupo III)	3,06 ± 0,5	3,2 ± 0,3	+5,4 ± 8,2	NS
Cl^- (mEq/l)				
EJr (grupo II)	99,1 ± 2,6	99,2 ± 2,9	+0,1 ± 3,7	NS
L (grupo I)	99,5 ± 1,5	96,1 ± 1,2	-3,4 ± 2,3	0,01
Y-R (grupo III)	92,8 ± 1	94,7 ± 4,3	+2 ± 4,6	NS
** EJr vs L p=0,002; Y-R vs L p=NS; EJr vs Y-R p=NS*				

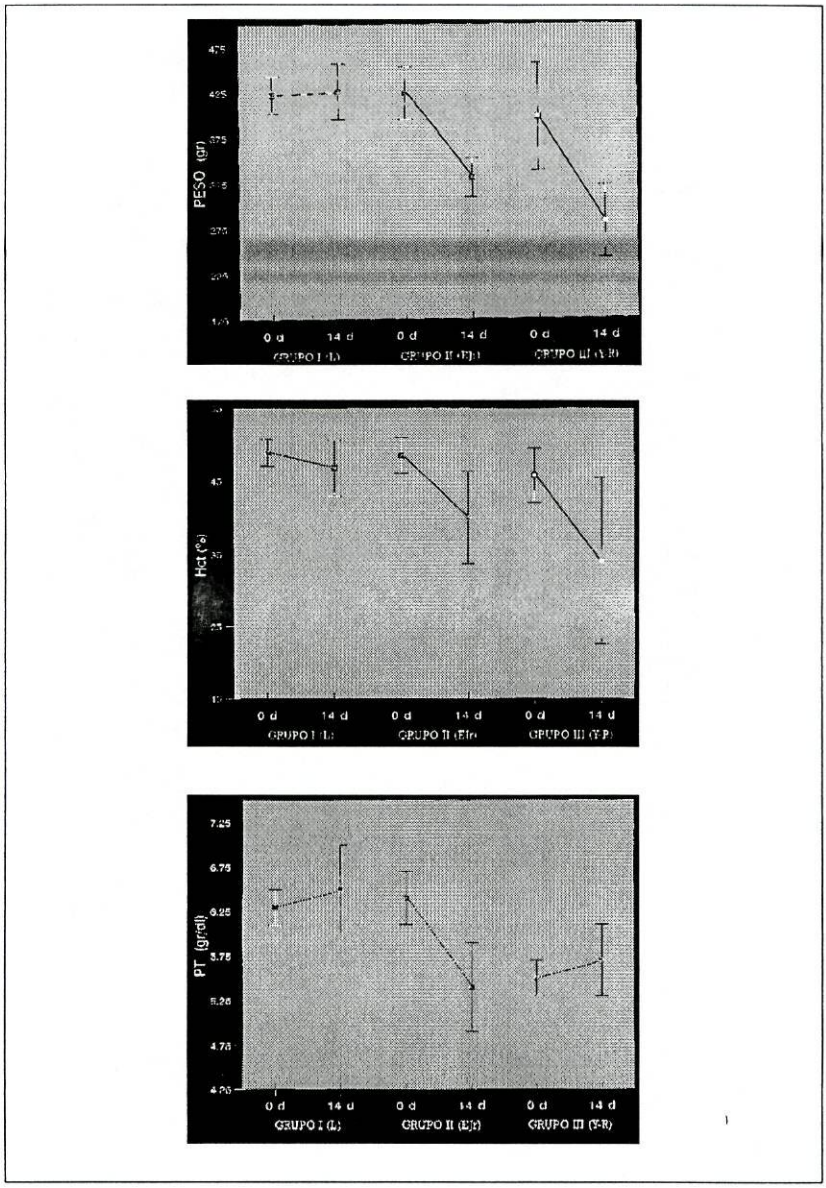


*Figura V.3 - **Comparação entre as variações (Δ) ($\bar{x} \pm \sigma$) de peso, Hct e PT nos três grupos (I ou L: Laparotomia; II ou EJr: Esófago-jejunostomia termino-lateral; III ou Y-R: Esófago-jejunostomía em Y de Roux).***

substanciais do K^+ em quaisquer dos grupos. O valor de Cl^- demonstrou pequenas alterações, que apenas foram significativas no grupo I.

Papel do material refluído na etiopatogenia da esofagite por refluxo

Esofagite

(Quadro V.2)

Os cortes histológicos de todos os esófagos dos grupos I (EJr) e II (EO) apresentavam as lesões hiperplásicas e/ou erosivas da mucosa, características da esofagite por refluxo neste modelo experimental. No grupo EO, tanto a extensão macroscópica como o grau histológico da esofagite foram significativamente menores que no grupo EJr.

Quadro V.2 - **Extensão (mm) e grau histológico (0-4) da esofagite nos grupos experimentais (EJr e EO)**

	Extensão		Grau	
	Med	[ ]	*Med*	[ ]
EJr	35	26-41	3	1-4
p	*0,01*		*0,02*	
EO	27	13-41	2	1-3

Determinações bioquímicas

(Quadro V.3 e Figura V.4)

pH. O pH do lavado esofágico nos grupos experimentais (EJr e EO) foi menor que no grupo controle (L), com uma diferença significativa entre o grupo EJr e L.

Amilase, lipase e ácidos biliares. As determinações em ambos os grupos EJr e EO foram significativamente mais altas que no grupo L, mas não se encontraram diferenças significativas entre os primeiros. É de realçar que as sobreposições entre grupos experimentais com esofagite e grupo controle são inexistentes, como no caso dos ácidos biliares, ou são minímas, como nos casos da amilase e da lipase, em que apenas uma determinação do grupo controle é superior ao mínimo verificado nos grupos experimentais.

Quadro V.3 - **Determinações bioquímicas: pH, amilase (U/l), lipase (U/l) e ácidos biliares (μmol/l)**

	pH		Amilase		Lipase		Ác. biliares	
	Med	[ ]	*Med*	[ ]	*Med*	[ ]	*Med*	[ ]
EJr	7,09	6,64-7,33	8090	3230-34150	498	93-1132	32	3-187
EO	7,22	6,63-7,80	12840	4380-25400	449	39-3960	50	14-201
L	7,43	6,97-7,76	920	650-4840	24	4-910	0	0-2,7

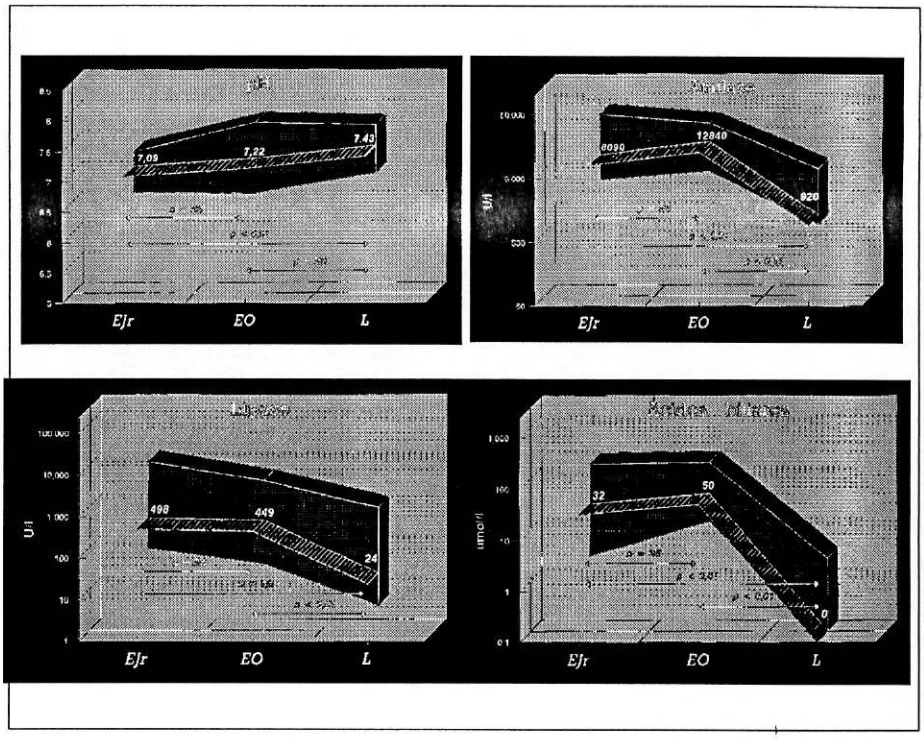


*Figura V.4 - **Determinações bioquímicas no lavado esofágico: pH (escala linear); amilase, lipase e ácidos biliares (escala logarítmica).***

Esofagite versus determinações bioquímicas

(Figura V.5)

Para avaliar as possíveis correlações entre esofagite e material refluído utilizou-se como amostra única os valores de todos os animais com esofagite, ou seja dos grupos EJr e EO. As correlações entre os parâmetros de esofagite (grau e extensão) e as determinações bioquímicas nos lavados esofágicos revelou coeficientes positivos para a amilase e lipase, e coeficientes negativos para o pH e ácidos biliares; no entanto, apenas a correlação com o pH foi estatisticamente significativa.

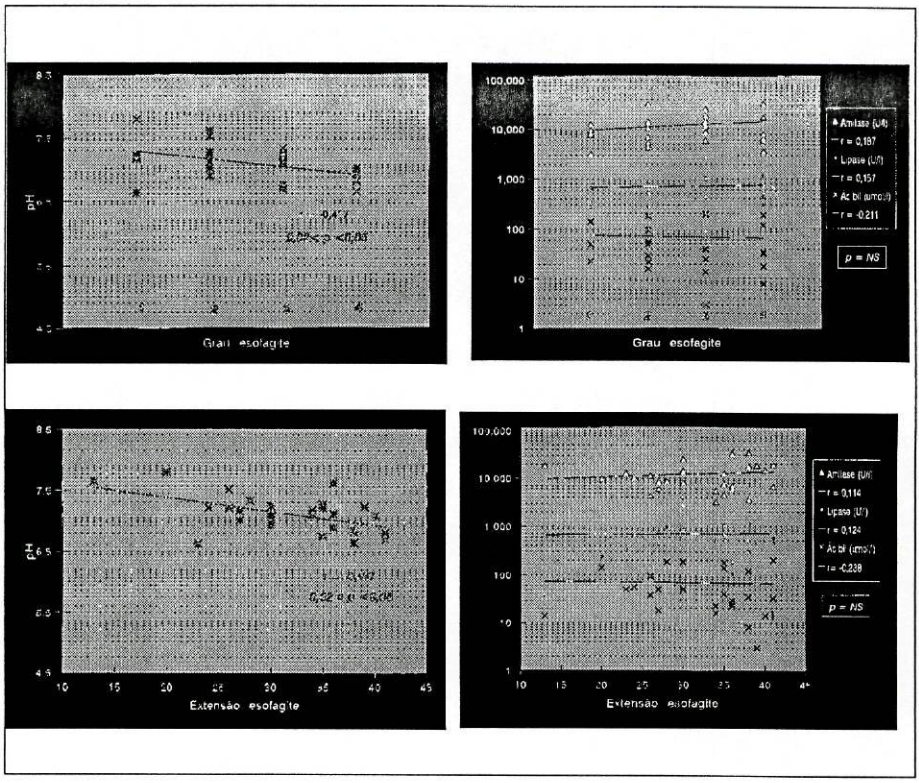


Figura V.5 - Correlações entre parâmetros de esofagite e determinações de pH (à esquerda- escala linear), amilase, lipase e ácidos biliares (à direita- escala logarítmica).

A.2 - AVALIAÇÃO DO PAPEL DE UM ESFÍNCTER INTRÍNSECO EXPERIMENTAL NA BARREIRA ANTI-REFLUXO

Viabilidade do transplante muscular livre ao esófago distal

Em todos os grupos, os músculos implantados apresentavam uma perfeita integração na parede esofágica (Figura V.6).

O exame histológico mostrou que à primeira e à segunda semanas após a realização do transplante, os músculos implantados apresentavam àreas extensas de necrose com infiltrado inflamatório exuberante (Figura V.7), enquanto que no grupo seguinte, com quatro semanas de evolução, estas alterações diminuem significativamente sendo praticamente inexistentes às oito semanas. A partir das quatro semanas de evolução é notória uma rica

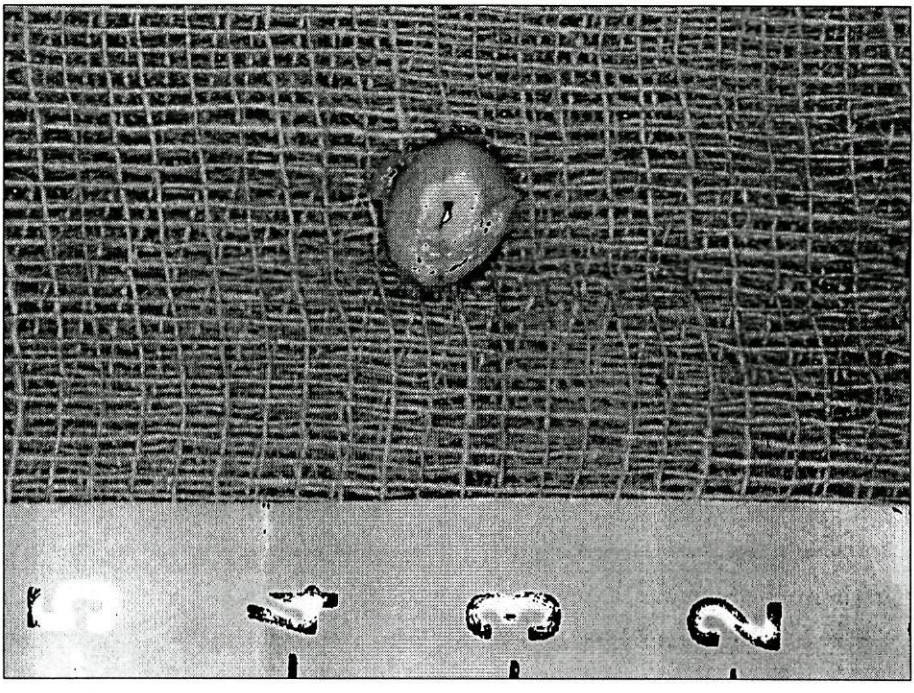


*Figura V.6 - **Transplante com duas semanas de evolução (corte transversal): perfeita integração na parede esofágica.***



*Figura V.7 - **Transplante com uma semana de evolução (TCR Gomori x 100): àrea de necrose intensa***

vascularização com alguns neo-vasos, surgindo um processo de fibrose que se mantém de grau ligeiro.

A avaliação histológica e histoquímica revelou que as características tintoriais das células musculares eram semelhantes ao normal, e que a partir das duas semanas após a realização do transplante, é possível demonstrar a presença de estriações transversais. Além disso, identifica-se diferenciação e agrupamento das fibras musculares nos tipos 1 e 2; às quatro semanas de evolução, as fibras musculares apresentam tamanho e forma homogéneos (Figura V.8). Às quatro e às oito semanas são observáveis placas motoras em quantidade apreciável (Figura V.9).

Entre as quatro e as oito semanas da realização do transplante desaparecem as alterações degenerativas iniciais (Quadro V.4) e as fibras musculares regeneradas apresentam morfologia e propriedades bioquímicas idênticas ao normal, facto que se mantém até à última avaliação efectuada no grupo com 16 semanas de evolução.



Figura V.8 - ***Transplante com quatro semanas de evolução (NADH-TR x 200): fibras musculares de tamanho e forma homogéneos, com estriações visíveis.***

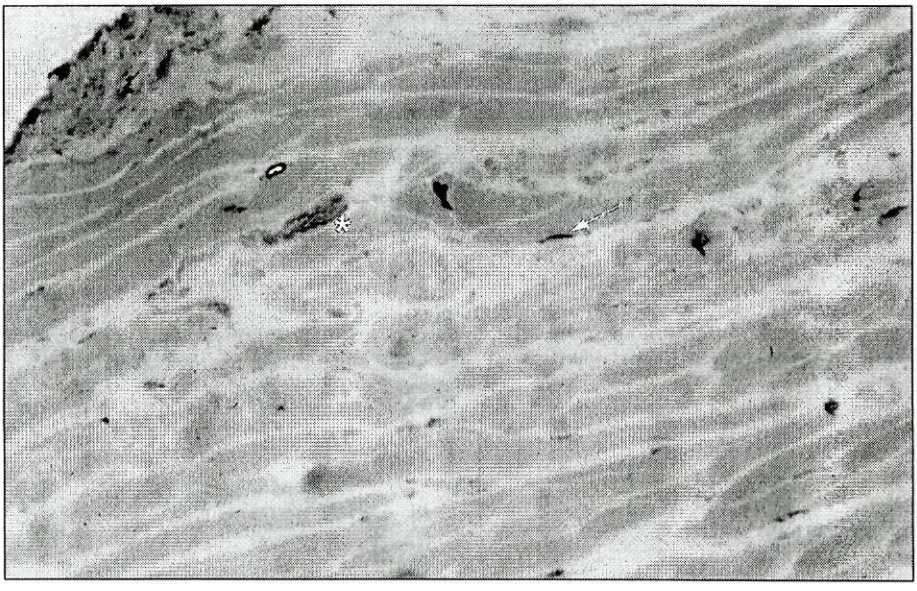


Figura V.9 - ***Transplante com oito semanas de evolução (NEE x 200): nervo (*); placa motora (seta).***

Quadro V.4 - **Parâmetros avaliados (s: semanas de evolução após o transplante)**

	Necrose	*Inflamação*	*Vascula-rização*	*Fibrose*	*Homoge-neidade*	*Diferen-ciação*	*Placas motoras*
1 s	++	+++	+	0	N	N	0
2 s	++/+	++	+	+	N	S	0/+
4 s	+	+	+/++	+	S	S	+/++
8 s	0	0/+	++/+++	+	S	S	++
16 s	0	0/+	+++	+	S	S	++

Eficácia do transplante ao esófago distal como mecanismo anti-refluxo

(Quadro V.5 e Figura V.10)

Todos os esófagos de ambos os grupos apresentavam esofagite. No entanto, a extensão macroscópica da esofagite no grupo com transplante muscular (ETx) foi significativamente menor que no grupo sem transplante (EJr); de realçar que 70% dos animais do grupo ETx tiveram uma extensão de esofagite menor que o mínimo verificado no grupo EJr. O grupo ETx apresentava também um grau de esofagite significativamente menor que o grupo EJr; igualmente de realçar que 60% dos animais do grupo ETx tiveram um grau de esofagite menor que o valor mínimo do grupo EJr. Todos os animais com transplante, excepto um (90%), apresentaram pelo menos um dos parâmetros inferior ao mínimo verificado no grupo sem transplante.

Quadro V.5 - **Extensão e grau de esofagite**

	Extensão		*Grau*	
	Med	[ ]	*Med*	[ ]
ETx	23	18-32	1	1-2
p	*0,005*		*<0,001*	
EJr	32	28-40	3	2-4

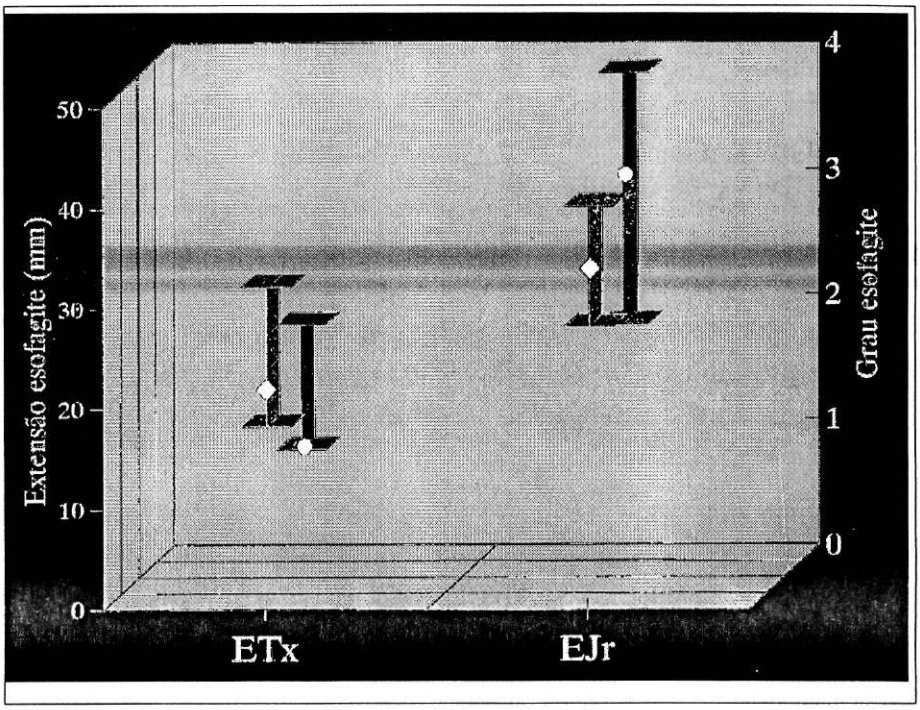


Figura V.10- Parâmetros de gravidade da esofagite. ETx versus EJr

B - ESTUDO CLÍNICO

CARACTERIZAÇÃO DAS AMOSTRAS

Protocolo de dçRGE

Dos 26 doentes que iniciaram o protocolo de estudo foram excluídos 3 por não apresentarem RGE patológico (n=1) ou não terem realizado estudo do esvaziamento gástrico (n=2), pelo que apenas são objecto de análise os dados referentes a 23 doentes.

Os dados epidemiológicos da população estudada estão expressos no Quadro V.6. O grupo com RGE secundário é constituído por 13 doentes com afecção do SNC e 1 com hérnia diafragmática congénita corrigida no período neonatal.

Quadro V.6 - **Dados epidemiológicos**

	n	*Idade (anos)*	*Sexo: M/F*
RGE Primário	9	1,3±1 *Med:* 0,8 [0,17-3]	7/2
RGE Secundário	14	6,2±3,7 *Med:* 4,5 [2-12]	10/4
Total	23	4,3±3,8 *Med:* 3 [0,2-12]	17/6

Quase todos os doentes tinham sintomas digestivos (n=22, 95,7%; RGE primário: 9, RGE secundário: 13) e a maioria também apresentava sintomatologia respiratória (n=16, 69,6%; RGE primário:5, RGE secundário:11).

Foram realizadas 16 endoscopias digestivas altas e 17 estudos esofagogastroduodenais contrastados. Catorze doentes apresentavam esofagite (60,9%): 3 de grau I, 7 de grau II e 4 de grau III. Foram efectuadas 13 pHmetrias esofágicas de longa duração.

Protocolo de AE

Treze crianças satisfizeram os critérios de inclusão no protocolo.

À data da realização do estudo do esvaziamento gástrico, este grupo de crianças, composto por 7 raparigas e 6 rapazes, tinha uma idade de 4,7±2,5 com uma mediana de 4 [2-10] anos.

Os tipos de anomalias corrigidas no período neonatal foram os seguintes: 12 AE com fístula traqueo-esofágica distal e 1 AE sem fístula. Em 6 casos (46,2%) foi efectuada gastrostomia prévia ao restabelecimento da continuidade esofágica, a qual foi exequível, em todos, por esófago-esofagostomia.

Valores globais da pHmetria esofágica de longa duração e estudo do esvaziamento gástrico com radionuclídeos. Foram efectuados 36 estudos do esvaziamento gástrico, correspondentes a 29 casos com RGE patológico, cujos dados se apresentam no Quadro V.7.

Quadro V.7 - **Valores globais de esvaziamento gástrico: t/2 (min)**

	n	$\bar{x} \pm \sigma$	*Med* [ ]
Protocolo dçRGE	23	94±62	80 [42-347]
Protocolo AE (com e sem RGE)	13	97±31	89 [41-155]
RGE patológico	29	92±57	80 [41-347]

Realizaram-se 18 pHmetrias de longa duração, cujos valores globais estão expressos no Quadro V.8.

Para estudar a influência do esvaziamento gástrico na fisiopatologia do RGE patológico, nomeadamente na génese de RGE pós-prandial, foram utilizados os parâmetros de pHmetria dos doentes do protocolo de dçRGE (n=12) e das crianças com RGE patológico do protocolo de AE (n=6). De salientar que os resultados do estudo do esvaziamento gástrico desta amostra não diferem significativamente dos verificados na totalidade de doentes com RGE (Quadro V.9).

Quadro V.8 - **Parâmetros de pHmetria ($\bar{x} \pm \sigma$, *Med* [ ]) na globalidade dos doentes (N=18)**

	Global	*PP*	*extraPP*	**PP/extraPP **%PP*
% tempo pH<4*	27,4±21,1 17,9 [5,4-77]	32,8±24,8 24,5 [6,4-82,4]	25,3±20,7 18,7 [3,5-80]	1,7±1,3 1,4 [0,3-5,7]
Episódios/h*	15,4±20,3 8 [1,9-87,4]	24,2±35,2 9,1 [1,9-143,4]	10,7±10,9 8,2 [0,8-48,8]	2±1,2 1,9 [0,2-4,1]
Episódios >5'**	10,4±8,1 7 [2-27]	5,3±4,5 4 [1-18]	5,1±4,6 4 [0-16]	53,7±23,7 50 [20-100]
Episódio mais longo (min.)	72,2±64,6 51,5 [11-247]	37,8±33,4 26 [6-120]	76,5±67,8 55,5 [3-247]	—

Quadro V.9 - **RGE patológico com pHmetria. Esvaziamento gástrico: t/2 (min)**

	n	$\bar{x}\pm\sigma$	*Med* [ ]
Normal	9	59,1±14,6	58 [41-85]
Lento	9	134,5±82,3	102 [87-347]
Total*	18	96,8±69,5	86 [41-347]

**não difere significativamente (p=0,93) do esvaziamento global na totalidade dos casos com RGE patológico (n=29)*

B.1 - ESTUDO FUNCIONAL DO ESVAZIAMENTO GÁSTRICO NO RGE E ANÁLISE FISIOPATOLÓGICA DE SITUAÇÕES DE HÉRNIA DO HIATO, GASTROSTOMIA E ESVAZIAMENTO LENTO

A maioria dos doentes (69,6%) do protocolo de dçRGE apresentavam HH. Os doentes com RGE secundário, sobretudo no sub-grupo com doença do SNC, têm mesmo uma prevalência superior (76,9%) embora sem significado estatístico (Quadro V.10).

Quadro V.10 - **Hérnia do Hiato: 16/23 (69,6%)**

	HH: n/N (%)
Primário	6/9 (66,7%)
p	*NS (0,58)*
Secundário	10/14 (71,4%)
- doença SNC	10/13 (76,9%)

A frequência de EGL, pelo estudo cintigráfico, no protocolo de dçRGE foi de 39,1% (Quadro V.11). No conjunto da amostra de doentes com RGE

Quadro V.11 - **Esvaziamento gástrico: t/2 (min). Protocolo dçRGE (N=23)**

	$\bar{x}\pm\sigma$ *Med* [ ]	**EGL: 9/23 (39,1%)**
Primário	92±25,9 86 [46-127]	5/9 (55,6%)
P	*NS* (0,23)	*NS* (0,19)
Secundário	95,5±79,2 70,5 [42-347]	4/14 (28,6%)
- doença SNC	99,2±81,2 72 [42-347]	4/13 (30,8%)

patológico, que inclui também as crianças do protocolo de AE, cerca de metade, apresentam um EGL (Quadro V.14).

Os valores de semi-esvaziamento da população com RGE primário não diferem significativamente dos da população com RGE secundário (Quadro V.11). Constata-se uma tendência para uma prevalência de EGL mais alta entre os doentes com RGE primário que, no entanto, se esbate com a inclusão dos doentes do protocolo de AE (Quadro V.14).

Quadro V.12 - **Esvaziamento gástrico: t/2 (min). Protocolo AE (N=13)**

	$\bar{x}\pm\sigma$ *Med* [ ]	EGL: 8/13 (61,5%)
Com RGE patológico (n=6, 46,2%)	83,6±24,5 88 [41-110]	4/6 (66,7%)*
Sem RGE patológico (n=7, 53,8%)	108±34,1 101 [76-155]	4/7 (57,1%)*

** p=NS(0,65)*

Quadro V.13 - **Gastrostomia *versus* RGE patológico e EGL na AE**

	RGE patológico: n/N (%)	EGL: n/N (%)
Com gastrostomia	2/6 (33,3%)	3/6 (50%)
p	*NS* (0,38)	*NS* (0,41)
Sem gastrostomia	4/7 (57,1%)	5/7 (71,4%)

Quadro V.14 - **Esvaziamento gástrico: t/2 (min). RGE patológico (N=29)**

	$\bar{x}\pm\sigma$ *Med* [ ]	EGL: 13/29 (44,8%)
Primário	92±25,8 86 [46-127]	5/9 (55,6%)
p	*NS* (0,28)	*NS* (0,35)
Secundário	91.9±66,9 76 [41-347]	8/20 (40%)

Não obstante, de entre a totalidade de doentes com EGL (n=13), os três valores mais altos pertencem ao grupo com RGE secundário, nomeadamente com doença do SNC.

De entre as crianças investigadas no protocolo de AE, 46,2% apresentavam RGE patológico (Quadro V.12). A prevalência deste foi menor, embora sem significado estatístico, nos doentes submetidos a gastrostomia prévia à cirurgia correctiva (Quadro V.13).

No protocolo de AE, 69,2% dos casos apresentavam EGL (Quadro V.12). A frequência deste no sub-grupo sem RGE patológico é similar à verificada no sub-grupo com RGE patológico. A prevalência de EGL na globalidade de doentes com AE também não diferiu substancialmente quanto à realização de gastrostomia.

A análise comparativa dos parâmetros de pHmetria entre o sub-grupo com esvaziamento gástrico normal e o sub-grupo com EGL revelou:

a) a fracção de tempo (%) com pH < que 4, tem valores PP díspares dos extraPP, sendo o ratio PP/extraPP significativamente superior no sub-grupo com EGL (Quadro V.15.1 e Figura V.11).

Quadros V.15 - **pHmetria e esvaziamento gástrico. Esvaziamento normal (n=9)*versus* EGL (n=9)**

Quadro V.15.1- **Fracção (%) de tempo pH < 4**

	Esvaziamento gástrico	$\bar{x} \pm \sigma$	***Med*** [ ]
Global	Normal	31,4±20,6	26,2 [11,5-77]
			p=0,18 (NS)
	EGL	23,5± 22	13,8 [5,4-65,9]
PP	Normal	33,3±23,6	24,3 [9,6-71,9]*
			p=1 (NS)
	EGL	32,2±27,4	24,6 [6,4-82,4]**
extraPP	Normal	30,9±20,5	29,1 [11,9-80]*
			p=0,09 (NS)
	EGL	19,6± 20,4	9,3 [3,5-54,6]**
PP/extraPP	Normal	1,1±0,5	0,8 [0,6-2]
			p=0,02
	EGL	2,3±1,5	2,1 [0,3-5,7]

** p=0,92; ** p=0,13*

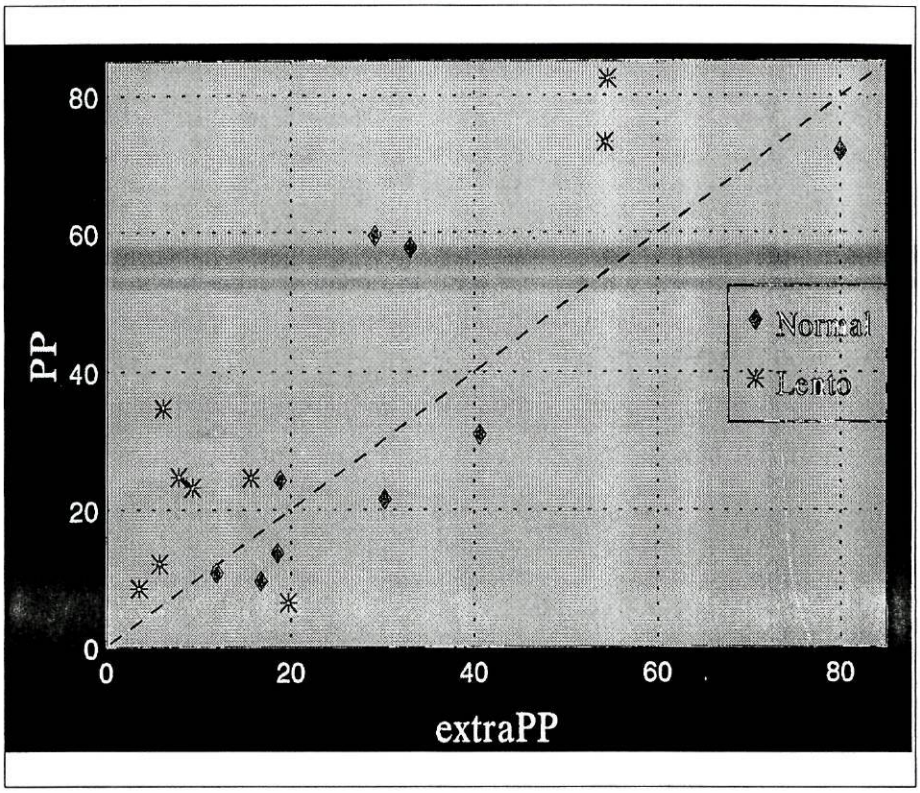


Figura V.11- Fracção de tempo (%) com pH < 4, no período PP e extraPP Esvaziamento gástrico normal versus esvaziamento lento (EGL).

b) a frequência de episódios por hora tem um valor mais elevado, embora sem significado estatístico, no sub-grupo com EGL, mas o ratio PP/extraPP é idêntico (Quadro V.15.2).

Quadro V.15.2 - **Episódios por hora**

	Esvaziamento gástrico	$\bar{x}\pm\sigma$	*Med* [ ]
Global	Normal	10,8±10,4	7 [3,9-37,3]
			p=0,75 (NS)
	EGL	20±26,9	13,9 [1,9-87,4]
PP	Normal	15,2±19,1	7,6 [1,9-64,3]*
			p=,47 (NS)
	EGL	33,3±45,6	18,4 [2,5-143,4]**
extraPP	Normal	8,1±4,6	7,5 [2,4-17,6]*
			p=0,65 (NS)
	EGL	13,3±14,8	12 [0,8-48,8]**
PP/extraPP	Normal	1,9±1,3	2 [0,2-3,9]
			p=1 (NS)
	EGL	2,2±1,1	1,9 [0,6-4,1]

** p=0,62; ** p=0,37*

c) o número de episódios de refluxo com duração superior a 5 minutos, tem valores PP díspares dos extraPP, sendo a proporção de episódios no período PP (PPx100/PP+extraPP) significativamente superior no sub-grupo com EGL (Quadro V.15.3 e Figura V.12).

Quadro V.15.3 - **Episódios de duração superior a 5 minutos**

	Esvaziamento gástrico	$\bar{x}\pm\sigma$	*Med* [ ]
Global	Normal	11,8±7,8	8,5 [5-26]
			p=0,29 (NS)
	EGL	8,9±8,8	5 [2-27]
PP	Normal	5±3,4	5 [1-10]*
			p=0,86 (NS)
	EGL	5,6±5,7	4 [1-18]**
extraPP	Normal	6,8±4,9	4,5 [3-16]*
			p=0,2 (NS)
	EGL	3,3±3,7	1 [0-9]**
% PP	Normal	41,5±15,8	38,3 [20-70]
			p=0,04
	EGL	67,8±24,3	66,7 [36,4-100]

** p=0,44; ** p=0,22*

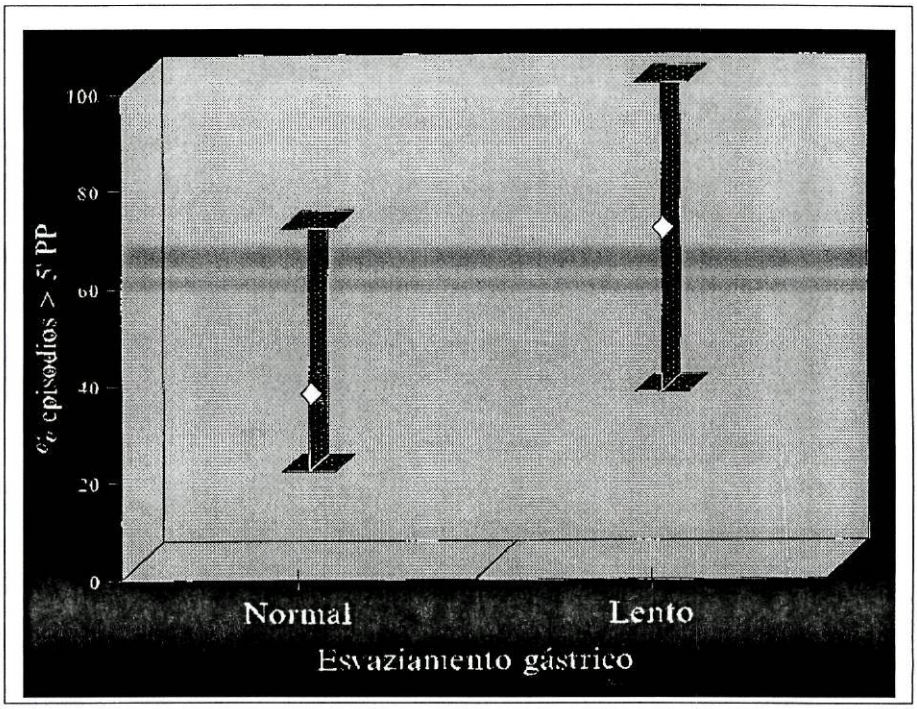


Figura V.12- Fracção (%) de episódios ocorridos no período PP (PPx100/PP+extraPP). Esvaziamento gástrico normal versus esvaziamento lento (EGL).

d) o episódio de refluxo mais longo ocorreu sempre no período extraPP no sub-grupo com esvaziamento normal, enquanto que na maior parte dos doentes com esvaziamento lento (55,5%) ocorreu no período PP (Quadro V.15.4 e Figura V.13).

Quadro V.15.4 - **Episódio mais longo: distribuição das frequências (p=0,01)**

	Esvaziamento Normal	*EGL*
PP	0 (0%)	5 (55,5%)
extraPP	9 (100%)	4 (45,5%)

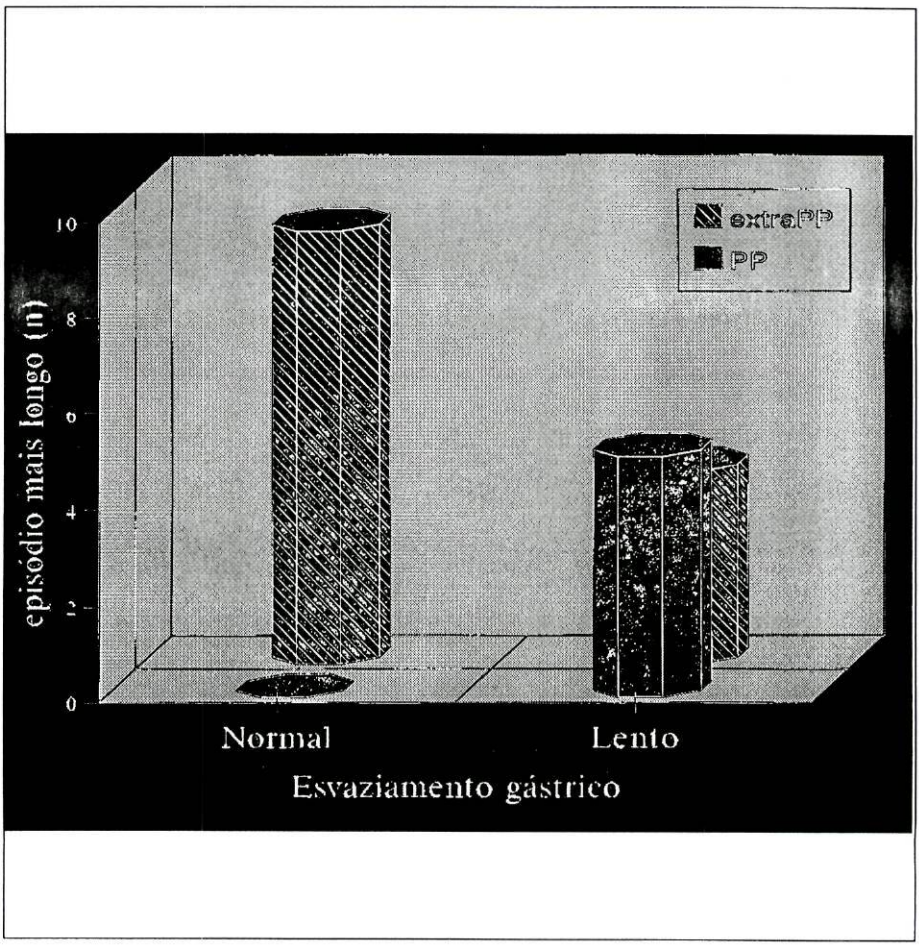


Figura V.13- Episódio mais longo: distribuição das ocorrências por período (PP versus extraPP). Esvaziamento gástrico normal versus EGL.

VI. Discussão

IMPORTÂNCIA E ACTUALIDADE DOS TEMAS

ESOFAGITE E MATERIAL REFLUÍDO

Conforme discutido anteriormente, as alterações produzidas no esófago em consequência do refluxo do conteúdo gástrico, dependem além de outros factores, da quantidade e composição do material refluído (Dodds, 1988; Gotley et al, 1991; Stoker e Williams, 1991).

Para além de ácido clorídrico e pepsina, o material que refluí para o esófago pode conter componentes das secreções biliar e pancreática potencialmente lesivos para a mucosa esofágica, que podem ser determinantes na etiopatogenia da esofagite por refluxo. Este facto assume importância óbvia no contexto do refluxo alcalino (Malthaner et al, 1991; Tovar et al, 1993) senão na globalidade dos doentes com RGE, dada a alta incidência de refluxo duodeno-gástrico associado (Johnson et al, 1988; Warning et al, 1990).

A literatura que revimos demonstrou-se insuficiente na avaliação da importância do grau de alcalinidade no desenvolvimento da esofagite dita alcalina, em relacionamentos estatísticos entre quantidade de refluxo e gravidade de esofagite, ou mesmo no estabelecimento de uma quantidade mínima de refluxo que determine lesões esofágicas.

Os estudos experimentais têm utilizado quase exclusivamente modelos *in vitro*. A esófago-jejunostomia no rato (EJr) poderá fornecer um modelo de esofagite por refluxo útil para estudos *in vivo* (Lambert, 1962; Levrat et al, 1962; Pera et al, 1989; Aldazabal et al, 1990; Estêvão-Costa et al, 1993). No entanto, as consequências biológicas resultantes apenas têm sido supostas

mas não comprovadamente atribuídos à esofagite (Gross e Wangensteen, 1951; Kelly e Wangensteen, 1954; Aldazabal et al, 1990). Também, a presença de refluxo dito alcalino, apenas foi comprovado num estudo, e só para um dos componentes das secreções biliar e pancreática (Mud et al, 1982).

ESFÍNCTER INTRÍNSECO E BARREIRA ANTI-REFLUXO

A existência real de um esfíncter esofágico inferior anatómico e respectivo papel desempenhado como componente da barreira anti-refluxo, são temas de controvérsia.

Apesar de alguns animais possuirem um esfíncter esofágico inferior individualizado e de no Homem já se terem empolado as "estruturas" correspondentes ao nível da junção esófago-gástrica como justificação de um mecanismo esfincteriano (Liebermann-Meffert et al, 1979), a maioria dos autores não reconhece um substracto anatómico para o EEI. Como se viu anteriormente, o registo de pressões ao nível do esófago distal não implica que exista obrigatoriamente uma estrutura com tónus intrínseco (Skinner, 1985).

A aplicação clínica do transplante livre de músculo estriado para colmatar deficiências esfincterianas anal e urinária (Gierup e Hakelius, 1983; Hakelius e Olsen, 1991), sugere que este tipo de transplante possa realizar um mecanismo esfincteriano ao nível do esófago distal (Estêvão-Costa et al, 1997). A ser viável, esta possibilidade, poderia ajudar a esclarecer o papel real de um esfíncter esofágico anatómico intrínseco na barreira anti-refluxo e revestir-se de implicações de índole terapêutica.

ESVAZIAMENTO GÁSTRICO E REFLUXO GASTRO-ESOFÁGICO

Está estabelecido que o esvaziamento gástrico se encontra frequentemente alterado no RGE patológico (Andnes et al, 1988; Papaila et al, 1989; Maxson et al, 1994; Fonkalsrud et al, 1995), mas pouco se sabe de concreto

àcerca da inter-relação entre esvaziamento gástrico e RGE (Carrocio et al, 1992). Na verdade, não consideramos cabalmente demonstrado o mecanismo pelo qual o esvaziamento gástrico lento (EGL) contribui para a fisiopatologia do RGE.

Se o EGL condiciona uma maior exposição esofágica ácida, tal poderá dever-se a dois possíveis mecanismos, o incremento do número de episódios de refluxo e a maior quantidade de material refluído por episódio.

LIMITAÇÕES DOS ESTUDOS

Para alcançar os objectivos a que nos propuseramos, tivemos de tornear algumas dificuldades e mesmo aceitar as que persistem como limitações que, sem pôr em causa o essencial, restringiram o alcance de algumas conclusões.

Desde logo o período limitado de tempo de que dispunhamos para efectuar os estudos experimentais no animal (um ano) constituíu uma limitação, mormente em relação ao estudo da viabilidade e eficácia dos transplantes a longo prazo.

Quanto à casuística clínica, apesar do número apreciável de casos incluídos nos respectivos protocolos, vimos algumas conclusões prejudicadas pelo tamanho mesmo assim reduzido das amostras.

A maioria das limitações são, como seria de esperar, de carácter logístico. A ausência de correlação entre material refluído e gravidade de esofagite pode dever-se, para além das causas que adiante se citam, ao facto de não ter sido possível efectuar o doseamento de outros componentes com potencial lesivo, como a tripsina e a lisolecitina. Não obstante, os componentes doseados apresentam mecanismos de acção e faixa de actuação em termos de pH, que se lhe sobrepõem.

A dedução da viabilidade do transplante de músculo estriado ao esófago distal, em termos funcionais, requeriria o seu estudo manométrico. No entanto, para a finalidade a que nos proponhamos, o meio indirecto que utili-

zamos afigura-se válido, pois tivemos o cuidado de prevenir e confirmar que o implante não causava obstrução do lúmen esofágico.

Deparámos também com limitações impeditivas de carácter ético. O critério de normalidade de esvaziamento gástrico normal por estudo cintigráfico foi estabelecido em adultos. Embora a dose de exposição seja extremamente baixa, não seria eticamente aceitável efectuar este estudo em crianças saudáveis sem que daí lhes adviesse qualquer benefício.

Como abordado acima, o valor considerado normal é idêntico ao padrão de normalidade na criança. Como a população estudada apresenta RGE de tipo "adulto", ou antes, não inclui crianças com RGE funcional, o teste que utilizámos parece apropriado. Contudo, o facto de estarmos perante uma população com RGE potencialmente "cirúrgico" aconselha a que se seja cauteloso nas extrapolações para a generalidade das crianças com RGE.

A - ESTUDO EXPERIMENTAL

A.1 - ESOFAGITE POR REFLUXO E MATERIAL REFLUÍDO

Desenvolvimento e aperfeiçoamento de um modelo animal de esofagite por refluxo

A escolha do *Rattus norvegicus* (Robinson, 1979) deveu-se a duas ordens de razões. Primeiro, trata-se de um animal de preço acessível e fácil aquisição, sem grandes exigências de manutenção e particularmente resistente à agressão anestésico-cirúrgica; segundo, existia disponibilidade de infra-estruturas dotadas de óptimas condições para a manutenção destes animais e *know-how* de outros investigadores do laboratório de Cirurgia Experimental do *Hospital Clínico y Provincial* de Barcelona em aspectos tais como anestesia, manipulação e manutenção, que viabilizavam à partida a execução dos estudos experimentais.

Apesar da investigação sobre RGE no domínio experimental já ter sido

levado a cabo em diversos animais, incluindo o *opossum* (Chang e Chang, 1994), são raros os trabalhos experimentais utilizando o rato.

Na verdade, não se dispõe de um modelo efectivo de esofagite por refluxo ácido neste animal (Estêvão-Costa et al, 1993). Embora não exista prova de um esfíncter muscular intrínseco, a barreira anti-refluxo do rato é particularmente eficaz, pois dispõe de um segmento esofágico intra-abdominal longo e um ângulo de His agudo (Bivin et al, 1979). A destruição ou anulação do cárdia com o objectivo de induzir refluxo ácido é contrariada pelo efeito da inevitável vagotomia; além disso, a grande resistência ao ácido do epitélio pavimentoso queratinizado do rato (Bivin et al, 1979), torna inofensiva a pequena quantidade de ácido, eventualmente presente no material refluído.

Não obstante, a EJr produziu esofagite geralmente grave, com lesões erosivas da mucosa e reacção hiperplásica epitelial, aos 14 dias de evolução. Estas alterações, que incluem infiltrados inflamatórios da mucosa, possuem as principais características histológicas da dçRGE no Homem (Ismail-Beigi e Pope, 1974; Vandenplas, 1994). Pudemos assim confirmar a validade da EJr como modelo de esofagite por refluxo, com resultados reprodutíveis a curto prazo (Estêvão-Costa et al, 1993).

Como é óbvio, este estudo experimental leva a presumir que as lesões de esofagite estarão na dependência de refluxo alcalino. Muito embora esteja bem determinada a possibilidade de ocorrência de esofagite por RGE na (hipo)acloridria (Helsingen, 1961) e provado que doentes com dçRGE experimentam com frequência episódios de refluxo alcalino (Little et al, 1980), permanecem controversos ou mesmo deconhecidos muitos mecanismos envolvidos no desenvolvimento da esofagite por refluxo alcalino (Bocquet et al, 1986; Johnson et al, 1988; Attwood et al, 1989; Warning et al, 1990); alguns destes aspectos poderão ser estudados *in vivo* no modelo de EJr.

As alterações sistémicas associadas à EJr têm sido supostamente atribuídas à esofagite (Kelly e Wangensteen, 1954; Aldazabal et al, 1990). No entanto, é provável que seja a agressão cirúrgica, e não a própria esofagite, a causa subjacente aos transtornos nutricionais e hematológicos encontrados

(Estêvão-Costa et al, 1993). Os investigadores que se têm debruçado sobre o tema não efectuaram estudos evolutivos e não procuraram separar o efeito das alterações anatómicas e fisiológicas resultantes da operação indutora de refluxo, do efeito da própria esofagite.

No que respeita à EJr, o nosso estudo demonstrou que alguns parâmetros, Na^+, K^+ e Cl^- plasmáticos, não sofrem alteração significativa e/ou apresentam uma variação que não difere significativamente da ocorrida no grupo controle. Outros parâmetros como o peso, Hb, Hct e PT, registam uma descida importante com uma variação significativamente diferente da verificada no grupo controle, pelo que a perda de peso, a anemia e a hipoproteínemia são atribuíveis ao modelo experimental.

Não obstante, o grupo submetido a Y-R também apresentou descidas importantes de peso, Hb e Hct, com tendência a serem mesmo mais acentuadas que as do grupo EJr, e com variações igualmente significativas quando comparadas com o grupo controle. Daí que, embora a esofagite possa causar hemorragia e afectar directamente a nutrição, tanto a perda de peso como a anemia não podem ser atribuídas à esofagite de *per se* dado que também ocorrem na sua ausência (Estêvão-Costa et al, 1993).

Papel do material refluído na etiopatogenia da esofagite por refluxo

O denominado refluxo alcalino tem vindo a adquirir uma importância crescente no contexto da dçRGE tanto no adulto como na criança (Pellegrinni et al, 1978; Bocquet et al, 1986; Attwood et al, 1989; Malthaner et al, 1991; Stoker e Williams, 1991; Tovar et al, 1993).

O ácido clorídrico e a pepsina não são os únicos componentes do quimo gástrico que podem refluir para o esófago. Outros componentes das secreções biliar e pancreática, potencialmente lesivos para a mucosa esofágica, podem estar presentes e serem determinantes na etiopatogenia da esofagite por refluxo, facto tanto mais importante quanto já se demonstrou uma alta incidência de refluxo duodeno-gástrico em doentes com RGE (Kaye e Showalter, 1974; Collins et al, 1985; Johnson et al, 1988; Warning et al, 1990).

Muitos aspectos relacionados com a esofagite por refluxo são suscep-

tíveis de ser estudados *in vivo* mediante EJr. Tanto este modelo, como o modelo alternativo original, que consiste numa esófago-jejunostomia com montagem intestinal tipo omega (EO), apresentaram lesões de esofagite em 100% dos casos, embora com um grau e extensão efectivamente menores neste último (Estêvão-Costa et al, 1994).

A comprovação de refluxo de algum dos componentes das secreções bilio-pancreáticas apenas foi realizado num estudo experimental *in vivo*, nomeadamente da tripsina (Mud et al, 1982). No presente estudo verificou-se que tanto as enzimas pancreáticas, amilase e lipase, como os ácidos biliares (conjugados) estavam significativamente elevados em ambos os grupos experimentais com esofagite, o que comprova a presença de refluxo. É possível que alguma quantidade de amilase tenha origem salivar, mas a diferença significativa em relação ao grupo controle deve-se seguramente à amilase de origem pancreática.

O pH dos lavados esofágicos pertencentes aos grupos com esofagite embora mantendo-se alcalino, baixou relativamente ao grupo controle. Estes dados comprovam que as secreções bilio-pancreáticas desempenham um papel determinante superior ao da alcalinidade, na etiopatogénese da esofagite. O termo "esofagite por RGE alcalino" não é, portanto, apropriado (Estêvão-Costa et al, 1994).

O estudo das correlações entre doseamentos de amilase, lipase e ácidos biliares no lavado esofágico, e os parâmetros de gravidade da esofagite, não revelou coeficientes significativos. Esta ausência de correlação entre quantidade e qualidade de material refluído e extensão e gravidade de esofagite pode dever-se a diversas causas. No entanto, estes resultados são provavelmente explicáveis por duas ordens de razões, a primeira das quais é intrínseca aos próprios agentes lesivos.

O mecanismo e o ponto de acção dos diferentes componentes do material refluído têm sido objecto de numerosos estudos. O efeito lesivo da tripsina e da lisolecitina, à semelhança da pepsina, deve-se à digestão proteolítica do espaço intercelular, enquanto que os ácidos biliares exercem o seu efeito nocivo sobre a membrana celular e os organelos intracelulares

(Safaie-Shirazi et al, 1975; Kivilaakso et al, 1980; Bateson et al, 1981; Lillemoe et al, 1983; Salo et al, 1983; Salo et al, 1990). A lipase tem um mecanismo de acção misto mas predominantemente intracelular (Salo et al, 1987).

No entanto, as alterações induzidas, morfológicas e de permeabilidade (Safaie-Shirazi et al, 1975; Lillemoe et al, 1982; Lillemoe et al, 1983; Salo et al, 1987; Salo et al, 1987a), dependem do pH. O ácido clorídrico só é lesivo para a mucosa esofágica quando o pH é menor que 2-3 (Golberg et al, 1969; Harmon et al, 1981), um valor raramente observado no esófago humano. A pepsina, a lisolecitina e os ácidos biliares conjugados só são activos a pH ácido (Kivilaakso et al, 1980; Harmon et al, 1981; Lillemoe et al, 1982; Lillemoe et al, 1983; Salo et al, 1987a). Ao invés, a tripsina, a lipase e os ácidos biliares não conjugados exibem maior potencial lesional a pH neutro ou alcalino (Kivilaakso et al, 1980; Lillemoe et al, 1982; Salo e Kivilaakso, 1983; Salo et al, 1987; Attwood et al, 1989; Salo et al, 1990).

A ausência de correlações significativas entre doseamentos do lavado esofágico e gravidade da esofagite reflecte provavelmente estes diferentes mecanismos e pontos de acção, com sinergismo de efeitos, dos componentes lesivos presentes no material refluído. Este facto explica a ausência de correlação entre os doseamentos individuais e pelo menos o grau da esofagite (Crumplin et al, 1974; Lillemoe et al, 1982; Salo e Kivilaakso, 1984; Stoker e Williams, 1991). O sinergismo de mecanismo e ponto de acção justifica a sobreposição, embora restrita, dos doseamentos individuais entre os grupos experimentais com esofagite e o grupo controle; ou seja, quantidades minímas de refluxo bilio-pancreático, parecem ser suficientes para causar lesão, existindo um limiar de sensibilidade muito baixo facilmente atingível na presença de vários componentes das secreções bilio-pancreáticas.

Este aspecto reveste-se de importância clínica não só no contexto do refluxo alcalino, mas também na presença de RGE neutro ou ácido. Como discutido anteriormente, alguns componentes das secreções bilio-pancreáticas, como os ácidos biliares conjugados e a lisolecitina, são activos a pH ácido. Além disso, alguns componentes, como a tripsina, embora apresen-

tem um pH óptimo de actuação alcalino (entre 7 e 8), possuem potencial lesivo na faixa de pH ácido e neutro (entre 3 e 8) (Lillemoe et al, 1982).

A correlação negativa entre pH e esofagite pode dever-se ao efeito lesivo dos ácidos biliares conjugados ou de outros componentes que não quantificamos (como a lisolecitina), na presença de ácido.

A segunda ordem de razões prende-se com aspectos extrínsecos aos agentes lesivos. É do conhecimento geral que doentes com RGE massivo podem não apresentar esofagite, enquanto outros com refluxo mínimo ou com (hipo)acloridria apresentam esofagite grave. A explicação para este facto pode ser a mesma que justifica a ausência de correlação entre doseamentos individuais e esofagite. Aquela pode dever-se, como discutido acima, à composição do material refluído, ou ainda à diferente afectação da depuração esofágica, ou mesmo numa sensibilidade da mucosa esofágica variável de caso para caso (Dodds et al, 1981; Dodds, 1988).

A alteração da motilidade esofágica, demonstrável por estudos manométricos em cerca de metade dos doentes com esofagite moderada a grave (Fonkalsrud et al, 1985; Kahrilas et al, 1986; Cullu et al, 1994), é o principal factor responsável pela afectação da depuração esofágica. Relativamente ao papel que estas perturbações da motilidade desempenham na etiopatogenia da esofagite por RGE primário, não está ainda perfeitamente estabelecido o sentido da relação de causalidade (Arana e Tovar, 1989). Embora existam estudos experimentais que demonstram o contrário (Henderson et al, 1974), o retorno da motilidade esofágica normal é provavelmente raro após a cura da esofagite (Russell et al, 1981); tal não implica necessariamente que a perturbação da motilidade preceda a esofagite, pois a persistência daquela pode ser devida a lesões irreversíveis secundárias à mesma. No entanto, a presença de perturbações da motilidade condiciona o agravamento da esofagite, estabelecendo-se um ciclo vicioso de importância fisiopatológica.

A ausência de correlação entre as determinações bioquímicas no lavado e a esofagite, verificada no presente estudo, poderá dever-se ao sinergismo de mecanismos e pontos de acção dos componentes do material refluído e/

ou à diferente afectação da depuração esofágica e/ou à variabilidade da sensibilidade da mucosa esofágica.

A.2 - AVALIAÇÃO DO PAPEL DE UM ESFÍNCTER INTRÍNSECO EXPERIMENTAL NA BARREIRA ANTI-REFLUXO

Viabilidade do transplante muscular livre ao esófago distal

Embora alguns estudos experimentais tenham demonstrado a viabilidade de transplantes sem desnervação prévia (Carlson e Gutmann, 1976), todos os trabalhos clínicos e a maioria dos experimentais têm sido efectuados com músculos previamente desnervados.

O principal argumento a favor da desnervação seria o de que esta induziria uma descida qualitativa e quantitativa da actividade enzimática, tornando a fibra muscular mais habilitada a sobreviver ao período inicial de isquemia pós-transplante (Thompson, 1971; Thompson, 1971a; Thompson, 1974; Nicolai et al, 1983). Apesar de já se ter estabelecido que a viabilidade do transplante não depende da sobrevivência, mas antes da regeneração das fibras musculares (Carlson, 1976; Carlson e Gutmann, 1976; Faulkner et al, 1976; Miller et al, 1978; Carlson, 1986; Donovan e Faulkner, 1987; Moens et al, 1992), optámos por transplantar músculos pré-desnervados, dado que os estudos anteriormente realizados no nosso laboratório haviam , demonstrado que os resultados mais favoráveis se obtêm quando efectuados quatro semanas após a desnervação (Parri-Ferrandis et al, 1990).

Tal como outros investigadores, pensamos que a desnervação aumenta o potencial de revascularização e regeneração das fibras musculares, pelo menos nos músculos rápidos, em que predominam as fibras de tipo 2 (Allbrook, 1973; Carlson e Gutmann, 1975; Hakelius e Nystrom, 1975; Schiaffino et al, 1975). A eleição do músculo plantaris deveu-se precisamente a este facto, pois é constituido predominantemente por fibras de tipo 2, ou seja, de metabolismo anaeróbio, com eventual vantagem quanto à tolerância da isquemia pós-transplante (Dubowitz, 1985); além disso, a sua

desnervação e posterior exérese são tecnicamente simples (Estêvão-Costa et al, 1997).

O músculo implantado sofre inicialmente um processo de necrose que é evidente até às duas semanas de evolução e que ulteriormente diminue até à regressão quase completa, pelas oito semanas. Às quatro semanas, os músculos transplantados apresentam já fibras regeneradas que começam a substituir as àreas de necrose e, nesse momento, observam-se neo-vasos em quantidade apreciável.

O processo inicial de sarcólise da maioria das fibras musculares é um fenómeno conhecido, de predomínio na zona central do transplante (Carlson e Gutmann, 1975; Schiaffino et al, 1975; Cedars et al, 1983; Cedars e Miller, 1984). A regeneração que se lhe segue é atribuída, pela maioria dos autores, à activação de uma *stem cell* chamada célula satélite, pré-existente no músculo normal (Carlson e Gutmann, 1975; Cedars et al, 1983; Cedars e Miller, 1984; Carlson, 1986; Phillips et al, 1987; Alameddine et al, 1989; McKee e Kuzon, 1989; Mong, 1989; Roberts et al, 1989). Embora não tenhamos quantificado as fibras regeneradas, a avaliação grosseira é concordante com os resultados de outros autores que encontraram um número de fibras entre 57% e 100% do normal em transplantes de longa evolução (Faulkner et al, 1976; Ontell, 1986).

A revascularização do músculo transplantado é um fenómeno reintegrativo de importância crucial; a maior riqueza vascular deste relativamente ao normal, cuja origem parece ser o leito do músculo receptor (Hakelius e Nystrom, 1975; Hansen-Smith et al, 1980; Burton et al, 1987), foi também constatada por outros investigadores (Grim et al, 1986).

A partir das 4 semanas de evolução do transplante, a regeneração reconstitui a arquitectura do músculo implantado e as fibras regeneradas exibem características morfológicas similares ao normal, tais como tamanho e forma homogéneos e presença de estriações transversais. Os estudos enzimo-histoquímicos mediante NADH-TR e ATPase, além de fornecer informação sobre a estrutura celular, comprovaram a existência de capacidade de oxidação intracelular nas mitocôndrias e retículo endoplasmático e a integri-

dade do aparelho contráctil (miofibrilhas), respectivamente (Dubowitz, 1985).

A demonstração por métodos histoquímicos de diferenciação e agrupamento ("type-grouping") das fibras musculares pelos tipos 1 e 2, que observámos a partir das duas semanas pós-transplante, é um sinal de reinervação e depende do estabelecimento de sinapses neuromusculares (Miller et al, 1978; Dubowitz, 1985). A maioria dos autores crê que a reinervação se dá, tal como a revascularização, a partir do músculo receptor intacto, um fenómeno denominado *neurotização muscular* (Miller et al, 1978; McKee e Kuzon, 1989; Must, 1987; Carlson e Faulkner, 1988).

Em resumo, o transplante experimental de músculo *plantaris* livre ao esófago distal é viável, dado que entre as 4 e 8 semanas de evolução, as fibras musculares revascularizadas e reinervadas adquirem características estruturais e metabólicas semelhantes ao músculo normal, facto verificado até à última avaliação às 16 semanas de evolução. Estas condições conferem-lhe provavelmente as propriedades para apresentar capacidade contráctil (Estêvão-Costa et al, 1997).

Eficácia do transplante ao esófago distal como mecanismo anti-refluxo

O facto de tanto a extensão como a gravidade da esofagite terem sido significativamente menores no grupo ETx e a verificação de que a grande maioria dos animais deste grupo apresentam parâmetros inferiores ao mínimo ocorrido no grupo EJr, sugerem que o transplante livre de músculo estriado ao esófago distal pode desempenhar um papel esfincteriano anti-refluxo.

O mecanismo pelo qual actua pode ser diverso. Após Fyke et al (1956) terem descrito a ZAP, foi desde logo proposto que, à semelhança do cricofaríngeo e do esfíncter anal, aquela representaria a acção da muscular intrínseca de um esfíncter esofágico inferior.

Estudos subsequentes demonstraram que as pressões variavam com infusões hormonais intra-esofágicas (Cohen e Lipshutz, 1971) e que amostras populacionais de grandes dimensões demonstravam uma correlação significativa entre pressões no esófago distal e a presença ou ausência de reflu-

xo (Skinner e Booth, 1970; O'Sullivan et al, 1982). Estes dados aliados ao facto de alguns animais, como o cão e o *opossum*, possuirem um esfíncter esofágico inferior individualizado (Christensen, 1981; Rädmark e Pettersson, 1989), levaram à aceitação do mecanismo esfíncteriano intrínseco como resultante do tónus muscular (Mittal, 1990), e a vulgarização do termo esfíncter esofágico inferior.

Apesar de, a exemplo do que acontece no Homem, o rato não possuir um esfíncter esofágico distal intrínseco perfeitamente definido, é provável que o transplante tenha uma acção anti-refluxo através de um mecanismo pressivo.

No entanto, é possível que a explicação resida no efeito mecânico do transplante ao interromper a propagação da tensão gástrica ao EEI duma forma similar à contracção das fibras oblíquas (McGouran et al, 1989). Este mecanismo tem sido sugerido como um dos actuantes nas fundoplicaturas e o responsável pela eficácia de outros procedimentos cirúrgicos anti-refluxo como a terescardiopexia (Narbona, 1988) e a colocação da prótese de Angelchik (Samelson et al, 1983).

A eficácia do transplante no controle da esofagite por refluxo associada à EJr não foi, no entanto, completa. Tal pode dever-se a uma evolução relativamente curta na presença de transplantes já viáveis, dado que, como visto anteriormente, é entre as avaliações às 4 e às 8 semanas que se optimizam as condições de viabilidade dos transplantes.

Não obstante, é mais provável que este resultado seja o reflexo de o refluxo ser um fenómeno multi-factorial, precisamente na medida em que o seu controle está na dependência de uma barreira com múltiplos componentes.

A realização da EJr acarreta a destruição de alguns componentes da barreira anti-refluxo, nomeadamente a ausência do ângulo de His e de algum mecanismo valvular do cárdia, e a diminuição do segmento esofágico intra-abdominal.

Em vários estudos experimentais constatou-se que quando uma interposição intestinal ou um tubo gástrico era utilizado como substituto do

esófago distal, o desenvolvimento de esofagite tinha lugar quando a anastomose ao estômago era ancorada ao hiato, ao contrário do que ocorria quando era deixado um segmento de 6 cm intra-abdominal (Henderson, 1972). A grande maioria das técnicas cirúrgicas anti-refluxo contemplam a mobilização do esófago distal com a criação de um segmento intra-abdominal "exagerado", o qual provavelmente justifica a eficácia contra o refluxo pelo mecanismo biomecânico, sendo difícil de admitir que se possa dever ao aumento de eficácia de um esfíncter intrínseco (Hill, 1978).

Uma operação anti-refluxo em que a extensão abdominal do EEI fique menor que 1 cm, resultará num EEI ineficaz, independentemente da pressão que se obtenha (DeMeester, 1985). Sem prejuízo do papel desempenhado pela extensão global do EEI (Bonaniva et al, 1986), a eficácia da barreira anti-refluxo está assim, pelo menos em parte, dependente da extensão do segmento intra-abdominal do esófago.

A fundoplicatura de Nissen é a operação anti-refluxo paradigmática. Apesar de ser tida como altamente eficaz, algumas séries em que é pesquisada a recorrência utilizando meios auxiliares de diagnóstico, têm revelado valores de eficácia até aos 63% (Haro et al, 1992; Zee et al, 1994). Esta eficácia relativamente baixa é mesmo frequentemente encontrada nas séries pediátricas em que a análise é restringida aos doentes submetidos a correcção de atrésia esofágica (Lindahl et al, 1989; Caniano et al, 1990; Corbally et al, 1992; Wheatley et al, 1993) ou portadores de doença do SNC (Martinez et al, 1992; Smith CD et al, 1992), embora nesta última situação pareça que pequenos procedimentos adicionais melhorem substancialmente a eficácia (Robie e Pearl, 1991).

Acresce que as complicações pós-operatórias são relativamente frequentes. Um dos primeiros estudos de longo prazo forneceu mesmo resultados desanimadores, na medida em que apenas 24% dos doentes se encontravam completamente assintomáticos (Negre, 1983).

A melhor prova de que ainda não se encontrou a técnica cirúrgica ideal é o número de técnicas existentes, pretendendo vantagens não demonstradas. Justifica-se assim prosseguir investigações neste domínio, não só com o

objectivo de procurar esclarecer aspectos fisiopatológicos, mas também na procura de novas e melhores soluções cirúrgicas.

B - ESTUDO CLÍNICO

B.1 - ESTUDO FUNCIONAL DO ESVAZIAMENTO GÁSTRICO NO RGE E ANÁLISE FISIOPATOLÓGICA DE SITUAÇÕES DE HÉRNIA DO HIATO, GASTROSTOMIA E ESVAZIAMENTO LENTO

A inter-relação entre HH e RGE é motivo de controvérsia, tendendo a maioria dos autores a não atribuir à HH um papel decisivo na génese do RGE. Em adultos com esofagite por refluxo, a maioria, ou seja 50% a 84%, apresentam HH (Pridie, 1966; Wright e Hurwitz, 1979: Johansson et al, 1986). Contudo, só uma minoria, ou seja 9 a 16% dos indivíduos com HH, têm RGE patológico (Palmer, 1968). Não existe assim uma relação causal directa entre HH e dçRGE.

A alta prevalência (cerca de 70%) verificada na nossa série deve-se ao facto de não abranger lactentes com RGE funcional. Esta alta prevalência numa população "cirúrgica" também não invalida a asserção de que a evolução para cura, ocorrência comum no lactente por maturação do EEI, não é prejudicada pela presença de HH (Moroz et al, 1976). A prevalência de RGE funcional ou patológico nas crianças com HH não é conhecida, existindo a impressão que é frequente, embora não necessariamente significativo.

Aparentemente seria lógico que a HH condicionasse a falência de uma série de mecanismos envolvidos na efectivação da barreira anti-refluxo, como o encurtamento do segmento intra-abdominal do EEI e a ausência de um ângulo de His agudo.

Na realidade, a extensão do EEI intra-abdominal, factor "major" no controle do RGE, está fisiologicamente correlacionado com o nível de inserção da membrana freno-esofágica, que não tem justificação para ser mais baixo na HH (Bombeck et al, 1966). Há mesmo autores que demonstraram

que quanto maior for a HH, maior é a pressão intra-abdominal transmitida ao esófago distal através do saco herniário, com consequente aumento da eficácia da barreira anti-refluxo (Pettersson et al, 1981).

Não obstante, é provável que a HH possa, em determinados casos, contribuir para o RGE através do estímulo sensorial que induz relaxamentos transitórios do EEI (Dodds, 1988), precipitar refluxo do material "em reservatório" aquando dos relaxamentos transitórios relacionados com a deglutição (Mittal et al, 1987), ou comprometer a depuração esofágica (Stewart et al, 1993).

A prevalência de dçRGE nas crianças com défice neurológico é alta, com valores da ordem de 15-75% (Sondheimer e Morris, 1979; Byrne et al, 1982; Reyes et al, 1993; Gustafsson e Tibbling, 1994). Impõe-se assim, o rastreio de RGE patológico, pelo menos quando estas crianças são propostas para gastrostomia, dadas as consequências desastrosas da colocação de uma gastrostomia na presença de RGE patológico não diagnosticado (Wesley et al, 1981), apesar de a colocação endoscópica percutânea de gastrostomias parecer não agravar o RGE (Launy et al, 1996).

Não admira assim que a nossa série, a exemplo do que acontece em outros centros de Cirurgia Pediátrica de referência (Hebra e Hoffman, 1993), seja constituida maioritariamente por crianças com doença do SNC.

Para explicar esta alta incidência de dçRGE têm sido propostos múltiplos factores como a posição crónica de decúbito, o aumento da pressão intra-abdominal devida à espasticidade da parede abdominal e à escoliose, e a debilidade e distorção dos pilares do diafragma pelas anomalias da coluna vertebral (Wesley et al, 1981; Mollitt et al, 1985; Hoeffel et al, 1992). No entanto, as anomalias da motilidade esofágica de origem neurológica presentes na maioria dos casos (Mollitt et al, 1985; Fonkalsrud et al, 1987; Gustafsson e Tibbling, 1994) e a disfunção muscular, redução da pressão do EEI por aumento da pressão intracraniana, são provavelmente determinantes (Vane et al, 1982; Staino et al, 1991). Com as limitações conceptuais atrás expostas, não é de excluir o papel de uma prevalência maior de HH, o que não verificámos na presente série.

Se bem que na população infantil com idade superior a um ano, o RGE patológico seja significativamente mais frequente nas crianças com doença do SNC, não parece existir um risco acrescido de a população infantil com RGE patológico vir a desenvolver doença do SNC (Halpern et al, 1991).

A prevalência de RGE patológico encontrado no grupo de crianças submetido a correcção cirúrgica de AE (46,2%) situa-se no amplo intervalo, entre 10% e 82%, nas séries publicadas (Parker et al, 1979; Biller et al, 1987; Leendertse-Verloop et al, 1987; Sillén et al, 1988; Cavallaro et al, 1992; Tovar et al, 1995). A ausência de correlação entre sintomatologia e a presença esofagite, justifica a investigação sistemática (Lindahl et al, 1993).

Praticamente todos os componentes envolvidos na formação da barreira anti-refluxo podem estar comprometidos. O EEI pode ser ineficaz porque o segmento abdominal tem dimensões reduzidas e/ou o ângulo de His se encontra alterado (Johnson e Beasley, 1991), o que se pode dever à dissecção do topo inferior e/ou à realização de uma gastrostomia (Canal et al, 1987; Takano et al, 1988). A eficácia da depuração esofágica está diminuída pela alteração da motilidade esofágica, em virtualmente todos os casos (Duranceau et al, 1977; Fonkalsrud et al, 1987; Tovar et al, 1995). Esta parece ter origem congénita (Nakazato et al, 1986; Romeo et al, 1987) embora não se possa excluir um componente adquirido resultante da lesão cirúrgica (Shono et al, 1993).

Os valores de prevalência de RGE patológico são ainda mais elevadas nas atrésias com grande afastamento dos topos (Sillén et al, 1988), nas anastomoses termino-terminais que actualmente são da preferência da maioria dos cirurgiões (Poenarau et al, 1991; Estêvão-Costa, 1995) e, eventualmente, nos casos submetidos a gastrostomia prévia (Canal et al, 1987). Relativamente ao último factor, os resultados não são unânimes (Black et al, 1991), tendo a nossa série revelado mesmo uma tendência inversa. Embora a justificação pudesse residir no facto de as crianças submetidas a gastrostomia prévia terem maior idade, tal não parece plausível dado o critério etário de inclusão. É possível que a realização de uma gastrostomia de Stamm se bem que possa contrariar o efeito do ângulo de His (Canal et al, 1987; Stringel,

1990), poderá fornecer um ponto de fixação obstando ao encurtamento do segmento esofágico intra-abdominal.

A dçRGE assume particular relevância no contexto da AE enquanto causa adicional de morbilidade (Estêvão-Costa, 1995). A presença de estenose esofágica, mesmo ao nível da anastomose, pode estar apenas dependente do RGE; para o seu controle é frequentemente necessária a correcção cirúrgica (Johnson e Beasley, 1991).

Como discutido anteriormente, a eficácia da barreira anti-refluxo está dependente do volume gástrico, o qual é determinado por uma série de factores tais como o volume e composição alimentar, a taxa de secreção gástrica, o tempo de esvaziamento gástrico, e a frequência e volume de refluxo duodeno-gástrico (Dodds et al, 1981; Halpern et al, 1992). No entanto, do ponto de vista fisiopatológico, parece lógico que o esvaziamento adequado seja, de entre os citados, o factor gástrico determinante da competência da barreira anti-refluxo, não só obstando a que a pressão intra-gástrica exceda a pressão intra-esofágica, mas também prevenindo que a distensão gástrica condicione uma diminuição da eficácia do EEI.

O estudo cintigráfico, embora passível de controvérsia por algumas limitações metodológicas decorrentes da falta de padronização de alguns protocolos (Tolia et al, 1992), tem-se revelado útil no estudo do esvaziamento gástrico. Embora o estudo ultrasonográfico pareça aliar validade, baixo custo e ausência de irradiação, o estudo com radionuclídeos permanece mais preciso e condiciona uma radiação mínima (Bolondi et al, 1985; LiVoti et al, 1992).

Optámos por um estudo de esvaziamento do tipo "para sólidos" dado que o esvaziamento gástrico para líquidos, de baixa osmolaridade e baixo teor calórico, nos doentes com RGE, é semelhante ou mesmo mais rápido, que nos indivíduos normais (Velasco et al, 1982; Euler e Byrne, 1983; Jolley et al, 1987). O aumento da osmolaridade ou da concentração de proteínas, gorduras ou carbohidratos, retarda o esvaziamento gástrico (Burn-Murdoch et al, 1978; Bauman et al, 1979).

A análise dos resultados da nossa série demonstra que uma proporção significativa (44,8%) de doentes com RGE patológico apresenta um EGL. Se bem que os resultados da literatura nem sempre sejam concordantes (Jolley et al, 1987; Schwizer et al, 1989), a maioria das séries apresenta prevalências entre 25% e 50%, quer em populações de adultos (McCallum et al, 1981) quer em populações infantis (Lorenzo et al, 1987; Andnes et al, 1988; Fonkalsrud et al, 1989; Papaila et al, 1989; Maxson et al, 1994; Fonkalsrud et al, 1995).

A frequência por sub-grupos não revelou diferenças significativas entre RGE primário e RGE secundário, o que não invalida as eventuais implicações fisiopatológicas da alta prevalência de EGL em crianças com doença do SNC e AE (Papaila et al, 1989). Lembre-se que o grupo de RGE primário é constituido por uma população "cirúrgica", que também apresenta habitualmente prevalências altas.

De realçar que foi no grupo com RGE associado a doença do SNC, que verificámos os valores mais altos, o que tem óbvias implicações terapêuticas. Nestes doentes, o EGL é mesmo a causa mais frequente de re-operação (Borgstein et al, 1994), pelo que julgamos aconselhável proceder ao estudo cintigráfico do esvaziamento gástrico no pré-operatório.

O grupo com AE apresentou uma alta prevalência de EGL, independente do RGE patológico. Nos doentes com RGE primário, contrariamente ao que se verifica para a dismotilidade esofágica, o EGL não tem correlação com a disfunção autonómica, geralmente parassimpática, frequentemente presente (Cunningham et al, 1991). O EGL é provavelmente devido a uma disfunção da contractilidade muscular intrínseca, não sendo, consequentemente, justificável pela eventual agressão cirúrgica do nervo vago durante a correcção de uma AE.

Acresce que os resultados da nossa série não indiciam que a realização de uma gastrostomia se correlacione com a presença de um EGL. Este tem provavelmente etiologia congénita, pois foi já demonstrado que nos doentes com AE, o plexo de Auerbach tem um desenvolvimento anormal ao nível do fundo gástrico (Nakazato et al, 1986).

A alta prevalência de EGL na população com RGE patológico apenas sugere que aquele poderá desempenhar um papel importante na fisiopatologia deste. Só a formulação e a demonstração de um mecanismo poderá ser encarada como comprovativa desse importante papel.

Embora o sub-grupo com EGL apresente um valor de exposição ácida global e extraPP inferiores, tem um valor PP idêntico ao do sub-grupo com esvaziamento normal. Se bem que estes resultados sugiram um comportamento diferente eventualmente atribuível ao diferente tipo de esvaziamento, estes dados apenas expressam uma variação inter-individual.

Uma diferença no sentido da maior exposição ácida PP pode ser desprovida de tal significado se se mantiver no período extraPP, assim como uma idêntica exposição PP pode ter significado se não se mantiver no período extraPP. Pelo contrário, o *ratio* PP/extraPP expressa uma variação intra-individual, pelo que a diferença significativa encontrada sugere que o EGL é provavelmente o factor que condiciona uma maior exposição neste sub-grupo. Estes dados corroboram indirectamente os resultados de outros investigadores que encontraram uma correlação positiva significativa entre tempo de esvaziamento gástrico e duração de refluxo nas primeiras duas horas do período PP (Carrocio et al, 1992) e ausência de correlação com a fracção de tempo com refluxo nas 24 horas (Jolley et al, 1987; Carrocio et al, 1992; LiVoti et al, 1992). Para explicar este resultado só existem dois mecanismos possíveis: o aumento do número de episódios de refluxo e o maior volume de material refluído por episódio de refluxo.

Como discutido anteriormente, o estômago para além de funcionar como um reservatório com material disponível para refluir (Dodds et al, 1981), desempenha um papel provavelmente determinante na falência do EEI quando esta ocorre sob a forma de relaxamentos transitórios. Para designar este tipo de falência afigura-se-nos mais apropriado o termo claudicação do EEI.

É durante a claudicação do EEI que ocorrem, em exclusivo, os episódios de refluxo fisiológico e a maioria dos episódios de refluxo nos doentes, adultos ou crianças, com RGE (Dodds et al, 1982; Cucchiara et al, 1988; Dent et al, 1988a; Mittal e McCallum, 1988; Cucchiara et al, 1993). Os relaxamen-

tos transitórios parecem estar também implicados no incremento do refluxo no período pós-prandial, dado o aumento significativo da sua frequência, quer em indivíduos normais quer em doentes (Holloway et al, 1985) e da proporção dos que são acompanhados por episódios de refluxo em indivíduos doentes (Holloway et al, 1991; Cucchiara et al, 1993).

O EGL poderia aumentar a exposição ácida através do aumento de frequência dos relaxamentos transitórios ou do incremento da taxa de relaxamentos completos. É óbvio que a primeira se repercutiria num aumento da frequência dos episódios de refluxo. Esta também poderia ser a consequência do segundo mecanismo, embora este também possa resultar num maior volume de material refluído por episódio de refluxo.

Na realidade, os doentes com RGE patológico apresentam uma proporção de relaxamentos completos significativamente mais alta (Holloway et al, 1985) e uma taxa de episódios de refluxo durante os relaxamentos transitórios mais elevada que os indivíduos normais (Mittal e McCallum, 1988). Contudo, estes mecanismos não parecem plausíveis para explicar o diferente comportamento de acordo com o esvaziamento gástrico pois, pese embora as limitações da pHmetria referente à contabilização de episódios que advêm da própria definição de episódio e da possibilidade de "detectar" um novo episódio, não verificámos na nossa série que o *ratio* PP/extraPP dos episódios por hora na pHmetria fosse significativamente mais alto na presença de EGL. Na verdade, mesmo considerando a população com RGE como um todo, alguns estudos demonstraram que a frequência de relaxamentos transitórios é idêntica à dos controles (Mittal e McCallum, 1988).

Os restantes parâmetros de pHmetria avaliados na nossa série, nomeadamente a maior proporção de episódios longos (>5') e a maior frequência do episódio mais longo no período PP, no sub-grupo com EGL, sugere que a maior exposição ácida verificada nestes se deve ao maior volume de material refluído por episódio de refluxo. Tal poderia resultar de um incremento da taxa de relaxamentos completos como discutido acima, mas poderá dever-se ao aumento da duração dos relaxamentos transitórios. Este último pode

mesmo ser o mecanismo responsável pelo acréscimo da exposição ácida PP na presença de EGL.

Na realidade, os estudos efectuados até à data não revelaram poder discriminativo entre os valores de duração de relaxamentos transitórios PP e extraPP, porventura, por em nenhum deles se ter efectuado a análise pelo tipo de esvaziamento gástrico (Cucchiara et al, 1993).

Por fim, o maior volume de material refluído por episódio de refluxo pode ser devido ao aumento da pressão pressão intra-gástrica. Este mecanismo seria também actuante em outras formas de falência do EEI como a hipotonia basal (Dodds et al, 1982), que preferimos designar por incompetência do EEI.

Não devemos esquecer que a fisiopatologia da dçRGE é multi-factorial e que o EGL de *per se* pode não ser determinante como corrobora o facto de nem todos os doentes com AE e EGL apresentarem RGE patológico. Contudo, poderá ser decisivo perante um EEI anormalmente ineficaz.

Em conclusão, o EGL devido p.e. a disfunção pilórica ou dismotilidade antral (Little et al, 1980; Jolley et al, 1981), detém um papel importante na fisiopatologia do RGE. Embora persista alguma controvérsia (Maxson et al, 1994), quando o estudo cintigráfico do esvaziamento gástrico se revela lento, parece ser vantajoso o uso de agentes procinéticos ou proceder a piloroplastia quando se opta pelo tratamento cirúrgico (Carrocio et al, 1992). Alguns sintomas como o "gas-bloat" e mesmo o desgarre da fundoplicatura podem estar relacionados com o EGL (Papaila et al, 1989; Fonkalsrud et al, 1995; Fonkalsrud e Ament, 1996).

Acresce que uma piloroplastia do tipo Heineke-Mikulicz modificada, com pelo menos 75% da sua extensão antral, ou de uma antroplastia "simplificada" são desprovidas de morbilidade adicional na criança, nomeadamente quanto à incidência de "dumping" persistente (Fonkalsrud et al, 1989) ou de refluxo duodeno-gástrico significativo (Fonkalsrud et al, 1992; Buchmiller et al, 1994). A sua utilização isolada foi mesmo proposta perante um resultado de pHmetria apenas "ligeiramente" anormal com EEI de pressão normal a elevada e um EGL (Fonkalsrud et al, 1987).

VII. Conclusões

A - ESTUDO EXPERIMENTAL

A.1 - ESOFAGITE POR REFLUXO E MATERIAL REFLUÍDO

1 - A esófago-jejunostomia no rato (EJr) demonstrou ser um modelo experimental eficaz de esofagite por refluxo a curto prazo.

2 - As alterações nutricionais e hematológicas encontradas na EJr não estão na dependência da esofagite.

3 - Os componentes das secreções biliar e pancreática desempenham um papel determinante na etiopatogénese da esofagite.

4 - A alcalinidade em si parece desprovida de papel etiopatogénico, o que põe em causa a utilização da designação esofagite por refluxo alcalino.

5 - Não existe correlação entre a concentração dos componentes das secreções biliar e pancreática e gravidade da esofagite, provavelmente pelo sinergismo de mecanismos e pontos de acção dos primeiros.

6 - Quantidades mínimas daqueles componentes podem ser suficientes para causar lesão esofágica, o que amplia o seu papel etiopatogénico para além do refluxo meramente "alcalino".

A.2 - AVALIAÇÃO DO PAPEL DE UM ESFÍNCTER INTRÍNSECO EXPERIMENTAL NA BARREIRA ANTI-REFLUXO

1 - O transplante de músculo estriado livre (plantaris) ao esófago distal é viável.
2 - Este tipo de transplante demonstrou ser parcialmente eficaz como mecanismo anti-refluxo, o que pode vir a revestir-se de importância terapêutica.
3 - Um esfíncter muscular intrínseco *per se* não é suficiente na realização do mecanismo esfincteriano da barreira anti-refluxo.

B - ESTUDO CLÍNICO

B.1 - ESTUDO FUNCIONAL DO ESVAZIAMENTO GÁSTRICO NO RGE E ANÁLISE FISIOPATOLÓGICA DE SITUAÇÕES DE HÉRNIA DO HIATO, GASTROSTOMIA E ESVAZIAMENTO LENTO

1 - A hérnia do hiato (HH) é frequente no RGE "cirúrgico".
2 - A HH não parece contribuir para a alta prevalência de dçRGE no sub-grupo com doença do SNC.
3 - O grupo com AE corrigida no período neonatal apresentou uma alta prevalência de RGE patológico não correlacionada com a realização de gastrostomia.
4 - O esvaziamento gástrico lento (EGL) é um factor importante no contexto da dçRGE, e da AE independentemente do RGE patológico.
5 - O EGL é um factor importante na fisiopatologia do RGE patológico, através da acentuação do RGE pós-prandial.
6 - Tal ficou a dever-se ao incremento da quantidade de material refluído por episódio o que está provavelmente dependente de um aumento da duração dos relaxamentos do EEI e/ou do aumento da pressão intra-gástrica.

VIII. Sugestões

Na medida em que este conjunto de estudos nos foi permitindo acrescentar conhecimentos e esclarecer algumas dúvidas no domínio da fisiopatologia do RGE, assim nos foram surgindo ideias, algumas das quais já implementadas, que nos permitirão manter esta linha de investigação.

O estudo do comportamento manométrico do transplante de músculo estriado ao esófago parece-nos pertinente. A eficácia deste tipo de transplante, com o objectivo de estabelecer a eventual utilidade terapêutica, deverá de seguida ser testada em animais de maior porte.

A manutenção dos protocolos de estudo clínico poderá, a médio prazo, permitir atribuir significado a alguns resultados interessantes, mas que na presente dissertação não constituiam objectivos principais, nomeadamente das inter-relações entre HH e RGE associado a doença SNC, entre gastrostomia e RGE e entre gastrostomia e EGL. Para além da utilidade reconhecida no tratamento do RGE patológico, os agentes procinéticos, com vantagem teórica para o cisapride pelo mecanismo de acção, poderão eventualmente revelar-se úteis nos casos de AE sintomáticos com EGL sem RGE patológico.

As hipóteses avançadas para explicar o mecanismo pelo qual o EGL pode contribuir para o RGE patológico poderão ser eventualmente testadas através da realização de manometria gástrica e esofágica, cuja metodologia ainda não temos validada no Serviço.

Com o objectivo de vir a caracterizar a influência da cirurgia anti-refluxo sobre o esvaziamento gástrico, todos os doentes estão a efectuar estudo cintigráfico do esvaziamento no pós-operatório.

Temos procedido à realização de piloroplastia nos doentes propostos para operação anti-refluxo com tempo de semi-esvaziamento gástrico superior a 120 minutos. Como discutido atrás, este é um procedimento controverso, cujo papel poderá ser esclarecido através de um estudo comparativo com um grupo nas mesmas condições, mas não submetido a piloroplastia.

Por fim, à luz dos conceitos fisiológicos expostos, que representam uma interpretação embuída de um cariz inevitavelmente pessoal, poder-se-ia testar uma operação anti-refluxo que aumente a extensão intra-abdominal do esófago, (re)estabeleça a sua inter-relação com o pilar direito do diafragma e torne o ângulo de His agudo, mas não contemple a realização de fundoplicatura.

IX. Resumos

RESUMO

A par da revisão dos aspectos anátomo-fisiológicos da região esófago-gástrica, aborda-se a temática do refluxo gastro-esofágico (RGE) nas suas vertentes fisiopatológica, clínica e terapêutica. A controvérsia e as dúvidas que constatámos persistirem em torno da fisiopatologia do RGE motivaram este conjunto de estudos de investigação animal e clínica.

O trabalho de investigação repartiu-se por duas partes principais: no estudo experimental prentendíamos esclarecer o papel de um esfíncter intrínseco na barreira anti-refluxo; o estudo clínico tinha por objectivo primordial avaliar o contributo do esvaziamento gástrico lento (EGL) para o RGE patológico.

A - ESTUDO EXPERIMENTAL

Pretendendo caracterizar o papel real de um esfíncter anatómico como componente da barreira anti-refluxo, propusemo-nos estudar a viabilidade do transplante de músculo livre sobre o esófago distal e avaliar a sua eficácia como mecanismo esfincteriano, o que poderia também revestir-se de implicações terapêuticas. Para tal começámos por desenvolver um modelo de refluxo esofágico, a esófago-jejunostomia termino-lateral (EJr), que, após aperfeiçoamento, nos permitiu realizar um estudo original no domínio da etiopatogenia da esofagite por refluxo.

Todos os trabalhos foram realizados no laboratório de Cirurgia Experimental do Hospital *Clínico y Provincial* de Barcelona, utilizando-se *Rattus*

norvegicus, da estirpe Sprague-Dawley. Na análise estatística foram utilizados testes não paramétricos bilaterais e as correlações estudadas através do cálculo do coeficiente de correlação de Spearman. O nível de significância (α) escolhido foi de 0,05, sendo a hipótese nula rejeitada para probabilidades de erro (p) inferiores.

A.1 - ESOFAGITE POR REFLUXO E MATERIAL REFLUÍDO

O primeiro estudo tinha por objectivos: a) confirmar se, nas nossas condições de trabalho, a EJr seria um modelo efectivo de esofagite por refluxo; b) caracterizar as alterações (nutricionais, hematológicas e bioquímicas) associadas à EJr; c) avaliar se estas estariam na dependência da esofagite.

Utilizaram-se 54 animais divididos em três grupos: EJr (esófago-jejunostomia termino-lateral, n=22); Y-R (esófago-jejunostomia em Y de Roux, n=20) e controle (laparotomia, n=12), nos quais, ao fim de 14 dias se efectuou exame macroscópico e histológico dos esófagos ressecados, e se avaliaram os parâmetros biológicos (peso, hemoglobina-Hb, hematócrito-Hct, proteínas totais-PT e electrólitos-Na^+,Cl^-,K^+) no dia do procedimento (inicial, dia 0) e no dia do sacrifício (final, dia 14). Os procedimentos e análises foram realizados de acordo com metodologia previamente publicada (Estêvão-Costa et al, 1993).

Todos os esófagos do grupo EJr, excepto um, apresentavam lesões macroscópicas e histológicas de esofagite. Estas constavam de reacção hiperplásica epitelial e lesões erosivas da mucosa com infiltrado inflamatório, as principais características da esofagite no Homem. Este resultado validou a EJr como modelo de esofagite por refluxo mesmo a curto prazo, tornando-o exequível e acessível para a investigação *in vivo* de múltiplos aspectos relacionados com a esofagite por refluxo.

Os animais submetidos a EJr apresentaram parâmetros finais significativamente menores que os iniciais, com variações (%) significativamente dife-

rentes do grupo controle (EJr *vs.* controle ($\bar{x}$), Hb:-21,7 *vs.* +0,8; Hct:-16,8 *vs.* -3,7; PT:-14,2 *vs.* +3,4), o que também verificámos no grupo submetido a Y-R, uma operação não indutora de refluxo, mas de idêntica agressão cirúrgica. Daí que, embora a esofagite possa causar hemorragia e afectar directamente a nutrição, tanto a perda de peso como a anemia, aparentemente não estão na dependência da esofagite, pelo que, em estudos ulteriores, não utilizámos estes parâmetros na valorização da esofagite.

O segundo estudo teve por objectivos: a) comprovar a presença de refluxo de componentes das secreções biliar e pancreática; b) avaliar o papel da quantidade e composição do material refluído sobre a gravidade da lesão esofágica.

Utilizaram-se 43 animais divididos em três grupos: EJr (n=18); EO (EJr com derivação em omega para induzir menor quantidade de refluxo, n=13) e controle (laparotomia, n=12), nos quais, ao fim de 14 dias, se valorizou a lesão esofágica (extensão e grau) e se determinou, no lavado esofágico, as concentrações de amilase (U/l), lipase (U/l) e ácidos biliares conjugados (µmol/l), seguindo metodologia previamente publicada (Estêvão-Costa et al, 1994).

Os doseamentos nos lavados esofágicos tiveram valores significativamente mais elevados nos grupos experimentais que o grupo controle (*Med*, amilase: EJr-8090; EO-12840; controle-920/ lipase: 498-449-24/ ácidos biliares: 32-24-0), o que comprova a presença de refluxo dito alcalino e sugere um papel determinante na etiopatogénese da esofagite por refluxo.

O pH dos lavados esofágicos dos grupos experimentais, embora mantendo-se alcalino, baixou relativamente ao grupo controle (*Med*, EJr:7,09; EO:7,22; controle:7,43), pelo que a alcalinidade *per se* parece desprovida de papel etiopatogénico, o que põe em causa a utilização da designação esofagite por refluxo alcalino.

A análise das correlações entre doseamentos e parâmetros de gravidade da esofagite, não revelou coeficientes significativos. A explicação mais plausível parece ser o sinergismo de mecanismos e pontos de acção dos

diversos componentes da secreções biliar e pancreática. Estes resultados indiciam também que quantidades mínimas destes podem ser suficientes para causar lesão esofágica, o que amplia o seu papel etiopatogénico para além do refluxo meramente "alcalino".

A.2 - AVALIAÇÃO DO PAPEL DE UM ESFÍNCTER INTRÍNSECO EXPERIMENTAL NA BARREIRA ANTI-REFLUXO

O objectivo do trabalho seguinte foi determinar a viabilidade do transplante muscular autólogo no esófago distal.

Estudaram-se 20 transplantes de músculo *plantaris* livre, através de critérios histológicos e enzimo-histoquímicos, ao fim de 1, 2, 4, 8 e 16 semanas de evolução, de acordo com metodologia previamente publicada (Estêvão-Costa et al, 1997).

O transplante experimental de músculo estriado ao esófago distal demonstrou ser viável, dado que após regressão das alterações degenerativas iniciais, entre as 4 e 8 semanas de evolução, as fibras musculares revascularizadas e reinervadas adquirem características estruturais e metabólicas semelhantes ao músculo normal, o que se verificou até à última avaliação efectuada no grupo com 16 semanas de evolução. Estas condições conferem-lhe provavelmente as propriedades para apresentar capacidade contráctil.

O último estudo tinha por objectivo determinar a eficácia do transplante muscular livre como mecanismo anti-refluxo.

Utilizaram-se dois grupos de 10 animais cada: um grupo apenas submetidos a EJr e outro grupo submetido a EJr e transplante muscular livre (ETx), seguindo a metodologia dos estudos anteriores. Decorridas oito semanas, valorizou-se nos esófagos ressecados, a extensão macroscópica longitudinal (mm) e o grau histológico de esofagite, seguindo também a metodologia anteriormente empregue.

O grupo com transplante muscular (ETx) apresentou uma extensão e grau de esofagite significativamente menor que o grupo sem transplante (*Med*, ETx *vs.* EJr: extensão-23 *vs.* 32; grau-1 *vs.* 3). Este resultado sugere que o transplante muscular livre ao esófago distal pode desempenhar um papel esfincteriano anti-refluxo, que provavelmente se deve ao desenvolvimento de um mecanismo de pressão, pelo que se justifica prosseguir o estudo da sua eventual utilidade terapêutica, através da aplicação a animais de maior porte. O facto de a eficácia do transplante não ter sido completa sugere que um esfíncter intrínseco de *per se* não é suficiente na realização do mecanismo esfincteriano da barreira anti-refluxo.

B - ESTUDO CLÍNICO

A implementação de protocolos de estudo prospectivo e de tratamento, um relativo a doença por RGE (dçRGE), e outro de seguimento de atrésias esofágicas (AE) corrigidas no período neonatal, permitiu a caracterização epidemiológica, clínica, patológica e laboratorial de um grupo de doentes com RGE potencialmente candidatos a tratamento cirúrgico.

Além disso, facultou-nos a possibilidade de analisar o papel que determinados factores, como o esvaziamento gástrico lento (EGL), desempenham na fisiopatologia do RGE. Na verdade, não considerávamos cabalmente demonstrado o mecanismo pelo qual o EGL contribui para a fisiopatologia do RGE.

B.1 - ESTUDO FUNCIONAL DO ESVAZIAMENTO GÁSTRICO NO RGE E ANÁLISE FISIOPATOLÓGICA DE SITUAÇÕES DE HÉRNIA DO HIATO (HH), GASTROSTOMIA E ESVAZIAMENTO LENTO

Os objectivos deste estudo consistiam em: a) determinar a prevalência de HH e de EGL (global e por sub-grupos) na dçRGE; b) avaliar a prevalência

de RGE patológico e EGL na AE e sua relação com gastrostomia; c) formular e demonstrar um conceito fisiopatológico do papel desempenhado pelo EGL no determinismo do RGE patológico. Propunhamo-nos verificar se o EGL condicionava uma maior exposição esofágica ácida relativa no período pós-prandial (PP), e qual o peso relativo de dois dos mecanismos possíveis: o incremento do número de episódios de refluxo e a maior quantidade de material refluído por episódio.

Vinte e três doentes satisfizeram os critérios de inclusão no protocolo de dçRGE, 9 dos quais com RGE primário e 14 com RGE secundário. Foram efectuadas 13 pHmetrias de longa duração, sendo analisados os seguintes parâmetros: fracção (%) de tempo com pH < 4, episódios de refluxo/h, nº episódios com duração > 5' e duração do episódio mais longo. Estes foram analisados para o seu valor global, PP (120') e extraPP. No estudo do esvaziamento gástrico com radionuclideos foi utilizada uma papa láctea a que se adicionou ^{99m}Tc (500 $\mu Ci/m^2$s.c.) e calculado o tempo de semi-esvaziamento (t/2); considerou-se EGL quando os valores foram superiores a 85 minutos.

Treze crianças satisfizeram os critérios de inclusão no protocolo de AE: 12 casos de AE com fístula traqueo-esofágica distal e um caso de AE sem fístula, que haviam sido submetidas a correcção cirúrgica por esófago-esofagostomia, a qual foi precedida de gastrostomia em 6 casos.

Para estudar a influência do esvaziamento gástrico na fisiopatologia do RGE, foram utilizados os parâmetros de pHmetria de 18 casos (9 com EGL e 9 com esvaziamento normal). A variação intra-indivdual entre período PP e extraPP foi analisada através: do *ratio* entre o valor PP e o valor extraPP para a fracção de tempo com pH < 4 e episódios por hora (PP/extraPP), da fracção (%) de episódios com duração superior a 5 minutos ocorridos no período PP (PPx100/PP+extraPP) e da análise da distribuição de frequências, no período PP *versus* período extraPP, do episódio mais longo.

As variáveis contínuas foram analisadas com um teste não paramétrico bilateral para variáveis independentes. Na análise da distribuição de frequências usou-se o teste exacto de Fisher. O nível de significância (α) escolhido foi o mesmo que para os estudos experimentais.

Verificámos uma alta prevalência (69,6%) de HH entre as crianças com dçRGE, o que se deve ao facto de esta amostra não incluir RGE funcional. Não encontrámos uma frequência mais alta de HH no sub-grupo com doença do SNC (76,9%) em relação ao RGE primário (66,7%), pelo que não verificámos a hipótese de a HH poder contribuir para a alta prevalência de dçRGE no sub-grupo com doença do SNC. As crianças submetidas a correcção cirúrgica de AE apresentam, como se esperava, uma alta prevalência (46,2%) de RGE patológico, mas sem diferença significativa quanto aos antecedentes de gastrostomia.

O estudo cintigráfico do esvaziamento gástrico foi considerado lento em 39,1% dos casos com RGE patológico, sugerindo que este seja um factor importante no contexto da dçRGE. Não foi encontrada diferença significativa entre RGE primário e secundário. No entanto, o sub-grupo com doença do SNC apresenta, por vezes, tempos de semi-esvaziamento excessivamente prolongados, o que se reveste de óbvias implicações terapêuticas e aconselha a realização deste estudo.

As crianças do protocolo de AE apresentam uma alta prevalência de EGL (61,5%), não relacionado com o RGE patológico (EGL com RGE: 66,7% *vs.* EGL sem RGE: 57,1%), e também não relacionada com a realização de gastrostomia (EGL com gastrostomia: 50% *vs.* EGL sem gastrostomia: 71,4%), o que sugere que a disfunção da contractilidade gástrica tem origem congénita.

O sub-grupo com EGL relativamente ao sub-grupo com esvaziamento normal, apresentou um RGE relativamente mais importante no período pós-prandial, ou seja, um ratio PP/extraPP significativamente mais alto para a fracção de tempo com pH < 4 (EGL *vs.* normal: 2,12 *vs.* 0,89), o que se reveste de óbvia importância causal. Os restantes parâmetros demonstraram que tal se ficou a dever ao incremento da quantidade de material refluído por episódio: o *ratio* PP/extraPP do número de episódios de refluxo por hora não era significativamente diferente nos dois sub-grupos, ao contrário da fracção de episódios de duração superior a 5' no período PP, que foi mais alta no sub-grupo com esvaziamento lento (EGL *vs.* normal: 66,7% *vs.* 38,3%), e da fre-

quência significativamente mais alta do episódio mais longo no período PP (EGL *vs.* normal: 55,5% *vs.* 0%). Este facto está provavelmente dependente de um aumento da duração dos relaxamentos do EEI e/ou do aumento da pressão intra-gástrica. O EGL parece ter um contributo importante para o RGE patológico, mas deverá ser encarado na perspectiva multi-factorial da dçRGE.

ABSTRACT

The normal anatomy and physiology of the esophago-gastric junction are described and their relevance to the pathophysiology of gastro-esophageal reflux (GER) dicussed. The clinical features and therapy of GER are also reviewed. Absence of definitive explanations regarding GER pathophysiology motivate this experimental and clinical investigation.

The investigation was composed of two main parts: in the experimental phase we tried to identify the role of an intrinsec sphincter in antireflux barrier; in the clinical phase we assessed whether delayed gastric emptying (DGE) was relevant to pathological GER.

A - EXPERIMENTAL STUDY

In an attempt to explain the role of an anatomic sphincter as a component of antireflux barrier, we investigated the viability of free skeletal muscle transplantation on distal esophagus and assessed its efficacy as a sphincteric mechanism, what could be of clinical importance. After improvement, end-to-side esophagojejunostomy (EJr), an esophageal reflux model, allowed us to perform an original study on esophagitis etiopathogeny.

The experiments were carried out on Experimental Surgery laboratory of *Hospital Clínico y Provincial de Barcelona*, using Sprague-Dawley *Rattus norvegicus*. For statistical analysis we used two-tail non-parametric tests and Spearman rank correlation coefficient. The significance level (α) was 0.05, the null hypothesis being rejected for lower error probabilities (p).

A.1 - REFLUX ESOPHAGITIS AND REFLUXATE

The first study was designed to: a) validate, in our conditions, EJr as a model of reflux esophagitis; b) characterize associated nutritional, hematological and biochemical disturbances; c) evaluate its relation to esophagitis.

We used 54 animals, divided in three groups: EJr (end-to-side esophagojejunostomy, n=22), Y-R (Roux-en-Y esophagojejunostomy, n=20) and control (laparotomy, n=12), in which the resected esophagus were examinated (macroscopic and histology) at day 14 and biological parameters (weight, hemoglobin-Hb, hematocrit-Hct, total proteins-TP and electrolytes-Na^+,Cl^-,K^+) evaluated at day 0 (initial) and day 14 (final). The procedures and analysis were performed following methods published elsewhere (Estêvão--Costa et al, 1993).

Macroscopic and histologic esophagitis was produced in all but one of the EJr animals. These included epithelial hyperplasia and erosive lesions with inflammatory infiltrate, the main features of human esophagitis. This validated EJr model even in short term reflux and its usefulness as a simple model for *in vivo* investigation of reflux esophagitis.

Biological parameters decreased significantly in EJr group with variations (%) significantly different from control group (EJr *vs.* control ($\bar{x}$), Hb:-21.7 *vs.* +0.8; Hct:-16.8 *vs.* –3.7; TP:-14.2 *vs.* +3.4). However, the Y-R group, submitted to a not inducing-reflux operation of similar magnitude, showed a similar variation. Therefore, although esophagitis may cause hemorrhage and affect nutrition, neither weight loss nor anemia seem related to esophagitis; thus, in subsequent studies we did not use these parameters on esophagitis evaluation.

The second study aimed to: a) establish the presence of biliary and pancreatic contents in refluxate; b) evaluate the effect of the amount and composition of the refluxate on the esophageal lesion it produced.

We used 43 animal divided in three groups: EJr (n=18); EO (EJr with partial derivation by an omega-like conduit, n=13) and control (laparotomy, n=12), in which, at day 14, the severity of esophagitis (extent and grade) were evaluated and measurements of amylase (U/l), lipase (U/l) and conjugated bile salts (μmol/l) in esophageal washout were performed, following methods published elsewhere (Estêvão-Costa et al, 1994).

Measurements in esophageal washout were significantly higher in experimental groups than in controls (*Med*, amylase: EJr-8090; EO-12840; control-920/ lipase:498-449-24/ bile salts:32-24-0), supporting the occurrence of "alkaline reflux" and its determinant role in the development of esophagitis.

Although alkaline, the esophageal washout pH of experimental groups decreased with respect to control group (*Med*, EJr:7.09; EO:7.22; control:7.43), suggesting that alkalinity *per se* has no pathogenic role and indicating that "alkaline reflux esophagitis" may not be an approppriate designation.

There was no correlation between esophagitis parameters and biochemical measurements. A plausible explanation could be that various components or refluxate may act synergistically to induce lesion. These results further suggest that minimal amounts of bilio-pancreatic secretions may cause esophageal lesion, extending its pathological role beyond pure "alkaline" reflux.

A.2 - ROLE OF AN EXPERIMENTAL INTRINSIC SPHINCTER IN ANTIREFLUX BARRIER

The aim was to assess the viability of free autologous skeletal transplantation on distal esophagus.

Twenty grafts of *plantaris* muscle were evaluated at 1, 2, 4, 8 and 16 weeks pos-transplant by histological and histochemical criteria, according to methods published elsewhere (Estêvão-Costa et al, 1997).

Between the 4th and 8th week, when regression of the initial

degenerative changes occurs, and until the last evaluation at the 16th, the revascularized and reinnervated muscle fibers presented structural and metabolic properties similar to normal. These features probably enable contractile function from 4^{th}-8^{th} week onwards. Therefore, experimental skeletal muscle transplantation on distal esophagus was viable.

The next experiment was designed to evaluate the efficacy of free muscle transplantation as antireflux mechanism.

We used two groups of 10 animals each: a group only submitted to EJr and another group submitted to EJr plus free muscle transplantation (ETx). Eight weeks later, longitudinal extent (mm) and histological grade of esophagitis were evaluated, by the same methods used in previuos studies.

ETx group presented an extension and grade of esophagitis significantly lower than EJr group (*Med*, ETx *vs.* EJr: extent-23 *vs.* 32; grade-1 *vs.* 3). These results suggest that free muscle transplantation on distal esophagus may allow sphincteric function probably due to pressure, and these results deserve confirmation in large animals species. The lack of complete efficacy of transplanted muscle suggets that an intrinsic sphincter *per se* is not sufficient to promote an effective antireflux mechanism.

B - CLINICAL STUDY

The implementation of prospective protocols regarding GER disease and esophageal atresia (EA) follow-up, allowed epidemiological, clinical, pathological and laboratorial characterization of a group of patients presenting "surgical" GER.

Furthermore, it provided a chance to study the pathophysiologic role of some factors like delayed gastric emptying (DGE) on GER. Previous published studies did not entirely demonstrate the mechanism by which DGE influences GER.

B.1 - FUNCTIONAL STUDY OF GASTRIC EMPTYING ON GER AND PATHOPHYSIOLOGICAL ANALYSIS OF HIATAL HERNIA (HH), GASTROSTOMY AND DELAYED EMPTYING

The goals of this study were to: a) calculate the prevalence of HH and DGE (global; sub-groups) on GER disease; b) evaluate the prevalence of pathologic GER and DGE in EA and its relation to gastrostomy; c) propose a pathophysiological concept for DGE on GER determinism. We assessed if DGE produced greater acid esophageal exposure on postprandial (PP) period and the relative importance of the two possible mechanisms: increased number of reflux episodes and/or increased volume of refluxate by episode.

Twenty three patients were included in GER disease protocol: 9 primary and 14 secondary RGE. Esophageal pH monitoring was performed in 13 cases and the following parameters were analysed: fraction of time below pH 4 (%), number of episodes per hour, number of episodes longer than 5' and longest episode (min). All parameters were analysed for global, PP (120') and extraPP values. For the gastric emptying study, a radiolabeled (500 µCi ^{99m}T/m^2s.c.) semi-solid milk formula was used. DGE was diagnosed if half-time emptying (t/2) was greater than 85'.

Thirtheen children were included in EA protocol: 12 AE with tracheo--esophageal fistula and 1 AE without fistula, all submitted to esophago--esophagostomy preceded by a gastrostomy in 6 cases.

To study the influence of gastric emptying on GER pathophysiology, we analysed pH meters of 18 cases (9 with DGE and 9 with normal emptying). Intra-individual variation between PP and extraPP was assessed through analysis of: PP/extraPP *ratio* for fraction of time below pH 4 and episode/hour, as well as the fraction (%) of episodes longer than 5' that occured in PP period (PPx100/PP+extraPP); distribution of frequencies in PP *versus* extraPP for the longest episod was also analysed.

The continous variables were analysed with two-tail non-parametric tests for independent samples. Fisher exact test was used for analysis of

distribution of frequencies. The significance level (α) was the same of the experimental study.

We found a high prevalence (69.6%) of HH on GER disease, due to absence of functional GER. We did not find significant difference in HH prevalence between patients with central nervous system (CNS) disease (76.9%) and primary GER (66.7%), thus we did not confirm the hypothesis that HH could be responsible for the high prevalence of GER in CNS disease.

Children with EA presented a high prevalence (46.2%) of pathological GER not related to gastrostomy. DGE on scintigraphic study was present in 39.1% of pathological GER suggesting an important role on GER pathophysiology. Although there were no significant differences between primary and secondary GER, the sub-group with CNS disease often presented t/2 excessively delayed. This finding may have therapeutic relevance and justify the scintigraphic study.

Amongst children with corrected EA, DGE was very common (61.5%), but appeared independent of pathological GER (DGE with GER: 66.7% *vs.* DGE without GER: 57.1%) or gastrostomy (DGE with gastrostomy: 50% *vs.* DGE without gastrostomy: 71.4%), suggesting that gastric contractile dysfunction is a manifestation of congenital foregut dysmotility.

The sub-group with DGE as compared to those with normal emptying, presented a relatively more important GER in PP period, e.g., a PP/extraPP *ratio* for % time of pH < 4 significantly higher, supporting the etiologic role of DGE. Other parameters demonstrated that increased acid exposure was due to greater volume of refluxate by episode: PP/extraPP *ratio* for number of episodes/hour was not different in the two groups; inversely, the fraction of episodes longer than 5' and the ocurrence of the longest episode in PP period were significantly higher in patients with DGE (DGE *vs.* normal: 66.7% *vs.* 38.3% and 55.5% *vs.* 0%). This fact may be related to a longer time of lower esophageal sphincter relaxations and/or to an increase of intra-gastric pressure. DGE seems to be an important contributor to pathological GER but must be interpreted in the mulifactorial perspective of GER disease.

RÉSUMÉ

En accord avec la révision bibliographique de l'anatomie et de la physiologie de la région oesophagogastrique, nous abordons le thème du reflux gastrooesophagien (RGO) du point de vue physiopathologique, clinique et thérapeutique. Les controverses et les doutes que nous avons constatés, persistent autour de la physiopathologie du RGO et ont motivé cet ensemble d'études de recherche animale et clinique.

Le travail de recherche se divise en deux parties principales: l'étude expérimentale dans laquelle nous prétendons éclaircir le rôle d'un sphincter intrinsèque dans la barrière anti-reflux et l'étude clinique qui a comme objectif primordial, d'évaluer la contribution de la vidange gastrique lente (VGL) dans le RGO pathologique.

A - ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

En prétendant caractériser le rôle réel d'un sphincter anatomique dans l'effectivité de la barrière anti-reflux, nous nous sommes proposés d'étudier la viabilité de la transplantation du muscle libre sur l'oesophage distal et d'évaluer son efficacité comme mécanisme sphinctérien, ce qui pourrait aussi avoir des implications thérapeutiques. Pour cela nous avons développé un modèle de reflux oesophagien, l'oesophago-jéjunostomie termino-latérale (OJr), qui après perfectionnement nous a permis de réaliser une étude originale dans le domaine de l'étiopathogénie de l'oesophagite par reflux.

Tous les travaux ont été réalisés dans le laboratoire de Chirurgie

Expérimentale de *l'Hospital Clínico y Provincial de Barcelona*. On a utilisé des *Rattus novergicus*, de la souche Sprague-Dawley. Dans l'analyse statistique ont été utilisés des tests non paramétriques bilatéraux et les corrélations ont été calculées à travers le coefficient de Spearman. Le niveau de signification (α) choisi a été 0,05, l'hypothèse nulle étant rejetée pour des probabilités d'erreur (p) inférieures.

A.1 – OESOPHAGITE PAR REFLUX ET MATÉRIEL REFLUÉ

La première étude avait les objectifs suivants: a) confirmer si, dans nos conditions de travail, l'OJr serait un modèle effectif d'oesophagite par reflux; b) caractériser les altérations (nutritionnelles, hématologiques et biochimiques) dépendantes de l'OJr; c) évaluer si celles-ci dépendaient de l'oesophagite.

On a utilisé 54 animaux répartis en 3 trois groupes: OJr (oesophago--jéjunostomie termino-laterale, n=22); Y-R (oesophago-jéjunostomia en Y de Roux, n=20) et contrôle (laparotomie, n=12), dans lesquels, à la fin de 14 jours on a réalisé l'examen macroscopique et histologique des oesophages et nous avons évalué les paramètres biochimiques (poids, hémoglobine – Hb, hématocrite – Hct, protéines totales – PT et électrolytes – Na^+,Cl^-,K^+), le jour du procédé (initial, jour 0) et le jour du sacrifice (final, jour 14). Les procédés et analyses ont été réalisés en accord avec la méthodologie publiée auparavant (Estêvão-Costa et al, 1993).

Tous les oesophages du groupe OJr, à l'exception d'un, présentaient des lésions macroscopiques et histologiques, caractéristiques de l'oesophagite chez l'homme, notamment une réaction hyperplasique épithéliale et des lésions érosives de la muqueuse avec un infiltrat inflammatoire. Ce résultat a validé l'OJr comme modèle d'oesophagite par reflux, même après un court délai rendant réalisable et accessible l'investigation *in vivo* de multiples aspects en relation avec l'oesophagite par reflux.

Les animaux soumis à l'OJr présentaient des paramètres finaux significativement inférieurs aux initiaux avec des variations (%) significativement différentes du groupe contrôle (OJr *vs.* contrôle ($\bar{x}$), Hb: -21,7 *vs.* +0,8; Hct: -16,8 *vs.* -3,7; PT: -14,2 *vs.* +3,4), ce qui nous avons aussi vérifié dans le groupe soumis à l'Y-R, une intervention non inductrice de reflux, mais d'identique agression chirurgicale. Dès lors, bien que l'oesophagite puisse causer une hémorragie et affecter directement la nutrition, tant la perte de poids comme l'anémie ne dépendent apparemment pas de l'oesophagite, ce qui fait que, dans les études ultérieures nous n'avons pas utilisé ces paramètres dans la valorisation de l'oesophagite.

La deuxième étude a eu comme objectifs: a) prouver la présence de reflux de composants des sécrétions biliaires et pancréatiques; b) évaluer le rôle de la quantité et de la composition du matériel reflué sur la gravité de la lésion oesophagienne.

Nous avons utilisé 43 animaux répartis en trois groupes: goupe OJr (n=18); groupe OO (OJr avec dérivation en oméga pour induire une moindre quantité de reflux, n=13) et le groupe contrôle (laparotomie, n=12), dans lesquelles, à la fin de 14 jours, on a évaluer la lésion oesophagienne lésion oesophagique (extension et degré) et nous avons déterminer, dans le lavage oesophagique, les concentrations d'amylase, (U/l), lipase (U/l) et acides biliaires conjugués (µmol/l), en accord avec la méthodologie étudiée auparavant (Estêvão-Costa et al, 1994).

Les dosages dans les lavages oesophagiens ont eu des valeurs significativement plus élevées dans les groupes expérimentaux que dans le groupe contrôle (*Med*, amylase: OJr-8090; OO-12840; contrôle-920/ lipase: 498-449-24/ ácidos biliares: 32-24-0), ce qui prouve la présence de reflux, dit alcalin et suggère sa fonction déterminante dans l'étiopathogénie de l'oesophagite.

Le pH des lavages oesophagiens des groupes expérimentaux, bien qu'il se maintienne alcalin, a baissé relativement au groupe contrôle (*Med*, OJr:

7,09; OO:7,22; contrôle:7,43), par ce fait, l'alcalinité en soi parait dépourvue de rôle étiopathogénique, ce qui met en cause l'utilisation de la désignation d'oesophagite par reflux alcalin.

L'analyse des corrélations entre les dosages et les paramètres de gravité de l'oesophagite, n'a pas révélé de coefficients significatifs. L'explication la plus plausible parait être la synergie de mécanismes et points d'action des divers composants des secrétions biliaires et pancréatiques. Ces résultats indiquent que des quantités minimes de ceux-ci puissent être suffisantes pour causer une lésion oesophagienne, ce qui renforce son rôle étiopathogénique au-delà du reflux simplement "alcalin".

A.2 - ÉVALUATION DU RÔLE D'UN SPHINCTER INTRINSÈQUE EXPÉRIMENTAL DANS LA BARRIÈRE ANTI-REFLUX

L'objectif du travail suivant a été de déterminer la viabilité de la transplantation musculaire autologue de l'oesophage distal.

On a étudié 20 transplants de muscle *plantaris* libre, à travers des critères histologiques et enzymo-histochimiques, á la fin de 1, 2, 4, 8, e 16 semaines d'évolution, en accord avec la méthodologie publiée auparavant (Estêvão--Costa et al, 1997).

La transplantation expérimentale du muscle strieé libre à l'oesophage distal ont démontré être viable, étant donnée la régression des altérations dégénératives initiales entre 4 à 8 semaines d'évolution. Les fibres musculaires revascularisées et re-énervées acquéraient les caractéristiques structurales et métaboliques analogues au muscle normal. Celles-ci se sont maintenues jusqu'au bout dans le groupe suivi pendant 16 semaines. Ces conditions confèrent probablement à ce muscle, les propriétés nécessaires à une capacité contractile.

La dernière étude avait comme objectif la détermination de l'efficacité

de la transplantation du muscle libre comme mécanisme anti-reflux.

On a utilisé deux groupes, de 10 animaux chacun, le premier a été à peine soumis à l'OJr, le deuxième à l'OJr et la transplantation de muscle libre (OTx), selon la méthodologie et les études antérieurement décrites. Les oesophages ont été prélevés après 8 semaines d'évolution pour évaluer l'extension macroscopique (mm) et le degré histologique de l'oesophagite, selon la même méthodologie, elle aussi antérieurement décrite.

Le groupe avec transplantation musculaire (OTx) a présenté une extension et un degré d'oesophagite significativement inférieur à l'autre (*Med*, OTx *vs.* OJr: extension-23 *vs.* 32; degré:1 *vs.* 3). Ce résultat suggère que la transplantation de muscle libre à l'oesophage distal peut jouer un rôle sphinctérien anti-reflux, qui se doit probablement au développement d'un mécanisme de pression. Ceci justifie poursuivre l'étude de son éventuelle utilité clinique en l'appliquant à des animaux plus grands. Le fait que l'efficacité de la transplantation n'ait pas été totale suggère que le sphincter intrinsèque en soi n'est pas suffisant dans la réalisation du mécanisme sphinctérien de barrière anti-reflux.

B - ÈTUDE CLINIQUE

L'implantation de protocoles d'études prospectives et de traitement, un relatif à la maladie du RGO (malRGO) et l'autre au suivi clinique de l'atrésie oesophagienne (AO) corrigée dans la période néonatale, a permis la caractérisation épidémiologique, clinique, analytique et pathologique d'un groupe de malades avec RGO, des potentiels candidats au traitement chirurgical.

En plus, elle nous donné la possibilité d'analyser le rôle que certains facteurs jouent dans la physiopathologie du RGO, notamment dans la vidange gastrique lente (VGL). En effet, nous considérons que le mécanisme par lequel la VGL contribue dans la physiopathologie du RGO n'est pas démontré de manière absolue.

B.1 - ÉTUDE FONCTIONELLE DE LA VIDANGE GASTRIQUE DANS LE RGO ET ANALYSE PHYSIOPATHOLOGIQUE DES SITUATIONS D'HERNIE HIATALE (HH), GASTROSTOMIE ET VIDANGE LENTE

Les objectifs de cette étude ont consisté dans: a) la détermination de la prévalence de HH et de VGL (globale et par sous-groupes) dans la malRGO; b) l'évaluation de la prévalence de RGO pathologique et de la VGL dans l'AO ainsi comme sa relation avec la gastrostomie; c) la formulation et la démonstration du concept physiopathologique du rôle joué par la VGL dans le déterminisme du RGO pathologique. Nous nous sommes proposés de vérifier si la VGL conditionne une plus grande exposition oesophagienne acide relative dans la période post-prandiale (PP) et de voir quel est le plus important des deux mécanismes possibles: l'augmentation du nombre d'épisodes de reflux et la plus grande quantité de matériel reflué par épisode.

Vingt trois malades ont satisfait les critères d'inclusion dans le protocole de malRGO, 9 avaient un RGO primaire et 14 un RGO secondaire. Treize pHmétries de longue durée ont été réalisées et les paramètres suivants analysés: fraction (%) de temps avec pH < 4, épisodes de reflux/h, nombre d'épisodes avec durée > 5' et la durée de l'épisode le plus long. Ceux-ci ont été analysés globalement, PP (120') et extraPP. Dans l'étude isotopique de vidange gastrique a été utilisée une bouillie lactée à laquelle a été additionné du ^{99m}Tc (500 µCi/m^{2}s.c.). Le temps de demi-vidange (t/2) a été calculé étant considéré VGL les valeurs supérieures à 85 minutes.

Treize enfants ont satisfait les critères d'inclusion dans le protocole d'AO: 12 cas d'AO avec fistule trachéo-oesophagienne distale et un cas d'AO sans fistule, qui avaient été soumis à une oesophagooesophagostomie, précédée de gastrostomie dans 6 cas.

Pour étudier l'influence de la vidange gastrique sur la physiopathologie du RGO pathologique, ont été comparés les paramètres de pHmétrie de 9 cas de VGL et 9 cas ayant une vidange normale. Cette comparaison prétendait détecter la variation intra-individuelle entre la période PP et extraPP. Elle a inclus le rapport entre la valeur PP et la valeur extraPP pour la fraction de

temps avec pH < 4 et d'épisodes par heure (PP/extraPP) ainsi comme la fraction (%) d'épisodes avec durée supérieure à 5 minutes dans la période PP (PPx100/ PP+extraPP). La fréquence d'occurrence de l'épisode le plus long dans la période PP a été comparée à celle de la période extraPP.

Les variables continues ont été analysées avec un test non paramétrique bilatéral pour variables indépendantes. Pour l'analyse de la distribution de fréquences a été utilisé le test exact de Fisher. Le niveau de signification (α) choisi a été le même que pour les études expérimentales.

Nous avons constaté une grande prévalence (69,6%) d'HH parmi les enfants du protocole de malRGO, ceci parce que nous n'avons pas inclus les cas de RGO fonctionnel. Nous n'avons pas trouvé une plus grande fréquence d'HH dans le sous-groupe avec pathologie du système nerveux central (SNC) (76,9%) en relation au RGO primaire (66,7%). Ainsi nous n'avons pas vérifié l'hypothèse selon laquelle l'HH puisse contribuer pour la grande prévalence de malRGO dans le sous-groupe avec pathologie du SNC. Les enfants soumis à la correction chirurgicale d'AO présentaient, comme prévu, une grande prévalence (46,2%) de RGO pathologique mais sans différence significative quant aux antécédents de gastrostomie.

La vidange gastrique, dans la scintigraphie, a été considérée lente dans 39,1% avec RGO pathologique, ce qui suggère que celui-ci soit un facteur important dans le contexte de la malRGO. Nous n'avons pas trouvé de différence significative entre le RGO primaire et secondaire. Cependant la population sans pathologie du SNC présentait, occasionnellement, des temps de demi-vidange excessivement prolongées, ce qui a des conséquences thérapeutiques évidentes: la nécessité de conseiller la réalisation de cette étude.

La population du protocole AO présentait une grande prévalence de VGL (61,5%), indépendante du RGO pathologique (VGL avec RGO: 66,7% *vs.* VGL sans RGO: 57,1%) et qui n'était pas en relation avec la réalisation de gastrostomie (VGL avec gastrostomie: 50% *vs.* VGL sans gastrostomie: 71,4%). Ceci suggère que la dysfonction de la contractilité gastrique ait une origine congénitale.

Le sous-groupe avec VGL, quand comparé à celui avec vidange normale, présente un RGO relativement plus important dans la période post-prandiale, soit une proportion PP/extraPP significativement plus grande pour la fraction de temps avec pH<4 (VGL *vs.* normale: 2,12 *vs.* 0,89) ce qui implique une relation causale évidente. Les autres paramètres ont démontré que cela était du à l'augmentation de la quantité de matériel reflué par épisode: le rapport PP/extraPP du nombre d'épisodes de reflux par heure n'était pas significativement différent dans les deux sous-groupes, ceci au contraire de la fraction d'épisodes de durée supérieure à 5' dans la période PP, qui a été plus grande dans le sous groupe avec VGL (VGL vs. normale: 66,7% *vs.* 38,3%) et de l'occurrence significativement plus grande d'épisodes plus longs dans la période PP (VGL *vs.* normale: 55,5% *vs.* 0%). Ce fait est probablement dépendant de l'augmentation de la durée des relâchements du sphincter oesophagien inférieur et/ou de l'augmentation de la pression intra-gastrique. La VGL parait ainsi être un facteur important dans le RGO pathologique, mais doit être considérée dans la perspective multifactorielle de la malRGO.

RESUMEN

Se aborda el tema del reflujo gastroesofágico (RGE) tanto en la revisión de los aspectos anatómicos y fisiológicos de la región esófago-gástrica como en sus vertientes fisiopatológica, clínica y terapéutica. La controversia y las dudas que aún existen, según hemos podido constatar, sobre la fisiopatología del RGE, han motivado este conjunto de estudios de investigación animal y clínica.

El trabajo de investigación se repartiu por dos partes principales: en el estudio experimental se pretendía esclarecer el papel de un esfínter intrínseco en la barrera antirreflujo; el estudio clínico tenia por objetivo evaluar el contributo del vaciamiento gástrico lento (VGL) en el RGE patológico.

A - ESTUDIO EXPERIMENTAL

Pretendendo caraterizar el papel real de un esfínter anatómico como componiente de la barrera antirreflujo, nos propusimos estudiar la viabilidad de un transplante de músculo libre sobre el esófago distal y evaluar su eficacia como mecanismo esfinteriano, lo que podría tener connotaciones terapéuticas. Para ello comenzamos por desarrollar un modelo de reflujo esofágico, la esofagoyeyunostomía terminolateral (EYr) que, tras ser perfeccionado, nos permitió realizar un estudio original en el campo de la etiopatogenia de la esofagitis por reflujo.

Todos los trabajos se realizaron en el laboratorio de Cirugía Experimental del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona, en *Rattus norvegicus* de la estirpe Sprague-Dawley. En el análisis estadístico se utilizaron tests no paramétricos bilaterales y las correlaciones fueron estudiadas mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Spearman. El nivel de significancia (α) escogido fué de 0,05, siendo rechazada la hipótesis nula para probabilidades de error (p) inferiores.

A.1 - ESOFAGITIS POR REFLUJO Y MATERIAL REFLUYENTE

El primer estudio tenía por objetivos: a) confirmar si en nuestras condiciones de trabajo la EYr sería un modelo efectivo de esofagitis por reflujo; b) determinar las alteraciones (nutricionales, hematológicas y bioquímicas) asociadas a EYr; c) evaluar si éstas serían dependientes de la esofagitis.

Se utilizaron 54 animales divididos en tres grupos: EYr (esofago-yeyunostomía terminolateral, n=22), Y-R (esofago-yeyunostomía en Y de Roux, n=20) y control (laparotomía, n=12), a los cuales, al final de 14 dias, se efectuó examén macroscópico e histológico de los esófagos resecados y se evaluaran los parámetros biológicos (peso, hemoglobina-Hb, hematócrito-Hct, proteinas totales-PT y electrólitos-Na^+,Cl^-,K^+) al dia del procedimiento (inicial, dia 0) y al dia de sacrificio (final, dia 14). Los procedimientos y análisis fueron realizados según la metodología previamente publicada (Estêvão-Costa et al, 1993).

Todos los esófagos del grupo EYr, excepto uno, presentaban lesiones macroscópicas e histológicas de esofagitis. Estas consistían en reacción hiperplásica epitelial y lesiones erosivas de la mucosa con infiltrado inflamatorio, que son también las principales características de la esofagitis en el humano. Este resultado validó la EYr como modelo de esofagitis por reflujo incluso a corto plazo, haciéndolo factible y accesible para la investigación *in vivo* de múltiples aspectos relacionados con la esofagitis por reflujo.

Los animales sometidos a EYr presentaron parámetros finales significativamente menores que los iniciales, con variaciones (%) significativamente diferentes que el grupo control (EYr *vs.* control ($\bar{x}$), Hb:-21,7 *vs.* +0,8; Hct:-16,8 *vs.* -3,7%; PT:-14,2 *vs.* +3,4), lo que también constatamos en el grupo sometido a Y-R, una operación no inductora de reflujo, pero con idéntica agresión quirúrgica; de ello se deduce que, si bien la esofagitis puede causar hemorragia y afectar directamente a la nutrición, ni la pérdida de peso ni la anemia parecen depender de la esofagitis, por lo que en estudios posteriores no hemos utilizado estos parámetros en la valoración de la esofagitis.

El segundo estudio tuvo por objetivos: a) comprobar el reflujo de componentes de la secreción biliar y pancreática; b) evaluar el papel de la cantidad y la composición del material refluido sobre la gravedad de la lesión esofágica.

Se utilizaron 43 animales divididos en tres grupos: EYr (n=18); EO (EYr con derivación tipo omega para obtener un reflujo menor, n=13) y control (laparotomía, n=12), en los cuales, al final de 14 dias, se valoró la lesión esofágica (grado e extensión) y se determinaron, en el lavado esofágico, las concentraciones de amilasa (U/l), lipasa (U/l) e ácidos biliares conjugados (µmol/l), según la metodología previamente publicada (Estêvão-Costa et al, 1994).

Las determinaciones en los lavados esofágicos fueron significativamente más elevados en los grupos experimentales que en el grupo control (*Med*, amilasa: EYr-8090; EO-12840; control-920/ lipasa: 498-449-24/ ácidos biliares: 32-24-0), lo que demuestra la presencia del llamado reflujo alcalino y sugiere su papel determinante en la etiopatogenia de la esofagitis.

El pH de los lavados esofágicos de los grupos experimentales, aún siendo alcalino, lo fué menos que el del grupo control (*Med*, EYr:7,09; EO:7,22; control:7,43), por lo que la alcalinidad *per se* parece carecer de papel etiopatogénico, lo que pone en tela de juicio el uso de la designación esofagitis por reflujo alcalino.

El análisis de las correlaciones entre las determinaciones y los parámetros de gravedad de la esofagitis, no revelan coeficientes significativos. La explicación más plausible parece ser el sinergismo de mecanismos y

puentes de acción de los diversos componentes de las secreciones biliar y pancreática. Estos resultados indican también que cantidades mínimas de éstas pueden ser suficientes para causar lesión esofágica, lo que amplía su papel etiopatogénico más allá del reflujo meramente "alcalino".

A.2 - EVALUACIÓN DEL PAPEL DE UN ESFÍNTER INTRÍNSECO EXPERIMENTAL EN LA BARRERA ANTIRREFLUJO

El objetivo del trabajo siguiente fué determinar la viabilidad del trasplante muscular autólogo en el esófago distal.

Se estudiaron 20 trasplantes de músculo *plantaris* libre, a través de criterios histológicos y enzimohistoquímicos, al cabo de 1, 2, 4, 8 y 16 semanas de evolución según la metodología previamente publicada (Estêvão-Costa et al, 1997).

El trasplante experimental de músculo estriado al esófago distal demostró ser viable, dado que después de la regressión de las alteraciones degenerativas iniciales, entre las cuatro y las ocho semanas de evolución, las fibras musculares revascularizadas y reinervadas adquieren características estructurales y metabólicas semejantes al músculo normal, lo que se verificó hasta la última evaluación efectuada en el grupo con 16 semanas de evolución. Estas condiciones probablemente le confieren las propiedades para presentar capacidad contráctil.

El último estudio tenía por objetivo determinar la eficacia del trasplante muscular libre como mecanismo antirreflujo.

Se utilizaron dos grupos de 10 animales: un grupo sometido sólo a EYr y otro grupo sometido a EYr y transplante muscular libre (ETx), siguiendo la metodología de los estudios anteriores. Transcurridas ocho semanas, se valoró en los esófagos resecados la extensión macroscópica (mm) y el grado histológico de esofagitis, siguiendo también la metodología previamente empleada.

El grupo con transplante muscular (ETx) presentó una extensión y grado de esofagitis significativamente menor que el grupo sin transplante (*Med*, ETx *vs.* EYr: extensión-23 *vs.* 32; grado-1 *vs.* 3). Este resultado sugiere que el transplante muscular libre al esófago distal puede desempeñar un papel esfinteriano antirreflujo, que probablemente se debe al desarrollo de un mecanismo de presión, por lo que estará justificado seguir el estudio de su posible utilidad terapéutica mediante su aplicación a animales de mayor tamaño. El hecho de que la eficacia del transplante no haya sido completa sugiere que un esfínter intrínseco no es por sí mismo suficiente como mecanismo esfinteriano de la barrera antirreflujo.

B - ESTUDIO CLÍNICO

La implementación de protocolos de estudio prospectivo y de tratamiento, uno relativo a la enfermedad por RGE (enfRGE) y otro de seguimiento de atresias de esófago (AE) corregidas en el periodo neonatal, ha permitido la caracterización epidemiológica, clínica, anatomopatológica y analítica de un grupo de pacientes con RGE potencialmente candidatos a tratamiento quirúrgico.

Además, nos dió la posibilidad de analizar el papel que determinados factores desempeñan en la fisiopatología del RGE, concretamente el vaciamiento gástrico lento (VGL). En la realidad, no consideravamos demostrado el mecanismo por lo qual el VGL contribui para la fisiopatología del RGE.

B.1 - ESTUDIO FUNCIONAL DEL VACIAMIENTO GÁSTRICO EN EL RGE Y ANÁLISIS DE SITUACIONES DE HERNIA DE HIATO (HH), GASTROSTOMÍA Y VACIAMIENTO LENTO

Los objetivos de este estudio consistieron en: a) determinar la prevalencia de HH y de VGL (global y por subgrupos) en la enfRGE; b) evaluar la prevalencia de RGE patológico y VGL en la AE y su relación con gastrostomía; c) proponer y demostrar un concepto fisiopatológico del papel desempeñado por el VGL en la aparición de RGE patológico. Nos propusimos verificar si el VGL condicionaba una mayor exposición esofágica ácida relativa en el periodo postprandial (PP), y cuál es el peso relativo de dos de los mecanismos posibles: el aumento del número de episodios de reflujo y la mayor cantidad de material refluido por episodio.

Veintitrés pacientes cumplieron los criterios de inclusión en el protocolo de enfRGE, de los que 9 tenían RGE primario y 14 secundario. Se efectuaron 13 pHmetrías de larga duración, en las que se analizaron los siguientes parámetros: fracción (%) de tiempo con pH<4, episodios de reflujo/h, nº de episodios de duración >5' y duración del episodio más largo. Estos parámetros se analizaron globalmente y separados en PP (120') y extraPP. Para el estudio isotópico del vaciamiento gástrico se utilizó una papilla láctea a la que se añadió ^{99m}Tc (500 $\mu Ci/m^2$s.c.); se calculó el tiempo de semivaciamiento (t/2) y se consideró VGL todo valor superior a 85 minutos.

Trece casos cumplieron los criterios de inclusión en el protocolo de AE: 12 casos de AE con fístula traqueoesofágica distal y un caso de AE sin fístula, sometidos todos ellos a corrección quirúrgica mediante esófago-esofagostomía, que en 6 casos fué precedida de gastrostomía.

Para estudiar la influencia del vaciamiento gástrico en la fisiopatología del RGE, se utilizaron los parámetros pHmétricos de 18 casos (9 con VGL y 9 con vaciamiento normal). La variación individual entre los periodos PP y extraPP fué analisada a través: del cociente entre el valor PP y el valor extraPP para la fracción de tiempo con pH<4 y los episodios por hora (PP/extraPP),

de la fracción (%) de episodios de duración superior a 5 minutos ocurridos en el periodo PP (PPx100/PP+extraPP) y de la comparación de las frecuencias de ocurrencia del episodio más largo en el periodo PP *versus* periodo extraPP.

Las variables continuas se analizaron con un test no paramétrico bilateral para variables independientes. Para el análisis de la distribuición de las frecuencias se utilizó el test exacto de Fisher. El nivel de significancia (α) escogido fué el mismo que para los estudios experimentales.

Constatamos una alta prevalencia (69,6%) de HH entre los niños con enfRGE, lo que se debe al hecho de que esta muestra no incluye el RGE funcional. No encontramos mayor frecuencia de HH en el subgrupo de pacientes neurológicos (76,9%) en relación al RGE primario (66,7%), por lo que no verificamos la hipótesis de que la HH puede contribuir a la alta prevalencia de enfRGE en el subgrupo de pacientes neurológicos. Los pacientes operados de AE presentan, como era de esperar, una alta prevalencia de RGE patológico (46,2%), pero sin diferencia significativa en cuanto a los antecedentes de gastrostomía.

El estudio isotópico del vaciamiento gástrico se consideró lento en 39,1% de los casos con RGE patológico, lo que sugiere que éste sea un factor importante en el contexto de la enfRGE. No se halló diferencia significativa entre RGE primario y secundario. Sin embargo, la población con enfermedad del SNC presenta a veces tiempos de semivaciamiento excesivamente prolongados, lo que tiene implicaciones terapéuticas obvias y aconseja la realización de esta prueba.

La población del protocolo de AE presenta una alta prevalencia de VGL (61,5%), independiente de la existencia de RGE patológico (VGL con RGE: 66,7% *vs.* VGL sin RGE: 57,1%), y que tampoco está relacionada con la gastrostomía (VGL con gastrostomía: 50% *vs.* VGL sin gastrostomía: 71,4%), lo que sugiere que la disfunción de la contractilidad gástrica tiene origen congénito.

El subgrupo con VGL, comparado con el subgrupo con vaciamiento normal, presenta un RGE relativamente más importante en el periodo

postprandial, es decir, un cociente PP/extraPP significativamente más alto para la fracción de tiempo con pH<4 (VGL *vs.* normal: 2,12 *vs.* 0,89), lo que manifiesta importancia causal. Los restantes parámetros demostraron que ello pudo deberse al aumento de la cantidad de material refluido por episodio: el cociente PP/extraPP del número de episodios de reflujo por hora no era significativamente diferente en los dos subgrupos, al contrario que la fracción de episodios de duración superior a 5' en el periodo PP, que fué más alta en el subgrupo con VGL (VGL *vs.* normal: 66,7% *vs.* 38,3%) y de la ocurrencia significativamente más alta del episodio más largo en el periodo PP (VGL *vs.* normal: 55,5% *vs.* 0%). Este hecho depende probablemente de un aumento de la duración de las relajaciones del EEI y/o del aumento de la presión intragástrica. El VGL parece tener así mismo un contributo importante para el RGE patológico, pero deberá ser enfocado en la perspectiva multifactorial de la enfRGE.

X. Bibliografia

- Alameddine HS, Dehaupas M, Fardeau M: Regeneration of skeletal muscle fibers from autologous satellite cells multiplicated in vitro. An experimental model for testing cultured cell myogenicity. Muscle Nerve 12:544-555, 1989.
- Alday ES, Goldsmith HS: The efficacy of fundoplication in preventing gastric reflux. Am J Surg 126:322-324, 1973.
- Aldazabal P, Torre BL, Uriarte S, et al: Reflux gastro-oesophagien expérimental chez le rat. Chir Pediatr 31:245-250, 1990.
- Allbrook DB: Muscle regeneration in whole muscle autotransplants accelerated by prior denervation. J Anat 116:463, 1973.
- Allison PR: Reflux esophagitis, sliding hiatal hernia and the anatomy of repair. Surg Gynecol Obstet 92:419-431, 1951.
- Andnes JM, Mathias JR, Cleuch MH, et al: Gastric emptying in infants with gastroesophageal reflux. Measurement with a technetium-99m-labeled semisolid meal. Dig Dis Sci 33:393-399, 1988.
- Al-tawil YS, Gilger MA, Hawkins EP, et al: Esophageal suture granuloma as a complication of a fundoplication. J Pediatr Gastroenterol Nutri 18:104-106, 1994.
- Andze GO, Brandt ML, Vil DS, et al: Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux in 500 children with respiratory symptoms: the value of pH monitoring. J Pediatr Surg 26:295-300, 1991.
- Angelchik JP, Cohen R: A new surgical procedure for the treatment of gastroesophageal reflux and hiatal hernia. Surg Gynecol Obstet 148:246-248, 1979.
- Angelchik JP: Use of a prosthetic device for control of gastroesophageal reflux: A 13-year experience. In Diseases of the Esophagus: Siewert JR, Hölscher AH; Berlin, Springer-Verlag; 1291-1294, 1988.
- Angulo JM, Gorostiaga L, Tovar JA: pH-metria esofago-gastrica simultanea de 24 horas en la edad pediatrica. Cir Pediatr 5:160-165, 1992.
- Arana J, Tovar JA: Motor efficiency of the refluxing esophagus in basal conditions and after acid challenge. J Pediatr Surg 24:1049-1054, 1989.
- Arguelles-Martin F, Gonzales-Fernandez F, Gentles MG, et al: Sucralfate in the treatment of reflux oesophagitis in children. Preliminary results. Scand J Gastroenterol 24 (Suppl 156):43-47, 1989.
- Ashcraft KW, Holder TM, Amoury RA, et al: The Thal fundoplication for gastroesophageal reflux. J Pediatr Surg 19:480-483, 1984.
- Astley R, Carré IJ: Gastro-oesophageal incompetence in children: With special reference to minor degrees of partial thoracic stomach. Radiology 62:351-361, 1954.

- Attwood SEA, DeMeester TR, Bremner CG, et al: Alkaline gastroesophageal reflux: Implications in the development of complications in Barrett's columnar-lined lower esophagus. Surgery 106:764-770, 1989.
- Baculard A, Goutet JM, Moing G: Syndrome asthmatique et reflux gastro-oesophagien chez l'enfant de plus de 30 mois. Ann Pediatr 33:19-26, 1986.
- Baldi F, Ferrarini F, Longanesi A, et al: Ambulatory 24-hour oesophageal monitpring in normal subjects: a multicentre study in Italy. G.I.S.M.A.D. GOR study group. Ital J Gastroenterol 23:477-480, 1991.
- Barlow AB, DeMeester TR, Ball CS, et al: The significance of the gastric secretory state in gastroesophageal reflux disease. Arch Surg 124:937-940, 1989.
- Bateson MC, Hopwood D, Milne G, et al: Oesophageal epithelial ultrastructure after incubation with gastrointestinal fluids and their components. J Pathology 133:33-51, 1981.
- Bauman LA, Antonson DL, Paxson CL, et al: Gastric emptying of carbohydrates and fats in newborns. Pediatr Res 13:395, 1979.
- Belloli GP, Campobasso P, Girardi GF, et al: Free autogenous muscle grafts in nine children with total anal incontinence. Pediatr Med Chir 3:481-485, 1981.
- Belloli G, Campobasso P, Cappellari F, et al: Treatment of gastroesophageal reflux and histal hernia by Boerema anterior gastropexy. Pediatr Surg Int 9:41-46, 1994.
- Bensoussan AL, Yazbeck S, Carceller-Blanchard A: Results and complications of Toupet partial posterior wrap: 10 year's experience. J Pediatr Surg 29:1215-1217, 1994.
- Berenberg W, Neuhauser EBD: Cardio-oesophageal relaxation (chalasia) as a cause of vomiting in infants. Pediatrics 5:414-420, 1950.
- Bernstein LM, Baker LA: A clinical test to esophagitis. Gastroenterology 34:760-781, 1958.
- Berquist WE, Fonkalsrud EW, Ament ME: Effectiveness of Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux in children as measured by 24-hour intraesophageal pH monitoring. J Pediatr Surg 16:872-876, 1981.
- Berquist WE, Rachelefsky GS, Kadden M: Gastroesophageal reflux associated to recurrent pneumoniae and chronic asthma in children. Pediatrics 68:29-35, 1981.
- Berstad T: Gastro-oesophageal reflux and chronic respiratory disease in infants and children: surgical treatment. Scand J Gastroenterol Suppl 211:26-28, 1995.
- Biller JA, Allen JL, Schuster SR, et al: Long-term evaluation of esophageal and pulmonary function in patients with repaired esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. Dig Dis Sci 32:985-990, 1987.

- Bivin WS, Crawford MP, Brewer NR: Morphophysiology. Baker HJ, Lindsey JR, Weisbroth SH: The laboratory rat. Academic Press INC, Orlando, Florida, vol I, 73-104, 1979.
- Black TL, Fernandes ET, Ellis DG, et al: The effect of tube gastrostomy on gastroesophageal reflux in patients with esophageal atresia. J Pediatr Surg 26:168-170, 1991.
- Bliss D, Hirschl R, Oldham K, et al: Efficacy of anterior gastric fundoplication in the treatment of gastroesophageal reflux in infants and children. J Pediatr Surg 29:1071-1075, 1994.
- Bocquet A, Bertrand AM, Schirrer J, et al: Interet de l'enregistrement simultane des pH oesophagien et gastrique chez le nourrisson. Pediatrie 41:17-32, 1986.
- Boerema I: Hiatus hernia: repair by right-sided subhepatic anterior gastropexy. Surgery 65:848-863, 1969.
- Boesby S: Gastroesophageal sphincter pressure, motility and acid clearing. Scand J Gastroenterol 12:407-416, 1977.
- Boix-Ochoa J, Canals J: Maturation of the lower esophagus. J Pediatr Surg 11:749-756, 1976.
- Boix-Ochoa J, Lafuente JM, Gil-Vernet JM: Twenty-four hour esophageal pH monitoring in gastroesophageal reflux. J Pediatr Surg 15:74-78, 1980.
- Boix-Ochoa J, Casasa JM, Gil-Vernet JM: Une chirurgie phisiologique pour les anomalies du secteur cardiohiatal. Chir Pediatr 24:117-121, 1983.
- Boix-Ochoa J: Gastroesophageal reflux. In Pediatric Surgery: We KJ, Randolph JG, Ravitch MM, et al; Chicago, Year Book Medical Publish, INC, 4th edition, vol.1, 712-720, 1986.
- Bolondi L, Bortolotti M, Santi V, et al,: Measurement of gastric emptying time by real-time ultrasonography. Gastroenterology 89:752-759, 1985.
- Bombeck CT, Dillard DH, Nyhus LM: Muscular anatomy of the gastroesophageal junction and role of the phrenoesophageal ligament: autopsy study of sphincter mechanism. Ann Surg 16:643-654, 1966.
- Bombeck CT, Vaz O, DeSalvo J, et al: Computorized axial manometry of the esophagus. A newmethod for the assessment of antireflux operations. Ann Surg 206:465-472, 1987.
- Bonaniva L, Evander A, DeMeester TR, et al: Lenght of the distal sphincter and competency of the cardia. Am J Surg 15:25-34, 1986.
- Bonaniva L, DeMeester TR, Evander A: Role of the overall lenghth of the distal esophageal sphincter in the antireflux mechanism. In Diseases of the Esophagus: Siewert JR, Hölscher AH; Berlin, Springer-Verlag; 1031-1036, 1988.

- Borgstein ES, Heij HA, Beugelaar JD, et al: Risks and benefits of antireflux operations in neurologically impaired children. Eur J Pediatr 153:248-251, 1994.
- Borrelly J, Vaysse P: La jonction oesophago-gastrique. Anat Clin 1:157-165, 1978.
- Botha GSM: Mucosal folds at the cardia as a component of the gastroesophageal closing mechanism. Br J Surg 45:569-580, 1958.
- Bright R: Account of a remarkable misplacement of the stomach. Guy's Hosp Rep 1:598-603, 1836.
- Brunnen PL, Karmody AM, Needham CD: Severe peptic oesophagitis. Gut 10:831-837, 1969.
- Buchmiller TL, Curr M, Fonkalsrud EW: Assessment of alkaline reflux in children after Nissen fundoplication and piloroplasty. J Am Coll Surg 178:1-5, 1994.
- Burch W: Domestic medicine (or a treatise on the prevention and cure of disease by regimen and simple medicines);London, W Strahan, 8th edition, 462, 1784.
- Burn-Murdoch RA, Fisher MA, Hunt JN: The slowing of gastric emptying by proteins in test meals. J Physiol 271:477-485, 1978.
- Burton HW, Carlson BM, Faulkner JA: Microcirculatory adaptation to skeletal muscle transplantation. Ann Rev Physiol 49:439-451, 1987.
- Byrne WJ, Euler AR, Ashcraft E, et al: Gastroesophageal reflux in the severely retarded who vomit: Criteria for and the results of surgical intervention in twenty-two patients. Surgery 91:95-98, 1982.
- Canal DF, Vane DW, Goto S, et al: Reduction of lower sphincter pressure with Stamm gastrostomy. J Pediatr Surg 22:54-57, 1987.
- Caniano DA, Ginn-Pease ME, King DR: The failed antireflux procedure: Analysis of risk factors and morbidity. J Pediatr Surg 25:1022-1026, 1990.
- Carlson BM, Gutmann E: Regeneration in free grafts of normal and denervated muscles in the rat: Morphology and histochemistry. Anat Rec 183:47-62, 1975.
- Carlson BM: A quantitative study of muscle fiber survival and regeneration in normal, predenervated, and marcaine-treated free muscle grafts in the rat. Exp Neurol 52:421-432, 1976.
- Carlson BM, Gutmann E: Contractile and histochemical properties of sliced muscle grafts regenerating in normal and denervated rat limbs. Exp Neurol 50:319-329, 1976.
- Carlson BM: Regeneration of entire skeletal muscles. Fed Proc 45:1456-1460, 1986.
- Carlson BM, Faulkner JA: Reinnervation of long-term denervated rat muscle freely grafted into an innervated limb. Exp Neurol 102:50-56, 1988.

- Carré IJ: The natural history of the partial thoracic stomach ("hiatal hernia") in children. Arch Dis Child 34:344-348, 1959.
- Carré IJ, Astley R: The fate of the partial thoracic stomach ("hiatus hernia") in children. Arch Dis Child 35:484-486, 1960.
- Carré IJ: Management of gastroesophageal reflux. Arch Dis Child 60:71-75, 1985.
- Carrocio A, Iacono GI, Voti GL, et al: Gastric emptying in infants with gastroesophageal reflux: ultrasound evaluation before and after cisapride administration. Scand J Gastroenterol 27:799-804, 1992.
- Castell DO: Overview of diagnostic tests in reflux disease. In Gastro-esophageal reflux disease- pathogenesis, diagnosis, therapy: Castell DO Wu WC, Ott DJ; Mount Kisco, New York, Futura Publishing Co., Inc.; 101-107, 1985.
- Castell DO, 1985: Overview of treatment of gastroesophageal reflux disease. In Gastro-esophageal reflux disease- pathogenesis, diagnosis, therapy: Castell DO Wu WC, Ott DJ; Mount Kisco, New York, Futura Publishing Co., Inc.; 211-220, 1985.
- Cavallaro S, Pineschi A, Freni G, et al: Feeding troubles following delayed primary repair of esophageal atresia. Eur J Pediatr Surg 2:73-77, 1992.
- Cecatelli P: Cisapride restores the decreased lower esophageal sphincter pressure in reflux patients. Gut 29:631-635, 1988.
- Cedars MG, Das SK, Roth JC, et al: The microscopic morphology of orthotopic free muscle grafts in rabbits. Plast Reconst Surg 72:179-187, 1983.
- Cedars MG, Miller TA: A review of free muscle grafting. Plast Reconstr Surg 74:712-720, 1984.
- Chang KS, Chang JHT: Animal models of pediatric surgical diseases. Ped Surg Int 9:307-322, 1994.
- Choiniere L, Payne HR, Jeyasingham K: Pre- and postoperative prolonged pH and manometric studies in patients undergoing V-Y gastroplasty with partial fundoplication. In Diseases of the Esophagus: Siewert JR, Hölscher AH; Berlin, Springer-Verlag; 1193-1197, 1988.
- Chrispin AR, Friedland GW, Wright DE: Some functional characteristics of the oesophageal vestibule in infants and children. Thorax 22:188-192, 1967.
- Christensen J: Innervation and function of the esophagus. In Medical and surgical problems of the esophagus: Stipa S, Belsey RHR, Moraldi A; New York, Academic Press, 12-17, 1981.
- Christie DL, O'Grady LR, Mack DV: Incompetent lower esophageal sphincter and gastroesophageal reflux in recurrent acute pulmonary disease of infancy and childhood. J Pediatr 93:23-27, 1978.

- Christie DL: Pulmonary complications of esophageal disease. Med Clin North Am 31:835-849, 1984.
- Cohen S, Lipshutz W: Hormonal regulation of human lower esophageal sphincter competence: interaction of gastrin and secretin. J Clin Invest 50:449-454, 1971.
- Cohen S, Harris LD: The lower esophageal sphincter Gastroenterology 63:1066-1073, 1972.
- Collins BJ, Crothers G, Mcfarland RJ, et al: Bile acid concentrations in the gastric juice of patients with erosive oesophagitis. Gut 26:495-499, 1985.
- Collis JL, Kelly TD, Wiley AM: Anatomy of yhe crura of the diaphragm and the surgery of the hiatus hernia. Thorax 9:175-189, 1954.
- Collis JL: An operation for hiatus hernia with short esophagus. Thorax 12:181-188, 1957.
- Corbally MT, Muftah M, Guiney EJ: Nissen fundopliction for gastro-esophageal reflux in repaired tracheo-esophageal fistula. Eur J Pediatr Surg 2:332-335, 1992.
- Corraziari E, Bontempo I, Anzini F: Effect of cisapride on primary peristalsis and lower esophageal sphincter pressure. Gastroenterology 86:1054, 1984.
- Cowan RJ: Gastroesophageal scintigraphy. In Gastro-esophageal reflux disease-pathogenesis, diagnosis, therapy: Castell DO, Wu WC, Ott DJ; Mount Kisco, New York, Futura Publishing Co., Inc.; 185-207, 1985.
- Crumplin MKH, Stol DW, Murphy GM, et al: The pattern of bile salt reflux and acid secretion in sliding hiatal hernia. Br J Surg 61:611-616, 1974.
- Cucchiara S, Staiano A, Capozzi C, et al: Cisapride for gastro-oesophageal reflux and peptic oesophagitis in children. Arch Dis Child 62:454-457, 1987.
- Cucchiara S, Staino A, DiLorenzo C, et al: Pathophysiology of gastroesophageal reflux and distal esophageal motility in children with gastroesophageal reflux disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 7:830-836, 1988.
- Cucchiara S, Bortolotti M, Minella R, et al: Fasting and postprandial mechanisms of gastroesophageal reflux in children with gastroesophageal reflux disease. Dig Dis Sci 38:86-92, 1993.
- Cullu F, Gottrand F, Lamblin MD, et al: Prognostic value of esophageal manometry in antireflux surgery in childhood. J Pediatr Gastroenterol Nutr 18:311-315, 1994.
- Cunningham KM, Horowitz M, Riddell PS, et al: Relations among autonomic nerve dysfunction, oesophageal motility, and gastric emptying in gastro-oesophageal reflux disease. Gut 32:1436-1440, 1991.
- Curci M, Dibbins A: Gastroesophageal reflux in children: an underrated disease. Am J Surg 143:413-416, 1982.

- Dallemagne B, Taziaux P, Weerts J, et al: Chirurgie laparoscopique du reflux gastro-oesophagien. Ann Chir 49:30-36, 1995.
- Dalt L, Mazzoleni S, Montini G, et al: Diagnostic accuracy of pH monitoring in gastro-oesophageal reflux. Arch Dis Child 64:1421-1426, 1989.
- DeLaet M, Spitz L: A comparision of Nissen fundoplication and Boerema Gastropexy uin the surgical treatment of gastro-oesophageal reflux in children. Br J Surg 70:125-127, 1983.
- DeMeester TR, Johnson LF, Joseph GJ, et al: Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease. Ann Surg 184:459-469, 1976.
- DeMeester TR: Surgical management of gastroesophageal reflux. In Gastro-esophageal reflux disease- pathogenesis, diagnosis, therapy: Castell DO, Wu WC, Ott DJ; Mount Kisco, New York, Futura Publishing Co., Inc.; 243-280, 1985.
- DeMeester TR, Bonaniva L, Albertucci M: Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease: evaluation of primary repair in 100 consecutive patients. Ann Surg 204:9-20, 1986.
- DeMeester TR, Stein HJ: Minimizing the side effects of antireflux surgery. World J Surg 16:335-336, 1992.
- Dent J, Dodds WJ, Friedman RH, et al: Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. J Clin Invest 65:256-267, 1980.
- Dent J, Dodds WJ, Hogan WJ, et al: The factors that influence induction of gastroesophageal reflux in normal human subjects. Dig Dis Sci 33:270-275, 1988.
- Dent J, Holloway RH, Toouli J, et al: Mechanisms of lower oesophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastrooesophageal reflux. Gut 29:1020-1028, 1988a.
- Dodds WJ: Current concepts of esophageal motor function: clinical implications for radiology. AJR 128: 260-277, 1977.
- Dodds WJ, Hogan WJ, Helm JF, et al: Pathogenesis of reflux esophagitis. Gastroenterology 81:376-394, 1981.
- Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, et al: Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. N Engl J Med 307:1547-1552, 1982.
- Dodds WJ: The pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. A J R 151:49-56, 1988.
- Donahue PE, Sugitani A, Carvalho P: Endoscopic control of gastro-esophageal reflux: Status report. World J Surg 16:343-346, 1992.
- Donovan CM, Faulkner JA: Plasticity of skeletal muscle: regenerating fibers adapt more rapidly than surviving fibers. J Appl Physiol 62:2507-2511, 1987.

- Dubowitz V: Muscle biopsy: a practical approach. Ballière Tindall, London, 2nd edition, 1985.
- Duranceau A, Fisher SR, Flye MW, et al: Motor function of the esophagus after repair of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. Surgery 82:116-123, 1977.
- Edwards DAW: The anti-reflux mechanism, its disorders and their consequences. Clin Gastroenterol 11:479-496, 1982.
- Eizaguirre I, Tovar JA: Predicting preoperatively the outcome of respiratory symptoms of gastroesophageal reflux. J Pediatr Surg 27:848-851, 1992.
- Ekström T, Tibbling L: Gastroesophageal reflux and triggering of bronchial asthma: a negative report. Eur J Resp Dis 71:177-180, 1987.
- Ellis FH, Crozier RE, Watkins E: Operation for esophageal achalasia: results of esophagomyotomy without an antireflux operation. J Thorac Cardiovasc Surg 88:344-351, 1984.
- Estêvão-Costa JM, Morales L, Garcia X, et al: Esofagitis por reflujo en un modelo experimental ¿Son las repercusiones sistémicas atribuibles a la esofagitis? Cir Pediatr 6:196-199, 1993.
- Estêvão-Costa JM, Morales L, Parri FJ, et al: Esofagitis por reflujo alcalino experimental. Papel del material refluyente. Cir Pediatr 7:182-187, 1994.
- Estêvão-Costa JM: Atrésia esofágica. Arq Med 9:266-272, 1995.
- Estêvão-Costa JM, Morales L, Garcia X, et al: Trasplante muscular libre experimental ¿Es viable el implante estriado autólogo en esófago distal? Cir Pediatr 10: 74-78, 1997.
- Euler AR, Byrne WJ: Twenty-four hour esophageal intraluminal pH probe testing. A comparative analysis. Gastroenterology 80:957-961, 1981.
- Euler AR, Byrne WJ: Gastric emptying times of water in infants and children: comparision of those with and without gastroesophageal reflux. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2:595-598, 1983.
- Evans DF, Robertson CS, Ledingham SJ, et al: Esophageal pH monitoring for gastroesophageal reflux: A United Kingdom study. J Pediatr Surg 26:682-685, 1991.
- Faulkner JA, Maxwell LC, Mufti SA, et al: Skeletal muscle fiber regeneration following heterotopic autotransplantation in cats. Life Sci 19:289-295, 1976.
- Festen C: Paraesophageal hernia: a major complication of Nissen's fundoplication. J Pediatr Surg 16:496-499, 1981.
- Fonkalsrud EW, Marvin EA, Berquist W, et al: Surgical management of gastroesophageal reflux syndrome in childhood. Surgery 97:42-48, 1985.

- Fonkalsrud EW, Berquist W, Vargas J, et al: Surgical treatment of the gastroesophageal reflux symdrome in infants and children. Am J Surg 154:11-17, 1987.
- Fonkalsrud EW, Foglia RP, Ament ME, et al: Operative treatment for gastroesophageal reflux syndrome in children. J Pediatr Surg 24:525-529, 1989.
- Fonkalsrud EW, Ament ME, Vargas J: Gastric antrosplasty for the treatment of delayed gastric emptying and gastroesophageal reflux in children. Am J Surg 164:327-331, 1992.
- Fonkalsrud EW, Ellis DG, Shaw A, et al: A combined hospital experience with fundoplication and gastric emptying procedure for gastroesophageal reflux in children. J Am Coll Surg 180:449-455, 1995.
- Fonkalsrud EW, Ament ME: Gastroesophageal reflux in childhood. Curr Probl Surg 33:1-70, 1996.
- Forshall I: The cardio-oesophageal syndrome in childhood. Arch Dis Child 30:46-54, 1955.
- Frey M: Free muscle transplantation for treatment of facial paralisys: First experiences with the international muscle transplant registry. Plast Reconst Surg 87:200-202, 1991.
- Fung KP, Rubin S, Scott RB: Gastric volvulus complicating Nissen fundoplication. J Pediatr Surg 25:1242-1243, 1990.
- Fyke FE Jr, Code DF, Schlegel JF: The gastroesophageal sphincter in healthy human beings. Gastroenterologia (Basel) 86:135-150, 1956.
- Gahagan T: The function of the musculature of the esophagus and stomach in the esophagogastric sphincter. Surg Gynecol Obstetr 114:293-303, 1962.
- Geisinger KR, Wu WC: Endoscopy and biopsy. In Gastro-esophageal reflux disease-pathogenesis, diagnosis, therapy: Castell DO, Wu WC, Ott DJ; Mount Kisco, New York, Futura Publishing Co., Inc.; 149-166, 1985.
- Genova G, Maiorana AM, Agnello G, et al: Gastric Schwanoma after Nissen fundoplication. A rare complication? Am Surg 55:495-497, 1989.
- Gierup HJW, Hakelius L: Free autogenous muscle transplantation in the treatment of urinary incontinence in children: Background, surgical technique and preliminary results. J Urol 120:223-226, 1978.
- Gierup HJW, Hakelius L: Further experience of free muscle transplantation in children with urinary incontinence. Br J Urol 55:211-216, 1983.
- Glick PL, Harrison MR, Adzick NS, et al: Gastric infarction secondary to small bowel obstruction: a preventable complication after Nissen fundoplication. J Pediatr Surg 22:941-943, 1987.

- Golberg HI, Dodds WJ, Gee S, et al: Role of acid and pepsin in acute experimental esophagitis. Gastroenterology 56:223-230, 1969.
- Goldman H, Antonioli DA: Mucosal biopsy of the esophagus, stomach, and proximal duodenum. Human Pathol 13:423-448, 1982.
- Goldstein JL, Schlesinger PK, Mozwecz HL, et al: Esophageal mucosal resistence. A factor in esophagitis. Gastroenterol Clin North Am 19:565-586, 1990.
- Golmann MS, Rasch JR, Wiltsie DS, et al: Incidence of esophagitis in peptic ulcer disease. Am J Dig Dis 12:994-998, 1967.
- Gonzaga RAF: Regras básicas de investigação clínica. Lisboa, Instituto Piaget, 1994.
- Gorrotxategi P, Reguilon MJ, Arana J, et al: Gastroesophageal reflux in association with the Sandifer syndrome. Eur J Pediatr Surg 5:203-205, 1995.
- Gotley DC, Morgan AP, Ball D, et al: Composition of gastro-oesophageal refluxate. Gut 32:1093-1099, 1991.
- Goyal RK, Rattan S: Neurohumoral, hormonal, and drug receptors for the lower esophageal sphincter. Gastroenterology 74:598-619, 1978.
- Graham DL, Patterson DJ: Double-blind comparision of liquid antacid and placebo in the treatment of symptomatic reflux esophagitis. Dig Dis Sci 28:559-566, 1983.
- Grancini F, Sangermani R, Adami A, et al: Episodi lipotimico sincopali e reflusso gastroesopfageo. Pediatr Med Chir 17:519-523, 1995.
- Greenholz SK, Hall R, Lilly J: The Boix-Ochoa antireflux operation in infants with small stomachs. Surg Gynecol Obstet 168:357-358, 1989.
- Grim M, Mrazkova O, Carlson BM: Enzymatic differentiation of arterial and venous segments of the capillary bed during the development of free muscle grafts in the rat. Am J Anat 177:149-159, 1986.
- Gross S, Wangensteen OH: Role of bile and pancreatic juice in production of esophageal erosions and anemia. Proc Soc Exp Biol Med 77:862-866, 1951.
- Gunasekaran TS, Hassall EG: Efficacy and safety of omeprazole for severe gastroesophageal reflux in children. J Pediatr 123:148-154, 1993.
- Gustafsson PM, Tibbling L: Gastro-oesophageal reflux and eosophageal dysfunction in children and adolescents with brain damage. Acta Paediatr 83:1081-1085, 1994.
- Haase GM, Ross MN, Gance-Cleveland B, et al: Extended four-channel esophageal pH monitoring: The importance of acid reflux patterns at the middle and proximal levels. J Pediatr Surg 23:32-37, 1988.
- Hakelius L: Transplantation of free autogenous muscle in the treatment of facial paralysis. A clinical study. Scand J Plast Reconstr Surg 8:220-230, 1974.

- Hakelius L, Nystrom B: Blood vessels and connective tissue in autotransplanted free muscle grafts of the cat. Scand J Plast Reconstr Surg 9:87-91, 1975.
- Hakelius L, Gierup J, Grotte G, Jorulf H: A new treatment of anal incontinence in children: free autogenous muscle transplantation. J Pediatr Surg 13:77-82, 1978.
- Hakelius L, Olsen L: Free autologous muscle transplantation in children. Long term results. Eur J Pediatr Surg 1:353-357, 1991.
- Hallerback B, Glise H, Johansson B: Laparoscopic Rosetti fundoplication. Scand J Gastroenterol 208(Suppl):58-61, 1995.
- Halpern LM, Jolley SG, Johnson DG: Gastroesophageal reflux: A significant association with central nervous system disease in children. J Pediatr Surg 26:171-173, 1991.
- Halpern LM, Jolley SG, Sterling CE, et al: Continous gastric pH monitoring in children: the effect of gastric emptying on the measurement of gastric acid secretion. J Pediatr Surg 27:750-753, 1992.
- Hampton FJ, MacFadyen UM, Mayberry JF: Variations in results of simultaneous ambulatory esophageal pH monitoring. Dig Dis Sci 37:506-512, 1992.
- Hansen-Smith FM, Carlson BM, Irwin KL: Revascularization of the freely grafted extensor digitorum longus muscle in the rat. Am J Anat 158:65-82, 1980.
- Harmon JW, Johnson LF, Maydonovitch CL: Effects of acid and bile salts on the rabbit esophageal mucosa. Dig Dis Sci 26:65-72, 1981.
- Harnsberger JK, Corey JJ, Johnson DG, et al: Long-term follow-up of surgery for gastroesophageal reflux in infants and children. J Pediatr 102:505-508, 1983.
- Haro LFM, Ortiz A, Parrilla P, et al: Long-term results of Nissen fundoplication in reflux esophagitis without strictures. Dig Dis Sci 37:523-527, 1992.
- Hebra A, Hoffman MA: Gastrooesophageal reflux in children. Pediatr Cli North Am 40:1233-1251, 1993.
- Helm JF, Dodds WJ, Hogan WJ, et al: Acid neutralizing capacity of human saliva. Gastroenterology 83:69-74, 1982.
- Helm JF, Dodds WJ, Riedel DR, et al: Determinants of esophageal acid clearance in normal subjects. Gastroenterology 85:607-612, 1983.
- Helm JF, Dodds WJ, Pelc LR, et al: Effect of esophageal emptying and saliva on clearance of acid from the esophagus. N Engl J Med 310:284-288, 1984.
- Helm JF, Dodds WJ, Hogan WJ: Esophageal clearance. In Gastro-esophageal reflux disease- pathogenesis, diagnosis, therapy: Castell DO, Wu WC, Ott DJ; Mount Kisco, New York, Futura Publishing Co., Inc.; 11-33, 1985.
- Helsingen N: Oesophagitis following total gastrectomy. A clinical and experimental study. Acta Chir Scand (Suppl) 273:1-21, 1961.

- Helvetius M: Observations anatomiques sur l'estomac de l'homme avec des reflections sur le systeme nouveau qui regarde la trituration dans l'estomac, comme la cause de la digestion des aliments. Histoire de l'Academie Royale des Sciences 336, 1719.
- Henderson RD: Gastroesophageal junction in hiatus hernia. Can J Surg 15:63, 1972.
- Henderson RD, Mugashe F, Jeejeebhoy KN, et al: Synergism of acid and bile salts in the production of experimental esophagitis. Can J Surg 16:12-17, 1973.
- Henderson RD, Mugashe F, Jeejeebhoy KN, et al: The motor defect of esophagitis. Can J Surg 17:112-116, 1974.
- Herbst JJ, Johnson DG, Oliveros MA: Gastroesophageal reflux with protein-losing enteropathy and finger clubbing. Am J Dis Child 130:1256-1260, 1976.
- Herbst JJ, Book LS, Bray PF: Gastroesophageal reflux in the near-miss sudden infant death syndrome. J Pediatr 92:73-75, 1978.
- Herbst JJ: Gastroesophageal reflux. J Pediatr 98:859-863, 1981.
- Higgs RH, Castell DO, Eastwood GL: Studies on the mechanism of esophagitis induced lower esophageal sphincter hypotension in cats. Gastroenterology 71:51-57, 1976.
- Hill LD: Intraoperative measurement of lower esophageal sphincter pressure. J Thorac Cardiovasc Surg 75:378-381, 1978.
- Hill LD: Myths of the esophagus. J Thorac Cardiovasc Surg 98:1-11, 1989.
- Hirsch W, Kedar R, Preiss U: Color doppler in the diagnosis of gastroesophageal reflux in children: comparision with pH measurements and B-mode ultrasound. Pediatr Radiol 26:232-235, 1996.
- Hoeffel JC, Lascombes P, Schmitt M, et al: Oesophagite peptique et scoliose chez l'enfant. Ann Pediatr Paris 39:561-565, 1992.
- Hoffman MA, Stylianos S, Jacir NN: Technique of the transabdominal uncut Collis-Nissen fundoplication. Pediatr Surg Inte 5:471-472, 1990.
- Holloway RH, Hongo M, Berger K, et al: Gastric distension: a mechanism for postprandial gastroesophageal reflux. Gastroenterology 89:779-784, 1985.
- Holloway RH, Dent J: Pathophysiology of gastroesophageal reflux. Lower esophageal dysfunction in gastroesophageal reflux disease. Gastroenterol Clin North Am 19:517-535, 1990.
- Holloway RH, Kocyan P, Dent J: Provocation of transient lower esophageal sphincter relaxations by meals in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. Dig Dis Sci 36:1034-1039, 1991.

- Holschneider AM, Hecker WC,: Gestielte und freie muskeltransplantationen zur behandlung der stuhlinkontinenz. Z Kinderchir 32:244-258, 1981.
- Holschneider AM, Hecker WC, Devens K, et al: Urinary incontinence in epispadias and bladder exstrophy with special reference to free autologous muscle transplantation. Z Kinderchir 42:81-90, 1987.
- Howard B: Muscle-grafting: its elucidation of the physiological action in the cicatrization induced by skin-grafting, 1871. Citado en Cedars MG, Miller TA: A review of free muscle grafting. Plast Reconstr Surg 74:712-720, 1984.
- Howard PJ, Heading RC: Epidemiology of gastro-esophageal reflux disease. World J Surg 16:288-293, 1992.
- Humphrey GME, Najmaldin AS: Laparoscopic Nissen fundoplication in disabled infants and children. J Pediatr Surg 31:596-599, 1996.
- Hyams JS, Ricci A, Leichtner AM: Clinical and laboratory correlates of esophagitis in young children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 7:52-56, 1988.
- Ismail-Beigi F, Pope GE: Distribution of the histological changes of gastroesophageal reflux in the distal esophagus of man. Gastroenterology 66:1109-1113, 1974.
- Jackson AH: The spiral constrictor of the gastroesophageal junction. Am J Anat 151:265-276, 1978.
- Jakaite D, Gourley GR, Pellett JR: Erosions of the Angelchick prosthesis in pediatric-sized developmentally disabled patients. J Pediatr Gastroenterol Nutr 13:186-191, 1991.
- Jennings RW, Flake AW, Mussan G, et al: A novel endoscopic transgrastic fundoplication procedure for gastroesophageal reflux: an initial animal evaluation. J Laparoendosc Surg 2:207-213, 1992.
- Joelsson BE, DeMeester TR, Skinner DB et al: The role of the esophageal body in the antireflux mechanism. Surgery 92: 417-424, 1982.
- Johansson KE, Boeryd PA, Fransson SG, et al: Oesophagitis, signs of reflux, and gastric acid secretion in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. Scand J Gastroenterol 21:837-847, 1986.
- Johnson LF, DeMeester TR: Twenty-four hour monitoring of the distal esophagus. Am J Gastroenterol 62:325-332, 1974.
- Johnson LF, DeMeester TR, Haggitt RC: Endoscopic signs for gastroesophageal reflux objectively evaluated. Gastroenterol Endosc 22:151-155, 1976.
- Johnson LF, DeMeester TR, Haggitt RC: Esophageal epithelial response to gastroesophageal reflux. Dig Dis Sci 23:498-509, 1978.

- Johnson LF, DeMeester TR: Development of the 24-hour intraesophageal pH monitoring composite scoring system. J Clin Gastroenterol 8 (Suppl 1):52-58, 1986.
- Johnson DG, Beasley SW: Gastro-oesophageal reflux. In Oesopphageal atresia. Myers NA, Beasley SW, Auldist AW, London, Chapman & Hall 341-358, 1991.
- Johnson DG: Surgical selection of infants with gastro-esophageal reflux. J Pediatr Surg 16 (Suppl 1):587-594, 1981.
- Johnson F, Joelsson B, Florén CH, Nilsson: Bile salts in the esophagus of patients with esophagitis. Scand J Gastroenterol 23:712-716, 1988.
- Jolley SG, Tunel WP, Hoelzer DJ, et al: Postoperative small bowel obstruction in infants and children: a problem following Nissen fundoplication. J Pediatr Surg 21:624-627, 1986.
- Jolley SG, Leonard JC, Tunell WP: Gastric emptying in children with gastroesophageal reflux. I.An estimate of effective gastric emptying. J Pediatr Surg 22:923-926, 1987.
- Jolley SG: Current surgical considerations in gastroesophageal reflux disease in infancy and childhood. Surg Clin North Am 72:1365-1391, 1992.
- Jona JZ, Sty JR, Glicklich M: Simplified radioisotope technique for assessing gastroesophageal reflux in children. J Pediaatr Surg 16:114-117, 1981.
- Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ, et al: Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis. Gastroenterology 91:897-904, 1986.
- Katz PO, Castell DO: Esophageal manometry. In Gastro-esophageal reflux disease-pathogenesis, diagnosis, therapy: Castell DO, Wu WC, Ott DJ; Mount Kisco, New York, Futura Publishing Co., Inc.; 129-138 1985.
- Kaye MD, Showalter JP: Pyloric incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. J Lab Clin Med 83:198-206, 1974.
- Kazlow P, Deckelbaum RJ: Gastroesophageal reflux: lessons from children. Gastroenterology 94:1231-1232, 1988.
- Kelly W, Wangensteen OH: Experimental studies on total gastrectomy. Arch Surg 69:616-622, 1954.
- Khoshoo V, Roberts PL, Loe A, et al: Nutritional management of dumping syndrome associated with antireflux surgery. J Pediatr Surg 29:1452-1454, 1994.
- Kieffer J, Sapin E, Berg A, et al: Gastroesophageal reflux after repair of congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 30:1330-1333, 1995.
- Kinsborne M: Hiatus hernia with contorsions of the neck. Lancet 1:1058-1060, 1964.
- Kivilaakso E, Fromm D, Silen W: Effect of bile salts and related compounds on isolated esophageal mucosa. Surgery 87:280-285, 1980.

- Kjiellen G: Oesophageal function in asthmatics. Eur J Resp Dis 62:87-92, 1981.
- Koch A, Gass R: Continous 20-24 hr esophageal pH-monitoring in infancy J Pediatr Surg 16:109-113, 1981.
- Koch A, Gass R, Bettex M: Significance of esophageal manometry and long-term pH monitoring for thr evaluation of gastroesophageal reflux in infancy and childhood. Prog Pediatr Surg 18:22-31, 1985.
- Koot VCM, Bergmeijer JH, Molenaar JC: Incidence and management of gastroesophageal reflux after repair of congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 28:48-52, 1993.
- Krimmer H, Hahn P, Lanz U: Free gracilis muscle transplantation for hand reconstruction. Clin Orthop 314:13-18, 1995.
- Kurz R, Höllwarth M, Fasching M, et al: Combined disturbance of respiartory regulation and esophageal function in early infancy Prog Pediatr Surg 18:52-61, 1985.
- Lambert R: Relative importance of biliary and pancreatic secretions in the genesis of esophagitis in rats. Am J Dig Dis 7:1026-1033, 1962.
- Launy V, Gottrand F, Turck D, et al: Percutaneous endoscopic gastrostomy in children: influence on gastroesophageal reflux. Pediatrics 97:726-728, 1996.
- LeDosseur P, Moutounet L, Eurin D, et al: Echographie de l'oesophage de l'enfant. Ann Radiol Paris 37:494-499, 1994.
- Leendertse-Verloop K, Tibboel D, Hazebroek FW, et al: Post-operative morbidity in patients with oesophageal atresia. Pediatr Surg Int 2:2-5, 1987.
- Lelli JL, Ashcraft KW: Gastroesophageal reflux. Semin Thorac Cardiovasc Surg 6:240246, 1994.
- Leonardi HK, Crozier RE, Ellis HF: Reoparation for complications of the Nissen fundoplication. J Thorac Cardiovasc Surg 81:50-56, 1981.
- Levrat M, Lambert R, Kirshbaum G: Esophagitis produced by reflux of duodenal contents in rats. Am J Dig Dis 7:564-573, 1962.
- Liebermann-Meffert D, Allgöwer M, Schmid P et al: Muscular equivalent of the lower esophageal sphincter. Gastroenterology 76: 31-38, 1979.
- Lillemoe KD, Johnson LF, Harmon JW: Role of the gastroduodenal contents in experimental acid esophagitis. Surgery 92:276-284, 1982.
- Lillemoe KD, Johnson LF, Harmon JW: Alkaline esophagitis: A comparision of ability of components of gastroduodenal contents to injure the rabbit esophagus. Gastroenterology 85:621-628, 1983.

- Lind JF, Burns CM, MacDougall JT: ?Physiological? repair for hiatus hernia-manometric study. Arch Surg 91:233-237, 1965.
- Lindahl H, Rintala R, Louhimo I: Failure of the Nissen fundoplication to control gastroesophageal reflux in esophageal atresia patients. J Pediatr Surg 24:985-987, 1989.
- Lindahl H, Rintala R, Sariola H: Chronic esophagitis and gastric metaplasia are frequent late complications of esophageal atresia. J Pediatr Surg 28:1178-1180, 1993.
- Lindell D, Sanmark S: Hiatal incompetence and gastro-oesophageal reflux. Acta Radiol Diagn 20:626-636, 1979.
- Little AG, DeMeester TR, Kirchner PT, et al: Pathogenesis of esophagitis in patients with gastroesophageal reflux. Surgery 88:101-107, 1980.
- Little AG, Martinez EI, DeMeester TR, et al: Duodenogastric reflux and reflux esophagitis. Surgery 96:447-454, 1984.
- Little AG: Mechanisms of action of antireflux surgery: Thory and fact. World J Surg 16:320-325, 1992.
- LiVoti G, Tulone V, Bruno R, et al: Ultrasonography and gastric emptying: evaluation in infants with gastroesophageal reflux. J Pediatr Gastroenterol Nutr 14:397-399, 1992.
- Lobe TE: Laparoscopic fundoplication. Sem Pediatr Surg 2:178-181, 1993.
- Lobello R, Edwards DAW, Gummer JWP et al: The anti-reflux mechanism after cardiomiotomy. Thorax 33:569-573, 1978.
- Lorenzo C, Piepsz A, Ham H, et al: Gastric emptying with gastro-oesophageal reflux. Arch Dis Child 62:449-453, 1987.
- Lundell L, Abrahamsson H, Ruth M, et al: Lower esophageal sphincter characteristics and esophageal acid exposure following partial or 360 degrees fundoplication: results of a prospective, randomized, clinical study. World J Surg 15:115-120, 1991.
- Maddern GJ, Myers JC, McIntosh N, et al: The effect of Angelchick prosthesis on esophageal and gastric function. Arch Surg 126:1418-1422, 1991.
- Malthaner RA, Newman KD, Parry R, et al: Alkaline gastroesophageal reflux in infants and children. J Pediatr Surg 26:986-991, 1991.
- Maratka Z: Esophagoscopy. In Terminology, definitions and diagnostic criteria in digestive endoscopy. Homburg, Normed-Verlag, 34-46, 1989.
- Marchand P: A study of the forces productive of gastro-oesophageal regurgitation and herniation through the diaphragmatic hiatus. Thorax 12:189-202, 1957.

- Martinez DA, Ginn-Pease ME, Caniano DA: Sequelae of antireflux surgery in profoundly disabled children. J Pediatr Surg 27:267-273, 1992.
- Matthews DE, Farewell VT: Using and understanding medical ststistics. Basel, Karger, 2nd edition, 1988.
- Mattioli S, Pilotti V, Felice V, et al: Ambulatory 24-hr monitoring of esophagus, fundus, and antrum: A new twchnique for simultaneous study of gastroesophageal and duodenogastric reflux. Dig Dis Sci 35:929-938, 1990.
- Maxson RT, Harp S, Jackson RJ, et al: Delayed gastric emptying in neurologically impaired children with gastroesophageal reflux: The role of piloroplasty. J Pediatr Surg 29:726-729, 1994.
- McCallum RW, Berkowitz DM: The frequency of delayed gastric emptying in patients with gastroesophageal reflux (GER) and its response to metoclopramide (M) and bethanecol (B) (abstr). Gastroenterology 74:1135, 1978.
- McCallum RW, Berkowitz DM, Lerner E: Gastric emptying in patients with gastroesophageal reflux. Gastroenterology 80:285-291, 1981.
- McGouran RCM, Galloway JM, Wells FC, at al: Is yield pressure at the cardia increased by effective fundoplication? Gut 30:1309-1312, 1989.
- McKee NH, Kuzon WM: Functioning free muscle transplantation: Making it work? What is known? Ann Plast Surg 23:249-254, 1989.
- Menendez MLV, Martin FA, Rodriguez CC, et al: Diagnostico del reflujo gastroesofagico: metodo ultrasonografico. An Esp Pediatr 39:431-434, 1993.
- Menon AP, Schefft G, Thach BT: Apnea associated with regurgitation in infants. J Pediatr 106:625-629, 1985.
- Meyers WF, Roberts CC, Johnson DG, et al: Value of tests for evaluation of gastroesophageal reflux in children. J Pediatr Surg 20:515-520, 1985.
- Miller TA, Korn HN, Wheeler E, et al: Can one muscle reinnervate another? A preliminary srudy of muscular neurotization in the rabbit. Plast Reconst Surg 61:50-57, 1978.
- Mira-Navarro J, Bayle-Bastos F, Frieyro-Segui M, et al: Long-term follow-up of Nissen fundoplication. Eur J Pediatr Surg 4:7-10, 1994.
- Mittal RK, Lange RC, McCallum RW: Identification and mechanism of delayed esophageal acid clearence in subjects with hiatus hernia. Gastroenterology 92:130-135, 1987.
- Mittal RK, McCallum RW: Characteristics of transient lower esophageal sphincter relaxation in humans. AM J Physiol 252:G636-641, 1987.

- Mittal RK, McCallum RW: Characteristics and frequency of transient relaxations of the lower esophageal sphincter in patients with reflux esophagitis. Gastroenterology 95:593-599, 1988.
- Mittal RK: Current concepts of the antireflux barrier. Gastroenterol Clin North Am 19:501-516, 1990.
- Moens P, Partridge TA, Morgan JE, et al: Regeneration after free muscle grafting in normal and dystrophic (mdx) mice. J Neurol Sci 111:209-213, 1992.
- Mollard P, Valla V, Beaujeu MJ: Incontinence anale après imperforation: traitement par transplantation musculaire libre. Chir Pediatr 20:205-208, 1979.
- Mollitt DL, Golladay ES, Siebert JJ: Symptomatic gastroesophageal reflux following gastrostomy in neurologically impaired patients. Pediatrics 75:1124-1126, 1985.
- Mong FSF: Experimental studies on masseter muscle grafts in rats: comparision of donor muscles. J Oral Rehabil 16:315-321, 1989.
- Moossa AR, Hall AW, Hughes RG, et al: Effect of gastrointestinal hormone infusions on lower esophageal competence of Rhesus monkeys. Br J Surg 65:499-504, 1978.
- Moroz SP, Espinoza J, Cumming WA, et al: Lower esophageal sphincter function in children with and without gastroesphageal reflux. Gastroenterology 71:236-241, 1976.
- Mud HJ, Kranendonk SE, Obertop H, et al: Active trypsin and reflux oesophagitis: an experimental study in rats. Br J Surg 69:269-272, 1982.
- Mughal MM, Bancewicz J, Marples M: Oesophageal manometry and pH recordings does not predict the bad results of Nissen fundoplication. Br J Surg 77:43-45, 1990.
- Muller-Lissner SA, Blum A: Fundic pressure rise lowers lower esophageal sphincter pressure in man. Hepatogastroenterology 29:151-152, 1982.
- Must R: Experimental investigation of muscular neurotization in the rat. Muscle Nerve 10:530-536, 1987.
- Naef AP, Savary M, Ozzello L: Columnar-lined lower esophagus: An acquired lesion with malignant predisposition. J Thorac Cardiovasc Surg 70:826-835, 1975.
- Naik DR, Moore DJ: Ultrasound diagnosis of gastro-oesophageal reflux. Arch Dis Child 59:366-379, 1984.
- Nakazato Y, Landing BH, Wells TR: Abnormal Auerbach plexus in the esophagus and stomach of patients with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. J Pediatr Surg 21:831-837, 1986.
- Narbona B, Lloris JM, Narbona-Calvo B: Reflujo gastroesofagico. Rehabilitacion muscular esofagica mediante cardiopexia con el ligamento redondo. Gastroenterol Hepatol 2:119-125, 1979.

- Narbona B: Pexy with the round ligament: the sling approach. In Diseases of the Esophagus: Siewert JR, Hölscher AH; Berlin, Springer-Verlag; 1172-1177, 1988.
- Nebel OT, Formes NF, Castell DO: Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors. Am J Dig Dis 21:953-956, 1976.
- Negre JB: Post-fundoplication symptoms. Do they restrict the success of Nissen fundoplicatio? Ann Surg 198:698-700, 1983.
- Nicolai JPA: Free muscle grafting in facial paralysis. Br J Plast Surg 34:91-94, 1981.
- Nicolai JPA, Laak HJ, Stadhouders AM, et al: Some observations on muscle biopsies before and after denervation. Eur Surg Res 15:45-56, 1983.
- Nissen R: Eine einfache operation zur beeinflissung der reflux-osophagitis. Schweiz Med Wochenschr 86:590, 1956.
- Ontell G: Morphological aspects of muscle fiber regeneration. Fed Proc 45:1461-1465, 1986.
- Orenstein SR, Whitington PF: Positioning for prevention of infant gastroesophageal reflux. Pediatrics 69:768-772, 1982.
- Orenstein SR: Gastroesophageal reflux. Pediatr Rev 13:174-182, 1992.
- Orlando RC: Esopageal epithelial resistance.In Gastro-esophageal reflux disease-pathogenesis, diagnosis, therapy: Castell DO, Wu WC, Ott DJ; Mount Kisco, New York, Futura Publishing Co., Inc.; 55-79, 1985.
- Orringer MB: Combined Collis gastroplasty-Nissen fundoplication operation for esophageal reflux strictures. In Diseases of the Esophagus: Siewert JR, Hölscher AH; Berlin, Springer-Verlag; 1239-1242, 1988.
- O'Sullivan GC, DeMeester TR, Joelsson BE, et al: Interaction of lower esophageal pressure and lenght of sphincter in the abdomen as determinants of gastroesophageal competence. Am J Surg 143:40-47, 1982.
- Ott DJ, Gelfand DW, Wu WC: Reflux esophagitis: radiographic and endoscopic correlation. Radiology 130:583-588, 1979.
- Ott DJ: Barium esophagram. In Gastro-esophageal reflux disease- pathogenesis, diagnosis, therapy: Castell DO, Wu WC, Ott DJ; Mount Kisco, New York, Futura Publishing Co., Inc.; 109-128, 1985.
- Ott DJ, Katz PO, Wu WC: Anti-reflux barrier. In Gastro-esophageal reflux disease-pathogenesis, diagnosis, therapy: Castell DO, Wu WC, Ott DJ; Mount Kisco, New York, Futura Publishing Co., Inc.; 35-54, 1985.
- Ouazzani T, Mei N: Electrphysiologic properties and role of the vagal thermoreceptors of lower esophagus and stomach of the cat. Gastroenterology 83:995-1001, 1982.

- Palmer ED: The hiatus hernia-esophagitis-esophageal stricture complex: twenty-year prospective study. Am J Med 44:566-579, 1968.
- Papaila JG, Wilmot D, Grosfeld JL, et al: Increased incidence of delayed gastric emptying in children with gasroesophageal reflux. Arch Surg 124:933-940, 1989.
- Parker FA Christie DL, Cahill JL: Incidence and significance of gastroesophageal reflux following repair of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula and the need for anti-reflux procedures. J Pediatr Surg 14:5-8, 1979.
- Parri-Ferrandis FJ, Morales-Fochs L, Casademont-Pou J, et al: Compartamiento de un implante de músculo estriado en contacto con la pared intestinal. Estudio experimental. Cir Pediatr 3:103-108, 1990.
- Parri-Ferrandis FJ: Comportamiento de un implante de músculo estriado en contacto con la pared intestinal. Estudio experimental. Tèse de Doutoramento, Universidade de Barcelona, 1990.
- Pearson FG, Langer B, Henderson RD: Gastroplasty and Belsy hiatus hernia repair; an operation for the management of peptic stricture and acquired short esophagus. J Thorac Cardiovasc Surg 61:50-63, 1971.
- Peer LA: Transplantation of Tissues, vol 1, Baltimore, Williams & Wilkins, p337, 1955. Citado em Cedars MG, Miller TA: A review of free muscle grafting. Plast Reconstr Surg 74:712-720, 1984.
- Pellegrinni CA, DeMeester TR, Wernly JA, et al: Alkaline gastroesophageal reflux. Am J Surg 135:177-183, 1978.
- Pera M, Cardesa A, Bombi JA, et al: Influence of esophagojejunostomy on the induction of adenocarcinoma of the distal esophagus in Sprague-Dawley rats by subcutaneous injection of 2,6-dimethylnitrosomorpholine. Cancer Res 49:6803-6808, 1989.
- Pettersson GB, Bombeck CT, Nyhus LM et al: The lower esophageal sphincter: mechanisms of opening and closure. Surgery 88:307-314, 1980.
- Pettersson GB, Bombeck CT, Nyhus LM: Influence of hiatal hernia on lower esophageal sphincter function. An experimental study Ann Surg 193:214-220, 1981.
- Phillips GD, Lu D, Mitashov V, et al: Survival of myogenic cells in freely grafted rat rectus femoris and extensor digitorum longus muscles. Am J Anat 180:365-372, 1987.
- Poenarau D, Laberge JM, Neilson IA, et al: A more than 25-year experience with end-to-end versus end-to-side repair for esophageal atresia. J Pediatr Surg 26:472-477, 1991.
- Pridie RB: Incidence and coincidence of hiatus herni. Gut 7:188-189, 1966.

- Quinn HJ: Free muscle transplant method of glottic reconstruction after hemilaryngectomy. Laryncoscope 85:985-986, 1975.
- Rädmark T, Pettersson GB: The contribution of the diaphragm and an intrinsic sphincter to the gastroesophageal antireflux barrier. An experimental study in the dog. Scand J Gastroenterol 24:85-94, 1989.
- Rädmark T, Pettersson GB: Lower esophageal sphincter pressure in normal individuals and patients with gastroesophageal reflux. Scand J Gastroenterol 24:842-850, 1989a.
- Ramachandran V, Ashcraft KW, Sharp RJ, et al: Thal fundoplication in neurologically impaired children. J Pediatr Surg 31:819-822, 1996.
- Ramenofsky ML, Leape LL: Continous upper esophageal pH monitoring in infants and children with gastroesophageal reflux, pneunonia, and apneic spells. J Pediatr Surg 16:374-378, 1981.
- Ravelli AM, Milla PJ: Detection of gastroesophageal reflux by electrical impedance tomography. J Pediatr Gastroenterol Nutr 18:205-213, 1994.
- Reyes AL, Cash AJ, Green SH, et al: Gastrooesophageal reflux in children with cerebral palsy. Child Care Health Dev 19:109-118, 1993.
- Richter JE: Acid perfusion (Bernstein) test. In Gastro-esophageal reflux disease-pathogenesis, diagnosis, therapy: Castell DO, Wu WC, Ott DJ; Mount Kisco, New York, Futura Publishing Co., Inc.; 139-148, 1985.
- Richter JE: Gastroesophageal reflux disease: a review of medical therapy. In Gastro-esophageal reflux disease- pathogenesis, diagnosis, therapy: Castell DO, Wu WC, Ott DJ; Mount Kisco, New York, Futura Publishing Co., Inc.; 221-241, 1985.
- Roberts P, McGeachie JK, Grounds MD, et al: Initiation and duration of myogenic precursor cell replication in transplants of intact skeletal muscles: An autoradiographic study in mice. Anat Rec 224:1-6., 1989.
- Robie DK, Pearl RH: Modified Nissen fundoplication: Improved results in high-risk children. J Pediatr Surg 26:1268-1272, 1991.
- Robinson R: Taxonomy and genetics. Baker HJ, Lindsey JR, Weisbroth SH: The laboratory rat. Academic Press INC, Orlando, Florida, vol I, 37-52, 1979.
- Romeo G, Zuccarello B, Proietto F, et al: Disorders of the esophageal motor activity in atresia of the esophagus. J Pediatr Surg 22:120-124, 1987.
- Rossi C, Cesaroli G, Ghinelli C: Right hemothorax after a Nissen fundoplication. Pediatr Surg Int 9:411-412, 1994.
- Rudd TG, Christie DL: Demonstration of gastroesophageal reflux in children by radionuclide gastroesophagography. Radiology 131:483-486, 1979.

- Russell COH, Pope CE, Gannon RM, et al: Does surgery correct esophageal motor dysfunction in gastroesophageal reflux? Ann Surg 194:290-296, 1981.
- Russel CO, Hill LD: Gastroesophageal reflux. Curr Probl Surg 20:205-278, 1983.
- Sacher P, Stauffer UG: The Herbst triad: report of two cases. J Pediatr Surg 25:1238-1239, 1990.
- Sacre L, Vandenplas Y: Gastroesophageal reflux associated with respiratory abnormalities during sleep. J Pediatr Gastroenterol Nutr 9:28-33, 1989.
- Safaie-Shirazi S, DenBesten L, Zike WL: Effect of bile salts on the ionic permeabilty of the esophageal mucosa and their role in the production of esophagitis. Gastroenterology 68:728-733, 1975.
- Salo JA, Kivilaakso E: Role of bile salts and trypsin in the pathogenesis of experimental alkaline esophagitis. Surgery 93:525-534, 1983.
- Salo JA, Letho VP, Kivilaakso E: Morphological alterations in experimental esophagitis: Light microscopic and scanning and transmission electron microscopic study. Dig Dis Sci 28:440-448, 1983.
- Salo JA, Kivilaakso E: Contribution of trypsin and colate to the pathogenesis of experimental alkaline reflux esophagitis. Scand J Gastroent 19:875-881, 1984.
- Salo JA, Letho VP, Karonen SL, et al: Role of lipase in the pathogenesis of experimental esophagitis in the rabbit. Arch Surg 122:1160-1164, 1987.
- Salo JA, Myllarniemi H, Kivilaakso E: Morphology of lysolecithin-induced damage on esophageal mucosa. J Surg Res 42:290-297, 1987.
- Salo JA, Letho VP, Myllärniemi HS, et al: Morphological alterations in tryptic esophagitis: An experimental light microscopic and scanning and transmission electron microscopic study in rats. J Surg Res 49:14-17, 1990.
- Samelson SL, Weiser HF, Bombeck CT, et al: A new concept in the surgical treatment of gastroesophageal reflux. Ann Surg 197:254-259, 1983.
- Savary M, Miller G: L'oesophage: manuel et atlas d'endoscopie. Soleure, France, Gasmann AG, 1977.
- Schiaffino S, Sjostrom M, Thornell LE, et al: The process of survival of denervated and freely autotransplantated skeletal muscle. Experientia 31:1328-1330, 1975.
- Schwizer W, Hinder RA, DeMeester TR: Does delayed gastric emptying contribute to gastroesophageal reflux disease? Am J Surg 157:74-80, 1989.
- Seibert JJ, Byrne WR, Euler AR, et al: Gastroesophageal reflux- the acid test: Scintigraphy or the pH probe? AJR 140:1087-1090, 1983.

- Shepherd RW, Wren J, Evans S, et al: Gastroesophageal reflux in children. Clinical profile, course and outcome with active therapy in 126 cases. Clin Pediatr 26:55-60, 1987.
- Shono T, Suita S, Arima T, et al: Motility function of the esophagus before primary anastomosis in esophageal atresia. J Pediatr Surg 28:673-676, 1993.
- Siewert JR, Feussner H, Walker SJ: Fundoplication: How to do it? Peri-esophageal wrapping as a therapeutic principal in gastro-esophageal reflux prevention. World J Surg 16:326-334, 1992.
- Sigalet DL, Nguyen LT, Adolph V, et al: Gastroesophageal reflux associated with large diaphragmatic hernias. J Pediatr Surg 29:1262-1265, 1994.
- Sillén U, Hagberg S, Rubenson A, et al: Management of esophageal atresia: Review of 16 years' experience. J Pediatr Surg 23:805-809, 1988.
- Silverstein BD, Pope CE: Role of diagnostic tests in esophageal evaluation. Am J Surg 139:744-748, 1980.
- Sivri B, McCallum RW: What has the surgeon to know about pathophysiology of reflux disease? World J Surg 16:294-299, 1992.
- Skinner DB, Belsey RH: Surgical management of esophageal reflux and hiatus hernia: long-term results with 1,030 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 53:33-50, 1967.
- Skinner DB, Camp TF: Relation of esophageal reflux to lower esophageal sphincter pressures decreased by atropine. Gastroenterology 54:543-551, 1968.
- Skinner DB, Booth DJ: Assessment of distal esophageal function in patients with hiatal hernia and/or gastroesophageal reflux. Am Surg 172:627, 1970.
- Skinner DB: Pathophysiology of gastroesophageal reflux. Ann Surg 202:546-556, 1985.
- Smith CD, Othersen HB, Gogan NJ, et al: Nissen fundoplicatin in children with profound neurologic disability. High risks and unmet goals. Ann Surg 215:654-658, 1992.
- Sondheimer JM, Morris BA: Gastroesophageal reflux among retarded children. J Pediatr 94:710-714, 1979.
- Sondheimer JM: Gastroesophageal reflux in children: clinical presentation and diagnostic evaluation. Gastroenterol Endosc Clin North Am 4:55-74, 1994.
- Sonnenberg A, Steinkamp U, Weise A, et al: Salivary secretion in reflux esophagitis. Gastroenterology 83:889-895, 1982.
- Soto C, Qi B, Díez-Pardo JA, et al: Efectos de la plicatura diafragmática sobre la barrera antirereflujo de la rata. Cir Pediatr 9:149-153, 1996.

- Spaulding MS, Mansfield MD, Stein MR, et al: Further investigation of the association between gastroesophageal reflux and bronchoconstrition. J Allergy Clin Inmunol 69:516-521, 1982.
- Staino A, Cucchiara S, DelGuidice E, et al: Disorders of oesophageal motility in children with psychomotor retardation and gastroesophageal reflux. Eur J Pediatr 150:638-641, 1991.
- Stanciu C, Bennett JR: Oesophageal acid clearing: One factor in the production of reflux esophagitis. Gut 15:852-857, 1974.
- Stein HJ, DeMeester TR: Who benefits from antireflux surgery? World J Surg 16:313-319, 1992.
- Stein HJ, Feussner H, Siewert JR: Minimally invasive antireflux procedures. World J Surg 16:347-348, 1992.
- Stewart RJ, Johnston BT, Boston VE, et al: Role of hiatal hernia in delaying acid clearance . Arch Dis Child 68:662-664, 1993.
- Stoker DL, Williams JG: Alkaline reflux oesophagitis. Gut 32:1090-1092, 1991.
- Stokes KB: Pathophysiology. In Oesophageal atresia: Beasley SW, Myers NA, Auldist AW; London, Chapman & Hall Medical, 59-73, 1991.
- Stolar CJ, Levy JP, Dillon PW, et al: Anatomic and functional abnormalities of the esophagus in infants surviving congenital diaphragmatic hernia. Am J Surg 159:204-207, 1990.
- Stringel G: Gastrostomy with antireflux properties. J Pediatr Surg 25:1019-1021, 1990.
- Strobel CT, Byrne WJ, Ament ME, et al: Correlation of esophageal lenghts in children with height: Application to the Tuttle test without prior esophageal manometry. J Pediatr 94:81-84, 1979.
- Studitsky AN, Bosova NN : Development of atrophic muscular tissue in conditions of transplantation in place of mechanically damages muscle. Arkh Anat Gist Embriol 39:18-32, 1960. Citado em Cedars MG, Miller TA: A review of free muscle grafting. Plast Reconstr Surg 74:712-720, 1984.
- Swinscow TDV: Statistics at square one. London, British Medical Association, 8th edition, 1983.
- Takano K, Iwafuchi M, Uchiyama M, et al: Evaluation of lower esophageal sphincter function in infants and children following esophageal surgery. J Pediatr Surg 23:410-414, 1988.
- Tani G, Sciutti R, Teglia F, et al: Diagnosi del reflusso gastroesofageo nell'eta pediatrice. Ecografia versus pH-metria. Radiol Med Torino 86:626-629, 1993.

- Tappin DM, King C, Paton JY: Lower oesophageal pH monitoring- a useful clinical tool. Arch Dis Child 67:146-148, 1992.
- Thal AP, Hatafuku T, Kurtzman R: New operation for distal esophageal stricture. Arch Surg 90:464-472, 1965.
- Thompson N : Autogenous free grafts of skeletal muscle. A preliminary experimental and clinical study. Plast Reconstr Surg 48:11-27, 1971.
- Thompson N :Investigation of autogenous skeletal muscle free grafts in the dog with a report on a successful free graft of skeletal muscle in man. Transplantation 12:353-363, 1971a.
- Thompson N : A review of autogenous skeletal muscle grafts and their clinical applications. Clin Plast Surg 1:349-403, 1974.
- Thor KBA, Hill LD, Mercer CD, Kozarek RD: Valvuloplasty: a new surgical antireflux procedure. In Diseases of the Esophagus: Siewert JR, Hölscher AH; Berlin, Springer-Verlag; 1236-1238, 1988.
- Thor KBA, Silander T: A long-term randomized prospective trial of the Nissen procedure versus modified Toupet technique. Ann Surg 210:719-724, 1989.
- Tolia V, Lin CH, Kuhns LR: Gastric emptying using three different formulas in infants with gastroesophageal reflux. J Pediatr Gastroenterol Nutr 15:297-301, 1992.
- Toupet A: La technique d'oesophago-gastroplastie avec phreno-gastropexie appliquée dans la cure radicale des hernies hiatales et comme complément de l'opération de Heller dans les cardiospasmes. Mem Acad Chir 24:394-399, 1963.
- Tovar JA, Izquierdo MA, Eizaguirre I: The area under pH curve: A single-figure parameter representative of esophageal acid exposure. J Pediatr Surg 26:163-167, 1991.
- Tovar JA, Wang W, Eizaguirre I: Simultaneous gastroesophageal pH monitoring and the diagnosis of alkaline reflux. J Pediatr Surg 28:1386-1392, 1993.
- Tovar JA, Pardo JAD, Murcia J, et al: Ambulatory 24-hour manometric and pHmetric evidence of permanent impairment of clearance capacity in patients with esophageal atresia. J Pediatr Surg 30:1224-1231, 1995.
- Treem WR, Davis PM, Hyams JS: Gastroesophageal reflux in the older child: presentation, response to treatment and long-term follow-up. Clin Pediatr 30:435-440, 1991.
- Troyan VV: Esophageal electromyography in the diagnosis of gastroesophageal reflux in infants and children. Pediatr Surg Int 8:472-475, 1993.
- Tucci F, Resti M, Fontana R, et al: Gastroesophageal reflux and bronchial asthma: prevalence and effect of cisapride therapy. J Pediatr Gastroenterol Nut 17:265-270, 1993.

- Tuggle DW, Tunnell WP, Hoelzer DJ, et al: The efficacy of Thal fundoplication in the treatment of gastroesophageal reflux: The influence of Central Nervous System impairment. J Pediatr Surg 23:638-640, 1988.
- Tuttle SG, Grossman MI: Detection of gastroesophageal reflux by simultaneous measurements of intraluminal pressures and pH. Proc Soc Exp Biol Med 98:225-227, 1958.
- Vane DW, Shiffer M, Grosfeld JL, et al: Reduced lower esophageal sphincter (LES) pressure after acute and cronic brain injury. J Pediatr Surg 17:960-963, 1982.
- Vandenplas Y, Sacre L: Seventeen hour continuous esophageal pH monitoring in the newborn: evaluation of the influence of position in asymptomatic and symptomatic babies. J Pediatr Gastroenterol Nutr 4:356-361, 1985.
- Vandenplas Y, Sacre L: Gastro-esophageal reflux in infants: evaluation of treatment by pH monitoring. Eur J Pediatr 146:504-507, 1987.
- Vandenplas Y, Sacré-Smits L: Continuous 24-hour esophageal pH monitoring in 285 asymptomatic infants 0-15 months old. J Pediatr Gastroenterol Nutr 6:220-224, 1987a.
- Vandenplas Y, Goyvaerts H, Helven R, et al: Reproducibility of continous 24-hour esophageal pH monitoring in infants and children. Gut 31:374-377, 1990.
- Vandenplas Y, Loeb H: The interpretation of oesophageal pH monitoring data. Review. Eur J Pediatr 149:598-602, 1990.
- Vandenplas Y, Goyvaerts H, Helven R, et al: Gastroesophageal reflux, as measured by 24-hour ph monitoring, in 509 healthy infants screened for risk of sudden infant death syndrome. Pediatrics 88:834-840, 1991.
- Vandenplas Y: Hiatal hernia and gastro-oesophageal reflux. In Management of digestive and liver disorders in infants and children: Buts JP, Sokal EM; Elsevier Science Publish BV, 103-116, 1993.
- Vandenplas Y, Ashkenazi A, Belli D, et al: A proposition for the diagnosis and treatment of gastro-oesophageal reflux disease in children: a report from the working group on gastro-eosophageal reflux disease. Europ J Pediatr 152:704-711, 1993.
- Vandenplas Y: Reflux esophagitis in infants and children: A report from the working group on gastro-eosophageal reflux disease of the European society of Paediatric gastroenterology and nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 18:413-422, 1994.
- van-der-Meer SB, Forget PP, Kuijten RH, et al: Gastroesophageal reflux in children with recurrent abdominal pain. Acta Paediatr 81:137-140, 1992.
- Varty K, Evans D, Kapila L: Paediatric gastro-oesophageal reflux: prognostic indicators from pH monitoring. Gut 34:1478-1481, 1993.

- Vedung S, Ulfendahl H, Hakelius L: Freely transplanted peroneus longus muscle in the cat reinnervated by a single nerve: Physiological properties. Scand J Plast Surg 17:1-6, 1983.
- Velasco N, Hill LB, Gannan RM, et al: Gastric emptying and gastroesophageal reflux: Effects of surgery and correlation with esophageal motor function. Am J Surg 144:58-62, 1982.
- Velasco N, Pope CE, Gannan RM, et al: Gastroesophageal scintigraphy for evaluation of gastroesophageal reflux and esophageal clearence. Gastroenterology 82:1204, 1982a.
- Walker SJ, Holt S, Sanderson CJ, et al: Comparision of Nissen total and Lind partial trasabdominal fundoplication in the treatment of gastro-oesophageal reflux. Br J Surg 79:410-414,, 1992.
- Warning JP, Legrand J, Chinichian A, et al: Duodenogastric reflux in patients with Barrett's esophagus. Dig Dis Sci 35:759-762, 1990.
- Watanabe Y, Todani T, Toki A: Analysis of pH dynamics in the distal esophagus utilizing pH histograms and acid clearance values. Pediatr Surg Int 7:345-350, 1992.
- Watson A, Jenkinson LR, Ball CS, at al: A more physiological alternative tp total fundoplication for the surgical correction of resistant gastro-oesophageal reflux. Br J Surg 78:1088-1094, 1991.
- Weiser HF, Wu YQ, Siewert JR: Supercontinence following antireflux surgery-evaluation by pH-metry. Dig Surg 1:185-189, 1984.
- Wesley JR, Coran AG, Sarahan TM, et al: The need for evaluation of gastroesophageal reflux in brain-damaged children referred for feeding gastrostomy. J Pediatr Surg 16:866-870, 1981.
- Westra SJ, Derkx HHF, Taminiau JAJN: Symptomatic gastroesophageal reflux: Diagnosis with ultrasound. J Pediatr Gastroenterol Nutr 19:58-64, 1994.
- Wheatley MJ, Coran AG, Wesley JR: Efficacy of the Nissen fundoplication in the management of gastroesphageal reflux following esophageal atresia repair. J Pediatr Surg 28:53-55, 1993.
- Wienbeck M, Barnert J: Epidemiology of reflux disease and reflux oesophagitis. Scand J Gastroenterol 24(Suppl 156):7-13, 1989.
- Wilkenstein A: Peptic esophagitis: A new clinical entity. JAMA 104:906-909, 1935.
- Winter HS, Madara JL, Stafford RJ, et al: Intraepithelial eosinophils: A new diagnostic criterion for reflux esophagitis. Gastroenterology 83:818-823, 1982.
- Wright RA, Hurwitz AL: Relationship of hiatal hernia to endoscopically proved reflux oesophagitis. Dig Dis Sci 24:311-313, 1979.

- Zaninotto G, DeMeester TR, Schwizer W, et al: The lower esophageal sphincter in health and disease. Am J Surg 155:104-111, 1988.
- Zee DC, Roverkamp MH, Gunne AJP, et al: Surgical treatment of reflux esophagitis: Nissen versus Thal procedure. Pediatr Surg Int 9:334-337, 1994.
- Zielonko J: Ueber die entwicklung und proliferation von epithelien und endothelien. Arch Mikrosk Anat 10:351, 1874. Citado em Thompson N : Autogenous free grafts of skeletal muscle. A preliminary experimental and clinical study. Plast Reconstr Surg 48:11-27, 1971a.

- Zaninotto G, DeMeester TR, Schwizer W, et al: The lower esophageal sphincter in health and disease. Am J Surg 155:104-111, 1988.
- Zee DC, Roverkamp MH, Gunne AJP, et al: Surgical treatment of reflux esophagitis: Nissen versus Thal procedure. Pediatr Surg Int 9:334-337, 1994.
- Zielonko J: Ueber die entwicklung und proliferation von epithelien und endothelien. Arch Mikrosk Anat 10:351, 1874. Citado em Thompson N : Autogenous free grafts of skeletal muscle. A preliminary experimental and clinical study. Plast Reconstr Surg 48:11-27, 1971a.

- Zaninotto G, DeMeester TR, Schwizer W, et al: The lower esophageal sphincter in health and disease. Am J Surg 155:104-111, 1988.
- Zee DC, Roverkamp MH, Gunne AJP, et al: Surgical treatment of reflux esophagitis: Nissen versus Thal procedure. Pediatr Surg Int 9:334-337, 1994.
- Zielonko J: Ueber die entwicklung und proliferation von epithelien und endothelien. Arch Mikrosk Anat 10:351, 1874. Citado em Thompson N : Autogenous free grafts of skeletal muscle. A preliminary experimental and clinical study. Plast Reconstr Surg 48:11-27, 1971a.

- Zaninotto G, DeMeester TR, Schwizer W, et al: The lower esophageal sphincter in health and disease. Am J Surg 155:104-111, 1988.
- Zee DC, Roverkamp MH, Gunne AJP, et al: Surgical treatment of reflux esophagitis: Nissen versus Thal procedure. Pediatr Surg Int 9:334-337, 1994.
- Zielonko J: Ueber die entwicklung und proliferation von epithelien und endothelien. Arch Mikrosk Anat 10:351, 1874. Citado em Thompson N : Autogenous free grafts of skeletal muscle. A preliminary experimental and clinical study. Plast Reconstr Surg 48:11-27, 1971a.

- Zaninotto G, DeMeester TR, Schwizer W, et al: The lower esophageal sphincter in health and disease. Am J Surg 155:104-111, 1988.
- Zee DC, Roverkamp MH, Gunne AJP, et al: Surgical treatment of reflux esophagitis: Nissen versus Thal procedure. Pediatr Surg Int 9:334-337, 1994.
- Zielonko J: Ueber die entwicklung und proliferation von epithelien und endothelien. Arch Mikrosk Anat 10:351, 1874. Citado em Thompson N : Autogenous free grafts of skeletal muscle. A preliminary experimental and clinical study. Plast Reconstr Surg 48:11-27, 1971a.

- Zaninotto G, DeMeester TR, Schwizer W, et al: The lower esophageal sphincter in health and disease. Am J Surg 155:104-111, 1988.
- Zee DC, Roverkamp MH, Gunne AJP, et al: Surgical treatment of reflux esophagitis: Nissen versus Thal procedure. Pediatr Surg Int 9:334-337, 1994.
- Zielonko J: Ueber die entwicklung und proliferation von epithelien und endothelien. Arch Mikrosk Anat 10:351, 1874. Citado em Thompson N : Autogenous free grafts of skeletal muscle. A preliminary experimental and clinical study. Plast Reconstr Surg 48:11-27, 1971a.