

DISPEPSIA

CAUSAS , SINTOMAS E DIAGNÓSTICO

J. E. PINA CABRAL



Prémio **Bial**
de
Medicina Clínica 1990
MENÇÃO HONROSA

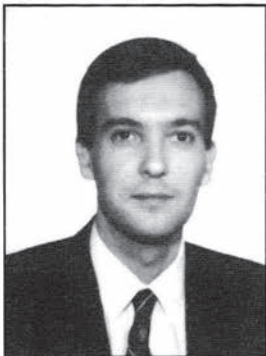
J. E. PINA CABRAL

DISPEPSIA

Causas, sintomas e diagnóstico

O livro «Dispepsias-Causas, Sintomas e Diagnóstico», foi publicado em 1ª edição pelos Laboratórios Bial com uma tiragem de 12.500 exemplares.
Execução Gráfica
Tipografia Nunes, Lda.
Depósito Legal n.º43.536/91

COPYRIGHT 1992. José Eduardo Pina Cabral. Este trabalho está sujeito a Copyright. Todos os direitos estão reservados tanto no que diz respeito à totalidade como a qualquer das suas partes, especificamente os de tradução, reimpressão, transmissão por qualquer forma, reprodução por fotocopiadores ou sistemas semelhantes e arquivo em sistemas de informática.



BIOGRAFIA DO AUTOR

José Eduardo Almeida Esteves de Pina Cabral é natural de Castelo Branco, onde nasceu em 24 de Fevereiro de 1960.

Licenciou-se pela Faculdade de Medicina de Coimbra em 1984 com a classificação final de 16 valores.

Frequentou o internato complementar de gastroenterologia no Serviço de Gastroenterologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (Director: Professor Gouveia Monteiro).

É autor de três dezenas de publicações em revistas e de mais de seis dezenas de comunicações em reuniões realizadas em Portugal e no estrangeiro.

Tem realizado diversos trabalhos de investigação, designadamente na área da patologia do tracto digestivo alto.

ÍNDICE

ÍNDICE

	Pág.
Nota introdutória	9
Cap. I - Dispepsia - importância e definição	13
Cap. II - Bases anátomo-fisiológicas	21
Secreção gástrica	24
Noções histológicas	
Cinética secretória	
Motilidade digestiva alta	35
Esófago	
Estômago, piloro e duodeno	
Tracto biliar	
Cap. III - Características dos principais sintomas dispépticos	53
Dor abdominal alta	55
Náuseas e vômitos	57
Regurgitação e ruminação	59
Pirose e dor torácica por refluxo gastro-esofágico	60
Eructação e enfartamento pós-prandial	61
Cap. IV - Noções epidemiológicas	63
Cap. V - Dispepsia não-ulcerosa	73
Secreção gástrica	76
Dismotilidade gastroduodenal	78
Factores psicológicos e "stress"	83
Dieta	85
Medicamentos	86
Disfunção do esfíncter de Oddi	87
Gastrite crónica	92
<i>Helicobacter pylori</i>	95
Lesões erosivas pré-pilóricas	100
Cap. VI - Dispepsia orgânica	103
Doença ulcerosa péptica	106
Doença do refluxo gastro-esofágico	137
Patologia biliar	149
Patologia pancreática	160
Patologia maligna	165
Cap. VII - Síndrome do cólon irritável - diagnóstico diferencial	173
Cap. VIII - Abordagem inicial do doente dispéptico	185
Referências bibliográficas	193

Nota introdutória

A dispepsia tem sido, ao longo dos anos, assunto de numerosas investigações e debates. Ultimamente, tem-se verificado um incremento substancial do interesse por este tema, em larga medida resultante do refinamento das técnicas diagnósticas hoje disponíveis para o estudo do tracto digestivo alto.

Ao encetarmos este trabalho foi nossa intenção contribuir para a sistematização de conhecimentos e clarificação de conceitos sobre a temática ampla, complexa e proteiforme que é abarcada pela designação de dispepsia.

Após uma definição do que se entende por dispepsia, empreendemos uma análise crítica da fisiopatologia e quadro sintomático relativos às entidades mais vezes subjacentes ao síndrome dispéptico.

Procuramos, de seguida, alinhar algumas normas práticas de actuação clínica na abordagem diagnóstica inicial do doente dispéptico.

Desejamos que algum proveito resulte para o leitor destas páginas, fundamentalmente dirigidas a todos os que se vêem diariamente a braços com a avaliação diagnóstica e a orientação terapêutica de doentes dispépticos.

A handwritten signature in black ink, reading "Pin Cabral". The signature is written in a cursive, flowing style. The first letter 'P' is large and loops back. The name is written in a single line.

Capítulo I

Dispepsia
Importância e definição

A dispepsia é um problema muito frequente na prática clínica. Na verdade, quer na área de actuação do Clínico Geral, quer no âmbito da consulta especializada de gastroenterologia, quer ainda nas mais diversas vertentes da clínica médica, surgem frequentemente doentes com queixas que o médico enquadra no síndrome dispéptico.

Pese embora o conhecimento intuitivo da sua elevada frequência, não é fácil determinar com rigor a exacta prevalência da dispepsia na população geral, fundamentalmente porque uma larga fatia destes doentes não chega a recorrer aos cuidados médicos (Figura 1).

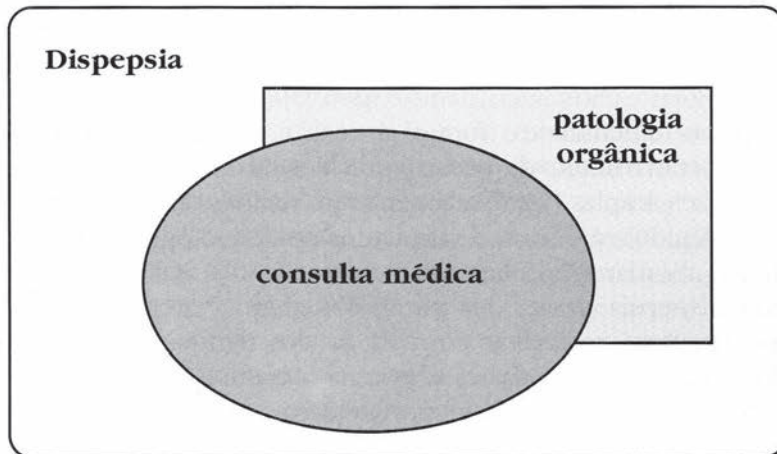


Figura 1. Representação da relação entre consulta médica e patologia orgânica no contexto da população dispéptica

São diversos os factores que podem ser invocados para justificar este facto. Desde logo a circunstância de, frequentemente, os sintomas cursarem com discreta intensidade ou frequência, não motivando o doente para procurar apoio médico. Em segundo lugar, a eventual transitoriedade do quadro sintomático que pode regredir espontaneamente ao cabo de poucos dias. Em terceiro lugar, a tendência generalizada (quase diríamos a tradição) para intentar a resolução terapêutica com medicamentos prescritos por motivo similar a familiares ou conhecidos, contornando assim as instituições de saúde.

Não se pode, todavia, deduzir desta enunciação de causas para o não recurso a consulta médica que sejam apenas as situações sintomáticas mais graves ou mais persistentes aquelas que são observadas pelo clínico. Outros factores, designadamente a situação socio-cultural do doente, o seu perfil psicológico ou a inexistência de facilidades locais de acesso aos cuidados médicos, podem restringir doentes com sintomatologia severa a não recorrer ao apoio dos profissionais de saúde.

Um outro factor fortemente condicionante parece ser o próprio médico assistente; num inquérito realizado entre os clínicos gerais britânicos (488) verificou-se que os valores percentuais das consultas motivadas por dispepsia variavam entre os 19% e os 47%, sugerindo que a relação médico-doente e as expectativas que ela cria em cada caso particular são um elemento determinante da tendência do doente a recorrer à consulta (259).

Apesar destas dificuldades, foram já realizados alguns trabalhos de investigação com o intuito de avaliar a prevalência do síndrome dispéptico em populações amplas (nomeadamente em regiões do norte da Europa e no Reino Unido) que forneceram dados epidemiológicos importantes que adiante abordaremos com detalhe.

A palavra dispepsia deriva dos vocábulos gregos “δυσ” (dus = má) e “πεπτεiv” (peptein = digestão). Ao longo dos tempos tem-se usado e abusado deste termo, multiplicando-se na literatura diferentes interpretações conceptuais. Este facto levou, inclusivamente, alguns autores ao ponto de pugnar pela sua eliminação do léxico médico.

Não existe ainda hoje uma definição clara, precisa e unanimemente aceite sobre o que deve ser entendido como dispepsia. O "Dorland's Illustrated Medical Dictionary" (113) define dispepsia como sinónimo de indigestão: “deficiência da capacidade e função de digestão, usualmente aplicado ao desconforto epigástrico consecutivo às refeições”. Por seu lado, o "International Dictionary of Medicine and Biology" (239) escreve acerca da dispepsia: “dispepsia funcional: distúrbio funcional do tracto digestivo alto caracterizado por desconforto abdominal, distensão e, em grau variável, náuseas”.

Ambas as definições são excessivamente restritivas, embora por motivos diferentes. Ao equiparar dispepsia a distúrbio da digestão (numa interpretação literal da etimologia do termo) o Dorland's Dictionary exclui desde logo do âmbito do síndrome dispéptico - a nosso ver erroneamente - as

queixas surgidas no jejum. Não é obviamente aceitável que, por exemplo, um doente com epigastralgias surgidas em jejum não possa ser enquadrado neste síndrome apenas por esse facto. No concernente à definição avançada pelo International Dictionary as reticências suscitadas são distintas: na verdade não cinge as queixas dispépticas aos distúrbios da digestão, mas exclui da sua caracterização um conjunto alargado de sintomas referentes ao tracto digestivo alto que podem surgir associados ou independentemente dos que são citados. Acresce ainda que a distensão abdominal sugere mais tratar-se do síndrome do cólon irritável, como veremos adiante ao analisarmos o seu diagnóstico diferencial com o síndrome dispéptico.

Reconhecendo a dificuldade em criar definições precisas, diversos autores definem dispepsia como qualquer forma de desconforto (episódico ou persistente) ou quaisquer outros sinais ou sintomas referenciáveis ao tracto digestivo alto, com exclusão da icterícia e hemorragia (90,91,273,409). Para além das epigastralgias, enfartamento pós-prandial, náuseas, regurgitação e vômitos enunciados por alguns (63,64), também a intolerância aos alimentos gordos tem sido incluída sob esta designação (207,265). Não são, por vezes, aceites sintomas de localização torácica, como sejam a disfagia e a pirose (63,64,207), mas um recente grupo de trabalho internacional (81) englobou também na definição de dispepsia a dor retrosternal e a azia. É este conceito alargado que adoptamos neste trabalho. Refira-se ainda que, para além da sintomatologia digestiva, podem surgir associados sintomas que extravasam do foro gastroenterológico (palpitações, taquicardia, hipersudação, câibras, etc) (150) resultantes, quase sempre, de distonia neuro-vegetativa.

Importa desde já acentuar que a designação de dispepsia e as considerações que sobre ela se vão tecer se aplicam tão somente aos casos de queixas crónicas, mantidas ou intermitentes, ficando excluídas as situações agudas, de curso breve e regressão espontânea.

Baseando-se no tipo de sintomas presentes em cada caso, autores houve que procuraram denominações que subdividissem o amplo e heterogéneo grupo dos doentes dispépticos. Nos dicionários acima referidos (113,239) enuncia-se uma longa lista de subdivisões da dispepsia: dispepsia acloridríaca, ácida, apendicular, atónica, catarral, colelitíase, cólica, fermentativa, flatulente, gástrica, intestinal, nervosa, ovárica, reflexa e salivar. Em nosso entender, tais denominações, dada a sua

inespecificidade e multiplicidade, carecem de particular valor no diagnóstico e na orientação terapêutica dos doentes dispépticos pelo que devem ser evitadas.

Greenlaw (188) e DeLuca (97) procederam a uma tentativa válida de maximizar o valor clínico da colheita semiológica, com o intuito de destrinçar clinicamente aqueles que apresentam patologia orgânica subjacente às suas queixas (nomeadamente a doença ulcerosa péptica). Aqueles autores subdividiram o grande lote de dispépticos em dois grupos distintos, em função das características das suas queixas: por um lado, doentes com sintomas clássicos de doença ulcerosa péptica, isto é, epigastralgias pós-prandiais ou de ocorrência nocturna, periódicas e aliviando pela ingestão de alimentos e antiácidos; por outro, indivíduos com queixas álgicas menos típicas de processo ulceroso ou padecendo de náuseas, vómitos, eructações, anorexia e perda de peso (Quadro I).

Quadro I. Tipos de sintomatologia dispéptica Classificação de Greenlaw e DeLuca

Clássico	Atípico
*Epigastralgias pós-prandiais	*Dor abdominal alta, não localizada e sem relação com as refeições
*Dor nocturna	*Ausência de periodicidade
*Periodicidade das queixas álgicas	*Náuseas, vómitos, eructações
*Alívio pela ingestão alimentar ou de antiácidos	*Anorexia, perda de peso
*Distensão abdominal	

É verdade que esta classificação não permite destrinçar com segurança os ulcerados pépticos dos dispépticos não-ulcerosos. Mas não é menos certo que, enquanto no primeiro dos grupos a doença ulcerosa péptica é responsável por 40% dos casos, no segundo a úlcera apenas se encontra em 2,5% dos doentes (188), constituindo, portanto, um interessante elemento de presunção diagnóstica.

Mais recentemente, foram elaborados protocolos informatizados que se mostraram válidos no exame preliminar do paciente dispéptico (91). Com o seu aperfeiçoamento e adaptação às peculiaridades de cada região ou país poderão constituir um método promissor num futuro próximo

(432) mas a sua aplicação prática está condicionada pelas limitações de apoio informático que ainda se fazem sentir na maioria das instituições de saúde no nosso País.

Julgamos que, no momento actual, a subdivisão de Greenlaw e DeLuca atrás explicitada (dispepsia clássica ou ulcerosa *versus* dispepsia atípica) constitui a única classificação estritamente baseada na avaliação do quadro sintomático que, sendo de fácil aplicação, apresenta algum mérito e se reveste de interesse clínico. Hoje em dia, a tendência mais generalizada, e perfilhada aliás pelo grupo de trabalho que referimos (81), é a de subdividir a dispepsia em apenas dois grandes grupos: por um lado a **dispepsia não-ulcerosa**, por outro a **dispepsia orgânica**, que engloba todas as situações de dispepsia causada por lesões específicas prontamente identificáveis nas investigações diagnósticas de rotina (úlceras pépticas, esofagite de refluxo, colelitíase, carcinoma gástrico, etc.).

Quando um doente recorre ao seu clínico com queixas dispépticas formula questões que colocam sérios problemas ao médico (Quadro II). São os sintomas uma anomalia ou, simplesmente, uma variante fisiológica? Quais podem ser as suas causas e qual a melhor forma de estabelecer o diagnóstico? Existem protocolos estabelecidos no que concerne ao tratamento e às investigações suplementares se a terapêutica não obtém resultados satisfatórios? Se estiver indicada uma investigação diagnóstica detalhada por onde se deve começar? Existem dados suficientes acerca da prevalência e da história natural da doença que possam ajudar nas decisões de investigação diagnóstica e de orientação terapêutica? E, ainda, até que ponto se devem investigar causas orgânicas sérias como, por exemplo, a úlcera péptica e o cancro?

Quadro II. Dispepsia - Interação doente-médico

Questões do Doente	Problemas Clínicos
• Estou doente?	Normalidade/Anormalidade
• Quais as causas possíveis?	Frequência das causas
• Qual a causa mais provável?	Identificação de sintomas "diagnósticos"
• O que pode ser feito?	Aguardar, tratar, investigar
• O que irá acontecer no futuro?	História natural
• Recuperarei?	Tratamento

Os capítulos seguintes pretendem abordar, de uma forma crítica, o conhecimento actual sobre o síndrome dispéptico, as suas causas e as bases fisiopatológicas subjacentes às anomalias que serão referenciadas, por forma a fornecer as respostas possíveis a estas questões. Não nos debruçaremos sobre os aspectos referentes à terapêutica específica de cada uma dessas doenças, pois que o enquadramento das queixas na designação de dispepsia apenas se justifica enquanto não se estabelece o diagnóstico preciso duma determinada entidade nosológica.

Capítulo II

Bases anátomo-fisiológicas

Tal como se aludiu, o síndrome dispéptico engloba diversas etiopatogenias e distintos mecanismos fisiopatológicos. Pode-se em verdade afirmar que qualquer distúrbio significativo do normal encadeamento cinético das actividades motora e secretória do tracto digestivo alto é virtualmente capaz de originar sintomatologia.

O objectivo deste capítulo é o de rever os conceitos actuais sobre a secreção gástrica (secreção cloridro-péptica, muco, bicarbonato, etc.) e a motilidade do tracto digestivo alto (incluindo a motilidade biliar) por forma a facilitar a compreensão das anomalias relacionadas com algumas das entidades nosológicas que abordaremos adiante.

Secreção gástrica

Noções histológicas

Como é sabido, a divisão anatômica habitual do estômago considera quatro regiões denominadas por cárdia, fundo, corpo e antro (Figura 2).

A **região cárdica** é a porção do estômago imediatamente adjacente à junção gastroesofágica. O seu limite proximal é claramente delimitado pela transição abrupta para o epitélio estratificado do esôfago. Em contrapartida, o seu limite distal não é facilmente perceptível.

O **fundo** gástrico é uma zona delimitada por uma linha horizontal que une a junção gastroesofágica à grande curvatura. O seu limite distal é inconstante e varia com a idade (413).

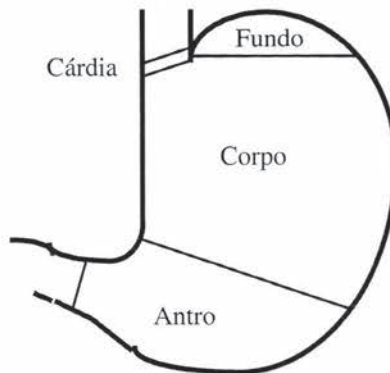


Figura 2. Diferentes áreas anatômicas do estômago

O **corpo** gástrico ocupa a região situada entre o fundo e um ponto da pequena curvatura designado por incisura angularis. A porção restante, mais distal, corresponde ao antro. O seu limite distal é constante uma vez que a mucosa antral, em circunstâncias normais, nunca se prolonga para além do piloro.

Estritamente baseados no tipo glandular da mucosa, é possível dividir o estômago em apenas três áreas: cárdica, oxíntica e pilórica (139). A **área cárdica** sobrepõe-se nas duas classificações; a **área oxíntica** engloba o corpo e fundo gástricos; a **área pilórica** corresponde ao antro e piloro.

Entre as diferentes áreas acima mencionadas ocorre uma marcada variação do tipo e da frequência celulares, quer do ponto de vista morfológico, quer no respeitante aos aspectos funcionais. O Quadro III apresenta esquematicamente os tipos celulares que passaremos a descrever, integrados nas diferentes estruturas glandulares em que são predominantes.

Quadro III. Tipos celulares das glândulas e produtos de secreção nas diferentes áreas do estômago

Área (% do total)	Tipos de células glandulares predominantes	Produtos de secreção
Cárdica (<5%)	mucosas endócrinas	muco, pepsinogénio II somatostatina, glucagina, etc.
Oxíntica Corpo e Fundo (75%)	parietal principal mucosas enterocromafins endócrinas	HCl, factor intrínseco pepsinogénios I e II muco, pepsinogénios I e II serotonina somatostatina, glucagina, etc.
Pilórica Antro e Píloro (20 - 25%)	mucosas gastrínicas (G) enterocromafins endócrinas	muco, pepsinogénio II gastrina serotonina somatostatina, glucagina, etc.

Área cárdica. A mucosa adjacente à união com o esófago é constituída por glândulas ramificadas com secreção quase exclusivamente mucosa. Nesta área observam-se poucas células principais e parietais. A localização cárdica de células muco-produtoras representa uma barreira anti-refluxo gastroesofágico decorrente do efeito tampão sobre a secreção ácida.

Área oxíntica (fundo e corpo). É nesta área que se localizam longas

glândulas tubulares, escassamente ramificadas (Figura 3), que se dividem em istmo, colo e base, continuando-se com o epitélio de superfície através da área foveolar.

Diversos tipos celulares estão presentes nestas glândulas. **As células parietais** são numerosas no istmo e colo glandulares e raras na base. O seu número por glândula aumenta progressivamente do fundo para o antro gástrico. Estas células produzem ácido clorídrico a uma concentração constante de ± 60 mEq/L (119), pelo que a quantidade total de ácido produzido depende da massa total de células parietais existentes. O factor intrínseco é igualmente produzido por estas células.

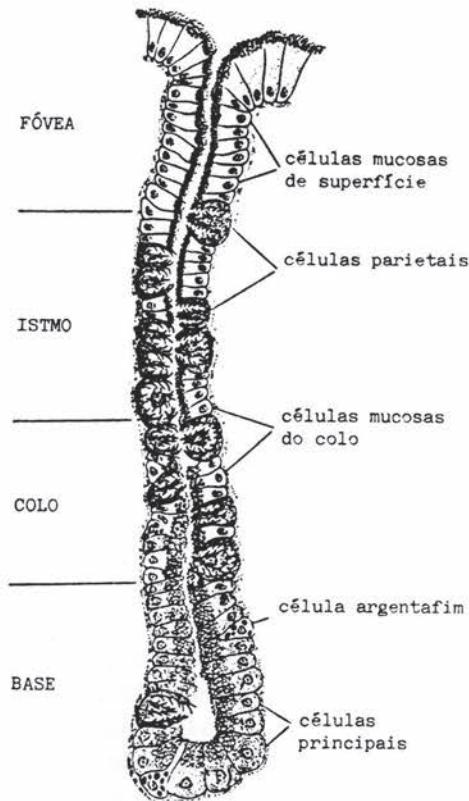


Figura 3. Representação esquemática duma glândula do corpo gástrico

As **células principais** secretam pepsinogénios, pró-enzimas que são activados em presença de ácido. A substância resultante, a pepsina, é um poderoso enzima proteolítico. Estas células situam-se, na sua quase totalidade, nas glândulas do corpo gástrico sendo mais numerosas na metade inferior da estrutura glandular.

As células produtoras de muco das glândulas diferem morfológicamente das células produtoras de muco do epitélio de superfície. Estudos ultra-estruturais (236,318,364,490) demonstraram que as células das glândulas podem migrar para a superfície sofrendo um processo de maturação que as transforma nas células do epitélio de superfície. Podem, igualmente, diferenciar-se em células parietais ou principais, devendo pois ser encaradas como células multipotenciais (67,351).

Junção corpo-antro. A junção corpo-antro é uma faixa de transição habitualmente com menos de 2 cm de largura (491) situada entre a mucosa ácido-secretora do corpo e a mucosa antral que não produz ácido e pepsinogénios. Nesta região as glândulas tornam-se de novo tortuosas e ramificadas, as células principais e parietais escasseiam e começam a surgir as **células gástricas (células G)**. Como já se aludiu, esta zona de transição está habitualmente em relação de contiguidade com a *incisura angularis* mas a sua localização difere com frequência, tendendo a ascender ao longo da pequena curvatura com o avançar da idade (54,413,491).

Área pilórica (antro e piloro). As glândulas destas região são marcadamente tortuosas e ramificadas. O orifício glandular possui numerosas células produtoras de muco. Um tipo celular original observa-se um pouco mais profundamente na abertura da glândula: são células que possuem fibras que alcançam as microvilosidades da superfície de células adjacentes e para as quais se admite um papel de regulação da secreção clorídrica das células parietais, decorrente desse mecanismo "sensorial" que exibem (140).

As importantes células G localizam-se fundamentalmente na base das glândulas, de permeio com as células mucosas. Delaney *et al.* (98,99) e outros (117,118,525) demonstraram que estas células são particularmente dinâmicas, respondendo a diversos estímulos hormonais, neuronais e mecânicos. O seu número varia significativamente de indivíduo para indivíduo (119).

As **células do epitélio de superfície** que reveste o estômago, desde a junção gastroesofágica ao piloro, são produtoras de muco e bicarbonato. A sua função primordial é fornecer uma camada de muco alcalino que desempenha importantes funções protectoras contra a agressão da mucosa pela secreção cloridro-péptica ou outros factores endógenos (por exemplo, o refluxo duodenogástrico) ou exógenos (álcool, drogas, etc.) eventualmente presentes no lúmen gástrico.

Encontra-se uma grande variedade de **células endócrinas** nas glândulas gástricas. Estas células estão dispersas pelas diferentes áreas do estômago e habitualmente encontram-se isoladas, por entre os outros tipos de células glandulares. O seu citoplasma inclui, geralmente, múltiplos grânulos de pequenas dimensões que contêm os seus produtos de secreção. Os grânulos localizam-se preferencialmente no polo basal da célula, ao contrário do que sucede com as outras células que secretam para o lúmen do órgão. Estas células são o local de produção de diversos peptídeos e hormonas gastrintestinais, designadamente a somatostatina, glucagina, etc.. Por este facto, desempenham um papel importante na regulação de diversos processos fisiológicos.

Cinética secretória

Ácido clorídrico

Uma função primordial do ácido clorídrico (HCl) é promover a digestão péptica das proteínas alimentares e uma segunda acção de relevo é a inactivação dos microrganismos ingeridos com os alimentos. Para além dessas funções, o HCl contribui ainda para a absorção do ferro (523) e, talvez, do cálcio (233) no intestino delgado.

Em condições basais (no jejum) o HCl é secretado com um débito baixo, que corresponde a 7 - 10% da capacidade secretória máxima (139). A ingestão alimentar estimula notoriamente a sua produção através do incremento da concentração de mediadores químicos junto das células parietais.

Estes mediadores, depois de se ligarem a receptores celulares específicos, dão início a uma cadeia de reacções químicas intracelulares que resultam no aumento da secreção de ácido (Figura 4). Diversas subs-

tâncias endógenas actuam como mediadores químicos neste processo, designadamente a acetilcolina e derivados, a gastrina, a histamina, o cálcio e as prostaglandinas. Existem **receptores específicos** para a acetilcolina (receptores muscarínicos), histamina (receptores H_2), gastrina e prostaglandinas. O cálcio atravessa a membrana celular, que lhe é permeável, e activa a “bomba” de prótons através dum mecanismo dependente da calmodulina. Como a **gastrina** (que atinge os seus receptores através da corrente sanguínea) não penetra na célula, necessita dum segundo mediador que actue intracelularmente e cuja actividade seja dependente da ligação gastrina-receptor. O cálcio poderá ser, justamente, esse mediador (493) pois que, na verdade, a gastrina ligada aos receptores da célula parietal promove a permeabilidade da membrana ao cálcio, aumentando a sua concentração citoplasmática. No que respeita à **acetilcolina**, que é libertada pelas sinapses pós-ganglionares na proximidade dos receptores muscarínicos, parece verificar-se um processo semelhante. A estimulação pela **histamina** decorre dum mecanismo diferente. A ligação aos receptores H_2 da célula parietal resulta da libertação local pelos mastócitos que se encontram na lâmina própria da mucosa oxíntica (139). O efeito intracelular inicial é o aumento da afinidade da proteína reguladora da guanosina trifosfato (GTP) para a GTP citoplasmática, à qual se liga. Da activação da adenil-ciclase, que assim se produz, resulta a conversão da adenosina-trifosfato (ATP) em adenosina-monofosfato cíclico (AMPC). A acumulação de AMPC na célula determina a activação da “bomba” de prótons por intermédio de uma ou mais proteíno-quinases.

Existe ainda na célula parietal uma proteína inibitória da GTP que bloqueia a activação da adenilciclase. Cheu *et al.* (75) demonstraram que esta proteína pode ser activada pela **prostaglandina E_2** quando esta substância actua nos receptores específicos localizados na proximidade dos receptores histamínicos. A prostaglandina E_2 (e, possivelmente, outras prostaglandinas) parecem bloquear, *in vivo*, a secreção clorídrica induzida por diversos estímulos, incluindo a histamina (139).

Há outras substâncias que podem incrementar a secreção ácida (de que são exemplo a bombesina e a encefalina, dois neuropeptídeos endógenos) mas não está demonstrada a sua importância fisiológica (415). Igualmente se conhecem diversas substâncias capazes de inibir o débito clorídrico por acção directa na célula parietal, mas somente em

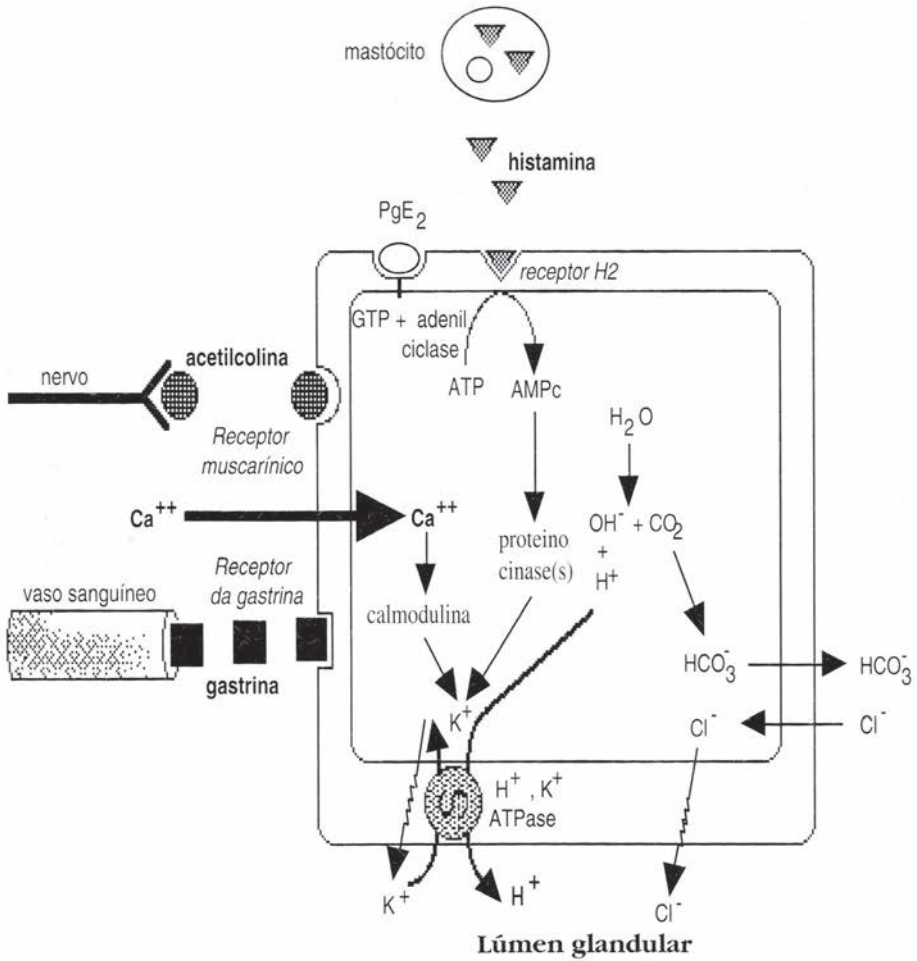


Figura 4. Modelo da secreção de ácido clorídrico pela célula parietal

relação à somatostatina (84,322,519) e secretina (76) se reuniram já dados comprovativos da sua relevância fisiológica.

Os iões hidrogénio (H^+) são produzidos a partir da água intracelular. O ião hidróxilo (OH^-) correspondente combina-se com o anidrido carbónico (CO_2) para formar iões bicarbonato (HCO_3^-) que, por sua vez, são trocados com iões cloreto (Cl^-) através da membrana baso-lateral da célula. Nos momentos de incremento da secreção de HCl (como, por exemplo, após uma refeição) grandes quantidades de HCO_3^- são lançadas na corrente sanguínea. Em consequência, ocorre uma alcalose transitória designada por “maré alcalina”. Os iões Cl^- que penetram na célula parietal são secretados através de vias canaliculares estreitamente associadas com a H^+,K^+ -ATPase. Os iões H^+ são trocados por iões potássio (K^+) numa relação de um para um. Esta troca é realizada através da denominada “bomba” de protões, um processo activo de permuta iónica presente na membrana apical destas células. A necessidade de energia para que esta transferência ocorra deve-se ao facto de se processar contra um gradiente de concentração do ião cloro e um gradiente eléctrico entre os dois lados. Essa energia provém do ATP, sendo disponibilizada pela H^+,K^+ -ATPase, uma enzima presente na face luminal das células parietais.

Pepsinogénios e pepsina

Os pepsinogénios são pró-enzimas pertencentes à mesma família da renina, designadas por *proteases aspárticas*. A electroforese proteica permitiu destrinçar diferentes grupos de pepsinogénios (495). Os pepsinogénios do grupo I apenas se encontram na mucosa oxíntica. Por seu lado, os pepsinogénios do grupo II são secretados não só na mucosa oxíntica mas também nas glândulas cardíacas e nas glândulas de Brunner duodenais.

Todos estes pepsinogénios são apenas activos em meio ácido. Inactivam-se de forma reversível a pH de 5 e são irreversivelmente destruídos a pH de 7-8. A sua forma activa, a pepsina, pode, ela própria, activar auto-cataliticamente mais pepsinogénio (139). Como se referiu, à pepsina cabe a tarefa de lisar o componente proteico alimentar, por forma a que a mucosa intestinal seja capaz de o absorver sob a forma de peptídeos e de aminoácidos.

De um modo geral, as diversas substâncias que inibem ou estimulam

a secreção ácida apresentam um efeito similar sobre a secreção de pepsinogénios pelas células principais. Também estas células parecem possuir dois mediadores químicos intracelulares, o cálcio e o AMPc.

Factor intrínseco

O factor intrínseco é uma glicoproteína de cerca de 45 000 d de peso molecular secretada na espécie humana pelas células parietais (314). A sua função - o transporte da vitamina B₁₂ - atribui-lhe características peculiares. Não sendo relevante no âmbito das patologias subjacentes ao síndrome dispéptico, dispensamo-nos de detalhar esta matéria.

Gastrina

A estimulação da produção de gastrina pela ingestão alimentar decorre de diferentes mecanismos: estimulação cefálica vagal, distensão gástrica e componentes químicos dos alimentos (particularmente aminoácidos e peptídeos).

A **estimulação cefálica vagal** não só activa vias que incrementam a secreção de gastrina como bloqueia outras com efeito inibitório sobre essa secreção. Não são conhecidos os neurotransmissores envolvidos nestes processos neuronais. A **distensão gástrica** desencadeia um reflexo colinérgico que inibe a libertação de gastrina na corrente sanguínea e um outro que, pelo contrário, a estimula (503). Este último envolverá nervos adrenérgicos e receptores β (432). O **conteúdo em aminoácidos e peptídeos** do *bolus* alimentar induz também a secreção gástrica. No sexo feminino é produzida mais gastrina que no homem em resposta a uma determinada quantidade de aminoácidos, mas tal facto não se repercute no débito clorídrico porque as células parietais na mulher são menos sensíveis à gastrina que no sexo oposto (135).

A presença de ácido no lúmen gástrico é o mecanismo regulador mais importante da produção de gastrina estimulada pela ingestão alimentar. O alimento ingerido estimula o débito gástrico e este, por seu turno, incrementa a produção de HCl, como, aliás, já descrevemos atrás. Consequentemente diminui o pH intra-luminal; quando a acidez gástrica alcança valores de pH da ordem dos 3-2,5, a libertação antral de gastrina é suprimida por um mecanismo de retro-regulação muito preciso. A

secreção de gastrina é retomada quando o pH intragástrico readquire valores mais elevados.

Muco e bicarbonato

O **muco** gástrico é um gele viscoso que recobre toda a superfície interna do estômago, contribuindo decisivamente para a sua protecção e lubrificação. A sua acção defensiva manifesta-se face a múltiplas agressões mecânicas ou abrasivas.

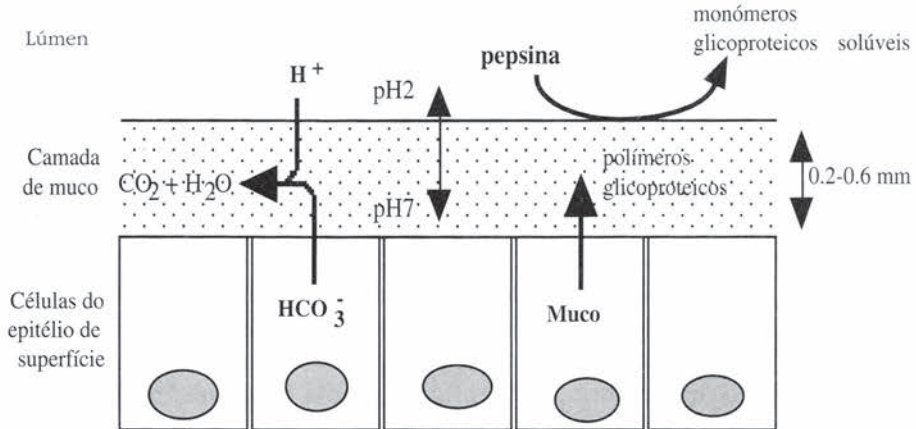


Figura 5. Interação entre a barreira mucosa (camada de muco e bicarbonato) e a secreção clorídrico-péptica presente no lúmen gástrico

Bell *et al.* (27) publicaram recentemente uma revisão das suas propriedades físico-químicas. No antro, a sua espessura varia entre os 0,2 e os 0,6 mm (Figura 5). O muco é constituído por água (95%) e glicoproteínas (5%). Estas glicoproteínas são formadas por 4 subunidades polimerizadas por intermédio de pontes dissulfeto. Se estas pontes se quebram, por exemplo pela acção proteolítica da pepsina, a glicoproteína degrada-se e o muco perde a forma de gele, tornando-se solúvel. A produção de muco pelas células epiteliais é contínua para fazer frente ao

desgaste permanente resultante da actividade da secreção cloridropéptica (33).

O **bicarbonato** (HCO_3^-) é secretado pelas células da superfície epitelial. A quantidade de HCO_3^- produzido no estômago é substancialmente menor do que a que seria necessária para neutralizar o H^+ do lúmen. A sua capacidade protectora da mucosa decorre do facto de o gele mucoso que reveste a mucosa obstar à sua dispersão na cavidade gástrica e, assim, se alcançarem concentrações eficazes de HCO_3^- na barreira mucosa. O H^+ que penetra nesta barreira é convertido em CO_2 e água pela reacção com o bicarbonato. Por outro lado, a pepsina que difunde em direcção à mucosa vai encontrando um meio cada vez mais alcalino (que atinge o pH 7 junto às células epiteliais) e, conseqüentemente, torna-se inactiva.

A secreção de HCO_3^- processa-se contra gradientes de concentração e de carga eléctrica o que, como é sabido, implica um transporte activo. O sistema nervoso vagal estimula este processo, a par da estimulação da secreção de H^+ (138,149). Os análogos sintéticos das prostaglandinas (enprostil, trimoprostil, etc.) também incrementam a secreção de HCO_3^- (138) mas a acção fisiológica das prostaglandinas endógenas não está demonstrada (134).

A porção inicial do duodeno possui também uma capacidade peculiar de produção de muco (622). Esta produção que ocorre no bolbo duodenal é independente da actividade das glândulas de Brunner e da secreção bilio-pancreática de bicarbonato. Verifica-se numa pequena área de 2 ou 3 cm contíguos ao limite distal do estômago e consiste num processo activo dependente de energia metabólica. Parecem existir dois mecanismos diferentes de regulação. Um é um processo electrogénico estimulado pelas prostaglandinas, via AMP-cíclico, e o outro depende da acção estimuladora do polipeptídeo gástrico inibidor (GIP). O facto de os agonistas alfa-adrenérgicos inibirem a secreção de bicarbonato no estômago e, simultaneamente, estimularem a sua produção na 1ª porção do duodeno (588) é exemplificativo das diferenças de controlo entre a secreção de HCO_3^- no estômago e no bolbo. Numa perspectiva fisiológica, é de crer que a produção de bicarbonato numa área particularmente exposta à carga ácida proveniente do estômago como é o bolbo duodenal possa constituir uma forma de protecção da mucosa duodenal contra esse mesmo ácido. Tal como no estômago, a sua eficácia neutralizadora resulta da persistência justa-mucosa do HCO_3^- decorrente da presença de uma camada de muco que evita a sua difusão no lúmen.

Motilidade digestiva alta

Conceitos gerais

A motilidade do tracto digestivo alto obedece (com excepção do esófago) a alguns padrões básicos comuns a todo o tracto digestivo que referiremos antes de analisarmos as peculiaridades de cada órgão.

O músculo liso da parede do estômago, duodeno, intestino delgado e cólon gera uma actividade eléctrica rítmica que se traduz por fases de despolarização e repolarização periódicas da membrana celular. Esta actividade engloba a **actividade eléctrica de controlo (AEC)**, ou ritmo eléctrico basal, e a **actividade de resposta eléctrica (ARE)**. A AEC é gerada automaticamente pelo músculo liso. Em geral propaga-se em sentido aboral e possui uma frequência que varia de órgão para órgão. Este tipo de actividade eléctrica não tem correspondência directa na motilidade digestiva; só quando a AEC se acompanha dum segundo tipo de actividade eléctrica (a ARE) é que se desencadeia uma contracção mecânica (Figura 6).

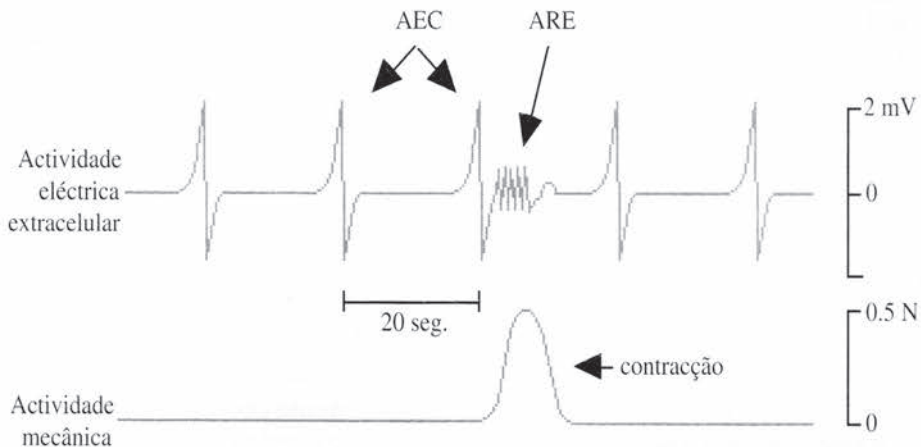


Figura 6. Representação esquemática da relação entre a actividade eléctrica extracelular e a actividade mecânica do músculo liso gastrointestinal

Outro elemento comum que se pode observar desde o esfíncter esofágico inferior até ao ileum distal é o **complexo mioeléctrico interdigestivo** ou **complexo migrante**. O complexo migrante ocorre durante o jejum e cada um dos seus ciclos consiste de quatro fases. A fase 1 é uma fase de quiescência motora, em que está ausente a ARE, enquanto a fase 3 se caracteriza por intensa actividade contráctil (ARE presente em cada AEC). As fases 2 e 4 são fases intermédias entre as duas referidas.

A regulação da motilidade gastrointestinal envolve três sistemas distintos: miogénico, neuronal e hormonal. O **controlo miogénico** estabelece-se através das actividades eléctricas acima mencionadas. Trata-se dum mecanismo intrínseco, que persiste mesmo após desnervação e isolamento do órgão em laboratório. O **controlo neuronal** processa-se através dos sistemas nervosos extrínseco e intrínseco. O sistema extrínseco engloba o sistema nervoso simpático e o sistema nervoso vagal (ou parasimpático). O sistema intrínseco é constituído pelos plexos nervosos localizados na própria parede gastrointestinal, dos quais o mais extenso é o plexo de Auerbach situado por entre as camadas musculares longitudinal e circular. O **controlo hormonal** envolve múltiplas substâncias: gastrina, colecistocinina, motilina, somatostatina, peptídeo intestinal vasoactivo, etc. A importância relativa de cada uma destas hormonas varia em cada situação particular.

Esófago

A motilidade esofágica é dirigida, quase exclusivamente, à condução dos alimentos deglutidos até ao lúmen gástrico.

Do ponto de vista funcional, o esófago pode dividir-se em três zonas: **esfíncter esofágico superior** (EES), **corpo** e **esfíncter esofágico inferior** (EEI). Existem diversos mecanismos de controlo da motilidade esofágica, quer dependentes do sistema nervoso central, quer em relação com os nervos intramurais e os próprios músculos. Aliás, o esófago apresenta a interessante característica de possuir músculo estriado e músculo liso, que actuam simultânea e intimamente coordenados durante o transporte dos alimentos.

A deglutição é o factor desencadeante principal da motilidade esofágica, mas importa sublinhar que a motilidade do órgão não se restringe aos momentos que se seguem à deglutição. Independentemente do acto

de engolir, surgem fenómenos motores que desempenham importantes acções fisiológicas e que assumem um papel fisiopatológico primordial na doença do refluxo gastro-esofágico. Referimo-nos, designadamente aos episódios transitórios de relaxamento do EEI que adiante abordaremos em detalhe.

Em geral, o corpo do esófago permanece em repouso durante o jejum enquanto os esfíncteres superior e inferior mantêm uma pressão basal elevada que assegura o seu encerramento. Podem, no entanto, surgir contracções peristálticas ou não-peristálticas do corpo esofágico que se relacionam frequentemente com o "stress" ou o refluxo gastro-esofágico.

Como já referimos, o padrão clássico da motilidade esofágica é iniciado pela deglutição e constitui a denominada **peristalse primária**. A contracção da faringe transfere o bolo alimentar para o esófago que sofre então uma contracção circular progressiva, em sentido aboral, que se inicia no EES. Antes da chegada da onda peristáltica o EEI relaxa, assegurando assim a passagem fácil do alimento para o estômago.

A **peristalse secundária** consiste na contracção progressiva do corpo esofágico não induzida pela deglutição. Trata-se de um fenómeno desencadeado através de receptores sensoriais localizados na própria parede esofágica. Pode surgir quer por dilatação luminal resultante da presença de alimentos que não foram propulsionados para o estômago quer pela peristalse primária ou pelo refluxo ácido do estômago. Em regra, inicia-se na área onde se situa o estímulo e interessa apenas a porção distal do órgão. Tal como a peristalse primária, também a peristalse secundária é mediada pelo centro da deglutição.

Na ausência de conexões ao sistema nervoso central podem ocorrer contracções peristálticas através dum mecanismo local intramural. Esta actividade foi designada de **peristalse terciária** não se devendo confundir este termo com a designação de **contracções terciárias**, termo que se refere a contracções descoordenadas, simultâneas e não-peristálticas do corpo esofágico.

Um aspecto fisiológico de importantes repercussões clínicas é o que concerne à função do EEI. Logo após a deglutição a pressão do EEI decai durante 6 a 8 segundos, permitindo assim que a contracção peristáltica percorra todo o corpo do esófago e envie os alimentos para a cavidade gástrica. O EEI relaxa, virtualmente, em todas as deglutições mesmo que não ocorra peristalse do corpo. A regulação da sua actividade é complexa,

envolvendo mecanismos de diversa ordem (neurais, hormonais, etc.).

A pressão basal do EEI varia ao longo do dia em função das diferentes fases do complexo migrante. É mais baixa durante a fase 1 e mais elevada na fase 3. É também influenciada por numerosos factores endógenos e exógenos que se discriminam no Quadro IV.

Quadro IV. Factores que influenciam a pressão do esfíncter esofágico inferior

	Aumentam	Diminuem
Hormonas	gastrina motilina substância P	secretina colecistocinina glucagina somatostatina peptídeo gástrico inibitório progesterona
Agentes neurotransmissores	agonistas alfa-adrenérgicos agonistas colinérgicos	agonistas beta-adrenérgicos agentes anti-colinérgicos
Alimentos	proteínas	lípidos chocolate etanol
Outros	histamina antiácidos metoclopramida domperidone cisapride prostaglandinas (F _{2a}) aumento da pressão abdominal	teofilina cafeína acidificação gástrica tabaco gravidez prostaglandinas (E ₂ , I ₂) serotonina meperidina, morfina dopamina antagonistas do cálcio benzodiazepinas barbitúricos
	complexo migrante (fase 3)	complexo migrante (fase 1)

Um fenómeno fisiológico que se verifica no EEI é a ocorrência dos designados **episódios transitórios de relaxamento** (ETR). Este termo foi criado por Dent *et al.* (101) para descrever relaxamentos transitórios do EEI que se distinguem pelo facto de serem independentes das ondas de peristalse desencadeadas pela deglutição. Os ETR parecem ser o mecanismo normal que permite a libertação do gás acumulado no estômago. Estes episódios de relaxamento, que ocorrem extemporaneamente, têm uma duração de 5 a 35 segundos e, em geral, determinam o desaparecimento completo da pressão basal do esfíncter. Verificou-se que, em indivíduos saudáveis, os episódios transitórios de relaxamento do EEI são os responsáveis pelo refluxo do fluido gástrico para o lúmen esofágico (101,374).

O carácter súbito dos ETR sugere que se trata de um processo mediado por via neuronal, o que encontra suporte no facto de serem abolidos pelo bloqueio vagal cervical (347). Holloway *et al.* (220) constataram que os ETR não se manifestam nos doentes com acalásia o que, como se compreende, sugere que estes fenómenos de relaxamento sejam mediados pelo mesmo mecanismo inibitório não-colinérgico, não-adrenérgico que fisiologicamente medeia o relaxamento do EEI induzido pela deglutição. Os ETR são desencadeados pela distensão gástrica (221,629), o que justifica o aumento da sua frequência que se observa após a ingestão alimentar. Podem, igualmente, ser desencadeados pelo simples acto da deglutição (378). O decúbito (629) e o sono (101) determinam uma supressão virtualmente completa dos ETR. Foi proposto que este controlo postural dos ETR decorre de mecanismos sensoriais que detectam a posição do componente líquido dentro do lúmen gástrico e evitam o aparecimento dos ETR se o líquido se localiza próximo da junção gastro-esofágica. Uma vez que o sistema nervoso central está envolvido no desencadeamento dos ETR, admite-se que o aparelho vestibular, localizado no ouvido interno, possa ser o centro sensorial deste mecanismo.

Estômago

Tal como foi desde logo constatado por Cannon (65), em finais do século passado, distinguem-se no estômago humano duas áreas motoras com características e funções diversas (Figura 7).

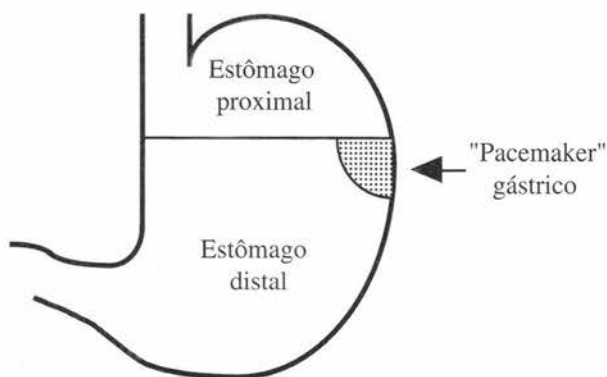


Figura 7. Divisão funcional do estômago em função das características motoras.

O fundo e o segmento proximal do corpo constituem o denominado **estômago proximal**; o antro, o piloro e a porção restante do corpo compõem o **estômago distal**.

Conhecem-se dois tipos diferentes de contrações no estômago proximal: por um lado, ondas lentas e persistentes durando 1 a 3 minutos; por outro, e sobrepostas às primeiras, ondas de contração bastante mais rápidas e de menor intensidade (figura 8). As ondas de contração lenta são as principais responsáveis pela manutenção da pressão basal intragástrica e, conseqüentemente, pelo esvaziamento de fluidos para o duodeno. Na verdade, verificou-se que a taxa de esvaziamento dos líquidos aumenta em relação linear com o aumento da pressão intragástrica (546) e Wilbur e Kelly demonstraram que o esvaziamento de líquidos isotônicos ocorre predominantemente em função do gradiente tensional estabelecido entre o estômago e o duodeno, o qual resulta primariamente do tono do estômago proximal (618).

As características cinéticas do estômago proximal dotam este órgão da capacidade de se acomodar à ingestão de grandes quantidades de alimento sem alterar apreciavelmente a sua pressão intraluminal. A deglutição do alimento desencadeia um relaxamento transitório do estômago proximal (**relaxamento receptivo**) que é continuado por uma fase mais prolongada (fase de acomodação ou **relaxamento adapta-**

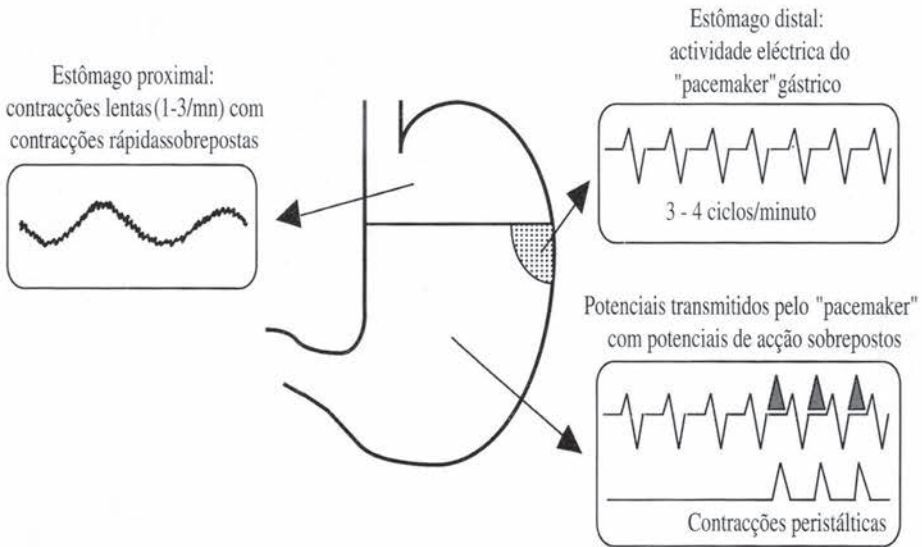


Figura 8. Actividade electromecânica das diferentes áreas funcionais do estômago durante a fase digestiva

tivo) determinada pela própria distensão gástrica em si mesma. Ambas as fases resultam da inibição das contrações lentas e são mediadas pela actividade de neurónios vagais não colinérgicos, não adrenérgicos e parcialmente dopaminérgicos ao nível das fibras musculares oblíquas desta área do estômago (595,77). A encefalina pode, eventualmente, desempenhar alguma acção como neurotransmissor deste mecanismo (325).

Diversas substâncias (secretina, glucagina, somatostatina, motilina e peptídeo intestinal vasoactivo) alteram o padrão motor do estômago proximal quando administradas experimentalmente, mas a sua importância fisiológica está, contudo, por esclarecer. Somente a colecistocinina e a gastrina parecem inibir a motilidade gástrica proximal mesmo em concentrações fisiológicas (77,95,354).

A actividade electromecânica do estômago distal difere substancialmente da referida para a região proximal. Nesta área o potencial de

membrana das células do músculo liso não é mantido a um nível constante, sofrendo interrupções ocasionadas por uma variação recorrente do potencial eléctrico. Como é representado na Figura 8, a actividade eléctrica do estômago distal é condicionada pelos impulsos gerados numa área situada na porção superior do corpo gástrico adjacente à grande curvatura (marca-passo eléctrico do estômago) que se traduzem por potenciais rítmicos lentos de 3-4 ciclos/minuto que se propagam circunferencial e longitudinalmente até ao piloro. Sobre este padrão eléctrico desencadeado pela região de “pacemaker” instalam-se as ondas referentes às contracções peristálticas, usualmente numa relação de 1:1. Os potenciais do marca-passo eléctrico determinam a velocidade e frequência das contracções peristálticas, mas não as desencadeiam; certos estímulos excitatórios, nomeadamente de natureza neuronal, parecem ser necessários para o aparecimento dos potenciais de acção e das ondas peristálticas (369). Os potenciais de acção propagam-se miogenicamente, não dependendo de fibras especiais de condução que, aliás, não existem no estômago. A comunicação eléctrica entre as células musculares ocorre através das “gap junctions” que são áreas em que as lamelas externas de células contíguas se fundem, produzindo vias intercelulares de baixa resistência eléctrica (156). Em consequência, alterações do potencial que ocorram numa dada célula são imediatamente transmitidas às células adjacentes, permitindo a propagação por contiguidade dos potenciais de acção.

Também o estômago distal sofre influências neuronais e hormonais susceptíveis de interferir no seu perfil motor. Na regulação neuronal estão envolvidas fibras simpáticas e vagais. No campo das influências hormonais, numerosas substâncias podem fazer sentir os seus efeitos, mas apenas a gastrina, a colecistocinina e a β -endorfina parecem ter um papel fisiológico a desempenhar (354,537,545): as primeiras incrementando a frequência do “pacemaker” gástrico e facilitando o desencadeamento dos potenciais de acção (278,380); a β -endorfina inibindo a motilidade gástrica distal (537). O efeito da colecistocinina e da gastrina sobre o estômago distal, aumentando a contractibilidade antral, é contrabalançado pelas suas acções (acima referidas) ao nível do estômago proximal resultando que, do ponto de vista clínico, o efeito mais aparente é o de retardar o trânsito gástrico.

As contracções peristálticas antrais aumentam progressivamente de amplitude e velocidade à medida que progridem distalmente (354),

alcançando pressões intraluminais superiores a 100 mmHg (336). Pela sua acção, os alimentos ingeridos sofrem uma compulsão rítmica e persistente em sentido aboral, revertendo proximalmente em resultado do encerramento pilórico. Consequentemente, as partículas sólidas são submetidas a um processo de trituração e homogeneização que, juntamente com a secreção cloridro-péptica, transforma os alimentos ingeridos em partículas de fraca consistência e pequenas dimensões (em regra menores que 1 mm), nas melhores condições, portanto, para franquearem o canal pilórico e passarem ao duodeno (366). Em consequência deste processo o esvaziamento gástrico de sólidos caracteriza-se por apresentar uma natureza bifásica. No período imediato à ingestão alimentar o esvaziamento de sólidos sofre um retardamento em relação aos líquidos, cuja duração depende das características alimentares (maior ou menor dificuldade de homogeneização). Ultrapassada essa fase, a velocidade de esvaziamento torna-se constante e idêntica à dos líquidos (520).

Partículas sólidas inertes não digeríveis, mas de pequeno tamanho, são expulsas para o duodeno a velocidade semelhante à das partículas digeríveis (322). Todavia, os sólidos não digeríveis e de maiores dimensões (> 2 mm) são eliminados por um mecanismo diferente (215,369). É durante a fase 3 do complexo migrante (que dura de 5 a 12 minutos) que a intensa actividade contráctil, associada ao relaxamento pilórico temporalmente concomitante, impele as grandes partículas não digeríveis para o duodeno (369) (Figura 9).

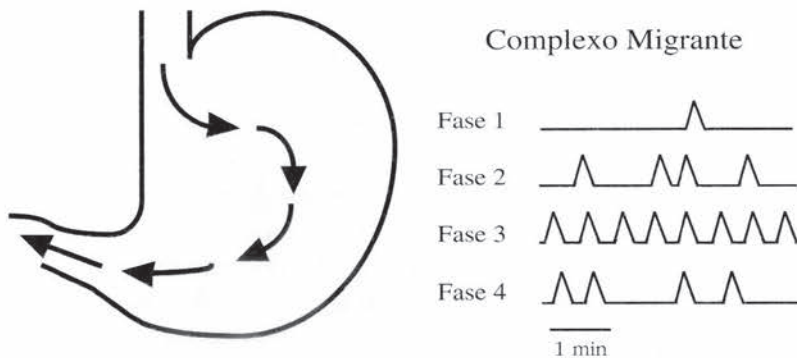


Figura 9. Actividade motora gástrica durante o período interdigestivo (complexo migrante) responsável pelo esvaziamento de partículas sólidas não digeríveis, que ocorre durante a fase 3 (fase de contracções frequentes) temporalmente concomitante com o relaxamento do piloro.

A modulação do complexo migrante é dependente de sinais do sistema nervoso central, encaminhados quer por via neuronal através do sistema nervoso vago (500), quer por via hormonal.

Um "stress" mental puro (resolução de problemas de aritmética e de anagramas) reduz a motilidade interdigestiva, incrementando a duração de cada complexo migrante em cerca de 60% e provocando uma redução para metade da velocidade do trânsito duodenal (223).

A motilina parece desempenhar um papel predominante neste processo; com efeito, diversas investigações (427,596,631) demonstraram que picos séricos de motilina precedem a ocorrência da fase 3 do complexo migrante. Adicionalmente, constatou-se que a administração de motilina em doses fisiológicas induz o aparecimento do complexo migrante, enquanto a aplicação de soro anti-motilina provoca a sua abolição (312,573,596).

Como se esquematiza na Figura 10, são múltiplos os factores condicionantes do trânsito gástrico. Em primeiro plano, e no que se refere aos fluidos, surge o volume intragástrico por eles ocupado, o qual activa os receptores sensíveis à distensão presentes nas fibras musculares da parede do estômago (369). O conteúdo sólido sensibiliza diversos tipos de receptores de localização duodenojejunal, condicionando o trânsito gastroduodenal em função das suas propriedades físico-químicas.

Malagelada *et al.* (333) avaliaram a resposta motora do estômago a refeições de características físicas diferentes mas com idêntica composição química, fazendo ingerir uma refeição usual de conteúdo misto (sólido e líquido) a um grupo de indivíduos e uma refeição homogeneizada de idêntica composição a outro grupo. Foi observado um trânsito mais acelerado no caso dos indivíduos que ingeriram a refeição homogeneizada, bem assim como diferenças no perfil secretório gástrico, biliar e pancreático que adiante pormenorizaremos.

Da mesma forma que as propriedades físicas do bolo alimentar, também a composição química dos alimentos influencia a cinética motora do estômago. A acidez, a osmolaridade e o teor em lípidos, carbo-hidratos, L-triptofano e outros aminoácidos são alguns dos factores que influenciam decisivamente a velocidade do esvaziamento gástrico (336,369) e idêntico papel é desempenhado pelo valor energético do conteúdo alimentar (234). No ser humano, os receptores implicados localizam-se predominantemente no duodeno, permanecendo ainda mal conhecidos

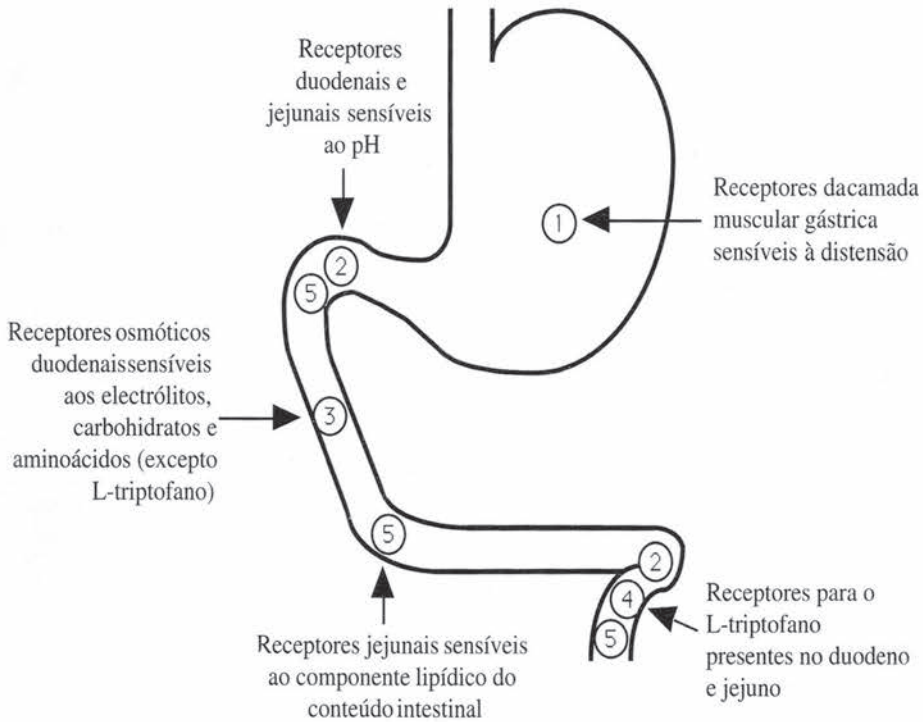


Figura 10. Regulação fisiológica do esvaziamento gástrico. Representação esquemática dos diferentes receptores envolvidos: os receptores da camada muscular gástrica (número 1) incrementam a motilidade gástrica, os receptores de localização duodenojejunal (números 2-5) retardam o trânsito gástrico.

os mecanismos neuro-hormonais em questão (235). Contudo, estudos experimentais levados a cabo por Kroop *et al.* (294) parecem demonstrar a existência de receptores jejunais sensíveis ao teor lipídico, capazes de inibir o esvaziamento gástrico através de vias não vagais, a exemplo, aliás, do que Cooke (87) havia demonstrado em cães. Efectivamente, embora não seja ainda matéria livre de controvérsia, parece que o componente lipídico duma refeição é expulso para o duodeno a uma velocidade diferente dos restantes sólidos e fluidos. Nesse sentido apontam os

trabalhos de Jian *et al.* (245), se bem que não esclareçam ainda o mecanismo de discriminação em causa. Independentemente dos diversos mecanismos reguladores já citados, as mulheres possuem um esvaziamento gástrico mais lento que os indivíduos do sexo masculino (238,403) que poderá estar em relação com influências hormonais.

Piloro

O piloro desempenha uma importante função de regulação do esvaziamento gástrico, quer de sólidos, quer de líquidos. Já se referiu o seu papel no que concerne à homogeneização do conteúdo gástrico, impedindo a passagem dos alimentos sólidos para o duodeno antes de convenientemente homogeneizados no estômago. Por outro lado, demonstrou-se também que a sua actividade contráctil condiciona o trânsito gastroduodenal dos líquidos (363).

Diversos estudos evidenciam que o piloro constitui uma estrutura funcional e anatomicamente individualizada. Schulze-Delrieu *et al.* (508) mostraram que o piloro engloba dois feixes musculares circulares que confluem na pequena curvatura gástrica e que a contracção desses feixes musculares cria uma angulação do piloro que oblitera o seu lúmen. Além disso, estes feixes musculares relaxam em resposta à estimulação eléctrica, enquanto as túnicas musculares do antro e duodeno se contraem (11). Inversamente, a infusão de lípidos, dextrose ou ácido provoca contracção pilórica e inibe as contracções do antro e duodeno (209,210,229).

A abertura do piloro é controlada intrinsecamente pelas contracções antrais e humoral e neuronalmente pela presença de ácido ou alimentos no duodeno. A estimulação vagal é mediada por nervos colinérgicos, e por vias não-colinérgicas não-adrenérgicas que são também mediadoras da inibição vagal. A colecistocinina administrada em doses fisiológicas induz contracções fásicas por acção directa e contracções tónicas através dum mecanismo neuronal não-colinérgico (5).

Duodeno

A motilidade duodenal no período digestivo conjuga-se intimamente com a actividade gastropilórica. Também a actividade motora durante o período interdigestivo se correlaciona estreitamente com a motilidade do

antro gástrico. Verificou-se, com efeito, que cerca de 80% das fases 3 do complexo migrante duodenal são precedidas por contracções antrais (189).

O **refluxo duodeno-gástrico** (RDG) é, em si mesmo, um evento frequente nos indivíduos saudáveis. O RDG correlaciona-se com a actividade motora cíclica do tracto digestivo alto; na verdade, os débitos biliar e pancreático, no período interdigestivo, aumentam progressivamente durante a fase 2 do complexo migrante (fase de contracções irregulares e curta duração) para alcançarem os seus máximos na fase 3, fase em que também a actividade motora atinge o seu pico (104,275). Por sua vez, está provado que é na fase 2 que o RDG é mais acentuado sendo, em larga medida, reconduzido ao duodeno pela actividade cinética da fase seguinte (94,275,464).

A variação inter-individual do RDG é ampla mas, em contrapartida, são relativamente pequenas as variações no mesmo indivíduo (386). A sua relação com a postura corporal é controversa (59,357,386).

Tracto biliar

Vesícula biliar

A motilidade vesicular apresenta também características diversas conforme se trate da fase pós-prandial ou do período interdigestivo.

A ingestão alimentar determina modificações bem definidas na dinâmica vesicular da **fase pós-prandial**: a vesícula contrai-se, expulsando o seu conteúdo, e reduz o seu volume em cerca de 70% (256,282). As contracções vesiculares na fase digestiva são reguladas, fundamentalmente, pela interacção entre estímulos colinérgicos relacionados com a colecistocinina e impulsos inibitórios modulados pelo peptídeo intestinal vasoactivo (151,326,349,398,544).

A cinética motora da vesícula **em jejum** está intimamente correlacionada com o complexo migrante duodenal (457). O preenchimento da vesícula inicia-se na parte final da fase 2 ou durante a fase 3 do complexo migrante e prossegue de forma linear durante a fase seguinte. O esvaziamento ocorre durante a fase 2 seguinte (154,348).

Os mecanismos que regulam a contracção cíclica da vesícula em

jejum não são perfeitamente conhecidos. Experimentalmente a colecistocinina e a gastrina induzem contracção vesicular (25,26,66,228,317,334) mas os seus níveis séricos durante o jejum mantêm-se estabilizados (469,470) pelo que uma eventual relação causal parece improvável. Além disso, a gastrina em doses fisiológicas não suscita actividade contráctil vesicular na espécie humana (66,319). No homem, a acetilcolina (34) a serotonina (329) e o misoprostol, um análogo sintético das prostaglandinas (256), não têm acção a este nível. Os estudos sobre a acção do polipeptídeo pancreático (194,449) e da secretina (163,348) são contraditórios. Por sua vez, também a somatostatina não pode ser o mediador deste processo uma vez que produz relaxamento vesicular (193,249,256,372). A motilina que, como vimos, induz a fase 3 do complexo migrante (573,596) e mostrou ser capaz de provocar contracção vesicular em cães mantidos em jejum (551) pode ter um papel causal neste mecanismo. No entanto, foi igualmente advogada a relação inversa, isto é, que seja justamente o fluxo biliar para o duodeno a estimular a secreção de motilina e não esta substância a desencadear a contracção vesicular (417).

Por outro lado, ainda, admitiu-se que a coordenação neuronal entre o duodeno e a vesícula possa ser um factor regulador importante (348); os dois órgãos são abrangidos pelo sistema nervoso vagal que modula o ciclo do complexo migrante (500) e influencia o esvaziamento vesicular por intermédio dum mecanismo colinérgico (144). Contrariando esta possibilidade, os estudos de Takahashi *et al.* (550), em animais de experiência, não conseguiram evidenciar que a vagotomia troncular afectasse a contractibilidade da vesícula. Importa, todavia, aguardar estudos em humanos submetidos a vagotomia troncular para o esclarecimento deste ponto.

Para além da falta de conhecimento sobre os seus mecanismos reguladores, igualmente se ignora o verdadeiro papel fisiológico das contracções vesiculares interdigestivas.

Esfíncter de Oddi

Há 100 anos atrás, Rugero Oddi (411) descreveu um esfíncter muscular localizado na extremidade distal da via biliar que é, actualmente, conhecido pelo seu nome. No seu trabalho *princeps*, este autor asseverava

que o esfíncter desempenharia um papel primordial na regulação dos fluxos biliar e pancreático para o duodeno e que as suas anomalias funcionais se associariam a síndromes clínicas.

De então para cá tem-se desenvolvido acesa controvérsia na literatura sobre esta matéria, mas estudos recentes (69,583) vieram confirmar que esta complexa estrutura muscular desempenha, na realidade, uma importante função reguladora sobre a drenagem das secreções bilio-pancreáticas para o lúmen intestinal. Os estudos radiológicos de Toouli *et al.* (583) demonstraram que a contracção peristáltica do esfíncter propuliona o produto de contraste do lúmen do esfíncter para o duodeno, enquanto que no período entre duas contracções ocorre o esvaziamento do colédoco e o preenchimento do lúmen do esfíncter. O esfíncter de Oddi desempenha também um importante papel preventivo do fluxo de fluido duodenal para o colédoco e canal de Wirsung.

Diversas técnicas imagiológicas permitem o estudo funcional do esfíncter de Oddi, designadamente a ecografia abdominal (41,94), a cintigrafia hepato-biliar com HIDA (94,633) e a colangiografia retrógrada.

A opacificação da via biliar principal por esta última técnica pode demonstrar um colédoco de normal calibre (< 12 mm) com drenagem fácil para o duodeno (Figura 11) ou, pelo contrário, um diâmetro excedendo esse valor com escassa drenagem bilio-intestinal sem outra causa que não seja a obstrução funcional do esfíncter de Oddi.

Por vezes é possível identificar não só a área do esfíncter de Oddi mas também os esfínteres próprios da via biliar e do ducto pancreático principal, nomeadamente, quando os dois canais apresentam uma terminação anatómica em U ou V, não chegando a constituir um verdadeiro canal comum (Figura 12). Raramente observam-se dois orifícios perfeitamente independentes na papila de Vater, correspondendo às situações em que o colédoco e o canal pancreático principal não chegam, sequer, a confluir.

No entanto, é a avaliação manométrica do esfíncter que fornece os melhores dados funcionais. Manometricamente, o esfíncter de Oddi caracteriza-se pela existência de contracções fásicas regulares sobrepostas a um tono basal de fraca intensidade. Investigações levadas a cabo em indivíduos saudáveis (ou os resultados de grupos de controlo) (190,155,585) estabeleceram os valores referentes ao funcionamento normal do esfíncter e da via biliar principal (Quadro IV).

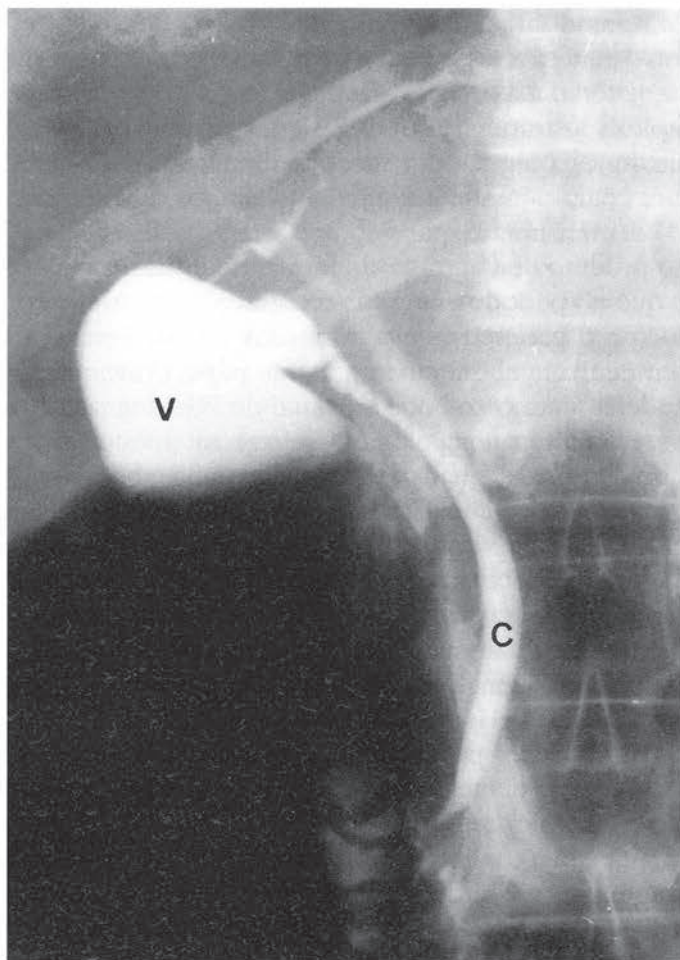


Figura 11. Imagem normal do colédoco (C) e vesícula biliar (V) obtida por colangiografia retrógrada (CPRE)

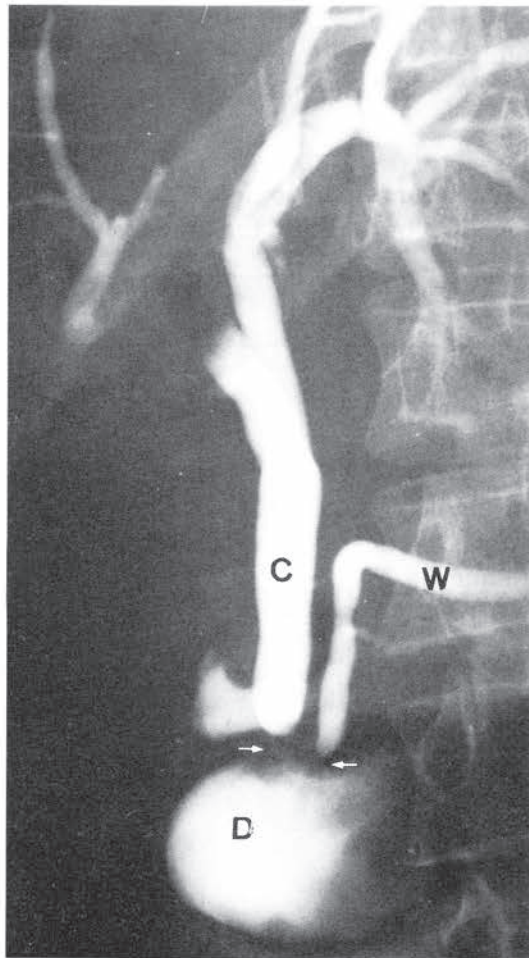


Figura 12. Colangiograma evidenciando a existência de esfínteres próprios (setas) do colédoco (C) e canal de Wirsung (W) (D = duodeno)

No homem, a colecistocinina exerce um efeito inibitório sobre a actividade do esfíncter enquanto a gastrina actua em sentido oposto (163). Como veremos a propósito da disfunção do esfíncter de Oddi, a resposta paradoxal à administração de colecistocinina constitui um dos critérios de diagnóstico desse distúrbio da motilidade esfíncteriana.

Quadro IV. Valores fisiológicos referentes ao estudo manométrico do esfíncter de Oddi e colédoco

	Média	Variação
Colédoco		
pressão basal (mmHg)	5	0-15
Esfíncter de Oddi		
pressão basal (mmHg)	15	5-35
amplitude das contracções (mmHg)	135	95-195
frequência das contracções (n/min)	4	2-6
sentido das contracções		
anterógradas (%)	80	12-100
retrógradas (%)	9	0-50
simultaneamente anterógradas e retrógradas (%)	13	0-50

Capítulo III

***Características dos principais
sintomas dispépticos***

Dor abdominal alta

Descrevem-se três tipos fundamentais de dor abdominal : 1) verdadeira dor abdominal ou visceral; 2) dor somática ou referida, devida a um reflexo viscero-sensorial, e; 3) dor referida, determinada pelo reflexo peritoneo-cutâneo de Morley.

A **verdadeira dor abdominal** é iniciada por um estímulo actuando nas terminações nervosas das vísceras. Geralmente esse estímulo consiste na distensão ou contracção muscular duma víscera oca, mas os processos inflamatórios podem também ser a sua origem. Os impulsos são depois transmitidos pelas fibras aferentes dos nervos simpáticos até ao sistema nervoso central. Uma das poucas excepções a este modo de transmissão refere-se ao esfôago terminal, uma vez que a simpatectomia não determina o desaparecimento das sensações algicas oriundas desta zona. A **dor somática ou referida devida a um reflexo viscero-sensorial** consiste na presença de sensações dolorosas em áreas superficiais do organismo que são, na realidade, induzidas ao nível dos órgãos internos. Este tipo de dor resulta geralmente de processos inflamatórios e não de distúrbios funcionais. Por seu lado, **a dor devida ao reflexo peritoneo-cutâneo de Morley** decorre, em regra, de processos inflamatórios do peritoneu parietal ou do mesentério, observando-se designadamente nas situações de peritonite.

Certas áreas de alguns órgãos têm uma sensibilidade dolorosa diminuída ou virtualmente ausente, o que tem, como se compreende, as suas implicações clínicas. Por exemplo, uma úlcera gástrica distante do cárdia e do piloro será provavelmente menos sintomática que uma úlcera do bolbo duodenal em proximidade estreita com o canal pilórico. Também por este motivo a presença de cálculos na vesícula biliar causa menos sofrimento algico que a litíase do colédoco.

Nas situações de úlcera péptica (seja gástrica ou bulbar) é frequente o doente referir uma área dolorosa que não excede os 3 cm². A dor originada em lesões do estômago é geralmente referida à linha média do epigastro. Em lesões adjacentes ao cárdia a dor pode situar-se junto ao apêndice xifóide e quando afecta o 1/3 superior do órgão tende a deslocar-se para a esquerda da linha média abdominal. As lesões do bolbo

duodenal causam dor na porção média do epigastro. A distensão da 3ª e 4ª porções do duodeno produz dor junto ao umbigo ou abaixo dele. A dor dorsal é mais facilmente ocasionada a partir do duodeno que do estômago. Por outro lado, o epigastro é sede frequente de sensações álgicas referentes a doenças orgânicas com outras localizações. É sabido que o padecimento epigástrico pode ocorrer nas fases precoces da apendicite, da obstrução litiásica do cístico, e em diversas doenças do fígado, tracto biliar e pâncreas.

Com efeito, os impulsos dolorosos provenientes da vesícula e da árvore biliar são transportados pelas mesmas vias sensoriais aferentes que servem o estômago. Por outro lado, Bliss *et al.* (38) idealizaram interessantes protocolos experimentais para determinar a localização da dor e as vias envolvidas nas doenças pancreáticas. Estímulos eléctricos através de eléctrodos colocados nos diferentes segmentos do pâncreas forneceram os seguintes dados: 1) o estímulo aplicado na cabeça pancreática causa dor no epigastro, à direita da linha média; 2) a estimulação eléctrica no corpo do órgão produz dor na região médio-epigástrica; 3) a aplicação do estímulo na cauda provoca dor na metade esquerda do epigastro; 4) e nas três situações verifica-se irradiação ao dorso, uma característica própria, como se sabe, das pancreatites agudas.

A localização da dor ao hipocôndrio direito evoca, fundamentalmente, as doenças hepáticas, da vesícula e das vias biliares.

Uma dor tipo pressão ou desconforto localizada ao hipocôndrio esquerdo é frequente em indivíduos sem evidência de doença orgânica. Pode dever-se à acumulação de gás no fundo gástrico, frequentemente em resultado de aerofagia. A hérnia do hiato pode provocar dor com esta localização, em vez da localização mais habitual à região xifoideia. Gás colectado na flexura esplénica ou a dilatação experimental desse segmento do cólon (121) causa, igualmente, dor no hipocôndrio esquerdo. Lesões da região corpo-caudal do pâncreas, cólon transverso e cólon descendente estão frequentemente associadas com esta localização álgica.

Náuseas e vômitos

O termo "náusea" aplica-se à sensação de repulsa pelos alimentos e desejo iminente de vomitar. O sintoma é geralmente acompanhado por distúrbios neurovegetativos, designadamente por sensação de fraqueza muscular, sialorreia, palidez, hipersudação, hipotensão e bradicardia. O limiar de sensibilidade do centro do vômito varia de indivíduo para indivíduo e determina a facilidade com que o vômito pode ser desencadeado pelo estado nauseoso.

A distensão do esófago, o estiramento da parede gástrica, a distensão ou irritação do duodeno, o espasmo intestinal agudo, a hiperpressão intra-intestinal por obstrução, a peristalse inversa e a inibição da motilidade gástrica são circunstâncias, todas elas, capazes de induzir náuseas. Além disso, numerosas desordens envolvendo o tracto biliar, o fígado ou o intestino podem associar-se a náuseas e vômitos, que podem também resultar de doenças de outro foro (por exemplo, a isquémia miocárdica, a intoxicação digitálica, etc.). Para além das anomalias funcionais ou orgânicas de vísceras abdominais, diversos outros factores podem desencadear esta sintomatologia: distúrbios emocionais, alterações da pressão intracraniana, estímulos sensitivos desagradáveis (visuais, olfactivos ou gustativos), anomalias viscerais torácicas, dores intensas, drogas, estimulação do aparelho vestibular, etc. (10). Os impulsos neuronais oriundos de todas estas áreas alcançam o sistema nervoso central através dos nervos sensoriais. No entanto, o estado nauseoso pode igualmente ser provocado por causas inteiramente psicológicas (548,625).

Através da monitorização fluoroscópica, Lumsden e Holden (324) observaram uma diminuição do tono gástrico e uma descida da porção inferior da grande curvatura do estômago quando a náusea é experimentalmente induzida. Com efeito, o estado nauseoso associa-se com hipofunção gástrica, isto é, hipotonicidade, hipoperistalse e hipossecção. Em contraste, a parede duodenal torna-se hipertónica, o que pode acarretar o refluxo do seu conteúdo para a cavidade gástrica.

Durante o acto do vômito ocorre uma série complexa de acontecimentos. Na fase pré-ejecção podem observar-se diversos sinais prodrómi-

cos, designadamente salivacão e palidez, e ocorrem alterações funcionais como sejam taquicardia e relaxamento do estômago proximal (10). Na fase de ejeção, a descida do diafragma, acompanhada pela contracção vigorosa dos músculos abdominais, provoca um aumento acentuado da pressão intra-abdominal. A região pilórica contrai-se, por forma a impedir o trânsito para o duodeno do conteúdo gástrico e o refluxo do conteúdo duodenal para o estômago (324). Em contrapartida, mantêm-se o relaxamento do cárdia e fundo gástrico, permitindo a passagem do material gástrico para o esófago. Além disso, o cárdia insinua-se no hiato diafragmático eliminando assim o efeito da pressão intra-abdominal sobre o esófago terminal. A elevação do pálato mole evita a penetração do material refluído na nasofaringe e o encerramento da glote previne a aspiração para a árvore respiratória.

A integração no sistema nervoso central de todo este processo ocorre em duas áreas diferentes do ponto de vista funcional e topográfico: o **centro do vômito**, localizado na formação reticular da medula e que coordena os vários componentes do acto de vomitar e a **zona desencadeante quimiorreceptora**, situada no pavimento do 4º ventrículo. O centro do vômito recebe estímulos excitatórios por 3 vias distintas: 1) reflexamente, por impulsos originários do abdómen e outras áreas do organismo, transmitidos pelo vago ou nervos simpáticos; 2) por impulsos endereçados a partir de zonas mais elevadas do sistema nervoso central; 3) e por impulsos mediados pela zona desencadeante quimiorreceptora, em situações como as desencadeadas por eméticos químicos, digitálicos ou outros agentes quimioterapêuticos.

Regurgitação e ruminação

A **regurgitação** postural é um fenómeno passivo (e nisso se distingue do vômito) em que ocorre o refluxo de material intragástrico para o esófago e/ou do conteúdo esofágico para a faringe.

Ocorre quando não existe momentaneamente um mecanismo que impeça o fluxo retrógrado induzido pelo gradiente de pressões hidrostáticas presente na posição de decúbito. Trata-se dum importante sintoma de doença esofágica (por exemplo, doença do refluxo gastro-esofágico ou acalásia) e a sua complicação mais importante é a aspiração pulmonar. A sua presença pode ser indiciada pela constatação, ao acordar, de secreções sujando a almofada ou pode ocasionar tosse e dispneia nocturnas. Eventualmente evolui para pneumopatias agudas ou crónicas (pneumonia, abcesso pulmonar, bronquiectasias).

O termo **ruminação**, ou mericismo, aplicou-se inicialmente à mastigação de alimentos regurgitados que seriam novamente deglutidos. Actualmente entende-se por ruminação a regurgitação alimentar que é seguida de deglutição, em vez de ser expelida para o exterior.

O seu mecanismo e significado clínico são idênticos aos da regurgitação.

Pirose e dor torácica por refluxo gastro-esofágico

O substrato anátomo-fisiopatológico destas sensações álgicas é apenas parcialmente conhecido. Se bem que ainda não tenham sido identificados **quimiorreceptores** na mucosa esofágica, é lógico que eles existam uma vez que a instilação de ácido no esófago é capaz de induzir pirose e dor retroesternal, mesmo na ausência de perturbações da actividade motora do órgão. Por outro lado, quando o refluxo ácido se acompanha de anomalias da motilidade os sintomas álgicos podem resultar, pelo menos parcialmente, da activação de **mecanorreceptores** que foram identificados na túnica muscular, na mucosa e na própria adventícia. Conhecem-se, ainda, 3 tipos diferentes de **termorreceptores** vagais no esófago. Estes receptores estarão envolvidos na produção da odinofagia desencadeada pela ingestão de alimentos quentes ou frios que tantas vezes se verifica nos doentes com esofagite (597).

Eructação e enfartamento pós-prandial

O estômago contém habitualmente uma pequena quantidade de gás que provém quase totalmente da deglutição de ar. Frequentemente os doentes queixam-se de eructação excessiva e/ou de enfartamento pós-prandial imediato ou precoce que alivia com a eructação.

A causa mais comum de eructação é a **aerofagia**. A aerofagia, que consiste na deglutição excessiva de ar ocorre de forma subconsciente e pode associar-se a diversas entidades e distúrbios (reações emocionais, "stress", gastroduodenite, refluxo gastro-esofágico, etc.). Noutros casos decorre da existência de maus hábitos higieno-dietéticos como sejam a deglutição de alimentos mal mastigados, a ingestão muito rápida dos alimentos, o abuso de bebidas carbonatadas ou a hipersalivação por consumo de pastilhas elásticas.

A sensação de enfartamento pós-prandial imediato ou precoce que alivia com a eructação tem como causa mais frequente o denominado **síndrome de Magenblase**. Atribui-se a sua origem à existência no fundo gástrico de uma bolha de gás aumentada. A presença dum volume gasoso aumentado no lúmen gástrico pode não ser, por si só, suficiente para ocasionar sintomas mas estes ocorrerem quando surge conflito de espaço com os alimentos ingeridos. Além disso, mais ar é deglutido com os alimentos que se vai juntar ao gás já presente no estômago. Por outro lado, se o indivíduo ingere os alimentos muito rapidamente o estômago e os músculos abdominais podem não conseguir uma adaptação tão rápida quanto necessária ao aumento do volume intraluminal. Da conjugação destes factores pode resultar que o indivíduo sofra uma desagradável sensação de enfartamento durante ou nos minutos seguintes à ingestão alimentar.

Capítulo IV

Noções epidemiológicas

Datam de meados deste século os primeiros estudos epidemiológicos incidindo sobre amostras da população geral. Em 1951, Doll *et al.* (111) publicaram os resultados de um inquérito epidemiológico abrangendo 6000 operários londrinos que levaram os autores à conclusão de que cerca de 30% da população estudada havia sofrido de dispepsia nos 5 anos precedentes. Nos anos sessenta, Weir e Backett (608) avaliaram a incidência e a prevalência do síndrome dispéptico numa população fechada do nordeste escocês durante um período de 3 anos. Sintomas consistentes com dispepsia ulcerosa foram encontrados em quase 1/4 dos 1500 indivíduos estudados. Posteriormente, destacaram-se os estudos de Barnes e Gear (22,160,161) que encontraram uma prevalência de 10,4% numa população citadina e um valor substancialmente mais elevado (27,3%) num meio rural próximo. Recentemente, um outro estudo inglês (258) obteve uma taxa de 38% de prevalência da dispepsia numa amostra de 2000 indivíduos acompanhados num período de seis meses. Adicionalmente, verificou-se que mais 25% dos elementos da amostra já havia experimentado sintomas dispépticos no passado, pelo que apenas 37% dos indivíduos nunca haviam sofrido de dispepsia significativa.

Num estudo dinamarquês recente (289) 27% numa amostra randomizada de 1839 indivíduos, de idade compreendida entre os 15 e os 70 anos de idade, indicou padecer de sintomas dispépticos. Outros estudos nórdicos (433,582) indicam valores percentuais semelhantes. Nestas investigações a prevalência da dispepsia é idêntica em ambos os sexos (289,582) mas outras séries sugerem um predomínio do sexo feminino (273,439). Ocorre um pico próximo dos 50 anos de idade (26%) com um declínio para 12% no final da sexta década de vida (582).

Anualmente, 1% a 12% da população recorre ao clínico com sintomas dispépticos (127,289), sendo a dispepsia responsável por 2% a 47% de todas as consultas realizadas em ambulatório (321,488).

Quando se realizam procedimentos diagnósticos em doentes dispépticos obtêm-se diversos e distintos diagnósticos finais. Em 11% a 42% dos casos é possível detectar a presença de doença ulcerosa péptica (106,127,196,265,273,409,439,501). Num número mais reduzido de doentes está subjacente patologia neoplásica gastro-esofágica ou esofagite de refluxo (106,174,265,273,409,439,501,562,616). Outros casos são enquadrados no âmbito do síndrome do cólon irritável, da litíase vesicular, da patologia hepática e pancreática ou num pequeno número de

entidades nosológicas mais raras (174,361,501,562). Por vezes está em causa patologia que extravasa do foro gastroenterológico (174). Num grupo substancial de tais doentes (106,126,434,562), senão na maioria (64,174,409), não é possível estabelecer qualquer dos diagnósticos atrás referenciados, sendo os seus distúrbios digestivos rotulados de dispepsia não-ulcerosa ou dispepsia funcional.

A título de exemplo, apresentam-se na figura 13 os diagnósticos referentes a um grupo de 200 doentes dispépticos estudados por Diniz Freitas (107).

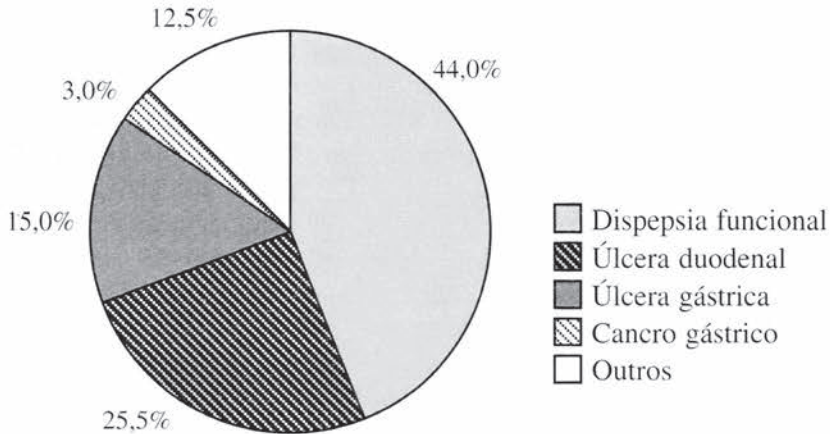


Figura 13. Diagnóstico final em 200 doentes com síndrome dispéptica

A patologia ulcerosa sobressai de entre os diagnósticos de patologia orgânica estabelecidos nestes doentes. Na figura 14 apresentam-se as percentagens referentes à doença ulcerosa péptica no grupo de casuísticas com comprovação endoscópica que tivemos oportunidade de compulsar. A úlcera duodenal apresenta, sistematicamente, um claro predomínio sobre a úlcera gástrica.

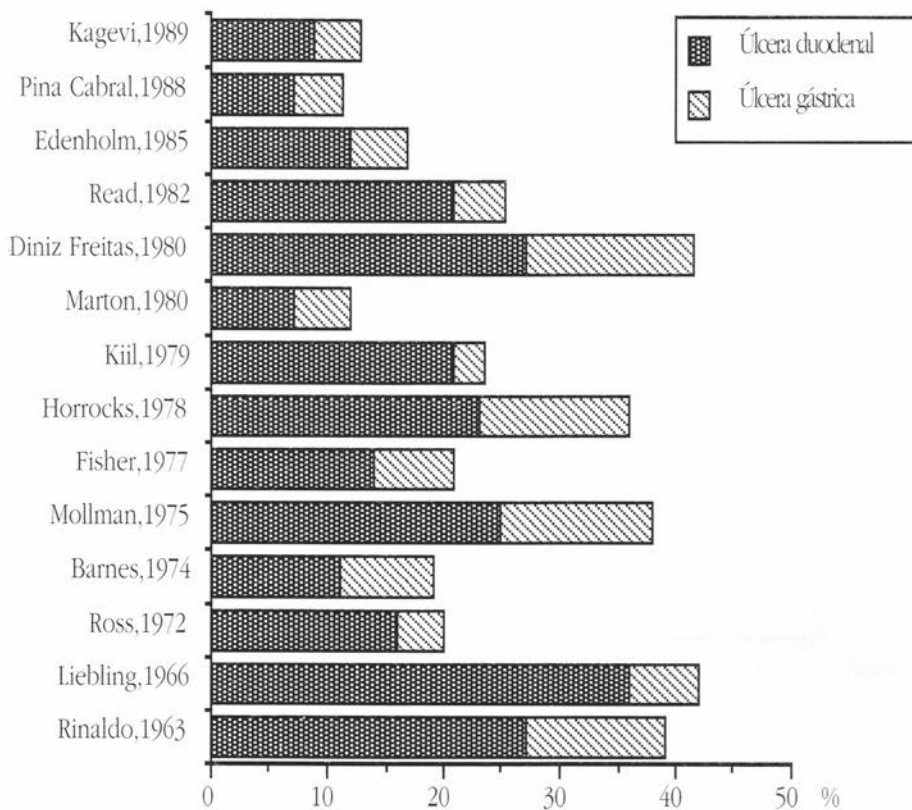


Figura 14. Prevalência da doença ulcerosa péptica, endoscopicamente comprovada, em diferentes séries de doentes dispépticos

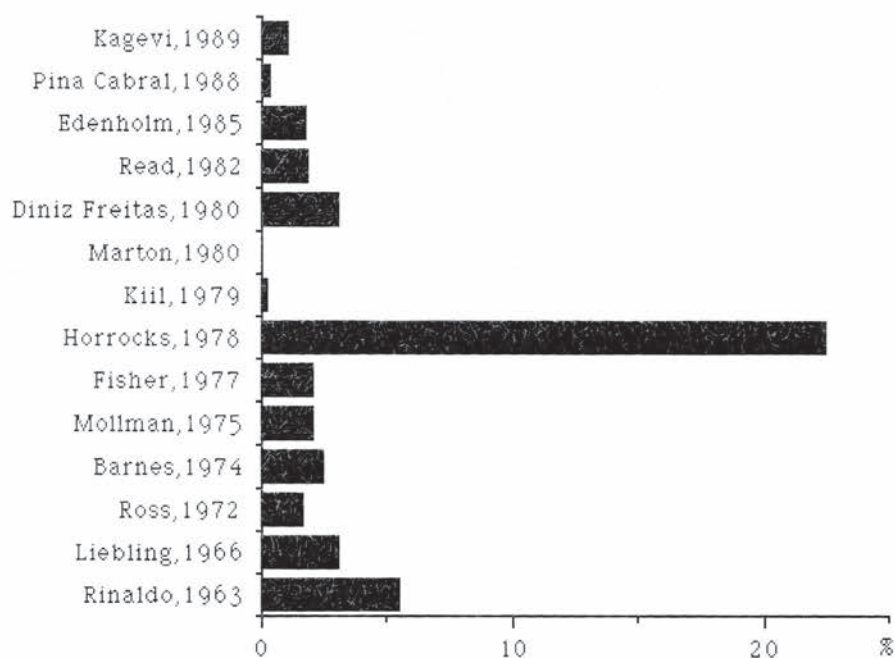


Figura 15. Prevalência das neoplasias malignas gástricas em diferentes séries endoscópicas de doentes dispépticos

No que se refere às neoplasias malignas do estômago (Figura 15), a sua prevalência situa-se abaixo de 6% (excepção feita à casuística de Horrocks, que corresponde a uma população cirúrgica seleccionada) correspondendo, em regra, os valores mais baixos às séries constituídas com base em doentes que recorreram aos cuidados de saúde primários.

Entre nós, cerca de 15% das endoscopias digestivas altas realizadas com intuíto diagnóstico destinam-se ao estudo de doentes ambulatoriais com síndrome dispéptica (439). Nesta série endoscópica a idade média dos 397 dispépticos estudados situou-se nos 43 anos (variando entre os 12 e os 77 anos), encontrando-se uma relação homem/mulher de 0,8.

Tal como noutras casuísticas já citadas, verificou-se um declínio do número de casos nos escalões etários mais avançados (Figura 16) o que - se não reflectir o próprio escalonamento etário da população geral - poderá relacionar-se com o decréscimo da secreção cloridro-péptica que

acompanha o envelhecimento do organismo. A idade dos doentes não parece alterar significativamente o tipo de patologia subjacente. Neste estudo (440) o perfil nosológico dos doentes idosos não diferiu, na generalidade, do observado no conjunto da população estudada. No

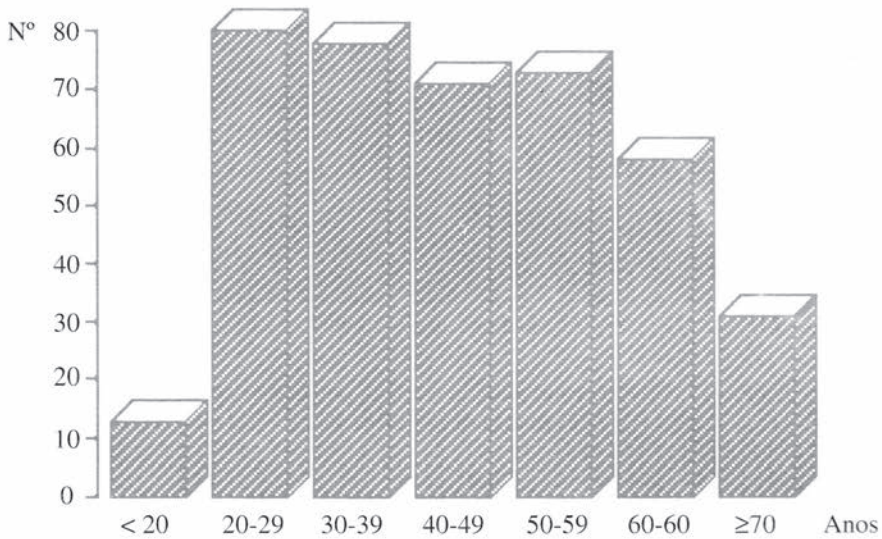


Figura 16. Escalonamento etário de 397 dispépticos

entanto, a idade foi o factor que apresentou uma correlação mais estreita com a existência, ou não, de alterações patológicas no exame endoscópico.

A Figura 17 apresenta os resultados obtidos, observando-se uma clara e progressiva diminuição do número de endoscopias normais à medida que aumenta a idade dos doentes ($p < 0,005$).

Por seu lado, também o sexo masculino apresentou uma incidência significativamente maior de alterações patológicas (Figura 18).

Adicionalmente, verificou-se que a doença ulcerosa péptica teve um índice de prevalência maior nos doentes com passado ulceroso que naqueles sem história de úlcera prévia (27,5% versus 9% - $p < 0,005$). Estes dados confirmam, pelo menos parcialmente, os estudos de Mann *et al.* (341); aqueles autores haviam sugerido que o sexo, a idade, os hábitos

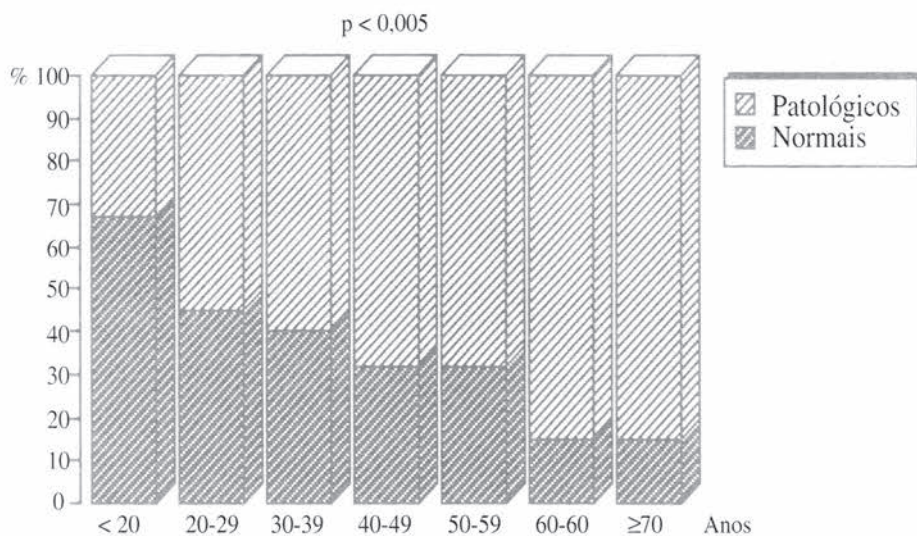


Figura 17. Relação entre a idade e a taxa percentual de endoscopias normais em 397 dispépticos

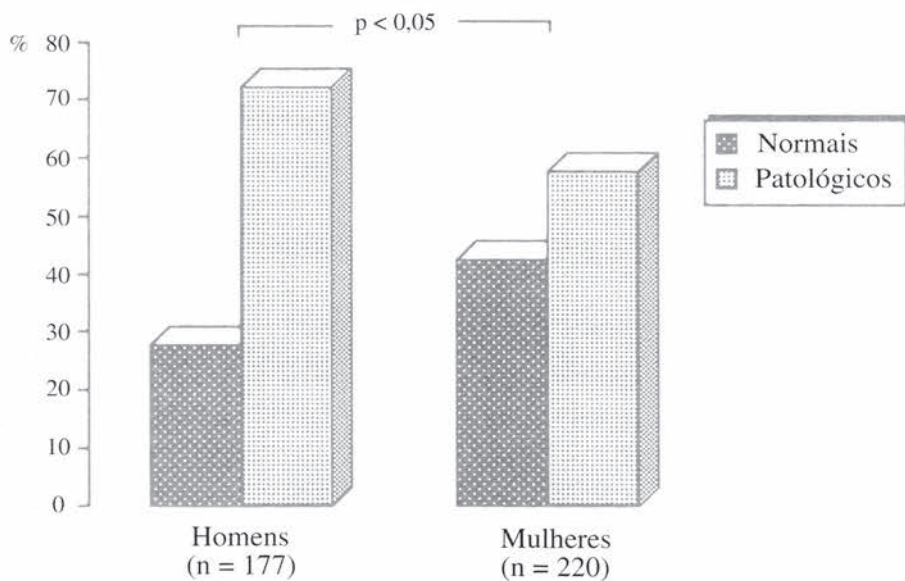


Figura 18. Relação entre o sexo e a existência de alterações patológicas em 397 dispépticos

tabágicos e a existência de história de hérnia do hiato ou úlcera péptica se associavam a um incremento significativo de achados endoscópicos patológicos nos doentes dispépticos.

Alguns estudos têm delineado o perfil epidemiológico do subgrupo dos dispépticos não-ulcerosos. Nos 111 dispépticos não-ulcerosos estudados por Talley (560) a idade média dos enfermos foi de 48 anos e a relação homem/mulher de 0,67. Na investigação de Diniz Freitas, sobre 88 doentes, a incidência foi idêntica em ambos os sexos e a idade média rondou os 46 anos. Os doentes do sexo masculino, os indivíduos não casados (solteiros, divorciados, etc) e os idosos parecem ter maior número de dias com queixas álgicas que os restantes dispépticos não-ulcerosos, embora de forma estatisticamente pouco significativa (560).

Capítulo V

Dispepsia não-ulcerosa

Entende-se por dispepsia não-ulcerosa a ocorrência de sintomas dispépticos durando há pelo menos 4 semanas, não correlacionados com o exercício e para os quais não se encontram lesões focais ou doenças sistêmicas causais (81).

Como se conclui desta definição, dispepsia não-ulcerosa não engloba todas as situações de dispepsia sem úlcera, como se poderia depreender da interpretação literal do termo, nem mesmo todas as situações de dispepsia sem úlcera ou cancro, conceito que alcançou alguma divulgação.

O grupo internacional de trabalho da "American Gastroenterology Association" que se reuniu em Chicago, em 1987, acordou em subdividir a dispepsia não-ulcerosa com base nos sintomas, os quais "sugerem, se bem que imperfeitamente, determinados factores causais". As cinco categorias consideradas são seguidamente enunciadas (81):

1) **Dispepsia tipo refluxo gastro-esofágico**, englobando os doentes com sintomas típicos de refluxo gastro-esofágico mas sem esofagite aparente à endoscopia. Esta definição sobrepõe-se parcialmente à de doença do refluxo gastro-esofágico que adiante apresentaremos.

2) **Dispepsia tipo dismotilidade**, associada com sensação de flatulência, eructação, distensão abdominal e saciedade precoce. Este subgrupo, pela natureza dos sintomas que abarca, coloca particulares dificuldades no diagnóstico diferencial com o síndrome do cólon irritável.

3) **Dispepsia tipo ulceroso**, compreendendo os doentes com sintomas sugestivos de úlcera mas em que não se detectou qualquer lesão ulcerativa.

4) **Aerofagia**, mais frequentemente pós-prandial, podendo relacionar-se com o "stress".

5) **Dispepsia essencial** ou **idiopática**, abarcando os cerca de 25% de doentes com dispepsia não-ulcerosa que não se enquadram em nenhum dos subgrupos acima enunciados.

As causas da dispepsia não-ulcerosa são múltiplas, distintas e ainda mal esclarecidas. Diversas vertentes fisiopatológicas têm sido estudadas com afinco, designadamente o perfil secretório gástrico, as alterações da motilidade e as infecções gástricas (em particular o *Helicobacter pylori* e a gastrite antral que lhe está associada). Por outro lado, alguns esforços significativos têm sido desenvolvidos no sentido de individualizar subgrupos específicos de entre os casos de dispepsia essencial ou idiopática. Neste ponto, merece posição de relevo a recente descrição duma nova entidade denominada lesões erosivas pré-pilóricas. São estes aspectos que analisamos seguidamente.

Secreção gástrica

Foi postulado que a instilação de ácido sobre uma mucosa alterada produziria dor abdominal (297) o que levou a especular-se sobre a importância da secreção de HCl na gênese da sintomatologia dispéptica. Esta eventual relação levanta, desde logo, duas questões: 1) é a secreção gástrica anormal na dispepsia não-ulcerosa? 2) é a secreção clorídrica a responsável pelos sintomas dispépticos?

É bem conhecido que existe um amplo espectro no comportamento secretor do dispéptico não-ulceroso, podendo apresentar taxas que variam desde a hipocloridria até à hipercloridria e que a sintomatologia não guarda relação com os níveis de produção clorídrica (106,261). Diversos ensaios demonstraram que a inibição da secreção ácida com antagonistas H_2 pouco se relaciona com o alívio dos sintomas. Aliás, dispépticos não-ulcerosos submetidos a vagotomia e drenagem registaram um decréscimo secretório importante sem que a sua sintomatologia regressasse significativamente (78). Adicionalmente, verificou-se que não existem diferenças significativas do débito ácido entre dispépticos de tipo ulceroso e doentes com dispepsia incompleta (376) e estabeleceu-se mesmo uma correlação negativa entre a severidade dos sintomas e o pico de secreção ácida (42).

Numa investigação (379) encontrou-se uma correlação significativa entre gastrite e dor induzida pela instilação de ácido mas num estudo recente (272) não se demonstrou qualquer correlação entre a secreção ácida e a ocorrência de gastrite (antral ou do corpo) embora tal correlação se verificasse em relação à duodenite como, aliás, já havia sido referido anteriormente (248,389).

Alguns autores admitem a possibilidade de a hipersecreção **intermitente** em resposta ao "stress" (um conhecido estímulo do sistema nervoso simpático) possa ocasionar as queixas dos doentes (64). Evocam, para tanto, investigações realizadas em voluntários saudáveis que relatam uma resposta bifásica a um estímulo álgico: durante a aplicação do "stress" ocorre uma redução da secreção ácida que é seguida duma fase de importante acréscimo secretório logo que o estímulo álgico é retirado (575). Contudo fica por explicar o mecanismo pelo qual se suscitaria o

quadro sintomático (64,297). Um estudo recentemente publicado (223) não confirmou que haja um efeito significativo do "stress" sobre a secreção ácida. Adicionalmente, a ocorrência de episódios agudos e importantes de "stress" não parece associar-se com a história natural da dispepsia (560,561). Não se exclui, todavia, que outras formas de "stress", nomeadamente estímulos crónicos ou repetidos, possam ter efeitos relevantes (64,561). São necessárias investigações clínicas suplementares sobre este ponto.

Em resumo, poderá afirmar-se que os dispépticos não-ulcerosos não apresentam um perfil homogéneo de secreção clorídrica nem se demonstrou claramente que a instilação de ácido suscite os sintomas. Nestas circunstâncias, não parece que a secreção ácida seja um importante factor causal da dispepsia não-ulcerosa embora possa desempenhar um papel subsidiário em alguns doentes com gastrite e duodenite.

Dismotilidade gastroduodenal

Múltiplas circunstâncias podem determinar desvios do perfil cinético motor do estômago, seja de forma transitória, seja de forma crônica, quer no sentido da estase gástrica quer, pelo contrário, ocasionando uma aceleração inusual e exagerada do trânsito gástrico. Tais alterações podem resultar, de uma forma geral, de distúrbios electromecânicos ou neuro-hormonais, de disfunção dos mecanismos de regulação do sistema nervoso central ou, ainda, por anomalias localizadas a nível dos receptores duodenais (369).

A dismotilidade pode ocasionar os sintomas dispépticos através de diversos mecanismos: a) **directamente**, ou seja, determinando espasmo, distensão ou outra alteração perceptível pelo indivíduo, ou b) **indirectamente**, através das lesões provocadas por um acréscimo do refluxo duodenogástrico, do refluxo gastro-esofágico ou dos desvios do normal esvaziamento do estômago (64,410). O ponto de partida destas alterações pode situar-se ao nível do sistema nervoso central, das vias intermédias (sistema nervoso autónomo e vias hormonais), do sistema nervoso intrínseco da parede gastrintestinal ou, finalmente, da célula muscular lisa do tubo digestivo (64).

As **manifestações clínicas** habitualmente associadas à estase gástrica incluem a anorexia, saciedade precoce, enfartamento pós-prandial, náuseas, vômitos, eructação pós-prandial e dor no andar superior do abdómen. Sublinhe-se, no entanto, que apesar da dor abdominal alta poder surgir nas situações de estase gástrica, se esta queixa é assumida como um sintoma predominante deve levantar a suspeita de traduzir patologia orgânica causal que não um mero distúrbio funcional motor (354). A severidade dos sintomas não apresenta correlação directa com o grau do distúrbio da motilidade (336). A avaliação clínica dos sintomas não permite destrinçar quais os doentes em que se irão encontrar anomalias da motilidade. A correcção dos distúrbios da motilidade com medicamentos pró-cinéticos acompanha-se da regressão sintomática (244).

O esvaziamento abrupto do conteúdo gástrico para o duodeno desencadeia (precocemente ou no prazo de duas horas após a ingestão do alimento) a ocorrência de palpitações, taquicardia, diaforese, tonturas e, eventualmente, hipotensão postural (354). Vômitos e mal-estar abdominal ocorrem ocasionalmente.

A associação de outros sintomas como a disfagia, diarreia, obstipação ou incontinência rectal, que por vezes se observa, sugerem disfunção generalizada da motilidade do tubo digestivo (336).

O acometimento isolado do **estômago proximal** ocasiona logicamente alterações do esvaziamento dos fluidos mas também dos alimentos sólidos; apesar de se manter a função propulsiva do estômago distal, ocorre um decréscimo do gradiente tensional gastroduodenal susceptível de prejudicar o trânsito alimentar. A disfunção contráctil do **estômago distal** determina um atraso do esvaziamento do componente sólido do bolo alimentar, sem perturbar significativamente o trânsito de fluidos. Os distúrbios respeitantes aos **complexos migrantes** favorecem a retenção de sólidos indigeríveis de "grandes" dimensões (> 2 mm), podendo ocasionar a formação de bezoares, em particular se ocorrer simultaneamente um decréscimo da secreção cloridropéptica (369). Devido à sua acção fisiológica no período pós-prandial tardio, as anomalias do complexo migrante podem também induzir o aparecimento de estase gástrica (296).

Existem consideráveis testemunhos experimentais da importância da dismotilidade digestiva alta na génese da dispepsia não-ulcerosa. **Anomalias motoras do antro gástrico**, determinando estase gástrica dos alimentos sólidos, assumem particular relevo neste âmbito (63,106,338,471). A manometria gástrica (338,471), o registo da actividade mioeléctrica do estômago (630,165) e o estudo do esvaziamento gástrico (471) são técnicas de reconhecido valor na sua detecção.

A manometria gástrica pode demonstrar a presença de contracções fásicas antrais pouco frequentes e de baixa amplitude em relação com o atraso do esvaziamento gástrico. Este elemento inicialmente detectado por Rees *et al.* (471) recebeu confirmação posterior numa amostra alargada de doentes estudados na Clínica Mayo (335): setenta e dois (40%) dos 104 casos investigados exibiam esta alteração manométrica. No extremo oposto, alguns doentes apresentaram marcada hipermotilidade antral, com contracções quase constantes (frequência de 3 ciclos/ minuto) que se mantinha mesmo no período interdigestivo, inibindo o aparecimento do complexo migrante.

Do ponto de vista da actividade mioeléctrica do estômago, a alteração mais consistentemente correlacionada com o atraso do esvaziamento é a designada taquigastria. Esta anomalia é constituída por salvas de ondas

contrácteis lentas de frequência regular mas aumentada, que persistem por mais de 1 minuto. A sua origem radica habitualmente num "pacemaker" ectópico do antro gástrico. A indução experimental de disritmias gástricas tem como consequência o aparecimento de alterações da actividade contráctil (281) o que testemunha a favor da correlação causal entre a actividade electrofisiológica do órgão e a sua actividade motora.

Os estudos sobre a **motilidade do fundo gástrico** e, conseqüentemente, o trânsito de fluidos no estômago, têm relatado experiências dissonantes (244, 471).

Muitos destes doentes terão, igualmente, **distúrbios da motilidade interdigestiva gastroduodenal** (complexo migrante) que parecem em relação com uma deficiência da libertação de motilina. Labò *et al.* (296) verificaram que 20 de 22 doentes dispépticos com estase gástrica de causa desconhecida não apresentavam a fase 3 do complexo migrante gástrico durante um período de registo manométrico de 200-300 minutos. Em 50% destes doentes a anomalia do complexo migrante manifestava-se, igualmente, no duodeno.

Foram também relatadas alterações da **motilidade esofágica** e do **intestino delgado proximal** (338,150,335). Malagelada *et al.* (335) observaram alterações da motilidade do intestino proximal associadas às alterações gástricas em 33% de 104 doentes dispépticos (Figura 19).

Coloca-se a questão de saber se as anomalias encontradas traduzem uma doença intrínseca do tracto digestivo ou se constituem um epifenómeno de processos patológicos de natureza psiquiátrica ou resultantes do "stress" (338). Com efeito, Malagelada *et al.* (575,576) demonstraram que o "stress" agudo em voluntários normais inibia a actividade contráctil antral pós-prandial e retardava o esvaziamento gástrico. Posteriormente, aquela equipa investigou a motilidade gástrica em dispépticos funcionais, procurando definir a correlação das alterações motoras com o perfil neuropsiquiátrico dos doentes (63). O grupo de doentes estudados apresentava nítida heterogeneidade dos parâmetros psiquiátricos avaliados. Embora cerca de metade dos casos evidenciasse alterações neuropsiquiátricas, tais anomalias não se correlacionavam com as perturbações da motilidade antral, achado, aliás, similar ao de outros investigadores (556). A motilidade gástrica destes doentes apresentou uma distribuição bimodal: um subgrupo consistia em enfermos com hipomotilidade antral pós-prandial, não susceptível de supressão adicional pelo

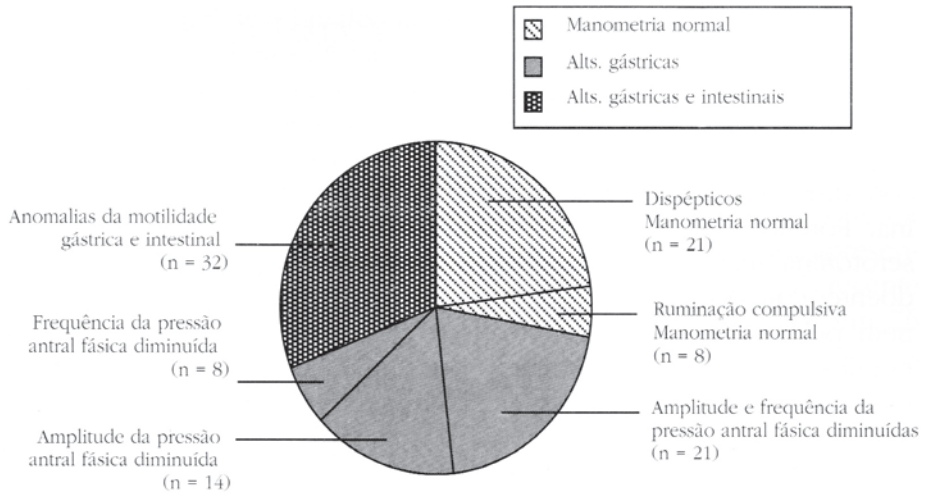


Figura 19. Anomalias da motilidade gástrica e intestinal em doentes dispépticos não-ulcerosos estudados por Malagelada *et al.* (335)

"stress"; um segundo subgrupo englobava indivíduos com motilidade antral normal e que era inibida, de forma fisiológica, pelo "stress". No primeiro subgrupo parece tratar-se de doentes com um distúrbio motor primário, isto é, uma forma de gastroparésia, enquanto no segundo lote de doentes a causa dos sintomas não foi esclarecida, mas não deveria ser uma anomalia motora (63).

Uma área recente de investigação é a que concerne à possibilidade de as anomalias motoras e a sintomatologia dispéptica se deverem a distúrbios referentes aos peptídeos gastrintestinais de acção hormonal.

Watson *et al.* (605) mediram os níveis circulantes de insulina, gastrina, polipeptídeo inibitório gástrico, polipeptídeo pancreático e neurotensina em doentes com "dispepsia flatulente" e indivíduos saudáveis não encontrando diferenças entre os dois grupos. No entanto, Nyren *et al.* (407) relataram a existência de níveis diferentes de gastrina basal nos dispépticos, embora o mesmo não ocorresse em relação à gastrina pós-prandial e ao polipeptídeo pancreático.

Surgiram recentemente alguns dados interessantes relativamente à serotonina. A serotonina é uma monoamina que actua como neurotrans-

missor a nível periférico e central, desempenhando um importante papel na regulação da peristalse e do tono intestinal. Nos síndromes carcinóides a hiperserotoninémia é a causa das náuseas, vômitos, cólicas abdominais e diarreia (201) e admitiu-se que pudesse ser também um factor causal na dispepsia não-ulcerosa. Verificou-se contudo que a maioria dos enfermos com dispepsia não-ulcerosa possuem níveis séricos normais de serotonina. Porém, verificou-se recentemente que os receptores centrais da serotonina manifestam uma hipersensibilidade àquela substância em doentes com dispepsia não-ulcerosa e que tal anomalia não é partilhada nem pelos indivíduos assintomáticos nem pelos doentes com úlcera péptica (105). Outro grupo teve já oportunidade de, em dados preliminares, confirmar esta hipótese. Nesta perspectiva, a dispepsia não-ulcerosa seria o resultado, pelo menos nalguns casos, duma disfunção neuroquímica do sistema nervoso central.

Em síntese, a dismotilidade do tracto digestivo alto parece ser o factor causal primário na sintomatologia de um número importante de dispépticos não-ulcerosos, mas não existem sintomas específicos da dismotilidade. Além disso, não existe uma correlação directa entre a gravidade dos sintomas e o grau de dismotilidade embora a correcção dos distúrbios funcionais ocasione a regressão da sintomatologia. Não existem ainda relações bem estabelecidas entre os distúrbios motores, as hormonas gastrintestinais e a sintomatologia dispéptica, embora se desenhe uma associação entre a hipersensibilidade dos receptores centrais da serotonina e a dispepsia não-ulcerosa.

Factores psicológicos e "stress"

Surpreendentemente, poucos estudos controlados se têm debruçado sobre a importância dos **factores psicológicos** na dispepsia não-ulcerosa. Hill *et al.* (214), em 1967, indicavam que os doentes com dor abdominal não orgânica seriam mais neuróticos que aqueles que apresentavam um base orgânica para as suas queixas. Num estudo mais recente quantificou-se objectivamente diferentes factores psicológicos em 76 doentes com dispepsia não-ulcerosa e em igual número de controlos saudáveis. Os dispépticos eram mais ansiosos, depressivos e neuróticos que os indivíduos de controlo, mas as diferenças eram pouco marcadas o que sugere que estes factores não sejam de primordial importância (560). Noutra investigação (555) os mesmos autores verificaram que sensações como a fúria, ansiedade, tristeza e descontrolo emocional eram igualmente prevalentes em dispépticos não-ulcerosos e normais. Recentemente, Talley *et al.* (558) também não encontraram características de personalidade que diferenciasses os dispépticos não-ulcerosos dos doentes com patologia gastrointestinal orgânica. Os poucos estudos existentes indicam pois que não existem traços de personalidade característicos dos doentes com dispepsia não-ulcerosa. Não se apuraram até à data quaisquer elementos que fundamentem a crença muito divulgada de que a personalidade é importante na génese destes distúrbios.

Por outro lado, os dados actuais sobre a importância das situações de **"stress" agudo** neste âmbito apresentam resultados discordantes entre si. Alguns grupos referem um aumento de "stress" precedendo o diagnóstico de dispepsia. No entanto, outros estudos não conseguiram evidenciar qualquer incremento de "stress" nos dispépticos não-ulcerosos quando comparados com grupos de normais (561).

Jørgensen *et al.* (262) constataram uma supressão da reacção autonómica (avaliada através da frequência cardíaca, pressão arterial e concentração sérica de adrenalina) em 40 dispépticos não-ulcerosos quando sujeitos a um "stress" mental. Este achado sustenta a possibilidade de que, apesar de não estarem sujeitos a mais "stress" que a população normal, poderão apresentar uma reacção anormal ao "stress". Todavia, também sobre este ponto surgiram na literatura resultados divergentes (63).

O efeito do "**stress**" **crónico** ou recorrente sobre os dispépticos não-ulcerosos não foi, ainda, devidamente estudado.

Um trabalho recente (418) dedicou-se a avaliar o **limiar** da dor provocada por isquémia em dispépticos, encontrando uma menor tolerância neste grupo que no grupo de controlo. Infelizmente o ensaio enferrou de algumas deficiências metodológicas que lhe retiram parte do seu potencial valimento.

Em conclusão: a) não existe comprovação científica da importância da personalidade na génese da dispepsia não-ulcerosa; b) o efeito causal das situações de "stress" agudo na dispepsia não-ulcerosa continua sendo matéria de controvérsia, e c) importa que, no futuro, se realizem estudos com o objectivo de examinar as inter-relações entre as situações de "stress" mantido (crónico ou recorrente) e a dispepsia não-ulcerosa.

Dieta

Frequentemente, os dispépticos não-ulcerosos são aconselhados pelos seus clínicos a evitar o tabagismo e o consumo de bebidas alcoólicas, café e certos alimentos, substâncias que poderão agravar ou mesmo causar dispepsia.

Não existem, no entanto, bases seguras para responsabilizar o **tabaco** na dispepsia não-ulcerosa. Tibblin (582) e outros (208) referem que o tabagismo é menos frequente em dispépticos sem úlcera péptica que em dispépticos ulcerados e outro grupo (557) verificou que o tabaco não é um factor de risco para a dispepsia não-ulcerosa.

De igual modo, não se verificou que o consumo de **bebidas alcoólicas** cause dispepsia não-ulcerosa (477,557).

Poderá a ingestão frequente de **café** induzir dispepsia não-ulcerosa? É sabido que o café pode provocar azia por incrementar o refluxo gastro-esofágico (80) ou agir como um agente irritante directo na mucosa esofágica previamente inflamada (453). O único estudo controlado conhecido (557) indica que, na ausência de refluxo gastro-esofágico, o consumo de café não se associa com a dispepsia não-ulcerosa.

E o que se passa com a ingestão de **alimentos**? Nalgumas casuísticas cerca de metade dos doentes com dispepsia crónica relacionam os seus sintomas com as refeições ou, especificamente, com a ingestão de alimentos gordos. No entanto, quando Taggart e Billington (549) investigaram esta hipotética relação causal em 12 doentes que asseveravam que os seus sintomas eram causados pela ingestão de gordura constataram que não surgiam os sintomas quando a ingestão de alimentos gordos ocorria sem que os doentes disso se apercebessem.

Parece pois que o consumo de tabaco, bebidas alcoólicas e alimentos, designadamente alimentos gordos, não pode ser consistentemente incriminado na génese da dispepsia não-ulcerosa.

Medicamentos

Muitas drogas são capazes de ocasionar sintomatologia dispéptica, designadamente epigastralgias, desconforto epigástrico, náuseas e vômitos.

Os **anti-inflamatórios não esteróides** constituem o grupo de medicamentos mais estreitamente correlacionado com a dispepsia não-ulcerosa. Alguns estudos apontam a ingestão de ácido acetilsalicílico como causa de situações de dispepsia aguda (12) mas, nalguns estudos, esta associação não se verificou em relação à dispepsia crónica (557). É no entanto aceite que 20% ou mais dos doentes medicados com anti-inflamatórios não esteróides virão a padecer de sintomas gastrintestinais (13,147,168). Na experiência de Larkai *et al.* (308) a dispepsia ocorreu em 62,5% dos casos durante o ano anterior à avaliação, em 36,7% nos dois meses anteriores e em 38,6% dos doentes na semana anterior. Habitualmente a sintomatologia dispéptica surge com a ingestão de anti-inflamatórios não esteróides em altas doses mas, em indivíduos susceptíveis, as queixas podem ocorrer com qualquer dose de medicamento. Por outro lado, os dispépticos não-ulcerosos sofrem frequentemente de exacerbações sintomáticas quando lhes são prescritos medicamentos deste tipo. Os achados endoscópicos correlacionam-se pouco com as queixas gastrintestinais (147,592), isto é, não é possível prever a existência de lesões endoscópicas a partir da sintomatologia.

Muitos outros medicamentos, por exemplo a teofilina e certos antibióticos, podem originar os sintomas. Por seu lado, a ingestão de acetaminofeno mostrou ser um pequeno mas significativo factor de risco (557). O reconhecimento pelo clínico destas situações é importante uma vez que a interrupção da terapêutica ou a diminuição das doses pode acompanhar-se da regressão das queixas.

Disfunção do esfíncter de Oddi

Se bem que, como referimos a propósito da fisiologia biliar, pareça hoje demonstrada a importância do esfíncter de Oddi na regulação fisiológica dos fluxos biliar e pancreático (69,583), permanece na penumbra do conhecimento científico a exacta relação causal entre as suas anomalias funcionais e a ocorrência de sintomas, no caso que nos interessa, de sintomas dispépticos.

Entende-se por disfunção do esfíncter de Oddi as anomalias manométricas observadas em doentes com sinais e sintomas consentâneos com uma origem biliar ou pancreática (586).

A disfunção do esfíncter pode ser suspeitada quando um doente, habitualmente do sexo feminino, surge com dor cólica recorrente de tipo biliar sem evidência de litíase, ou em casos de doença pancreática (episódios de pancreatite aguda recorrente ou pancreatite crónica). Nos casos de cólica biliar é frequente que se verifique a realização anterior de colecistectomia por litíase da vesícula. Em todas estas situações, a presunção diagnóstica é reforçada pela presença de alterações bioquímicas consistentes com obstrução biliar, ectasia do colédoco e um retardamento da drenagem do produto de contraste para o duodeno (CPRE), embora estes elementos não sejam nem específicos nem constantes (19,93,541).

As alterações manométricas demonstráveis nestes doentes subdividem-se, no essencial, em dois grupos distintos: um grupo caracterizado por um padrão de **estenose**, isto é, em que é aparente um aumento mantido da pressão basal do esfíncter que não responde à administração de relaxantes do músculo liso; um segundo grupo em que se verifica um padrão de **discinésia**, ou seja, uma resposta paradoxal à administração de colecistocinina, contracções rápidas e contracções retrógradas frequentes e um incremento transitório ou mantido da pressão basal que diminui com a administração de relaxantes do músculo liso (451,585). Estas anomalias manométricas determinarão a dor abdominal através do aparecimento de contracções descoordenadas ou ocasionando uma deficiência do esvaziamento dos canais biliar e pancreático com consequente dilatação (585).

Normalmente a administração intravenosa de colecistocinina causa um decréscimo da pressão basal e da pressão das ondas fásicas do esfíncter. A resposta paradoxal consiste, justamente, no aumento dessas pressões após a administração da substância. Alguns autores (155) excluem a taquiodia (o aumento marcado da frequência das contracções) dos critérios de discinésia, argumentando que tal se pode temporariamente observar nos indivíduos normais e assintomáticos.

A estenose do esfíncter de Oddi pode resultar do desenvolvimento de um processo fibrótico, da hipertrofia muscular ou do edema da mucosa (584). A sua tradução manométrica corresponde ao aumento anómalo da pressão basal, que alcança valores superiores a 40 mmHg (586). Do ponto de vista ecográfico esta alteração reflecte-se pela observação de ectasia coledócica após refeição gorda (94) e diâmetro aumentado do canal pancreático após estimulação com secretina (41). Na vertente clínico-laboratorial, parece que a ocorrência de alterações das enzimas hepáticas em relação com episódios álgicos sentidos pelo doente apresentam correlação positiva com o aumento do diâmetro do colédoco e o aumento da pressão basal do esfíncter (586).

A fisiopatogenia da discinésia do esfíncter de Oddi não está ainda esclarecida. Toouli *et al.* (584) sugeriram que uma anomalia do sistema nervoso entérico poderá ser um factor causal, mas esta hipótese requer confirmação. Este défice neuronal seria o responsável pela resposta paradoxal que se observa após a administração de colecistocinina. Concordante com essa hipótese é o facto interessante de se ter notado uma resposta similar à colecistocinina a nível do esfíncter esofágico inferior em doentes com acalásia (108).

Que métodos complementares de diagnóstico podem auxiliar o clínico perante a suspeita de disfunção do esfíncter de Oddi?

O teste da **morfina-neostigmina** pode identificar um subgrupo com sensibilidade aumentada aos opiáceos. O teste é realizado administrando morfina (0,12 mg/kg) e neostigmina (0,012mg/kg) intramuscular. Seguidamente procede-se à recolha horária de 5 amostras de sangue para doseamento das transaminases. Um teste positivo traduz-se por elevação da TGO ou da TGP para valores superiores ao dobro do limite máximo do normal (478).

A **ecografia abdominal** é um método económico e não-invasivo cuja utilização poderá ser útil. Como já se aludiu, alguns investigadores propuseram que a dilatação ecográfica do colédoco após colecistectomia reflectiria disfunção do esfíncter (19) mas o valor preditivo deste elemento

parece ser reduzido (541). A avaliação ultra-sonográfica do diâmetro da via biliar principal após ingestão duma refeição gorda foi ensaiada como teste provocativo não invasivo (94); a dilatação prolongada do colédoco sugere uma estenose relativa do esfíncter. Por outro lado, também a dilatação sustida do canal pancreático principal após a ingestão de 1 U/kg de secretina - que estimula o fluxo pancreático - reflectirá compromisso do esfíncter de Oddi (41). Estão em curso estudos destinados a esclarecer a sensibilidade e especificidade destes métodos.

A **cintigrafia hepato-biliar** pode fornecer elementos diagnósticos interessantes. A sua maior limitação é a incapacidade de distinção em relação à patologia parenquimatosa hepática (541), mas na maioria dos casos este problema pode ser ultrapassado através da avaliação clínico-laboratorial (213). No entretanto, tal como no caso das provas ecográficas, resultados anómalos impõem a realização da colangiografia directa (geralmente a CPRE) para exclusão de patologia orgânica obstruindo o lúmen da via biliar.

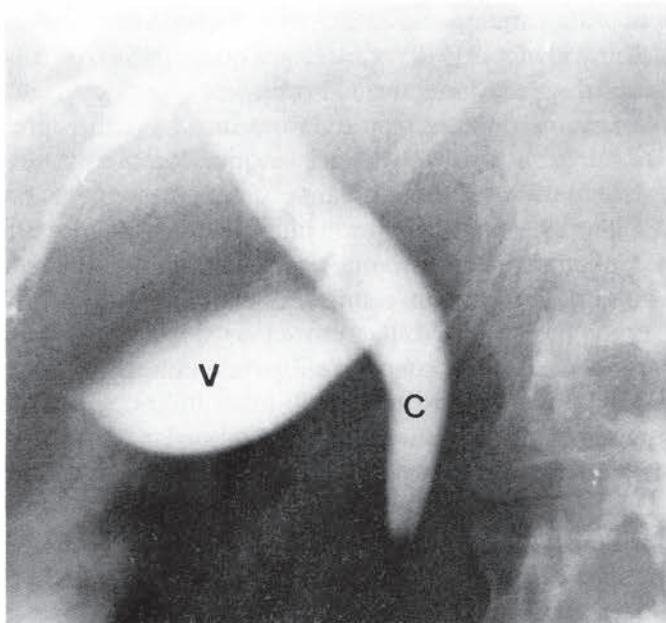


Figura 20. Colangiograma (CPRE) demonstrando estasia moderada do colédoco num caso de discinésia do esfíncter de Oddi (C = colédoco; V = vesícula biliar)

Um critério diagnóstico comumente utilizado é o atraso de esvaziamento da solução de contraste injectada na via biliar no decurso da **colangiopancreatografia retrógrada endoscópica** (19) (Figura 20). Infelizmente este critério não está ainda estandardizado, isto é, não se delinearam regras precisas e universais sobre os procedimentos técnicos a utilizar (dose de solução de contraste, tempo de demora limiar, dose e tipo de medicação sedante e espasmolítica usada na pré-medicação, etc.).

A **manometria** constitui, no momento, a melhor técnica de avaliação dos distúrbios funcionais do esfíncter de Oddi e, como vimos, a própria definição desta entidade assenta em critérios manométricos.

A obtenção de dados correctos e conclusivos do estudo manométrico do esfíncter de Oddi exige cuidados de execução e o respeito por minudências técnicas cuja discussão não tem, aqui, cabimento. Importa, contudo, salientar que em pelo menos 1/3 da população a anatomia das porções terminais dos canais biliar e pancreático apresenta a forma de U ou V, não chegando a constituir um verdadeiro canal comum (543). Consequentemente, nesses indivíduos existem dois esfíncteres distintos, um referente ao canal pancreático, o outro interessando a via biliar principal. Rolny *et al.* (481) demonstraram que, em 53% de 17 doentes em que avaliaram separadamente as pressões dos dois esfíncteres, as anomalias manométricas se restringiam a um dos esfíncteres. Ademais, verificou-se também nessa investigação que, como seria de esperar, as alterações isoladas do esfíncter biliar surgiam em doentes com clínica de discinésia biliar, enquanto as anomalias da pressão do esfíncter pancreático se encontravam em doentes com história de pancreatite crónica. Os seus resultados sublinham a importância de se proceder à canulação do canal conveniente (via biliar em casos de cólica biliar e canal de Wirsung nos doentes com suspeita de pancreatite obstrutiva) por forma a evitar resultados erróneos no estudo manométrico.

Embora não se procure neste trabalho abordar os aspectos terapêuticos das entidades nosológicas que se referem, as peculiaridades da terapêutica desta entidade levam-nos a abordar sinteticamente os seus aspectos principais. Segundo alguns autores (18,191,485,541) a abordagem terapêutica dos doentes com discinésia do esfíncter de Oddi deverá iniciar-se pela prescrição de relaxantes da musculatura lisa: mebeverina, nifedipina, nitratos, etc.. No entanto, o seu benefício é variável e por vezes insatisfatório não havendo, ao que julgamos, ensaios clínicos publicados.

Por outro lado, o aparecimento de efeitos secundários pode limitar a sua utilização. Em tais circunstâncias é necessário para o alívio sintomático proceder-se à esfínterectomia cirúrgica ou endoscópica. A secção da porção coledócica do esfíncter deverá ser suficiente quando a sintomatologia se resume a cólicas biliares; nos casos de pancreatite deverá, como é óbvio, ser seccionado o componente relativo ao canal de Wirsung. A **esfínterectomia endoscópica** clássica reduz o comprimento do esfíncter em cerca de 80% do seu total, podendo alcançar uma redução quase completa ($95\% \pm 3.5\%$) quando previamente se avalia por manometria o comprimento do esfíncter (199). Diversos grupos de trabalho demonstraram o valor terapêutico da esfínterectomia endoscópica. Fullarton *et al.* (153), num estudo não controlado, obtiveram resultados positivos em 78% dos seus doentes, quer no referente ao alívio sintomático, quer no que concerne à drenagem biliar. Por seu lado, Geenen *et al.* randomizaram 45 doentes com disfunção do esfíncter de Oddi em dois grupos: num procederam a esfínterectomia endoscópica e no outro simularam a sua realização. No grupo da esfínterectomia real 68% dos doentes referiram regressão das queixas álgicas, o que só aconteceu em 30% do grupo de controlo (320) e estes resultados favoráveis foram confirmados numa reavaliação tardia de até 4 anos de recuo (164). Cotejando os resultados clínicos com a avaliação manométrica, os autores verificaram que nos doentes esfínterectomizados houve melhoria em 91% dos casos com tono inicial do esfíncter superior a 40 mmHg, enquanto essa melhoria apenas se encontrava em 45% dos doentes com valores tensionais inferiores (320). Concluem, portanto, que o valor terapêutico da esfínterectomia é efectivo e tanto mais evidente quanto mais elevada for a pressão basal do esfíncter.

A **esfínteroplastia cirúrgica** não produz resultados superiores à técnica endoscópica (377,391). Pese embora o facto de a taxa de complicações referida para a esfínterectomia endoscópica aplicada a casos de disfunção esfínteriana ser superior à observada em situações de coledocolitíase (566), quando se opta por um procedimento terapêutico deverá ser dada primazia à resolução do problema sem o recurso a intervenção cirúrgica.

Gastrite crónica

O conceito de gastrite crónica prende-se com a existência duma resposta inflamatória inespecífica da mucosa gástrica a uma vasta panóplia de elementos agressivos. Histologicamente, a gastrite crónica caracteriza-se pela presença dum infiltrado predominante de células mononucleares na lâmina própria da mucosa gástrica.

Com o vover dos anos, têm sido divulgadas diversas classificações da gastrite crónica, tendo, quase invariavelmente, um substrato histológico fundamental. Schindler (116), em 1947, dividia as gastrites crónicas em superficial, atrófica e hipertrófica. Vinte e cinco anos mais tarde, Whitehead *et al.* (147) acrescentavam novos e importantes elementos conceptuais: reconheciam a diferença entre a afecção do corpo e do antro, documentavam a existência da metaplasia intestinal e realçavam a importância de se avaliar a actividade da gastrite e a severidade da atrofia. Pela mesma altura, Strickland e McKay (202) introduziam a divisão entre gastrite tipo A (com atrofia do corpo e associada a anemia perniciosa) e gastrite de tipo B (comprometendo o antro). Foi depois sugerido um terceiro tipo - gastrite tipo AB - correspondendo ao compromisso difuso de todo o estômago. Correa (15,83) procurou atribuir à classificação das gastrites uma conotação epidemiológica: fala então de gastrite auto-imune ou corporal difusa associada à anemia perniciosa (tipo A), de gastrite hipersecretória associada à úlcera duodenal ou gastrite antral difusa (tipo B) e, finalmente, de gastrite ambiental, de alto risco cancerígeno, ou gastrite atrófica multifocal. Surgiram ainda outras classificações com termos distintos para conceitos semelhantes ou denominações idênticas a que correspondem conceitos diferentes (107,260,528). Por exemplo, para Wyatt e Dixon a gastrite tipo A é de natureza auto-imune, a gastrite tipo B de etiologia bacteriana e a gastrite tipo C determinada por lesão química. Por seu lado, os radiologistas e os endoscopistas incluem também nos seus relatórios e estudos referências a lesões gástricas, baseando-se em critérios perfeitamente distintos e mal correlacionados com as classificações histológicas. A confusão gerada por esta multiplicidade de terminologias e conceitos, qual alegoria da torre de Babel, tem suscitado justificadas preocupações. Com o intuito de unificar

conceitos e de criar uma classificação de fácil aplicação na clínica e na investigação, foi apresentada no recente Congresso Mundial de Gastrenterologia que decorreu na Austrália em Agosto de 1990, uma proposta de classificação denominada, justamente, como Sistema de Sydney de Classificação das Gastrites (370). Nesta proposta consideram-se duas vertentes fundamentais: histológica e endoscópica. Na classificação histológica admitem-se três situações topográficas (gastrite antral, gastrite do corpo ou pangastrite) às quais se adicionam diversos critérios morfológicos (existência e grau de actividade, atrofia, metaplasia intestinal, *Helicobacter pylori*, etc.) e algumas associações etiopatogénicas (por ex. gastrite auto-imune). No âmbito endoscópico, adopta-se o termo gastrite para descrever as anormalidades macroscópicas que não se incluem em entidades específicas como sejam as úlceras, os cancros e os pólipos. Descrevem-se pormenorizadamente os diversos elementos das gastrites (edema, eritema, exsudato, erosões, nodulariedade, etc.), recomendando-se que se considerem também as três modalidades topográficas incluídas na classificação histológica.

A valorização clínica da gastrite crónica no contexto da dispepsia não-ulcerosa enfrenta algumas dificuldades.

Um primeiro problema é verificar se as gastrites crónicas apresentam uma associação epidemiológica com a dispepsia não-ulcerosa. Diversas séries demonstraram que 30% a 50% dos doentes com dispepsia não-ulcerosa têm gastrite de tipo B histologicamente documentada, mesmo se a mucosa aparenta ser normal na endoscopia. No entanto, a gastrite crónica antral é também muito frequente na população saudável. Kreuning *et al.* (292) encontraram gastrite antral em 36% de 50 indivíduos saudáveis de idade média de 33 anos. Cheli *et al.* (74) verificaram a presença de gastrite antral ou fúndica em 46% e 73% de dois grupos de indivíduos assintomáticos (100 elementos em cada grupo, idades variando entre 20-79 anos). Como facilmente se verifica, estas cifras sobrepõem-se às apontadas para os dispépticos não-ulcerosos.

Uma outra questão importante que se coloca é a de saber se a gastrite crónica pode ser um factor causal da sintomatologia dispéptica. Muitos autores não conseguiram demonstrar qualquer associação significativa entre gastrite e dispepsia (73,74,107,188,219,261,412,448,516,522,599). Em oposição, alguns estudos sugerem uma correlação positiva entre a inflamação histológica da mucosa gástrica com os

sintomas dispépticos (24,157,536,587). Toukan *et al.* (587) decidiram averiguar não apenas a relação gastrite-dispepsia mas também a **densidade** do infiltrado inflamatório de dispépticos não-ulcerosos e de controlos normais. Na sua amostra os dispépticos apresentavam contagens de polimorfonucleares do corpo gástrico, do antro e do duodeno significativamente superiores às do grupo de controlo.

Por outro lado, foi proposta a existência duma relação entre pirose (ou outros sintomas de doença do refluxo gastro-esofágico) e gastrite. A gastrite antral encontrou-se em 78% dos doentes com refluxo gastro-esofágico e apenas em 10% do grupo de controlo (142). Infelizmente a idade média dos enfermos era de 53 anos e a dos indivíduos saudáveis de 29 anos pelo que fica por esclarecer se a diferença encontrada se deve à coexistência de refluxo gastro-esofágico ou à idade mais avançada dos dispépticos. Noutra investigação (600), em 28 dispépticos não-ulcerosos, encontrou-se uma correlação altamente significativa entre a pirose e os achados histológicos de gastrite crónica do fundo gástrico, gastrite aguda antral e gastrite crónica antral. Nesta série não existiam diferenças marcadas na idade média dos dois grupos (dispépticos com e sem pirose).

Em resumo, diremos que parece incontestável que a gastrite crónica assintomática é muito frequente. Alguns dados sugerem que a gastrite ocasione sintomas numa parte dos dispépticos, havendo elementos que depõem a favor da sua associação com a pirose.

Helicobacter pylori

No início da década, Warren (604) e Marshall (345) detectaram a presença do *Helicobacter pylori* (anteriormente denominado *Campylobacter pylori*) no epitélio gástrico da maioria dos doentes com gastrite crônica. Em trabalhos posteriores, relataram os mesmos autores que 60% das biópsias gástricas de doentes com dispepsia não-ulcerosa mostravam a presença deste microrganismo (344) e que a ingestão do *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) pode induzir sintomas dispépticos e gastrite (343). Estudos posteriores doutras origens confirmaram estes achados (406,452,461).

A polémica sobre a correlação entre o *H. pylori* e a dispepsia não-ulcerosa prende-se com três questões fundamentais: 1) é a colonização pelo *H. pylori* mais frequente em dispépticos não-ulcerosos que na população assintomática?; 2) existem sintomas especificamente associados ou característicos da dispepsia não-ulcerosa associada ao *H. pylori*? e 3) consegue a erradicação do *H. pylori* abolir ou reduzir a sintomatologia dispéptica?. Passaremos em revista os conhecimentos actuais sobre a importância do *H. pylori* na etiologia da dispepsia não-ulcerosa e avaliaremos as respostas possíveis a estas questões.

A maioria dos estudos referentes à prevalência do *H. pylori* em diversos grupos de doentes não incluem descrições pormenorizadas do quadro sintomático. No entanto, é lógico admitir-se *ab initio* que se o *H. pylori* for responsável por muitos dos sintomas dos dispépticos não-ulcerosos então será possível demonstrar-se uma maior frequência da infecção nestes doentes que nos indivíduos saudáveis. Infelizmente, é extremamente difícil apurar comparações rigorosas entre dispépticos não-ulcerosos e pessoas saudáveis. A prevalência do *H. pylori* aumenta progressivamente com o avançar da idade, encontrando-se em menos de 10% dos indivíduos com menos de 20 anos mas alcançando taxas da ordem dos 40% na população com 50-60 anos de idade (29,257,590,627). É pois fundamental considerar o escalonamento etário dos grupos que se pretendem comparar, mas outros factores são também importantes, designadamente as variações étnicas e raciais. Por exemplo, os chineses com 20-39 anos têm uma prevalência de 60% (179) enquanto que os

indianos pertencentes ao mesmo escalão etário apenas apresentam colonização pelo *H. pylori* em 46% dos casos (180). Acresce ainda que não se conhece actualmente em que medida diversos factores ambientais (v.g. classe social, hábitos alimentares, organização e dimensão familiares, etc.) podem influenciar a colonização por este microrganismo. As tentativas de ultrapassar estas dificuldades têm-se baseado em dois grupos distintos de estudos: estudos não invasivos em largas amostras da população e estudos endoscópicos.

Os estudos não-invasivos recorrem a testes respiratórios com carbono marcado ou a técnicas serológicas de pesquisa de anticorpos específicos. Recorrendo à pesquisa de anticorpos séricos, Wyatt *et al.* (627) verificaram que em 247 dadores de sangue a existência de história prévia de investigações por dispepsia se associava com a infecção pelo *H. pylori* nos indivíduos com mais de 40 anos de idade. Porém, 64% dos indivíduos com serologia positiva não referiam passado dispéptico significativo. Marshall *et al.* (346) realizaram um estudo semelhante em 292 dadores de sangue sem passado de doença ulcerosa péptica. A frequência da infecção por *H. pylori* no subgrupo de dispépticos foi significativamente superior à verificada nos restantes elementos da amostra (28% *versus* 14%). Estes estudos sugerem alguma associação entre esta infecção e a dispepsia mas não suportam conclusões definitivas relativamente à dispepsia não-ulcerosa.

No Quadro VI apresentam-se os resultados obtidos por diversas investigações endoscópicas (39,197,246,344,436,462,486,505). Só na casuística de Rauws *et al.* (462) se demonstrou uma diferença significativa entre a frequência do *H. pylori* em normais e dispépticos não-ulcerosos. Deve-se porém acentuar que a idade média dos indivíduos saudáveis foi 18 anos inferior à dos dispépticos o que, só por si, já favorece tal diferença.

Na maioria das séries a frequência da infecção na dispepsia não-ulcerosa é de cerca de 50%. Por outro lado, a prevalência da infecção na população geral dos EUA e da Europa aproxima-se também dos 50%. Desta confrontação de dados não pode deixar de se concluir que não existe, actualmente, uma demonstração convincente de que a prevalência da infecção pelo *H. pylori* seja significativamente maior nos dispépticos não-ulcerosos do que na população geral.

Esta questão relaciona-se com uma outra atrás abordada, qual seja a de saber se a gastrite crónica antral se associa com a sintomatologia

dispéptica. Se assim fosse, e dada a elevada prevalência do *H. pylori* na gastrite crónica do antro gástrico, poderia admitir-se uma influência mais nítida da infecção na dispepsia não-ulcerosa mas, como vimos, não é possível concluir-se pela existência de tal associação.

Quadro VI . Frequência da infecção por *H. pylori* em dispépticos não-ulcerosos e indivíduos normais (estudos endoscópicos).

Autores , origem	Dispepsia não-ulcerosa		Normais	
	idade média	% <i>H. pylori</i> positivos	idade média	% <i>H. pylori</i> positivos
Petross <i>et al.</i> 1988, EUA	47	43	29	13
Rauws <i>et al.</i> 1988, Holanda	56	70	38	20
Gutierrez <i>et al.</i> 1988, Colômbia	?	79	?	87
Rouvroy <i>et al.</i> 1987, África	34	71	-	-
Blomberg <i>et al.</i> 1988, Suécia	56	45	-	-
Jiang <i>et al.</i> 1987, China	49	74	-	-
Marshall e Warren 1984, Austrália	55	51	-	-
Schnell e Schubert 1988, EUA	?	33	-	-

Outra forma de abordar esta questão é investigar a eventual correlação entre cada um dos sintomas dispépticos *de per se* e a presença do *H. pylori*. Marshall e Warren (345) verificaram no seu estudo *princeps* que a pirose se correlacionava com a infecção mas não surgiram outros estudos que o confirmassem. No trabalho de Rokkas *et al.* (480) o único

sintoma que se associou à presença do *H. pylori* foi a eructação pós-prandial exacerbada. Numa outra casuística constatou-se que nos dispépticos não-ulcerosos *H. pylori*-positivos a persistência dos sintomas era mais antiga e a sua variação ao longo do ano mais marcada (9). Outros autores não conseguiram identificar nenhum sintoma que se correlacionasse com o *H. pylori* (50). Não emerge destes estudos qualquer perfil sintomático claramente relacionado com esta infecção, uma vez que cada grupo aponta associações diferentes. Parece, pois, muito provável que o *H. pylori* não suscite sintomas específicos.

Existe ainda outro modo de abordar esta problemática, ou seja, averiguar o efeito da terapêutica sobre a sintomatologia do doente. Se o *H. pylori* for importante na dispepsia não-ulcerosa é de esperar que a sintomatologia regrida quando se produz a erradicação do microrganismo. Diversos trabalhos estão já hoje publicados sobre este ponto.

Em 1986, McNulty *et al.* (359) relataram que 11 de 12 dispépticos não-ulcerosos em que se alcançou a erradicação do *H. pylori* referiram franca melhoria sintomática, o que só aconteceu em 21 de 32 doentes em que persistiu a infecção após terapêutica. Esta diferença não alcançou significância estatística. Além disso, não se verificou uma associação entre a resolução da gastrite e a melhoria sintomática. Por seu turno, Lambert *et al.* (301) encontraram um alívio significativo das epigastralgias, náuseas e vômitos nos doentes em que se erradicou o microrganismo com a administração de bismuto. Nos estudos de Borody *et al.* (48,49) a terapêutica com bismuto ocasionou também alívio sintomático embora não se verificasse correlação entre a regressão das queixas e a erradicação do *H. pylori*. Importa recordar que o bismuto, designadamente o subcitrato de bismuto, actua não só como agente bactericida face ao *H. pylori* mas também como estimulador inespecífico das defesas e da regeneração da mucosa gástrica. Esta circunstância, aliada aos resultados desenhados que acabamos de referir, torna difícil apreciar o verdadeiro papel da erradicação do microrganismo no alívio sintomático. Aliás, os ensaios terapêuticos com antibióticos (169,172) não conseguiram demonstrar uma associação significativa entre a erradicação do *H. pylori* e a atenuação da sintomatologia. No entanto, os dados actuais não são de molde a afastar definitivamente a hipótese que o *H. pylori* seja um agente causal da sintomatologia dos dispépticos não-ulcerosos. Haverá que aguardar novos ensaios para se poder responder a esta questão.

Uma situação particular é a que corresponde ao episódio de infecção aguda pelo *H. pylori*. Existem hoje dados suficientes que demonstram que a infecção aguda com este bacilo pode produzir um quadro clínico de gastrenterite com sintomas dispépticos acentuados. Conhecem-se dois relatórios em que voluntários ingeriram *H. pylori* (343,382). Nos dois casos a infecção aguda ocasionou dor epigástrica, náuseas, vômitos e enfartamento pós-prandial. O quadro sintomático foi auto-limitado e embora num dos indivíduos tenha persistido a infecção não se associou à persistência da sintomatologia (382). Por outro lado, têm sido documentados episódios de hipocloridria epidémica associada a gastrite aguda activa (171,173,181,205,459,617) e em alguns casos identificou-se o *H. pylori* como agente causal. Em muitas destas situações surgem sintomas dispépticos, mas também nestes casos são auto-limitados.

Em síntese, sublinhamos os seguintes aspectos:

Parece indubitável que a infecção aguda pelo *H. pylori* pode originar sintomas, embora isso nem sempre aconteça. Não é provável que se trate de uma situação quantitativa e qualitativamente importante no âmbito da prática clínica.

Actualmente existem poucos dados que apontem o *H. pylori* como um agente causal importante da dispepsia não-ulcerosa. Porém, o facto de diversos estudos terem encontrado alguma correlação entre sintomas e esta infecção sugere que possa desempenhar um papel significativo num subgrupo de doentes. A elevada frequência da infecção na população assintomática, as variações com a idade e a raça e, porventura outros factores ambientais, tornam difícil apreciar a sua prevalência nos dispépticos não-ulcerosos.

Os ensaios terapêuticos têm divulgado resultados desconhecidos sobre a relação entre o alívio sintomático e a erradicação do microrganismo e, ademais, as características terapêuticas multifactoriais do bismuto dificultam a valorização correcta dos dados existentes. Existe uma necessidade premente de se realizarem estudos com grandes amostras e cuidadosos critérios de selecção, tanto mais que continua a ser convicção de muitos clínicos que os problemas de um subgrupo de dispépticos não-ulcerosos se relacionam com o *H. pylori*.

Lesões erosivas pré-pilóricas

Berstad e Nesland (30) propuseram, recentemente, o reconhecimento duma entidade clínica que denominam de **lesões erosivas pré-pilóricas** ("erosive prepyloric changes").

A sua definição consiste na persistência de pregas pré-pilóricas, independentes da peristalse, apresentando erosões (grau 3), aspectos congestivos (grau 2) ou sem lesões macroscópicas visíveis (grau 1). A diminuição das capacidades defensivas da mucosa, mais que a hipersecreção cloridro-péptica, será o factor patogénico primordial (196). Com efeito, Guslandi *et al.* (195) verificaram que a viscosidade e as propriedades defensivas do muco (avaliadas através da razão entre as mucoproteínas neutras e as mucoproteínas totais) estão significativamente reduzidas em doentes do grau 3.

Nalgumas regiões a incidência destas lesões rondará os 26% das fibroscopias altas de rotina, sendo mais frequente em indivíduos com idade superior aos 50 anos e igualmente distribuídas pelos dois sexos (395). Os graus 2 e 3 (lesão "activa") estariam associados à sintomatologia dispéptica num valor percentual (33%) significativamente superior ao achado no grupo controlo de indivíduos assintomáticos (18%) (30).

Deverá tratar-se duma entidade independente da doença ulcerosa péptica. Esta asserção baseia-se em diversos factores: 1) em muitos casos de evolução prolongada não se observou evolução para úlcera (394); 2) a resposta aos medicamentos anti-ulcerosos não é similar à da própria doença ulcerosa (394), e 3) o débito secretório gástrico e a concentração intragástrica de bÍlis são idênticos aos dos indivíduos normais (409). Por outro lado, é também advogado que não deverá ser encarada como uma mera forma de gastrite, uma vez que a alteração estrutural de base - pregas pré-pilóricas persistentes - é independente da actividade inflamatória da mucosa sobrejacente, que pode ser concomitante (graus 2 e 3) ou não existir (grau 1). Além disso, alguns autores (270,315) não têm encontrado uma correlação positiva (antes pelo contrário) entre lesões erosivas pré-pilóricas e gastrite.

Uma vez que 80% de 100 dispépticos não-ulcerosos com lesões erosivas pré-pilóricas haviam referenciado factores significativos de

"stress" na sua vida quotidiana (394), Nesland *et al.* (396) delinearam um estudo prospectivo, em cadetes do exército, com o objectivo de investigar a eventual relação desta lesão com as situações de "stress" psíquico e físico (no caso, um exercício de campo com 4-5 dias de duração). Verificaram que em 6 dos 19 cadetes submetidos ao exercício surgiram lesões erosivas de novo, e noutros 6 as lesões pré-existentes sofreram agravamento. Quer o número de novos casos, quer o agravamento das lesões prévias diferiu significativamente do ocorrido no grupo controlo, constituído por cadetes que não participaram nas manobras de campo.

Os estudos iniciais (393) sobre a natureza destas pregas pré-pilóricas indicaram a presença de fibrose focal e de distúrbios da motilidade como elementos a considerar relativamente à sua fisiopatologia. Ora, um processo fibrótico não pode ser, obviamente, a causa das lesões surgidas no decurso de poucos dias, como foram as que se constituíram nos cadetes militares que participaram neste estudo (396). Uma explicação mais plausível é a de que espasmos musculares induzidos pelo "stress" sejam o seu factor desencadeante e, eventualmente, responsáveis também por fenómenos isquémicos no topo das pregas. Esta isquémia e a inflamação local poderá reduzir as defesas da mucosa a agentes nocivos (ácido clorídrico, bílis, etc.) antes neutralizados com eficácia. Os processos fibróticos secundários poderiam ser, então, responsáveis pela persistência a médio e longo prazo das pregas pré-pilóricas (396).

Tem sido pouco investigado o eventual papel patogénico que o *Helicobacter pylori* possa desempenhar nestas situações. Os dados existentes (270,396) negam essa relação mas não constituem uma base suficientemente válida para sustentar uma conclusão definitiva.

Estudos já em curso poderão vir a confirmar a existência desta nova entidade (e a sua correlação com os sintomas). Se assim fosse ela teria, pelo menos, o mérito de individualizar um novo subgrupo de entre a miríade dos dispépticos não-ulcerosos (44).

Capítulo VI

Dispepsia orgânica

Como já referimos, esta designação abarca todas as situações em que as investigações habituais demonstram patologia orgânica subjacente às queixas dispépticas.

Não corresponde, obviamente, a um conceito plenamente satisfatório, por diversas ordens de razão. Desde logo porque encerra uma contradição intrínseca; a partir do momento em que se estabelece um diagnóstico concreto não faz mais sentido falar de dispepsia, mas antes integrar os sintomas na doença em causa (doença ulcerosa péptica, esofagite de refluxo, pancreatite crónica, etc.). Por outro lado, porque persistem ainda algumas áreas nebulosas na fronteira entre dispepsia não-ulcerosa e dispepsia orgânica, como sejam as situações de gastrite ou os casos de refluxo gastro-esofágico sintomático mas sem esofagite. Finalmente, porque não há uma definição concisa do que se deve entender por "investigações habituais".

Constitui, no entanto, uma denominação com interesse clínico e pedagógico, facilitando a sistematização dos conhecimentos actuais sobre a dispepsia, e cuja utilização no momento actual, por isso mesmo, se justifica.

Doença ulcerosa péptica

A úlcera péptica, no sentido tradicional e restrito da expressão, engloba os processos ulcerativos do estômago e duodeno correlacionados com a secreção de HCl e pepsina. Actualmente, tende-se a utilizar a denominação **doença ulcerosa péptica** em substituição do termo úlcera péptica justamente por se entender que a cicatrização da úlcera não corresponde, em rigor, à cura da doença que a ocasionou.

A úlcera é uma solução de continuidade do revestimento parietal que alcança, pelo menos, a *muscularis mucosae* e nisso se distingue das erosões que apenas comprometem a mucosa. Na Figura 21 representam-se as diferentes camadas que compõem a cratera ulcerosa.

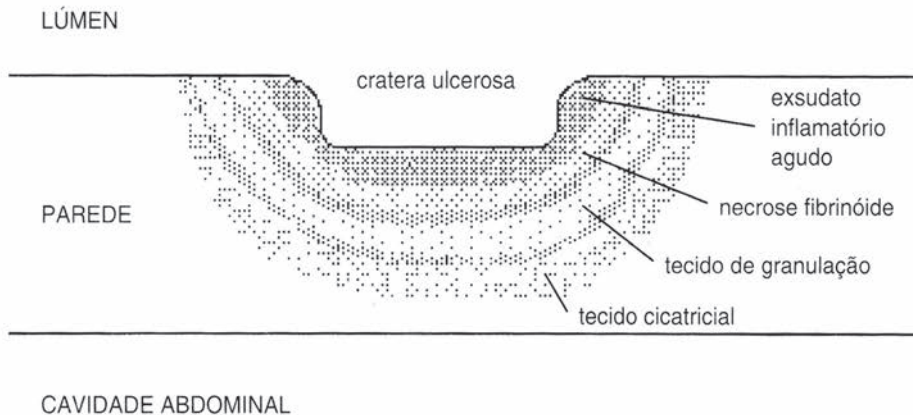


Figura 21. Representação esquemática das camadas microscópicas que compõem uma cratera ulcerosa

Uma característica peculiar destas lesões é a sua tendência natural para a cura espontânea e a recidiva. Esta propensão para a remissão espontânea é geograficamente muito variável, apontando-se, em vários estudos, taxas de resolução do processo ulceroso sob "terapêutica" com placebo entre 30 e 80%, ao cabo de 4 semanas. A sua história natural

desenrola-se habitualmente ao longo de um período de 10 a 15 anos, com diversos episódios de recidivas. Cerca de 70% de todos os ulcerados sofrem, pelo menos uma vez, de recidiva da lesão. Esta tendência à recidiva é mais acentuada nas úlceras duodenais, onde se observam recidivas no primeiro ano após a cicatrização em cerca de 90% dos doentes. A maioria das úlceras gástricas ocorre numa pequena faixa com menos de 2 cm de extensão junto à confluência das mucosas oxíntica e pilórica (166,243) (Figura 22). As úlceras duodenais surgem, quase invariavelmente, no bulbo.

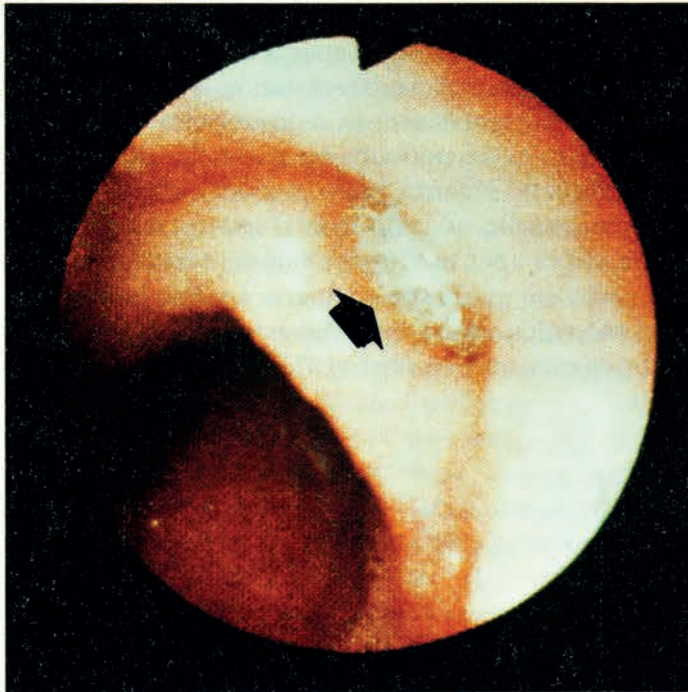


Figura 22. Imagem endoscópica de úlcera gástrica localizada na pequena curvatura, junto à *incisura angularis*

O quadro clínico clássico, com dores epigástricas pós-prandiais tardias, aliviadas pelos alimentos ou antiácidos, não ocorre em todos os doentes. Estudos de rastreamento endoscópico demonstraram que 25% das úlceras são assintomáticas (514). Por outro lado, os sintomas podem desaparecer antes da cicatrização da úlcera. Os idosos têm maior propensão para apresentar um quadro sintomático incomum, podendo referir queixas de natureza diversa (disfagia, dor torácica simulando angina ou mal-estar abdominal inespecífico) (440).

A dor é o sintoma mais frequente da úlcera péptica não complicada. Trata-se de uma dor de tipo visceral (verdadeira dor abdominal), de sede epigástrica, habitualmente sem irradiação, sujeita às nuances topográficas referidas no capítulo sobre as características dos sintomas dispépticos. Ocorre geralmente uma a três horas após as refeições e durante a noite, períodos do dia em que o estômago está vazio e segrega HCl com débitos altos. Na Figura 23 esquematiza-se a correlação entre a acidez intragástrica, as refeições e os períodos em que habitualmente surge a dor ulcerosa. Não existe, no entanto, uma correlação clara entre o ácido e a dor ulcerosa, nem se sabe, ao certo, qual o seu mecanismo. A infusão de HCl na base da úlcera apenas determina dor em metade, ou menos, dos doentes. Nos casos em que assim acontece, a administração prévia dum espasmolítico não evita o seu aparecimento o que sugere que a dor não seja causada por espasmo do órgão (271).

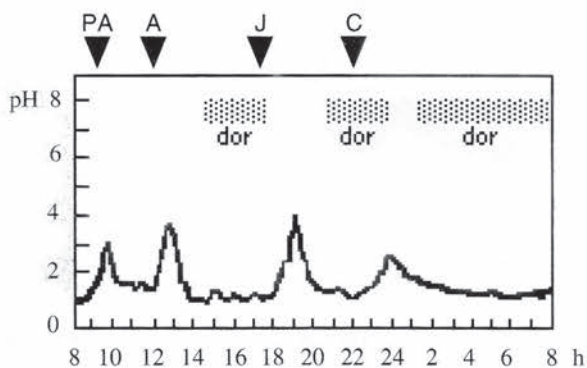


Figura 23. Correlação entre a acidez intra-gástrica (pH-metria), as refeições e os períodos em que habitualmente surge a dor ulcerosa (PA = pequeno almoço; A = almoço; J = jantar, e; C = ceia)

A sensação dolorosa é rapidamente aliviada com a administração de fármacos alcalinizantes ou a ingestão de alimentos. É por vezes agravada por substâncias que diminuem o pH gástrico, designadamente o álcool, café, vinagre e condimentos, ou por produtos deletérios para a mucosa, como sejam os salicilatos. Nos casos de dor severa com espasmo gastrobulbar o doente pode referir náuseas e vômitos, que aliviam temporariamente as queixas dolorosas.

Se a úlcera penetrou profundamente na parede e chega a envolver nervos somáticos do peritoneu parietal, a dor torna-se muito intensa e é mais precisa na sua localização, passando a ser mediada pelo reflexo peritônio-cutâneo de Morley anteriormente referido. Se há irradiação da dor para a região dorso-lombar, a úlcera localiza-se quase seguramente na parede posterior do estômago ou do duodeno. Os ulcerados duodenais tendem a referir um aumento do apetite enquanto os doentes com úlcera gástrica são, frequentemente, anoréticos.

As queixas dos doentes ulcerados aparecem periodicamente, por crises diárias que duram entre 3 a 5 semanas, intervaladas por períodos de remissão de meses ou anos. Desde que não surjam complicações, cada crise é muito semelhante às anteriores.

Outros sintomas referidos pelo doente estão mais relacionados com eventuais complicações ou com formas pouco comuns de úlcera. Quando existem dificuldades do esvaziamento gástrico surgem náuseas e vômitos. As complicações hemorrágicas podem traduzir-se por hematemeses, melenas ou anemia ferropénica. Em idosos aterosclerosados, a anemia pode suscitar predominantemente sintomas cardíacos ou cerebrais. A perfuração em peritoneu livre determina dor intensa associada a ventre agudo. A penetração posterior para o pâncreas pode originar dor lombar e um quadro de pancreatite.

A fisiopatologia da úlcera péptica é, classicamente, conceptualizada com base no binómio secreção cloridropéptica / resistência da barreira mucosa. No caso da úlcera duodenal, predominará o factor agressivo representado por um teor luminal ácido-péptico exageradamente elevado; na patogénese da úlcera gástrica o factor primordial consistirá numa falência da barreira mucosa gástrica em obstar devidamente à retro-difusão hidrogeniónica (Figura 24).

Todavia, a exacta compreensão da fisiopatologia e da história natural da doença ulcerosa péptica exige que se enquadre tal binómio (factores

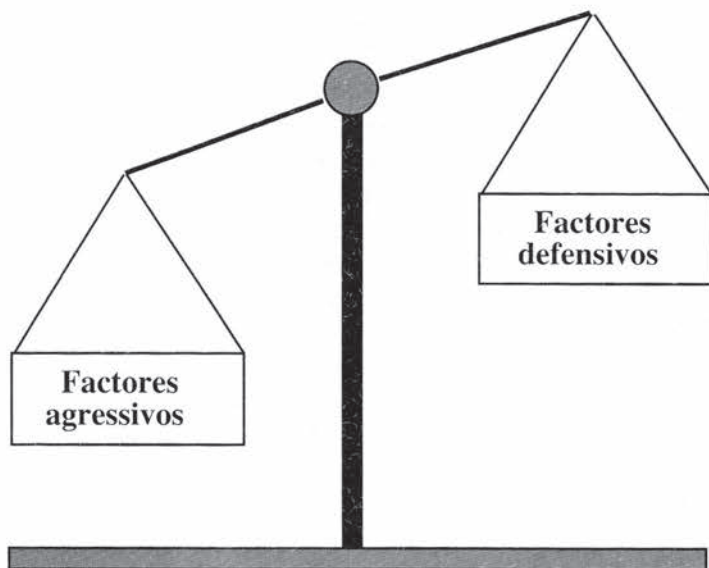


Figura 24. Patogénese da doença ulcerosa péptica

nocivos / factores protectores da mucosa) no âmbito da cinética motora gastroduodenal e se atente nas alterações da motilidade correlacionadas com a patologia ulcerosa. Por outro lado, surgiram recentemente novos dados sobre a importância que poderá ser atribuída a factores etiopatogénicos até agora desconhecidos ou desprezados. Entre eles, aparece em posição de destaque a colonização gastro-bulbar pelo *Helicobacter pylori*, um microrganismo, como vimos, responsável em larga medida pelas situações de gastrite crónica antral.

Úlcera gástrica

Em 1964, Johnson (254) preconizou a existência de 3 tipos distintos de úlcera gástrica. As **úlceras de tipo 1** surgem no corpo gástrico e não se associam a patologia péptica do duodeno ou antro pré-pilórico. As **úlceras de tipo 2** ocorrem igualmente no corpo gástrico mas relacionam-se com a doença ulcerosa duodenal. Finalmente, as **úlceras de tipo 3** localizam-se na região pré-pilórica e correlacionam-se com a hiperse-

creção ácida. Recentemente postulou-se a existência dum quarto tipo de úlcera gástrica (92). Estas úlceras localizam-se junto ao cárdia e associam-se ao grupo sanguíneo tipo O, débito clorídrico baixo, elevada incidência de hemorragia, esvaziamento gástrico de fluidos retardado e alta frequência de perfurações.

A eclosão duma úlcera gástrica resulta de diversos factores causais particulares. A classificação que acima se expôs baseia-se, justamente, na assunção de que a úlcera gástrica não é uma doença mas um grupo heterogéneo de anomalias, cada uma com as suas causas, que se manifestam pelo aparecimento duma cratera ulcerosa. Nas linhas seguintes analisam-se os principais mecanismos e factores de risco implicados na fisiopatologia da úlcera gástrica.

Secreção cloridropéptica

Frequentemente, os doentes com úlcera gástrica possuem um débito ácido normal ou baixo. Com efeito, ficou demonstrado (57) que a secreção ácida basal, a secreção ácida nocturna (12 horas) e a secreção ácida estimulada dos doentes com úlcera acima da *incisura angularis* são inferiores ou similares às dos indivíduos normais e menores que as dos doentes com úlcera duodenal. Todavia, nos casos de úlcera pré-pilórica verifica-se que, no seu conjunto, se trata de doentes hipersecretores. Nestas situações o perfil secretório assemelha-se ao dos ulcerados duodenais.

Alguns autores procuraram saber o que caracteriza os ulcerados gástricos no que respeita à secreção gástrica. Verificou-se que a densidade de células G do antro é menor que nos ulcerados duodenais (552) e que a concentração de gastrina na mucosa antral é igualmente inferior à que se encontra nos casos de úlcera duodenal (130,230,231,340). Curiosamente, a determinação da gastrina sérica não conduz a resultados consentâneos com os que se obtêm nas determinações da mucosa antral. Em geral, os níveis de gastrinémia em jejum são superiores nos doentes com úlcera do corpo gástrico que nos controlos saudáveis (227) e o seu pico após uma refeição proteica é também superior ao dos indivíduos controlo (288).

Barreira mucosa

Numerosas substâncias, de que são exemplos o ácido acetilsalicílico, sais biliares, álcool etílico e ácido acético, podem alterar a diferença de potencial transmucoso incrementando a retrodifusão de hidrogênios. Estas alterações foram interpretadas como um reflexo da lesão da barreira mucosa que provocam. Não se conhece com precisão o mecanismo íntimo da disrupção da barreira mucosa induzida por tais agentes deletérios mas admite-se como provável a existência de anomalias a diversos níveis: teor de prostaglandinas na mucosa, fluxo sanguíneo, produção de muco e bicarbonato, etc.

Alguns investigadores sugeriram que as úlceras gástricas podem ocorrer por **deficiência de prostaglandinas** (216,204). Porém, a mensuração das taxas de prostaglandinas na mucosa gástrica tem fornecido resultados discordantes. Verificou-se que os níveis de prostaglandinas eram significativamente mais baixos em biópsias obtidas do fundo e antro de doentes com úlcera gástrica que nas amostras de indivíduos normais. Além disso, a concentração de prostaglandinas era maior nos doentes que cicatrizaram com cimetidina ou antiácidos que naqueles em que o mesmo tratamento não induziu a cura (624). Outros autores obtiveram resultados similares (286) mas, contraditoriamente, Schlegel *et al.* (504) encontraram níveis aumentados de prostaglandinas nos ulcerados gástricos, atribuindo tal facto à existência de um processo inflamatório.

As **anomalias do aporte sanguíneo** à mucosa gástrica têm sido também objecto de estudo. A mucosa gástrica beneficia dum abundante aporte sanguíneo resultante da presença duma rede capilar rica e de inúmeras anastomoses arteriovenosas. Esta profusão de vasos com múltiplas interligações ocorre em toda a parede gástrica com excepção da pequena curvatura. Nesta área os capilares da mucosa e as artérias da submucosa têm origem directa da artéria gástrica esquerda enquanto nas outras regiões provêm dum plexo submucoso de grandes vasos. É admissível que as diferenças no aporte sanguíneo à pequena curvatura, facilitando a ocorrência de fenómenos isquémicos, contribua para o aparecimento de úlceras crónicas. Lamentavelmente, os métodos actuais de estudo do fluxo sanguíneo gástrico não têm a acuidade necessária para confirmar esta hipótese.

No que concerne à **renovação do muco** não existem dados conclusivos quanto a eventuais distúrbios susceptíveis de serem factores causais da úlcera. Aceita-se como possível que os ulcerados gástricos produzam menos muco ou bicarbonato ou que produzam muco qualitativamente inferior. Relatou-se que o muco dos ulcerados gástricos possui uma grande quantidade de glicoproteínas de baixo peso molecular e que, por isso, seria menos resistente (632).

Dismotilidade gastroduodenal

São já antigas as primeiras referências às anomalias da motilidade em ulcerados gástricos; Dragstedt, em 1956, postulou que a úlcera gástrica poderia ser devida à estase antral, a qual determinaria um aumento da libertação de gastrina com conseqüente hipersecreção de ácido clorídrico (115).

As alterações do padrão fisiológico habitualmente correlacionadas com a úlcera gástrica englobam o retardamento do esvaziamento gástrico e o refluxo duodenogástrico (RDG).

Os múltiplos estudos do esvaziamento gástrico realizados em ulcerados gástricos têm fornecido resultados discrepantes, e alguns argumentos se têm avançado para explicar tais disparidades. Meyer (621) sugere que a diferente concentração dos líquidos utilizados como refeição-padrão, influenciando a rapidez do esvaziamento gástrico, seria um factor muitas vezes negligenciado. Malagelada *et al.* (378), por seu turno, salientam que muitos estudos incluem indistintamente doentes com úlcera antral ou do corpo, cujas patogéneses serão, porventura, distintas e com repercussões diferentes no perfil motor antral.

Numa tentativa de ultrapassar estas dificuldades metodológicas, Miller e Malagelada (368) avaliaram a secreção gástrica, o esvaziamento gástrico e o RDG de ácidos biliares em doentes com úlcera gástrica do corpo, através da ingestão de uma refeição-padrão de teor misto (sólido e líquido). Nesse estudo controlado, os doentes evidenciaram - em relação ao grupo de indivíduos saudáveis - uma significativa hiposecreção de ácido, pepsina e água o que, efectivamente, sugere que o débito cloridropéptico não desempenhará um papel importante na patogénese destas úlceras. A hiposecreção parece, segundo os autores, reflectir um efectivo decréscimo da actividade secretória gástrica que decorrerá dos fenómenos

de gastrite atrófica secundários à estase e ao RDG. Por outro lado, detectaram um retardamento do trânsito de sólidos a par do normal esvaziamento do componente líquido. Este facto aponta no sentido de disfunção motora do antro, como resulta perceptível das noções fisiológicas atrás explanadas. A disfunção antral será, também, a anomalia subjacente ao RDG acrescido que se observou.

Um outro problema que tem sido levantado é o de saber se a dismotilidade que se associa à úlcera gástrica será causa ou efeito da patologia ulcerosa, uma vez que algumas investigações sugerem que as anomalias da motilidade seriam reversíveis com a cura da úlcera (158,381). Uma investigação levada a cabo por Malagelada et al. (378) parece-nos ser uma achega esclarecedora sobre este ponto. Contrariamente à maioria dos estudos da motilidade gastroduodenal em ulcerados (realizados durante a fase activa, alguns estabelecendo comparações entre os resultados obtidos antes e após a cura), estes investigadores elaboraram um estudo controlado em 12 doentes ulcerados (7 com úlcera gástrica e 5 com úlcera duodenal), cicatrizadas há pelo menos 10 meses, sem sintomatologia posterior nem úlcera em actividade na endoscopia de admissão ao estudo. Verificou-se que as manifestações endoscópicas e histológicas que se encontraram se correlacionavam significativamente com a presença de hipomotilidade antral, particularmente aparente no período pós-prandial. Com base nestes dados os autores concluem que os distúrbios da motilidade persistem após a cura do processo ulceroso e especulam que, juntamente com a gastrite que lhe está associada, poderão ser um factor predisponente da recidiva ulcerosa. Serão convenientes estudos com amostras mais amplas e em que se correlacione a incidência de recidiva ulcerosa com os distúrbios motores descritos para atestar do valimento dos achados neste grupo.

Passemos, agora, a ocuparmo-nos do refluxo duodenogástrico. Como se referiu, o refluxo duodenogástrico ocorre em indivíduos saudáveis (275,386,464) e a sua existência, desde que não acompanhada de lesões da mucosa a montante do piloro, não possui significado clínico relevante (388). Todavia, um acréscimo anómalo da quantidade de líquido duodenal refluído pode desempenhar um papel nocivo para as mucosas gástrica e esofágica. Além disso, assume também particular importância o tempo de contacto do material refluído com a parede do estômago, pelo que tão relevante como o RDG em si mesmo pode ser o retardamento da "clearance" gástrica do líquido duodenal refluído (123,206).

Foi advogado que o RDG desempenharia um papel importante na patogénese da úlcera gástrica (36,120,268,476) embora sobre este conceito não exista consenso. Diversos estudos constataram um aumento da taxa intragástrica de bÍlis em ulcerados gástricos quando comparados com indivíduos normais ou ulcerados duodenais (120,476). Noutros (400) detectou-se uma frequência aumentada do refluxo de bÍlis nos ulcerados (em 27 de 33 casos versus 14 de 33 indivíduos de controlo) mas não diferindo significativamente na quantidade refluída. Também uma concentração aumentada de lisolecitina foi encontrada em aspirados gástricos de doentes com úlcera gástrica. Concentrações de lisolecitina acima de 100 µg/ml lesam a barreira mucosa gástrica; níveis superiores a este limiar foram observados nos ulcerados gástricos (251).

Também a possibilidade do RDG ser consequência, e não causa, da ulceração péptica foi avaliada por Black *et al.* (36) em 38 ulcerados gástricos: constatou-se não existir uma alteração significativa da taxa de RDG pré-existente após a cura do processo ulceroso o que, obviamente, sugere não ser a úlcera a causa do refluxo.

Diversos factores podem ocasionar um acréscimo nocivo da quantidade de material refluído (Quadro VII) (206,252,402,547,567).

Um incremento do refluxo de sais biliares, particularmente no período interdigestivo, foi observado por alguns autores (387) - que não todos (402) - nos fumadores crónicos, o que poderá estar em relação directa com o decréscimo da pressão basal do piloro (594). A litíase

Quadro VII. Potenciais factores responsáveis pelo refluxo duodenogástrico

-
- * Incompetência pilórica
 - * Distúrbio da motilidade duodenal (aumento da frequência dos movimentos retropulsivos e deficiência do complexo migrante)
 - * Défice da motilidade antral
 - * Assincronismo motor antro-duodenal
 - * Litíase vesicular e colecistectomia
-

vesicular e a colecistectomia actuarão, provavelmente, determinando um fluxo mais constante de bÍlis para o duodeno, em consequência da eliminação do reservatório funcional constituído pela vesícula (547). A descoordenação antro-piloro-duodenal (275) ou o dÉfice da motilidade antral (96) serãO, admite-se actualmente, os factores causais predominantes do RDG.

Parr *et al.* (421) investigaram recentemente se a presença de bÍlis no estÔmagO determinava, *per si*, alteraçÕes no esvaziamento gástrico; no seu estudo, realizado em indivíduos saudáveis, verificaram que concentraçÕes biliares similares às observadas em ulcerados gástricos nãO perturbavam o trãnsito da refeição-teste, o que depÕe a favor do conceito de que o refluxo biliar exacerbado serã consequência (e nãO causa) do dÉfice motor do antro gástrico.

A lesãO do epitélio gástrico e a interferência com os mecanismos de transporte activo constituem os principais vectores da agressãO biliar. Efectivamente, os ácidos biliares lesam a superfície das células epiteliais e difundem-se através da mucosa, causando a libertaçãO de histamina. Esta, subseqüentemente, ocasiona um aumento da permeabilidade capilar levando ao edema da mucosa com acréscimo do fluxo dos iões de hidrogénio e sÓdio. A retrodifusãO hidrogeniônica agravaria a lesãO da mucosa (283,465)(Fig. 25). Paradoxalmente, alguns estudos (279,316) nãO demonstraram que os antagonistas H₁ (metiamida) e H₂ (cimetidina) interferissem na magnitude do fluxo iônico induzido pelo taurocolato de sÓdio.

Observou-se também que o taurocolato de sÓdio inibia a secreçãO de bicarbonato da mucosa gástrica e estimulava, simultaneamente, a produçãO de H⁺ (467,468) reduzindo o gradiente de pH existente através da camada de gele mucoso. A inibiçãO da secreçãO alcalina parece resultar do decréscimo da produçãO endÓgena de prostaglandinas (589). O estímulo da secreçãO ácida decorre da hipergastrinémia consecutiva ao estímulo antral e, se prolongado, por estimulaçãO trÓfica das prÓprias células parietais.

Adicionalmente, Thomas, nos seus estudos experimentais (574), verificou que o RDG provocado cirurgicamente em cães ocasionava um aumento do dÉbito ácido em resposta à pentagastrina. Esta hipersecreçãO parece depender do componente pancreático, uma vez que nãO acontecia com a bÍlis isoladamente nem em resposta à histamina, o que indica nãO

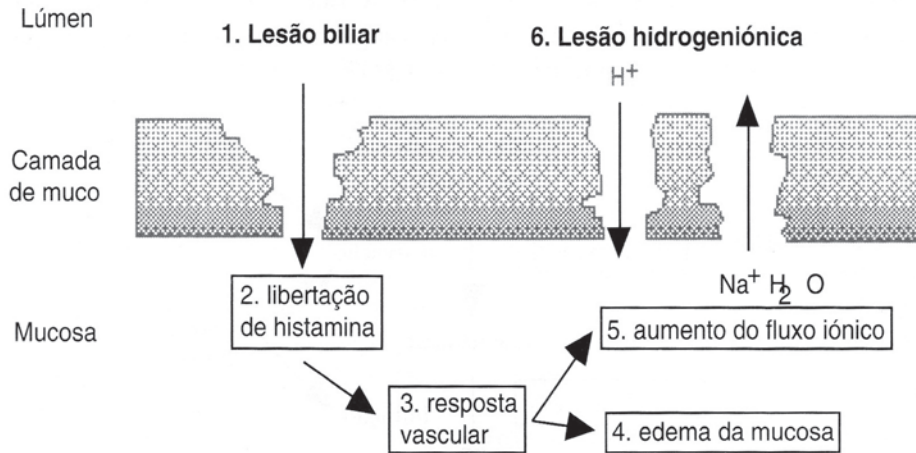


Figura 25. Representação do mecanismo lesional dos ácidos biliares sobre a mucosa gástrica

ser devida apenas a um efeito trófico nas células parietais mas antes a um outro processo não elucidado.

O mecanismo íntimo da toxicidade dos ácidos biliares relaciona-se com as suas propriedades de solubilização micelar dos lípidos da membrana celular; os ácidos biliares diidroxilados - por serem mais lipofílicos - determinam um aumento da retrodifusão hidrogeniônica significativamente superior ao determinado pelos ácidos biliares triidroxilados (419). Pela mesma razão, os ácidos biliares desconjugados possuem um potencial lesivo maior que os ácidos biliares conjugados (79) podendo agredir a mucosa gástrica mesmo num pH luminal alcalino (145). Por outro lado, o RDG no período interdigestivo poderá ser mais lesivo que no período pós-prandial, dada a maior lipossolubilidade dos sais biliares no pH baixo do estômago em jejum (123). A bÍlis afecta mais a permeabilidade da mucosa fúndica que da mucosa antral (35,610).

Além dos ácidos biliares, também a lisolecitina constitui um elemento agressivo do líquido duodenal refluido (123,251,311,465). A conversão da lecitina biliar em lisolecitina é potenciada pela tripsina e

pelos próprios ácidos biliares (Fig. 26). A bÍlis e o suco pancreático mostraram ser mais nocivos para a mucosa gástrica em combinação, que qualquer um deles separadamente (100,311).

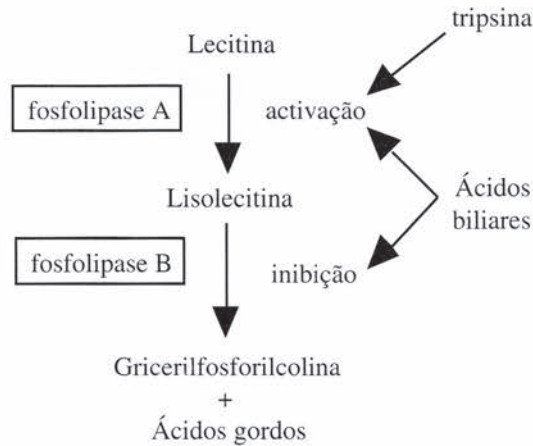


Figura 26. Acção da tripsina e dos ácidos biliares na conversão da lecitina em lisolecitina

Múltiplos factores interactivos têm sido implicados na protecção da mucosa face ao RDG, englobando a camada de gele mucoso, o bicarbonato secretado para o interior desta camada, o bicarbonato intersticial, o fluxo sanguíneo da mucosa e, talvez, uma propriedade hidrofóbica da superfície epitelial em relação com uma camada de surfactante (589).

A presença dum gradiente de pH através da camada de muco protege as células epiteliais duma exposição aos produtos lesivos intraluminais. Tal gradiente resulta do efeito limitante do revestimento mucoso à libertação luminal do bicarbonato secretado que, assim, se concentra junto ao epitélio. Existe, igualmente, um gradiente de pH através da membrana celular (pH intracelular mais elevado que o extracelular) que se deve ao efeito neutralizador do bicarbonato intracelular (283).

A denominada "maré alcalina" que ocorre em resposta à secreção ácida pode também desempenhar um papel de valor na defesa da mucosa.

A integridade da microcirculação da mucosa constitui outro factor relevante. A anóxia resulta num precário estado metabólico e, consequentemente, num decréscimo da secreção de bicarbonato e muco. Demonstrou-se que, se outras variáveis se mantiverem constantes, a severidade da lesão da mucosa é inversamente proporcional ao fluxo sanguíneo (283).

Finalmente, outro factor defensivo face à agressão do taurocolato de sódio e de outros agentes como o álcool poderá ser a existência duma camada de surfactante, similar ao surfactante pulmonar, que recobrirá a mucosa gástrica. O seu constituinte principal será a fosfatidilcolina (383) produzida na membrana epitelial e que atribui à superfície da parede gástrica uma marcada hidrofobicidade.

Helicobacter pylori e gastrite

O *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) desempenhará, possivelmente, um importante papel patogénico na úlcera gástrica típica, uma vez que ele parece ser a causa predominante da gastrite que acompanha o processo ulceroso na maioria dos casos (182). Caracteristicamente, as úlceras gástricas situam-se nas regiões limítrofes de mucosa afectada por gastrite. As alterações inflamatórias localizam-se em regra no antro gástrico (506) e persistem mesmo após a cicatrização da úlcera (356). Com efeito esta associação é tão bem aceite que a ausência de gastrite associada às úlceras agudas induzidas pelo ácido acetilsalicílico constitui um indicador de que a sua patogénese é diferente das úlceras pépticas crónicas (182). Diversas investigações constataram uma correlação significativa entre a localização da úlcera e a extensão da gastrite (162,310,563,564), isto é, quanto mais proximal é a úlcera mais extensos são os fenómenos de gastrite.

De qualquer forma, é mais difícil definir com precisão a importância do *H. pylori* no contexto da doença ulcerosa gástrica do que no caso da doença ulcerosa duodenal, pois que, como é sabido, as úlceras gástricas conhecem um painel mais vasto de factores etiológicos frequentes, designadamente as drogas anti-inflamatórias não-esteróides.

Na verdade, as taxas de colonização antral pelo *H. pylori* em ulcerados gástricos são, de um modo geral, inferiores às que se verificam em doentes com úlcera duodenal (ver Figuras 27 e 29) (45,60,143,179,232,302,304,344,358,401,437,463,601), aproximando-se dos valores referentes à população geral.

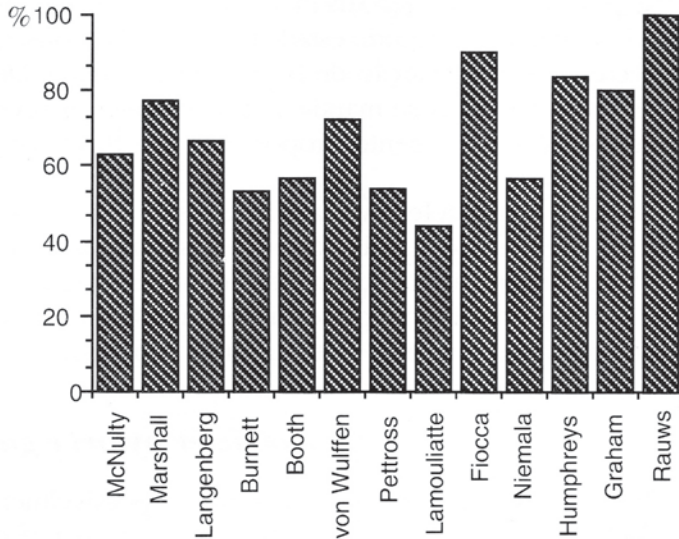


Figura 27. Prevalência da colonização antral pelo *Helicobacter pylori* em ulcerados gástricos

Além disso, torna-se difícil provar que numa parte destes doentes a colonização pelo *H. pylori* não seja apenas uma coincidência desligada da etiopatogênese da úlcera.

Anti-inflamatórios não esteróides

Está hoje bem documentada a correlação entre a ingestão de anti-inflamatórios não esteróides (AINE) e a eclosão de úlcera gástrica.

Autores houve que encontraram úlceras gástricas em 25% dum grupo de doentes com artrose medicados com ácido acetilsalicílico (521). Diversos outros estudos epidemiológicos verificaram a existência de associações similares (62,315,445). Também doentes coronários fazendo profilaxia diária com ácido acetilsalicílico têm uma incidência aumentada de úlcera gástrica (12). Além disso, o consumo de AINE associa-se a um risco aumentado de complicações da úlcera, designadamente a perfuração (82) e a hemorragia (116,532).

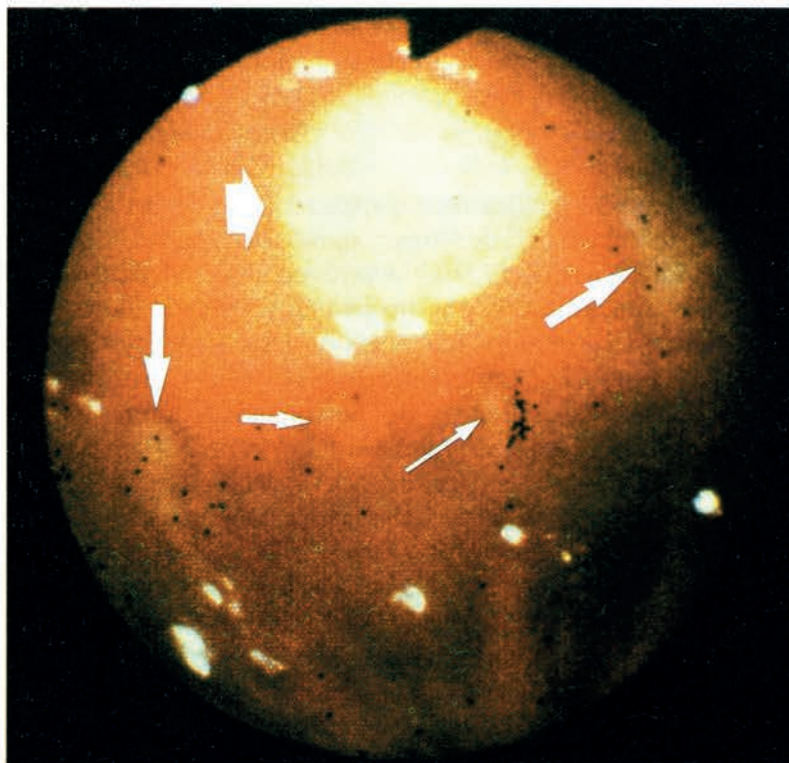


Figura 28. Múltiplas úlceras do antro gástrico (setas) surgidas em doente medicado com anti-inflamatórios não esteróides

Existem, pelo menos, dois mecanismos pelos quais o ácido acetilsalicílico e os outros AINE podem causar lesões da mucosa gástrica. Em primeiro lugar, alteram o transporte iónico e a diferença de potencial através da mucosa o que se assume como factor lesivo da barreira mucosa gástrica. Em segundo, inibem a síntese local de prostaglandinas, compostos importantes para a "citoprotecção" da mucosa do estômago.

Sal dietético

Constatou-se, em diversos países, a existência duma correlação significativa entre o consumo de sal na alimentação e as taxas de

falecimento por doença ulcerosa gástrica (534). Trata-se porém dum estudo relativamente recente e que aguarda confirmação doutras fontes.

"Stress" e personalidade

Outros aspectos igualmente averiguados têm sido o padrão de personalidade e a existência de "stress" significativo na vida dos ulcerados gástricos. Alguns ensaios (7,341) descreveram os ulcerados gástricos como doentes caracterizados por um padrão de personalidade marcado pela independência e auto-suficiência e pela predisposição para a ansiedade e depressão. Contraditoriamente, outro grupo (438) não conseguiu evidenciar diferenças de personalidade entre ulcerados e enfermos com outras doenças. Também Piper *et al.* (444) não obtiveram diferenças significativas nas características psicológicas averiguadas em ulcerados gástricos e controlos saudáveis mas o seu trabalho enfermou de algumas deficiências metodológicas, aliás, reconhecidas mais tarde pelos autores (355).

Nesse trabalho mais recente (355) foram estudados os traços de personalidade de 96 ulcerados gástricos e de 70 doentes com úlcera duodenal através do "Cattell Sixteen Personality Factor Questionnaire" e os resultados comparados com os obtidos num grupo de indivíduos saudáveis e um outro grupo de doentes com litíase vesicular. Verificaram que: 1) ulcerados gástricos e ulcerados duodenais apresentaram o mesmo padrão de personalidade; 2) os ulcerados do sexo feminino caracterizaram-se pela presença de labilidade emocional e ansiedade enquanto que no sexo masculino predominava a apatia e um fraco autocontrolo (todas estas características são componentes do neuroticismo) e 3) não se destrinçava o padrão psicológico das ulceradas gástricas em fase de remissão daquelas que se encontravam em fase activa enquanto que os ulcerados duodenais em fase activa aparentavam maior ansiedade que os doentes com cálculos vesiculares. Os autores concluem que os factores emocionais podem relevar na patogénese da doença ulcerosa péptica quando associados a situações de "stress". Com base na experiência pessoal, outros autores subscrevem também esta hipótese (602).

Trabalhos surgidos na década de sessenta (217,290) sugeriram que a incidência de suicídios era elevada em doentes ulcerados. Posteriormente foram publicados estudos com resultados discordantes (43). Igualmente

são contraditórios os estudos sobre a importância da depressão como factor etiopatogénico da doença ulcerosa péptica (442,602).

Piper *et al.* averiguaram também a correlação entre o "stress" e a doença ulcerosa gástrica (443,572). Refutando dados anteriores, constataram a inexistência de qualquer associação de relevo entre as duas situações. O mesmo veio a acontecer num estudo de Feldman *et al.* (136) publicado posteriormente.

Parece pois que, embora frequentemente implicados na patogénese da doença ulcerosa péptica, continua não havendo provas definitivas na intervenção dos factores psicológicos e do "stress" na génese das úlceras gástricas.

Factores genéticos

A influência dos factores genéticos na doença ulcerosa gástrica tem sido escassamente estudada. Parece que parentes próximos de ulcerados gástricos têm uma prevalência de úlcera gástrica três vezes superior à da população geral. Por outro lado não se verifica que familiares de ulcerados duodenais sejam mais predispostos a sofrer de úlcera gástrica. Estes dados sugerem que existirá um fundo genético predisponente para a doença ulcerosa gástrica e que, do ponto de vista genético, a úlcera gástrica e a úlcera duodenal serão entidades distintas. Estudos em gémeos vieram reforçar o conceito de que existe uma tendência hereditária para desenvolver úlcera gástrica (124).

Úlcera duodenal

Secreção cloridropéptica

Considerados no seu conjunto, os ulcerados duodenais apresentam hipersecreção de **ácido clorídrico**, quer basal (238,403), quer após diferentes estímulos (refeição proteica, distensão gástrica, estimulação vagal, administração de histamina, gastrina, etc.) (88). Este acréscimo anómalo do débito cloridropéptico deve-se mais à hipersecreção nocturna e interprandial e menos ao aumento anormal da secreção ácida pós-prandial (137). A variação interindividual é grande, havendo muitos

doentes com valores do débito ácido sobreponíveis aos dos indivíduos normais. Esta variação interindividual é, aliás, bastante mais acentuada que nos indivíduos normais (88).

Quais são as causas desta hipersecreção de HCl?

Uma das causas é o **aumento da massa de células parietais**. Verificou-se que, com efeito, a área de mucosa fúndica estará aumentada (399) e que os doentes com úlcera duodenal têm uma massa de células parietais 40% superior à dos indivíduos normais (37). Nalguns casos a hiperplasia é de origem congénita mas noutros é adquirida em resultado de diferentes factores de acção trófica sobre as células parietais. Além disso, parece haver uma deficiência dos mecanismos duodenais inibitórios da secreção ácida (57).

A **estimulação gastrínica** pode desempenhar um papel de relevo (137,414). Mesmo tomando em consideração a diferença no número de células parietais, persiste um diferencial de secreção ácida entre ulcerados e normais, a favor dos primeiros (37).

Como vimos, a gastrina é um estímulo potente da secreção ácida na célula parietal. Verificou-se que ulcerados duodenais possuem picos de gastrinémia pós-prandial mais elevados que o normal (167). Por outro lado, a quantidade de células gastrínicas presentes no duodeno é significativamente maior nos ulcerados que nos indivíduos saudáveis (167). Acresce que os ulcerados duodenais apresentam uma sensibilidade exacerbada à gastrina endógena (300) e exógena (240) embora não sejam conhecidas as suas causas.

Um factor trófico das células parietais menos bem conhecido é a **excessiva estimulação vagal**. Existem estudos de experimentação animal que sugerem que um aumento crónico da estimulação vagal central constitui um estímulo trófico para as células parietais (425,569). Admite-se, assim, que um incremento da estimulação vagal, porventura activado pelo "stress" emocional, possa conduzir à hiperplasia das células parietais.

Foi também sugerido que o **tabagismo** ocasiona um acréscimo da secreção basal e, presumivelmente, da massa de células parietais. Existem também alguns dados que sugerem que os ulcerados duodenais podem ter um aumento da actividade colinérgica basal ou que possuirão baixos níveis de substâncias químicas com acção inibitória sobre a célula parietal mas não se obtiveram, até à data, elementos conclusivos.

Muitos estudos se têm debruçado sobre o papel patogénico da **pepsina** no âmbito da doença ulcerosa duodenal. A pepsina possui uma poderosa actividade mucolítica, e está demonstrado que a barreira mucosa gastroduodenal é lesada pela pepsina mesmo em condições sob as quais é resistente à actividade isolada do HCl. Nos ulcerados duodenais verifica-se uma exacerbação da actividade deletéria da pepsina que resulta, por um lado, do seu aumento de produção e, por outro, da alteração das proporções relativas dos diferentes subtipos de pepsina (6). O débito de pepsina em ulcerados duodenais é, em média, 1,5 a 2 vezes superior ao normal e maior nos casos de úlcera activa que nos doentes com úlcera cicatrizada. Por outro lado, os ulcerados apresentam um aumento significativo da actividade mucolítica relativa à pepsina 1 que - ao contrário do que acontece com a pepsina 3, mais abundante - mantém a sua capacidade mucolítica mesmo em meio pouco ácido (\pm pH 4).

Dismotilidade gastroduodenal

A motilidade gastroduodenal dos doentes com úlcera duodenal tem sido extensivamente estudada. Hurst em 1920 (237) e Shay em 1944 (513) detectaram um acréscimo anómalo da velocidade do **esvaziamento gástrico** em ulcerados duodenais. Estudos posteriores confirmaram que o esvaziamento gástrico destes doentes é mais rápido que o normal, mesmo apesar da hipersecreção ácida que, por si, retarda o trânsito gastroduodenal (299). Por outro lado, o incremento da motilidade pode ser responsável pelo aumento da carga ácida bulbar (337) mesmo em doentes com secreção gástrica de ácido normal. Este efeito resultaria da incapacidade de neutralizar no duodeno um determinado volume ácido lançado num curto espaço de tempo.

Nos ulcerados duodenais o intervalo de tempo entre a ingestão de uma refeição e o aparecimento do primeiro complexo migrante não difere do normal (577). No entanto, como o esvaziamento gástrico é mais rápido, o intervalo de tempo entre o fim do esvaziamento do estômago e o aparecimento do primeiro complexo migrante está, conseqüentemente, aumentado. Este facto sugeriu que pudesse também existir uma anomalia da **motilidade interdigestiva** e, na verdade, objectivou-se uma redução da actividade motora duodenal no período interdigestivo nos doentes com úlcera duodenal em actividade (51). Determinando uma exposição

mais prolongada da mucosa bulbar ao HCl, esta anomalia poderá contribuir para a patogénese da úlcera bulbar. Adicionalmente, parece que os doentes ulcerados têm menos contracções retrógradas no duodeno que o habitual (47), o que dificultaria a neutralização do ácido lançado no bolbo pelas secreções alcalinas provenientes do duodeno distal. Infelizmente, logo surgiram na literatura relatos de investigações que advogam a inexistência de distúrbios da motilidade duodenal nestes doentes (456), tornando difícil apreciar a sua real importância.

Helicobacter pylori e gastrite

Desde há muito que se sabe que a úlcera duodenal se associa frequentemente a fenómenos de gastrite antral. Magnus (331), em 1952, referiu a presença de gastrite antral em 100% de 256 peças de gastrectomia parcial obtidas em doentes com doença ulcerosa duodenal. Autores mais recentes verificaram igualmente que a maioria dos ulcerados duodenais apresentam também gastrite antral sem acometimento inflamatório do corpo e fundo gástricos (72).

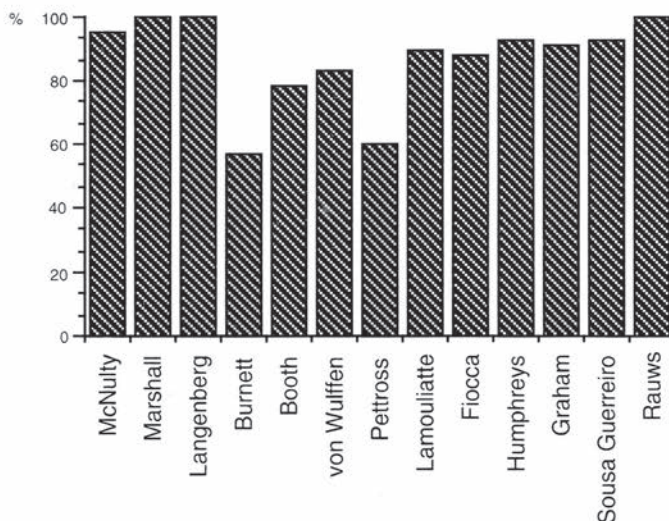


Figura 29. Prevalência da colonização antral pelo *Helicobacter pylori* em ulcerados duodenais

Uma vez que o *H. pylori* é, sabemo-lo hoje, o principal factor causal da gastrite crónica do antro, a primeira fase das investigações sobre o seu eventual papel patogénico na doença ulcerosa duodenal foi dirigido ao estudo da associação entre a colonização antral e a prevalência de úlcera no bolbo. Com efeito, múltiplos estudos endoscópicos (45,60,143,179, 232,302,304,344,358,437,463,535,601) confirmaram que a infecção gástrica pelo *H. pylori* se pode encontrar em quase todos os doentes com úlcera bulbar (figura 29).

Uma importante questão que esta associação imediatamente levanta é a de saber como é que a infecção do estômago pelo *H. pylori* pode ocasionar doença ulcerosa no duodeno. O passo seguinte foi, como se compreende, pesquisar a presença do *H. pylori* no próprio bolbo duodenal e averiguar a sua correlação com as alterações da mucosa (duodenite e úlcera).

Sabendo-se que o *H. pylori* apenas coloniza mucosa com células gástricas epiteliais produtoras de muco poderá ser estranho que se admita a sua presença no bolbo duodenal. A chave para se compreender a colonização do bolbo duodenal por este microrganismo é a existência de metaplasia gástrica na mucosa bulbar.

É possível encontrar mucosa gástrica no bolbo duodenal em duas situações distintas (Quadro VIII): a metaplasia gástrica e a heterotopia gástrica.

Quadro VIII. Principais características diferenciadoras da metaplasia gástrica versus heterotopia gástrica no duodeno

Metaplasia gástrica	Heterotopia gástrica
Apenas epitélio de superfície	Mucosa gástrica de tipo fúndico com células parietais e principais
<ul style="list-style-type: none"> • Adquirida • Frequente • Não detectável na endoscopia • Associada a inflamação e úlcera 	<ul style="list-style-type: none"> • Congénita • Incomum (?) • Endoscopicamente aparente • Não associada a alterações inflamatórias (?)

A **heterotopia gástrica** consiste na presença de mucosa gástrica de tipo fúndico, completa, com células parietais e células principais funcionantes. Trata-se de uma situação de origem congênita, provavelmente incomum, cuja associação à doença ulcerosa duodenal não está esclarecida. Por seu lado, a **metaplasia gástrica** é um processo adquirido, muito frequente, compreendendo apenas o epitélio de superfície e que, como veremos, desempenha um papel importante no âmbito dos processos inflamatórios bulbares.

A distribuição da metaplasia gástrica no bolbo é focal, por vezes recobrendo apenas parte das vilosidades, geralmente no seu topo (Figura 30).

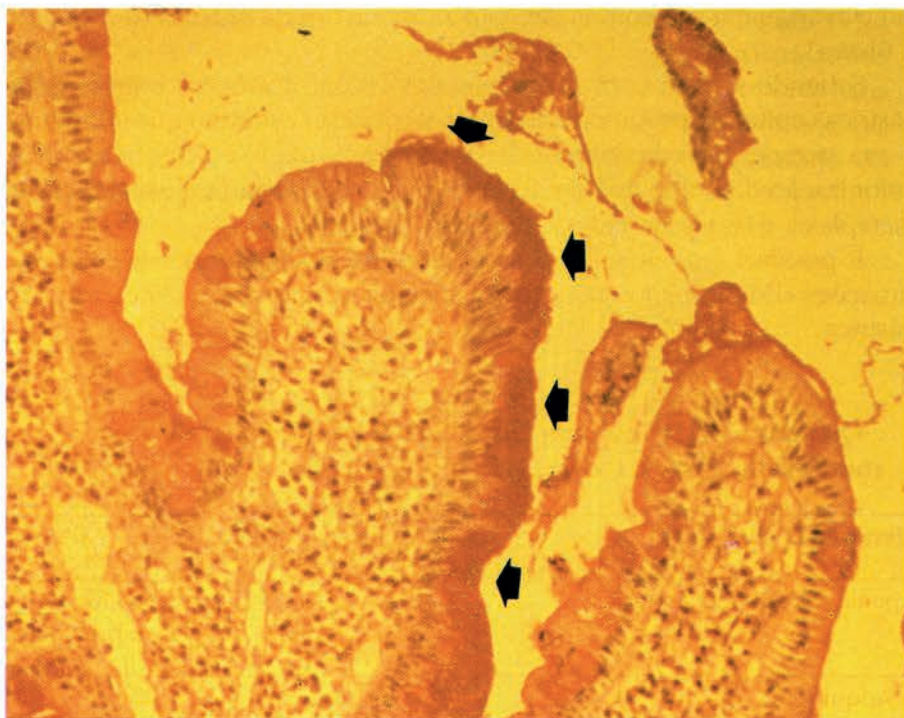


Figura 30. Área de metaplasia gástrica (setas) recobrendo parcialmente uma vilosidade duodenal (P.A.S., x100).

(Cortesia da Dr^a Maria Irene Martins)

O aparecimento da metaplasia gástrica no bolbo parece ser uma resposta natural ao aumento da carga ácida bulbar, similar ao aparecimento de epitélio de Barrett no esófago de doentes, com doença do refluxo gastro-esofágico. Este conceito encontra apoio experimental nos estudos em animais (159,474) em que se verificou que um estado crónico de hiperacidez incrementava a prevalência e extensão da metaplasia gástrica. Concordantemente, Patrick *et al.* (422) encontraram metaplasia gástrica em 84% de doentes ulcerados duodenais com elevada secreção ácida estimulada (> 30 mmol/h) e Kreuning *et al.* (293) verificaram a existência duma correlação estreita entre a metaplasia gástrica e a secreção clorídrica do estômago. O estímulo ácido, ou de outra natureza, induzirá a migração de células totipotentes da base das vilosidades em direcção à superfície (Figura 31) e a sua diferenciação em células com características semelhantes às do epitélio de superfície gástrico.

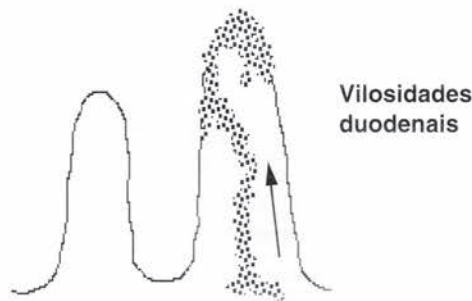


Figura 31. Origem da metaplasia gástrica no bolbo duodenal

O epitélio gástrico foi observado em biópsias duodenais colhidas em 9 de 10 doentes com úlcera duodenal, e afectando cerca de 16% das vilosidades (242). Ao estudarem biópsias colhidas nos bordos de úlceras bulbares, Steer (539) encontrou metaplasia gástrica em 58% dos casos e Malfertheiner *et al.* (339) em 100% dos doentes.

A presença do epitélio gástrico no duodeno produz as condições apropriadas para a colonização pelo *H. pylori* a partir da mucosa antral infectada. A colonização bulbar restringe-se, quase sempre, às áreas de metaplasia gástrica (253) ou, raramente, ao epitélio transicional na periferia das áreas metaplásicas (71), pois só aí se encontra a camada de

muco e o micro-ambiente que viabilizam a sobrevivência deste microrganismo. Estas células metaplásticas constituem o "alvo" do microrganismo, que a elas se funde selectivamente (339).

O *H. pylori* encontra-se em 55% a 94% dos doentes com duodenite activa (253,538,626). Com efeito, a mucosa duodenal (ou gástrica) infectada pelo *H. pylori* exhibe, caracteristicamente, inflamação activa, com lesão epitelial e infiltrado linfocitário e polimorfonuclear (182).

Wyatt *et al.* (626) publicaram um estudo muito interessante sobre a correlação entre a metaplasia e o *H. pylori* com a inflamação bulbar. Nesse estudo procederam à colheita de biópsias gástricas e bulbares em 290 doentes com úlcera duodenal ou dispepsia não-ulcerosa. De entre eles, 169 (58.3%) tinham gastrite *H. pylori*-positiva e 89 (30.7%) apresentavam metaplasia gástrica no bolbo duodenal (em 53 dos quais envolvendo mais de 5% da área da biópsia). A duodenite activa raramente se encontrou em biópsias com menos de 5% de metaplasia gástrica. No entanto, 88% dos doentes que tinham **simultaneamente** gastrite *H. pylori*-positiva e metaplasia gástrica superior a 5% padeciam de duodenite activa (Figura 32).

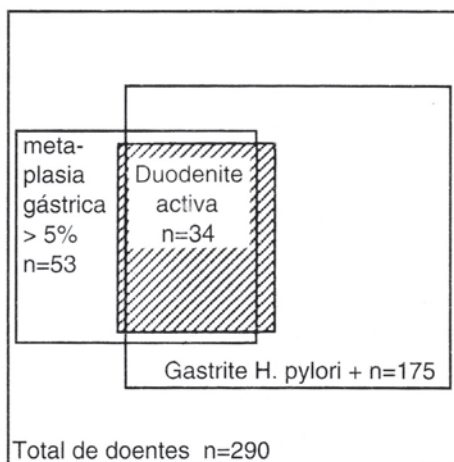


Figura 32. Correlação entre duodenite activa, metaplasia gástrica e gastrite antral *H. pylori* + [adapt. de Wyatt *et al.* (626)]

Estes dados depõem claramente a favor da tese de que o *H. pylori* e a metaplasia gástrica são pré-requisitos para a eclosão de duodenite activa.

A metaplasia gástrica colonizada pelo *H. pylori* surge usualmente no (ou junto ao) local das ulcerações bulbares (339). Não é lógico que tal aconteça por a mucosa de tipo gástrico ser menos resistente à agressão ácida do que a mucosa original do bolbo. Admite-se, pelo contrário, que seja o processo inflamatório determinado pela colonização das áreas de metaplasia intestinal que determina uma diminuição local dos mecanismos defensivos, levando, em última instância, ao processo ulceroso. Os próprios fenómenos inflamatórios podem induzir o aparecimento de áreas contíguas de metaplasia gástrica que, uma vez colonizadas pelo *H. pylori*, determinam um incremento da inflamação que assim se auto-perpetua.

Ao contrário da gastrite, a duodenite cursa usualmente atingindo apenas áreas restritas da mucosa e existe uma boa correlação entre a sua observação endoscópica e a respectiva constatação histológica (71). Admite-se hoje que duodenite e úlcera duodenal são vertentes do mesmo espectro fisiopatológico (52,68,245,293,580) e que a duodenite pode preceder a úlcera e persistir após a sua cicatrização (598).

Em ulcerados duodenais, o *H. pylori* encontrou-se no bolbo duodenal de 96% dos casos (253). Noutra perspectiva, Carrik e Lee (70) verificaram num estudo de regressão multivariada que o mais importante factor de risco para a ocorrência de úlcera duodenal é, justamente, a presença de *H. pylori* no duodeno (RR=51). Na sua casuística englobando 137 doentes (90 ulcerados duodenais e 47 sem doença ulcerosa), apenas 1 doente tinha infecção duodenal pelo *H. pylori* e não sofria de úlcera.

Procurando integrar estes dados com os outros factores patogénicos da doença ulcerosa duodenal conhecidos, Wyatt *et al.* (628) avançaram com a hipótese que se representa na Figura 33.

A metaplasia gástrica desenvolver-se-á em resposta ao aumento da carga ácida bulbar, decorrente da hipersecreção de ácido e/ou da hipermotilidade gástrica. Na ausência do *H. pylori* este fenómeno pode constituir um factor de reforço das defesas da mucosa bulbar, mas se o indivíduo é colonizado por este microrganismo (infecção que será, porventura, influenciada por factores ambientais) e se, depois, essa colonização se estende ao duodeno surgirá, em consequência, um

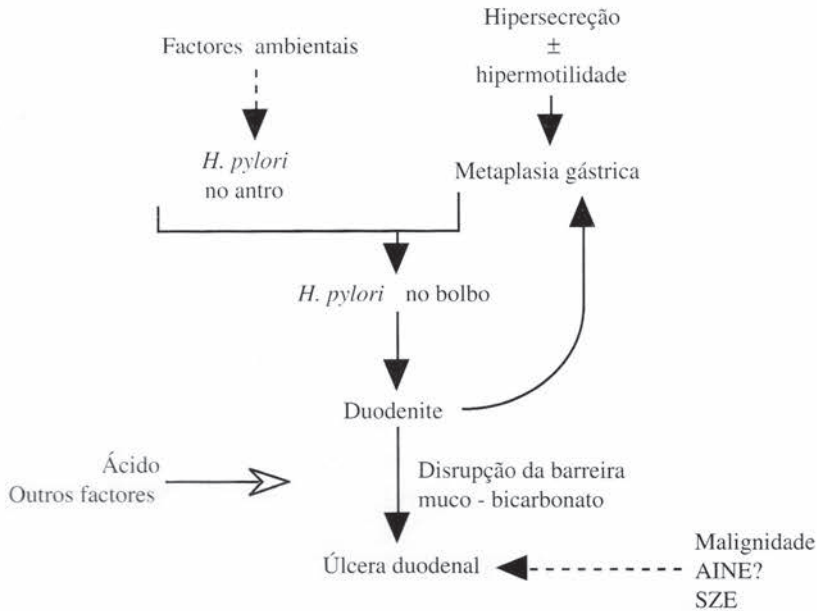


Figura 33. Interpretação do papel patogênico do *Helicobacter pylori* na úlcera duodenal

processo inflamatório duodenal que originará disrupção da barreira mucosa. A úlcera poderá então surgir, seja porque a duodenite se torna severa, seja porque a mucosa inflamada é menos resistente à acção deletéria de agentes ulcerativos, designadamente o HCl. Nas raras situações em que surge úlcera duodenal na ausência de *H. pylori* a sua etiologia poderá relacionar-se com patologia neoplásica, o síndrome de Zollinger-Ellison ou, eventualmente, com a ingestão de anti-inflamatórios não esteróides.

Factores genéticos

O conceito de que existe um fundo hereditário que predispõe para a doença ulcerosa duodenal apoia-se em diversos dados (Quadro IX).

Quadro IX. Elementos sugestivos da existência de factores genéticos na patogênese da doença ulcerosa duodenal

-
- Incidência duas vezes maior de úlceras em parentes de 1º grau
 - Maior incidência em gêmeos homozigotos do que em dizigotos
 - Incidência 35% aumentada em indivíduos de grupo sanguíneo O
 - Incidência 50% aumentada em não-secretores de substâncias ABH do que em secretores
 - Maior frequência do fenótipo A do pepsinogénio em ulcerados duodenais
 - Associação da doença ulcerosa duodenal e alguns síndromes genéticos
-

Cerca de 1/3 dos ulcerados duodenais possuem parentes com história anterior de úlcera e os parentes de 1º grau de ulcerados têm uma incidência de úlcera duodenal duas vezes superior aos indivíduos saudáveis em geral. Por outro lado, as taxas cumulativas de incidência de úlcera duodenal em gêmeos monozigotos excedem claramente as apresentadas por gêmeos heterozigotos. O risco relativo de um indivíduo de grupo sanguíneo O desenvolver úlcera duodenal é 1,35 superior ao dos indivíduos dos grupos A, B ou AB. No subgrupo dos indivíduos do grupo O que não secretam substâncias A, B e H o risco relativo aumenta para 2,5 (466). Existe também uma correlação entre os fenótipos do pepsinogénio e a incidência de úlcera duodenal; em 50% dos ulcerados duodenais encontram-se níveis elevados de pepsinogénio I e o fenótipo A do pepsinogénio ocorre com maior frequência nestes doentes (128).

Finalmente, verifica-se uma associação entre a doença ulcerosa duodenal e diversos síndromes geneticamente determinados: adenomatose endócrina múltipla (MEA 1), mastocitose sistêmica, amiloidose (variante de von Allen), etc. Note-se, no entanto, que não se conhece uma associação significativa com qualquer tipo antigénico do sistema HLA.

"Stress" e personalidade

A análise da correlação entre a úlcera duodenal, por um lado, e as alterações da personalidade e o "stress", por outro, enfrenta diversas dificuldades metodológicas relacionadas em larga medida com a complexidade das variáveis psicológicas e a natureza dos estímulos de "stress" investigados.

Um estudo prospectivo de Weiner *et al.* (607) forneceu alguns dados que sugerem que os conflitos de personalidade predis põem para a úlcera duodenal. Estes autores analisaram a concentração sérica do pepsinogénio I em dois mil recrutas militares, seleccionando 63 "hipersecretores" e 57 "hiposecretores". Procederam ao exame psicológico destes elementos antes do início do treino militar e identificaram 10 indivíduos com elevado grau de dependência. Nove destes dez eram hipersecretores; quatro apresentavam já úlcera duodenal no estudo radiológico e outros três vieram a desenvolvê-la durante a recruta. Estes dados levaram os autores a concluir que a hipersecreção cloridropéptica combinada com factores psicológicos anómalos predisporá, nalguns casos, para a doença ulcerosa duodenal.

Algumas opiniões contestam a relação da doença ulcerosa duodenal com a personalidade dependente, sugerindo antes uma associação com outros traços e conflitos de personalidade (609). A hipocondria e a fragilidade do ego, para além da personalidade dependente, são factores que também se apontam como mais frequentes nos ulcerados duodenais (136).

Uma análise multivariada da dependência, ansiedade e neuroticismo distinguiu três subgrupos de ulcerados duodenais: doentes predominantemente ansiosos e dependentes, doentes ansiosos e neuróticos e doentes sem alterações significativas da personalidade (330). O valor real desta classificação dos ulcerados duodenais requer mais estudos.

As alterações psicológicas podem afectar o curso da doença ulcerosa através de diversos mecanismos: incrementando a secreção ácida e péptica, diminuindo a produção de muco, alterando o fluxo sanguíneo da mucosa e provocando distúrbios da motilidade.

Vejamos agora alguns dados relativos ao "stress". É convicção generalizada que a doença ulcerosa péptica se pode exacerbar durante ou após períodos de "stress". Peters *et al.* (431) asseveram que a ocorrência de problemas financeiros, familiares, educacionais ou profissionais precede frequentemente a recorrência ulcerosa. Um outro facto curioso é o aumento de úlceras perforadas que se verificou em Londres durante o período da 2ª Guerra Mundial em que ocorreram os bombardeamentos aéreos daquela cidade (542). Todavia, não tem sido fácil comprovar a relação causal que é sugerida por estas associações (133,446). Talvez que a variável mais importante não seja a intensidade

do factor externo de "stress" mas antes a percepção e a reacção individual face aos estímulos.

De qualquer modo, alguns ulcerados duodenais parecem ser marcadamente afectados por situações de "stress" (reagindo com excessiva ansiedade, frustração e hostilidade) e interpretarem essas situações duma forma mais negativa que os indivíduos normais. É provável que estes factores psicológicos tenham um impacto negativo sobre a doença ulcerosa duodenal, pelo menos num subgrupo de doentes.

Tabagismo

Existem estudos, hoje em dia, que expressam claramente uma relação inequívoca entre a doença ulcerosa duodenal e o tabagismo. Uma investigação endoscópica em 1200 doentes ambulatoriais demonstrou uma prevalência maior da úlcera em fumadores do que em não-fumadores, independentemente do sexo dos doentes (4). Demonstrou-se também que o consumo de cigarros dificulta a cura do processo ulceroso. Por seu lado, Korman *et al.* (287) verificaram que o tabagismo influencia significativamente o número de recidivas e diminui o lapso de tempo que medeia entre a cicatrização da úlcera e a recidiva (Figura 34).

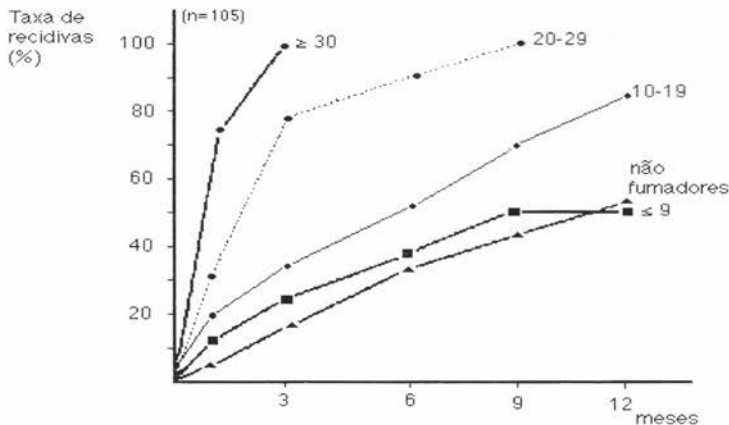


Figura 34. Influência do tabagismo (nº de cigarros/dia) na taxa de recidivas da úlcera duodenal [Korman *et al.*(462)]

Não é completamente conhecido o mecanismo pelo qual o consumo de cigarros influencia a história natural da doença. O tabagismo correlaciona-se com a hipersecreção clorídrica (88). Na verdade, o tabagismo ocasiona um acréscimo da secreção basal. Também a secreção ácida estimulada pela pentagastrina (420) ou histamina (615) é maior nos casos de tabagismo e o pH bulbar é menor nos doentes consumidores de cigarros. Por outro lado, os ulcerados duodenais que fumam têm níveis séricos de pepsinogênio I mais elevados que os não-fumadores o que pode constituir um dos elos fisiopatológicos que interliga o tabagismo com a doença ulcerosa duodenal (603). Acresce que o tabagismo reduz a secreção pancreática de bicarbonato (61,385) contribuindo assim para a redução do pH do bolbo duodenal (931).

Barreira mucosa

São escassas as publicações existentes sobre este ponto. Em experimentação animal, a acção deletéria do ácido sobre as vilosidades duodenais correlaciona-se estreitamente com a magnitude da secreção de bicarbonato (331). Isenberg *et al.* (241) relataram que nos doentes com úlcera duodenal a secreção basal de bicarbonato pela mucosa do duodeno proximal, bem como a sua resposta à acidificação, estariam diminuídas. Este distúrbio poderá relacionar-se com uma anomalia do metabolismo local das prostaglandinas (3).

Doença do refluxo gastro-esofágico

Como vimos em capítulo anterior, o refluxo gastro-esofágico é um fenómeno normal que ocorre periodicamente nos indivíduos saudáveis. Quando a sua frequência e intensidade se tornam exageradas o refluxo do conteúdo gástrico para o esófago passa a constituir um processo mórbido.

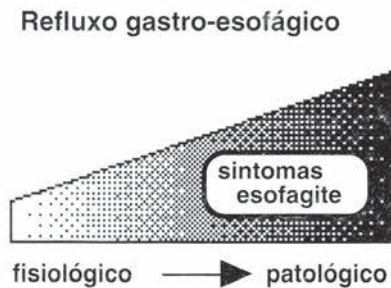


Figura 35. Progressão do refluxo gastro-esofágico fisiológico para níveis anómalos ligados com a doença do refluxo gastro-esofágico

A doença do refluxo gastro-esofágico (DRGE) engloba, por definição, as situações de **refluxo gastro-esofágico sintomático** e/ou de **esofagite** (independentemente de se acompanhar, ou não, de sintomas).

A DRGE resulta da exposição excessiva da mucosa esofágica ao líquido gástrico refluido. Habitualmente, esta circunstância tem como consequência o aparecimento de sintomas, designadamente pirose e dor retroesternal ou epigástrica. No entanto, a DRGE cursa sem lesões endoscópicas da mucosa esofágica em 40% dos doentes (152). Nalguns casos surgem fenómenos de esofagite e, porventura, as suas complicações (úlceras, hemorragia, estenose, etc.) sem qualquer sintomatologia prévia sugestiva de refluxo gastro-esofágico (Figura 36).

Se assim é, compreende-se que a apresentação clínica da DRGE possa assumir aspectos distintos. O doente pode recorrer ao clínico com

sintomas típicos de refluxo ou, pelo contrário, referir sintomas incaracterísticos e não enquadráveis no síndrome dispéptico (por exemplo, sintomas pulmonares resultantes do refluxo esófago-faríngeo). Pode, por outro lado, surgir com sintomas resultantes de complicações duma esofagite que até então era assintomática (disfagia / odinofagia, perda de peso, sinais de hemorragia, etc.).



Figura 36. Relação entre o refluxo gastro-esofágico sintomático e a esofagite no âmbito da doença do refluxo gastro-esofágico

Por este facto, a fase inicial da abordagem diagnóstica destes doentes deve englobar uma avaliação clínica cuidada, particularmente dirigida à caracterização dos sintomas e à pesquisa de sinais de gravidade, tradutores de provável esofagite complicada. A complementação diagnóstica deverá incluir nos casos mais graves ou persistentes o estudo endoscópico, indispensável ao despiste de eventual esofagite. A sua realização dispensar-se-á nos casos de sintomas transitórios, pouco frequentes e associados à ingestão de determinados alimentos, bebidas ou ao tabagismo.

O sintoma mais típico da DRGE é a **pirose**, que se consubstancia na sensação de queimadura retroesternal ou epigástrica alta, relacionada com a postura e a ingestão alimentar e que alivia com os antiácidos.

A pirose pode ser intensa com inflamação esofágica mínima ou, pelo contrário, estar ausente em doentes com fenómenos intensos e antigos de esofagite péptica. É provável que nestes casos a sensibilidade à dor esteja diminuída em consequência da lesão inflamatória das terminações nervosas locais.

Outro sintoma que algumas vezes referem os doentes com DRGE é a **odinofagia** (dor à deglutição), sintoma quase sempre resultante de processos inflamatórios da mucosa esofágica. O refluxo gastro-esofágico também pode desencadear **dor torácica** que, em alguns casos, mimetiza a dor anginosa. Sintomas associados, como azia ou regurgitação, sugerem que a causa da dor radica no esófago e não no coração. No entanto são por vezes necessários exames complementares adequados para o diagnóstico diferencial. Manifestações a nível do aparelho respiratório, como rouquidão, tosse, bronquite ou asma podem ser os únicos sintomas da DRGE.

A ocorrência dos sintomas típicos da DRGE correlaciona-se com as características do refluído (composição química, duração e extensão) e com a severidade das lesões da mucosa (16).

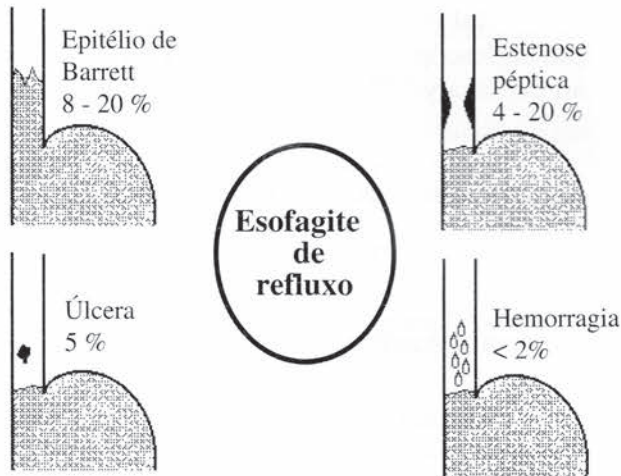


Figura 37. Principais complicações da esofagite péptica e respectivas taxas de prevalência

As lesões iniciais de esofagite traduzem-se por eritema e exsudato da mucosa esofágica distal. Note-se, todavia, que a existência destas alterações discretas da mucosa apenas se correlacionam com refluxo patológico em cerca de 50% dos casos (255). Com a progressão do processo inflamatório surgem erosões que podem confluir e progredir proximalmente, primeiro como projecções localizadas e longitudinais, mais tarde afectando circunferencialmente toda a mucosa. A persistência do refluxo induz posteriormente o aparecimento de fibrose e, eventualmente, de estenoses do lúmen. Em estadios pouco avançados, estas estenoses resultam essencialmente do espasmo, do edema da mucosa e da reacção fibrótica da submucosa. Em fases mais adiantadas a reacção fibrótica envolve toda a parede do órgão determinando estenoses severas e o encurtamento do esófago. Outras complicações da esofagite péptica incluem a hemorragia, a ulceração e o aparecimento de epitélio colunar na mucosa esofágica (epitélio de Barrett). As suas taxas de prevalência são referidas na Figura 37. A hemorragia pode ser catastrófica ou, no pólo oposto, apresentar-se tão somente sob a forma de anemia ferropénica crónica. A úlcera esofágica só raramente progride em profundidade, atingindo as túnicas musculares, mas pode eventualmente ocasionar a perfuração do órgão. A maior importância do epitélio de Barrett (23) radica no seu potencial maligno.

A graduação endoscópica da severidade da esofagite está consignada na classificação de Savary-Miller (502) que se apresenta seguidamente.

Quadro X. Esofagite péptica - Classificação de Savary-Miller

Grau I	Eritema, exsudato, erosões não confluentes
Grau II	Erosões confluentes mas não abrangendo toda a circunferência do esófago
Grau III	Erosões confluentes, interessando toda a circunferência, infiltração inflamatória da parede, sem estenose
Grau IV	Úlcera, fibrose, estenose, epitélio colunar (Barrett)

Dois factores principais concorrem para que se verifique um contacto excessivo da mucosa esofágica com o líquido refluído: o aumento da frequência de episódios de refluxo e a diminuição da capacidade de clarificação do esófago ("clearance" esofágica). Outros factores de importância secundária são as características do líquido refluído (concentração de HCl, ácidos biliares, etc.), a capacidade da mucosa esofágica de enfrentar estes agentes agressivos e as anomalias da motilidade gástrica.

Causas de aumento do refluxo gastro-esofágico

As causas do aumento do refluxo gastro-esofágico têm sido exaustivamente estudadas. No Quadro XI enunciam-se os fenómenos que serão responsáveis por esta anomalia e que abordaremos seguidamente.

Quadro XI. Causas de aumento do refluxo gastro-esofágico

- **Disfunção do esfíncter esofágico inferior (EEI)**
 - diminuição do tono basal
 - aumento dos episódios transitórios de relaxamento

 - **Factores não relacionados com o EEI**
 - hérnia do hiato e outras anomalias da junção gastro-esofágica
 - aumento da pressão intra-abdominal
 - estase gástrica
-

Disfunção do esfíncter esofágico inferior

A disfunção do esfíncter esofágico inferior (EEI) engloba duas circunstâncias distintas: 1) a diminuição do tono basal do esfíncter, e; 2) o aumento da frequência dos episódios transitórios de relaxamento. Durante anos prevaleceu a noção de que a DRGE derivava fundamentalmente da incapacidade do tono basal do EEI se opor aos factores que favorecem o refluxo. O aparecimento de técnicas apuradas de mensu-

ração do tono do EEI e do seu relacionamento com os episódios de refluxo alteraram substancialmente os conceitos existentes. Com efeito, os doentes com DRGE tendem a possuir uma pressão do EEI menor que os indivíduos saudáveis (458). No entanto, estudos efectuados em doentes com DRGE de gravidade variada demonstraram que a hipotonia do EEI apenas se encontra em 18-22% dos episódios de refluxo e quase só nos doentes com esofagite severa (103,110,479). Além disso, essa hipotonia não é em regra constante, antes se restringindo a curtos períodos de tempo (menos de 10 minutos).

Pouco se sabe sobre os mecanismos responsáveis pela hipotonia do EEI. Eastwood *et al.* (122) verificaram que, em animais, a hipotonia do EEI era induzida pela própria esofagite péptica. Estes achados sugeriam que a cura da esofagite poderia trazer consigo o restabelecimento da pressão normal no EEI mas estudos no ser humano não o confirmaram (114,272). Por outro lado, a circunstância da hipotonia do EEI se intercalar com períodos de tono normal levou alguns autores a postular que o défice será devido a algum dos processos de regulação do esfíncter e não a um problema intrínseco da sua estrutura muscular. Como se sabe, diversas substâncias influenciam o tono do EEI; no entanto, não existem estudos que incriminem com bases consistentes qualquer desses mediadores químicos. Uma vez que o principal vector de regulação do esfíncter é o sistema nervoso vago, a causa mais plausível para a hipotonia do EEI parece ser um défice da estimulação neuronal extrínseca, mas a verificação prática desta asserção é extremamente complexa.

O tabagismo desempenha um papel deletério na patogénese da DRGE através das alterações que induz ao nível do EEI. Suscita alterações crónicas e mantidas do tono do esfíncter: com efeito, os fumadores no seu conjunto apresentam valores tensionais significativamente inferiores aos dos não-fumadores. Além disso, o acto de fumar tem um efeito agudo de exacerbação do refluxo, igualmente por diminuição da pressão do esfíncter (268).

Os episódios transitórios de relaxamento do EEI (ETR) constituem, segundo estudos recentes (103,110), o mecanismo quantitativamente mais importante na génese do refluxo gastro-esofágico, correlacionando-se com 60 a 80% dos episódios de refluxo. O estudo simultâneo da motilidade esofágica e do pH do lúmen do esófago demonstra claramente a relação de causa-efeito entre o aparecimento dos ETR e a ocorrência de

refluxo. Na verdade, a queda súbita da pressão de EEI que se observa manometricamente quando ocorre um ETR precede no tempo a acidificação do lúmen esofágico, estabelecendo uma relação estreita entre os dois acontecimentos. Os estudos de Dent *et al.* (103) sugerem que a importância relativa dos episódios de refluxo devidos aos ETR varia com a severidade da esofagite; em doentes com DRGE mas sem esofagite os episódios de refluxo ocorrem quase exclusivamente durante os ETR, enquanto que nos casos de esofagite severa, ulcerada, apenas 2/3 dos episódios de refluxo se devem aos ETR.

Factores não relacionados com o esfíncter esofágico inferior

Como se explicitou no Quadro XI, são diversos os factores englobados neste grupo: 1) hérnia do hiato e outras anomalias anatómicas da junção gastro-esofágica; 2) incrementos transitórios ou mantidos do gradiente de pressão torácico-abdominal.

A hérnia do hiato, particularmente a hérnia por deslizamento (Figura 38), tem sido fortemente implicada na patogénese da DRGE (109). Ott *et al.* (285,416), por exemplo, encontraram hérnia do hiato em cerca de 90% dos casos de esofagite. A sua acção deletéria decorre, no essencial, da diminuição da competência anti-refluxo da junção gastro-esofágica que resulta da conjugação de diversos factores. Por um lado, perde-se o apoio do diafragma à contracção do EEI. Com efeito, verificou-se que o diafragma é capaz de produzir o encerramento do lúmen esofágico, independentemente da acção do EEI, por acção compressiva sobre as paredes do órgão. Trata-se, no essencial, dum efeito passivo embora uma contribuição activa resultante da contracção do hiato diafragmático possa também existir (102,458). Por outro lado, cria-se uma “bolsa” de estômago entre o diafragma e o EEI que, em determinadas circunstâncias, pode desenvolver pressões intraluminais impossíveis de ser anuladas pelo EEI. Por outro, ainda, subtrai-se o EEI da pressão intra-abdominal que, em condições normais, favorece o seu encerramento.

Em voluntários saudáveis e doentes com esofagite a presença de hérnia do hiato associou-se à ocorrência de refluxo gastro-esofágico após instilação esofágica duma solução de pH ácido, verificando-se que o líquido refluído provinha da bolsa herniária, onde tinha tendência a acumular-se (373).

Outras anomalias da junção gastro-esofágica foram propostas como factores causais do refluxo gastro-esofágico, designadamente as que se referem às dimensões do EEI, ao ângulo de inserção do esófago no estômago ou à eventual presença de um sistema valvular mucoso na junção entre estes dois órgãos. Presentemente, verifica-se um descrédito cada vez mais generalizado sobre a importância fisiopatogénica que tais aspectos poderiam assumir.

O aumento da pressão abdominal é capaz de provocar o refluxo gastro-esofágico em condições tensionais do EEI que, sem o efeito da hiperpressão abdominal, seriam adequadas para a prevenção do refluxo (102).

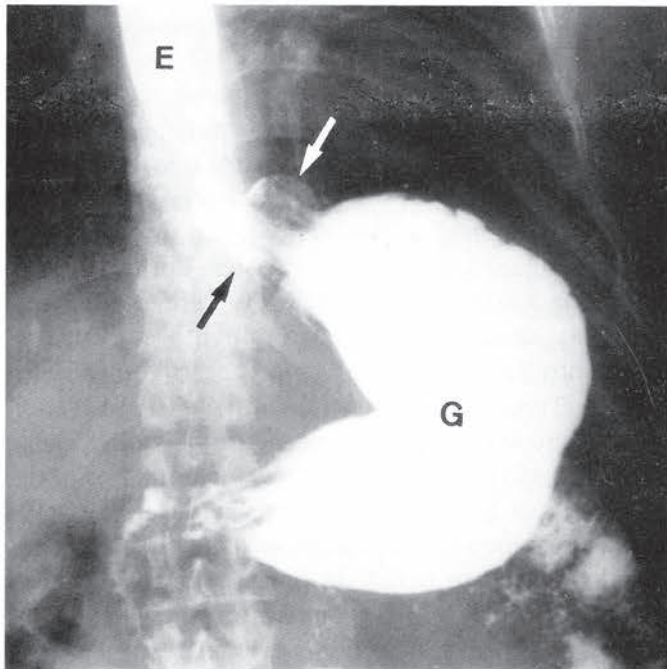


Figura 38. Hérnia do hiato por deslizamento, observada em trânsito gastroduodenal (setas = hérnia do hiato; G = estômago; E = esófago).

Anomalias da motilidade gástrica

A associação frequente entre o refluxo gastro-esofágico e as anomalias da motilidade gástrica sugerem que poderá haver uma relação de causa-efeito entre elas. Muitos estudos têm procurado esclarecer este ponto mas os resultados que apresentam não são concordantes. De um modo geral, aceita-se que o **défice motor do antro gástrico** (traduzido pelo atraso do esvaziamento de sólidos) pode influenciar a história natural da DRGE e que favorece o aparecimento de esofagite (367). Verificou-se, aliás, uma correlação significativa entre os tempos de evacuação gástrica e a severidade das lesões esofágicas (367). Nalgumas investigações, a **função do estômago proximal** e o esvaziamento gástrico de líquidos não diferem do que se observa nos indivíduos saudáveis (58) mas outros autores divulgaram resultados divergentes (15). A existir uma deficiência do esvaziamento gástrico de fluidos, tal anomalia poderá resultar da relaxação adaptativa anormal que caracterizará os doentes com refluxo gastro-esofágico (202).

Anomalias da clarificação esofágica

Após a ocorrência dum episódio de refluxo, o tempo durante o qual persiste a agressão do líquido refluido sobre a mucosa esofágica depende da eficiência da clarificação ácida do esôfago. Este processo de clarificação do lúmen esofágico depende, por um lado, da capacidade do próprio esôfago em propulsionar o seu conteúdo ácido de regresso ao estômago e, por outro, da neutralização do ácido pelo bicarbonato salivar. A ação da gravidade (que se verifica na posição vertical) facilita, obviamente, o esvaziamento do lúmen esofágico (Figura 39).

Facilmente se compreende que a permanência do refluido durante um longo período de tempo no lúmen esofágico poderá ser tão importante como o aumento do número de episódios de refluxo na patogénese das lesões da mucosa esofágica. Num estudo de Vantrappen e Janssens (517) os doentes com sintomas de refluxo mas sem esofagite caracterizaram-se por frequentes episódios de refluxo de curta duração, enquanto que aqueles que já padeciam de esofagite ulcerada apresentaram múltiplos episódios de longa duração confirmando, assim, a importância da duração do refluxo para o desenvolvimento da esofagite.

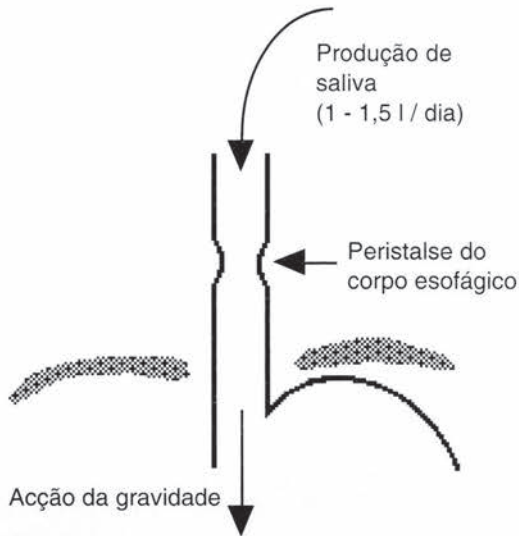


Figura 39. Componentes do processo de clarificação ácida do esôfago

Até à década de oitenta pouca informação se conhecia sobre a motilidade do corpo do esôfago em doentes com DRGE. Em 1981, Russel *et al.* (492) relataram que, em estudos cintigráficos com deglutição dum *bolus* líquido, cerca de metade dos doentes com DRGE apresentavam diminuição da velocidade do trânsito esofágico. Posteriormente, Kahrilas *et al.* (266), em 1986, publicaram os primeiros estudos manométricos importantes nos quais se demonstrou que a frequência da disfunção motora do corpo do esôfago é significativamente maior nos doentes com DRGE que nos controlos saudáveis. Verificou-se ainda, no mesmo estudo, que existe um aumento progressivo da prevalência da disfunção do corpo esofágico em função da gravidade da doença; enquanto doentes com sintomas de refluxo mas sem esofagite apresentaram esta anomalia em 20% dos casos, nos doentes com esofagite severa ela foi encontrada em 48% dos casos. Demonstrou-se, adicionalmente, que essa disfunção motora reduzia a eficácia da clarificação esofágica nos doentes com DRGE (267).

Em experimentação animal, a indução de esofagite determinou o aparecimento de alterações motoras do corpo do esôfago similares às que

se observam em doentes com DRGE (518), mas, no homem, a cura da esofagite não parece determinar a correcção das anomalias da peristalse (125,272) o que sugere que não se trata dum mero epifenómeno resultante do processo inflamatório. Aliás, parece que a própria acidificação experimental do esófago não é capaz, por si só, de afectar a pressão do EEI (212).

A neutralização intra-esofágica do fluido ácido pelo bicarbonato salivar desempenha igualmente um papel importante na clarificação ácida do esófago. Se se proceder à aspiração da saliva na boca em indivíduos normais, não se obtém a clarificação completa do esófago apesar duma actividade peristáltica normal (211). O efeito do bicarbonato salivar parece ser particularmente importante em relação ao ácido que já difundiu através da camada de muco que reveste o esófago, e que por esse facto não pode ser eliminado através da peristalse. Não foi contudo esclarecida a importância dum eventual défice deste processo em doentes com DRGE. O débito salivar em doentes com DRGE é idêntico ao dos indivíduos assintomáticos (533). Contudo, verificou-se também que a acidificação do esófago constituía um estímulo para a produção de saliva em jovens saudáveis mas não nos indivíduos saudáveis mais idosos (idade média 59 anos) nem no grupo de doentes com DRGE (idade média 58 anos). Talvez que um défice salivar relacionado com o envelhecimento possa contribuir para uma diminuição das defesas nos idosos face à agressão do refluxo gastro-esofágico.

Propriedades do líquido refluído

Demonstrou-se em estudos de experimentação animal que a concentração do ião hidrogénio, de pepsina e ácidos biliares no líquido refluído influencia de forma significativa a sua capacidade agressiva (109).

No que concerne ao ácido clorídrico, estas observações coadunam-se com diversos factos clínicos que hoje se conhecem. Na verdade, doentes com síndrome de Zollinger-Ellison (situação que, como se sabe, cursa com uma secreção clorídrica extremamente elevada) apresentam uma elevada incidência de esofagite. Por outro lado, a frenação do débito clorídrico pelo omeprazole ou os antagonistas dos receptores H_2 determina a cura dos processos de esofagite embora persistam altos níveis de refluxo gastro-esofágico (114).

Os ácidos biliares podem incrementar a permeabilidade da mucosa esofágica aos iões H^+ e potenciar a sua acção lesiva (517). Kaye *et al.* (458) observaram que doentes com DRGE possuíam concentrações de ácidos biliares no lúmen gástrico mais elevadas que os indivíduos normais. Foi pois admitido que os ácidos biliares poderiam desempenhar um papel patogénico no contexto da DRGE. Alguns estudos por pH-metria esofágica sugeriram que os ácidos biliares poderiam ser importantes nos doentes em que detectam episódios de refluxo com pH neutro ou alcalino (428,465,502,526). Contraditoriamente, Mittal *et al.* (375) (que desenvolveram uma técnica especial de aspiração contínua do esófago) não conseguiram confirmar a presença de ácidos biliares no refluído esofágico dos 16 doentes estudados. Importará confirmar, ou não, estes achados com amostras mais amplas antes de se retirarem conclusões definitivas.

Capacidade defensiva da mucosa esofágica

A mucosa esofágica possui um epitélio pavimentoso estratificado muito sensível à acção digestiva do suco gástrico. Em contraste, as camadas mais profundas da parede do esófago são mais resistente a esta acção, como se demonstra pela relativa raridade de úlceras esofágicas ou perfuração. Por outro lado, o esófago produz escassa secreção capaz de neutralizar a secreção cloridro-péptica. No entanto, desconhece-se em que medida a redução da capacidade defensiva da mucosa esofágica poderá, ou não, ser importante nas situações de DRGE.

Patologia biliar

A litíase vesicular é a afecção mais frequente do sistema biliar e a única que releva no tocante ao síndrome dispéptico.

Os cálculos biliares são habitualmente designados por cálculos de colesterol, pigmentares ou mistos. No entanto, mais do que a existência de três grupos claramente distintos, verifica-se antes um espectro contínuo na sua composição química, desde os cálculos puramente de colesterol até aos cálculos pigmentares puros. Num de cada dez casos os cálculos contêm cálcio suficiente para serem radiopacos.

Existem hoje dados pormenorizados relativamente à epidemiologia dos cálculos de colesterol. A sua prevalência conhece variações regionais; nos países ocidentais oscila entre os 5% e os 20% (14,17,20,21,323) mas, por exemplo, no Chile é surpreendentemente elevada (atingindo valores duplos dos referentes a países como os EUA), designadamente entre os índios araucianos. Nalguns grupos de índios norte-americanos e canadenses (Navajos, Pimas, Chippewas e Micmacs) a prevalência é também muito elevada (496,571,619). Em países de África e Ásia é, pelo contrário, muito baixa (14,21). De um modo geral, a prevalência da litíase vesicular tem vindo a sofrer um aumento significativo nas últimas décadas (1).

Uma vez que se admite que os nativos chilenos e os índios da América do Norte possuem uma origem genética comum postulou-se que a litogénese poderá ser influenciada por **factores genéticos**. No entanto, os dois factores mais importantes na determinação da prevalência dos cálculos com colesterol, em qualquer população, são a **idade** e o **sexo**. Os cálculos são progressivamente mais frequentes à medida que a idade avança e duas ou três vezes mais frequentes na mulher que no homem após a puberdade. A maior prevalência no sexo feminino tem sido atribuída a factores hormonais como a gravidez e as hormonas sexuais endógenas (idade de menarca) e exógenas (contraceptivos orais) (263). Em relação à gravidez demonstrou-se que o risco relativo das mulheres com menos de 50 anos de desenvolverem litíase se correlaciona com o número de gravidezes e que é 1,5 a 2,5 vezes mais elevado que no grupo controlo (20,499,510). Por seu lado, o risco de litíase parece ser mais marcado nos primeiros cinco anos de uso de contraceptivos orais e em mulheres com mais de trinta anos de idade (487,510). A **obesidade**

associa-se também ao aumento da frequência de litíase (20,227,511), provavelmente em relação directa com desvios alimentares. Os factores dietéticos implicados poderão ser a ingestão aumentada de gordura animal, a diminuição da fibra alimentar e o aumento do valor energético da alimentação. Relataram-se valores mais elevados de litíase que na população geral em diversas **situações patológicas**, de que são exemplo a diabetes, cirrose hepática, pancreatite, fibrose quística, ressecção ileal e carcinoma vesicular. Outros factores, ainda, que poderão incrementar a prevalência da litíase são o **tabagismo**, o **nível sócio-cultural**, a baixa ingestão de **cálcio** e o **sedentarismo**. A ingestão moderada de álcool (20 g/dia) poderá desempenhar um efeito preventivo da litogénese (581).

São bastante mais escassas as informações epidemiológicas sobre os cálculos pigmentares. É sabido que a sua incidência aumenta com a idade, ocorrendo com taxas idênticas nos dois sexos. Ocorrem predominantemente em países orientais, sendo raros entre nós. Encontram-se particularmente associados com anemia hemolítica, cirrose hepática e infecções biliares mas em muitos casos não é possível detectar qualquer factor predisponente.

A expressão clínica da litíase vesicular é variegada. É possível distinguir diferentes subgrupos de litíásicos com base na sintomatologia: 1) indivíduos totalmente assintomáticos; 2) doentes com sintomas dispépticos inespecíficos (dor abdominal alta intermitente e atípica, intolerância a gorduras alimentares, etc.); 3) doentes com padecimento álgico discreto mas com características de cólica biliar e 4) doentes com sintomas inequívocos de inflamação e obstrução biliar. Não nos iremos debruçar sobre os dois últimos grupos por se tratar de doentes com clínica e, em regra, exames diagnósticos claramente indiciadores de patologia biliar litíásica e, portanto, desde logo excluídos da classificação de doentes dispépticos.

Diversos autores procuraram caracterizar o subgrupo dos **litíásicos assintomáticos**. O curso natural da doença nestes casos caracteriza-se pela sua benignidade.

Confirmando dados anteriores (178), na conhecida casuística de McSherry *et al.* (360) só 10% dos litíásicos assintomáticos desenvolveram queixas durante um período de vigilância de 5 anos e em apenas 7% foi necessária intervenção cirúrgica. Os autores sublinham que os doentes assintomáticos tiveram um risco reduzido (2% / ano) de virem a sofrer

cólica biliar. Por outro lado, e embora se reconheça um risco aumentado de cancro vesicular nas situações de litíase, só num dos 691 doentes desta série ocorreu tal evento. Complicações como a colecistite aguda e a pancreatite aguda foram raras e surgiram geralmente em doentes já sintomáticos. O trabalho do "National Cooperative Gallstone Study" (570) forneceu também informações importantes neste âmbito. Cólica biliar apenas ocorreu em 13% dos 305 litiásicos assintomáticos seguidos durante 24 meses e um episódio doloroso durando mais de cinco horas aconteceu somente em 2% dos enfermos. Em contraste, os doentes com sintomas de cólica biliar nos 12 meses que precederam o início do estudo vieram a apresentar recorrências álgicas com maior frequência.

As conclusões óbvias a retirar destes e doutros estudos são que a morbidade da litíase vesicular assintomática é acentuadamente reduzida e que quando surge sintomatologia ela consiste usualmente de episódios de cólica biliar e não de complicações que ameacem a vida dos pacientes.

Um caso particular de entre os doentes assintomáticos poderá ser o dos diabéticos pois que se sugeriu que seriam enfermos com maior propensão para desenvolverem complicações da litíase. Os dados actuais não são ainda de molde a suportar conclusões definitivas (429). Também nas situações de vesícula excluída na colecistografia oral e nos doentes com cálculos grandes (mais de 2,5 cm de diâmetro) a história natural poderá ter uma evolução menos satisfatória que na generalidade dos casos. A nosso ver, é importante conhecer estas características da história natural da litíase assintomática e ter presente que muitos casos de litíase são assintomáticos porque é frequente detectar-se litíase vesicular na investigação diagnóstica de dispépticos. Nestes casos não é lícito atribuir desde logo as queixas à existência de litíase nem adequado propor atitudes terapêuticas agressivas (nomeadamente a cirurgia) sem considerar primeiro outras possibilidades etiológicas.

A **dispepsia** será uma possível manifestação clínica da litíase vesicular. Trata-se de um conjunto de sintomas mal definidos de entre os quais se destaca a intolerância a alimentos gordos ou de outra natureza, eructações e flatulência, distensão abdominal pós-prandial, enfartamento e desconforto epigástrico, azia, regurgitações amargas, náuseas e vômitos. Numa porção significativa destes doentes (cerca de 25%) a ingestão de alcalinos suscita alívio sintomático. Embora seja controversa a relação entre estes sintomas e a litíase, alguns estudos indicam a existência duma

relação causal. Com efeito, verificou-se o desaparecimento ou a melhoria dos sintomas em cerca de 75% de doentes submetidos a colecistectomia. Em contraponto, outros autores (20,170) não conseguiram apurar a existência de qualquer correlação significativa entre a colelitíase e a sintomatologia dispéptica (epigastralgias, náuseas e vômitos, intolerância a alimentos gordos e desconforto abdominal alto).

Tem sido postulado que a dispepsia pode resultar da inundação pós-prandial do duodeno por bÍlis que entretanto reflui para o estômago quando a contracção duodenal não se acompanha de uma contracção pilórica sincrónica.

A história natural deste lote de litiásicos caracterizar-se-á por benignidade similar à dos indivíduos assintomáticos.

Nos casos em que existem sintomas dispépticos que levam a admitir a hipótese de litíase vesicular é necessário o recurso a métodos imagiológicos para confirmar ou infirmar o diagnóstico. Na verdade, não existe a possibilidade de obter uma certeza diagnóstica pelo exame clínico ou pelo estudo laboratorial. Por maioria de razão, não existem aspectos clínicos nem parâmetros bioquímicos, ou mesmo radiológicos, que permitam distinguir os cálculos de colesterol dos cálculos pigmentares embora os sintomas dispépticos inespecíficos tendam a ocorrer mais frequentemente nos doentes com cálculos de colesterol.

Existem actualmente métodos de imagem adequados para a detecção da litíase vesicular.

O **Rx do abdómen sem preparação** pode revelar a existência de calcificações sugestivas de doença litiásica vesicular ou de eventuais complicações desta afecção (por ex. aerobilia).

Desde a sua introdução em 1925, a **colecistografia oral** tem constituído um meio simples, relativamente seguro e eficaz de diagnosticar a litíase vesicular (Figura 40). A sua acuidade é elevada mas não consegue visualizar a vesícula em 25% a 30% dos casos (483). Para além da presença de um cálculo obstruindo o cístico, a não objectivação da vesícula pode dever-se a causas extra-biliares, como sejam a doença hepática, a hiperbilirrubinémia, a pancreatite aguda e situações que cursam com vômitos intensos, mal-absorção ou aceleração do trânsito intestinal. Com uma técnica refinada é possível reduzir os falsos negativos para valores de 6-8% (28).

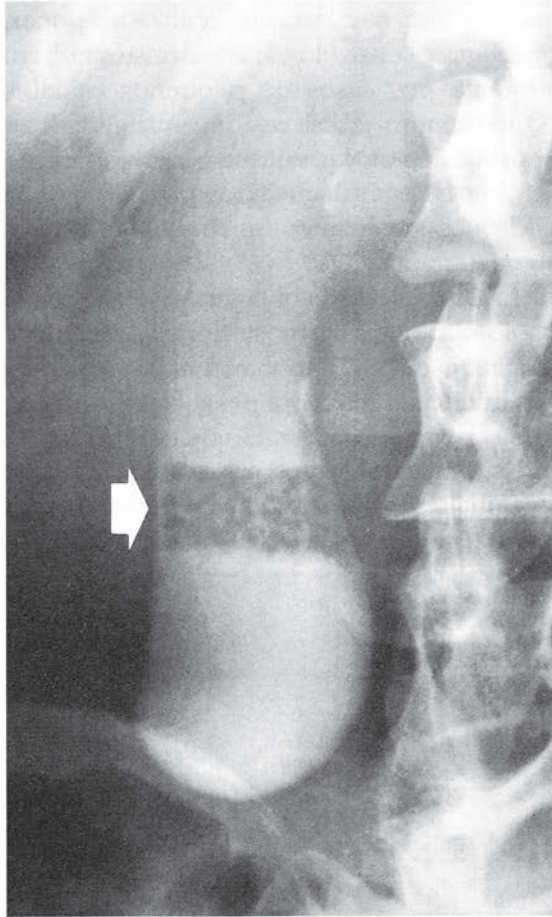


Figura 40. Vesícula opacificada por colecistografia oral, evidenciando múltiplos pequenos cálculos flutuando no lúmen vesicular.

(Cortesia do Dr. Luís Cruz)

O advento da **ultrassonografia** determinou um decréscimo significativo da utilização da colecistografia. Nos Hospitais da Universidade de Coimbra, por exemplo, de 355 colecistografias orais realizadas em 1980, passou-se para 192 em 1981 e 189 em 1982 (313) sendo, actualmente,

ainda mais reduzido o número de exames realizados por ano. Com efeito, a ecografia é ainda mais sensível que a colecistografia na detecção da litíase, particularmente nos casos de pequenos cálculos. Numa série portuguesa (313) registaram-se valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de, respectivamente, 90%, 94,4%, 94,2% e 94,7%. O diagnóstico positivo da litíase assenta no reconhecimento de ecogenicidades intraluminais móveis com sombra acústica posterior (Figura 41)

A não identificação da vesícula biliar associada à visualização de ecogenicidades com sombra acústica posterior na sua área teórica sugere fortemente patologia biliar, correspondendo a litíase vesicular em 2/3 dos casos. Vantagens adicionais da ecografia incluem a facilidade de realização, o baixo custo, a ausência de meio de contraste e radiação, a total inocuidade e a possibilidade de estudar simultaneamente outras estruturas abdominais vizinhas, designadamente o fígado, colédoco e pâncreas.

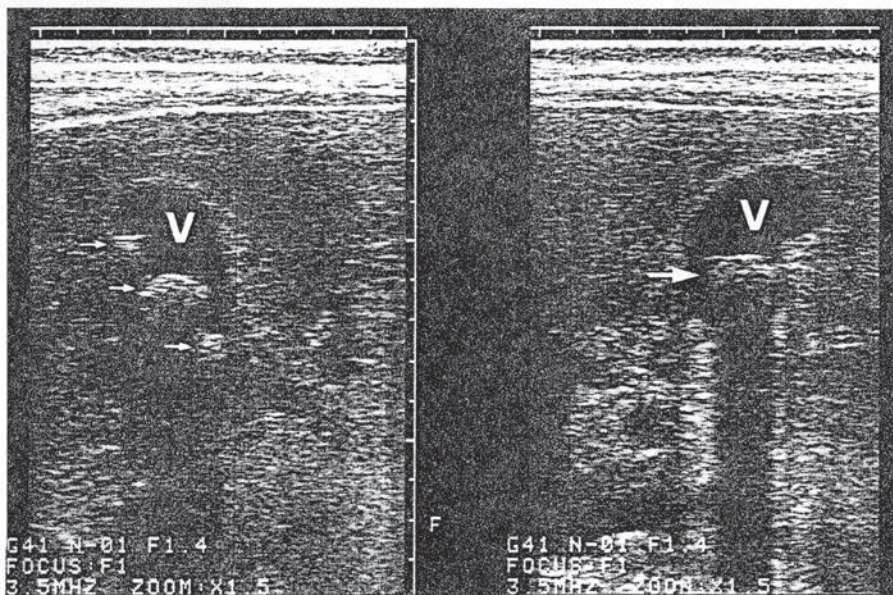


Figura 41. Imagens ecográficas características de vesícula litíásica (setas = cálculos; V = vesícula biliar).

(Cortesia do Prof. Maximino Correia Leitão)

Por este conjunto de características, a ecografia é actualmente o procedimento diagnóstico de primeira linha nas situações de suspeita de patologia vesicular.

Nos últimos anos obtiveram-se grandes progressos no conhecimento dos mecanismos responsáveis pela formação da litíase vesicular, particularmente no que concerne aos cálculos de colesterol.

A formação dum **cálculo de colesterol** na vesícula é o resultado final de um processo que engloba três fases: saturação excessiva da bÍlis em colesterol, formação e desenvolvimento de cristais de colesterol e, finalmente, conglomeração destes cristais num cálculo.

Os três componentes fundamentais da bÍlis (para além da água) são os sais biliares, os fosfolípidos (lecitina) e o colesterol. Os ácidos biliares são moléculas hidrossolúveis que, acima duma concentração limiar de 2 mmol/l, formam **micelas** com a lecitina e o colesterol, permitindo assim que esta substância se mantenha em solução. Os ácidos biliares primários (ver Figura 42) são sintetizados a partir do colesterol e conjugados com a taurina ou a glicina no fígado. Os ácidos biliares secundários são produzidos no cólon por desidroxilação bacteriana e alcançam o fígado através da circulação venosa. A distribuição habitual dos diferentes ácidos biliares na bÍlis humana é a que se indica: ácido cólico 36%, ácido quenodesoxicólico 36%, ácido desoxicólico 23%, ácido litocólico 1% e outros ácidos biliares 4%.

A capacidade de solubilização do colesterol nas micelas mistas é limitada e depende da concentração lipídica total e das percentagens molares relativas de ácidos biliares, lecitina e colesterol. Este relacionamento físico-químico entre os diversos componentes da bÍlis pode ser representado através dum gráfico triangular como o da Figura 43 (2).

A área limitada ao canto inferior esquerdo do gráfico corresponde à bÍlis não saturada em colesterol, que se apresenta como um líquido micelar límpido. A área a sombreado refere-se às concentrações relativas que resultam na formação duma solução instável (zona supersaturada metastável). Acima da linha que delimita estas áreas a bÍlis é turva e contém precipitados de cristais de colesterol.

Baseando-se nestes conceitos criou-se um índice de saturação do colesterol (também designado índice litogénico) com o intuito de destrinçar os indivíduos normais dos doentes litíasicos. Quando o índice é igual ou inferior a 1, as capacidades de solubilização micelar dos sais

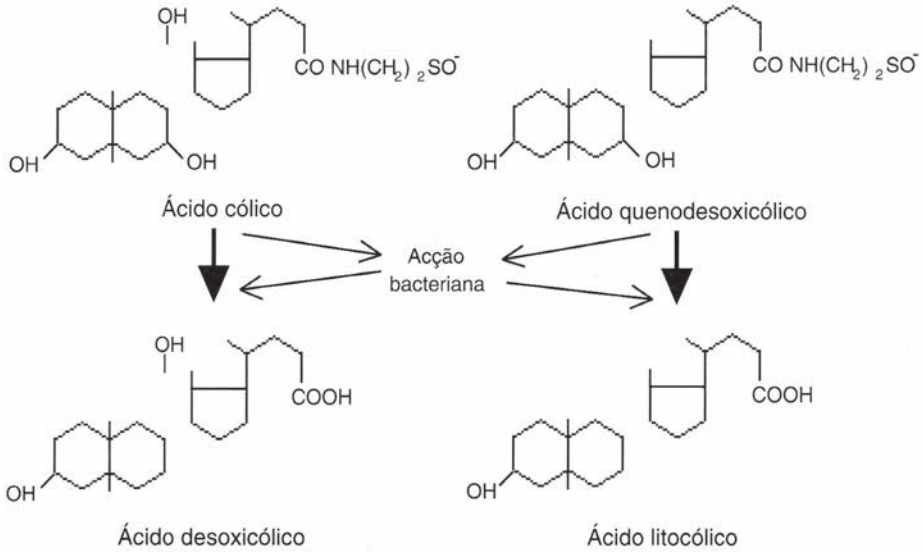


Figura 42. Estrutura química dos ácidos biliares primários (cólico e quenodesoxicólico) e secundários (desoxicólico e litocólico)

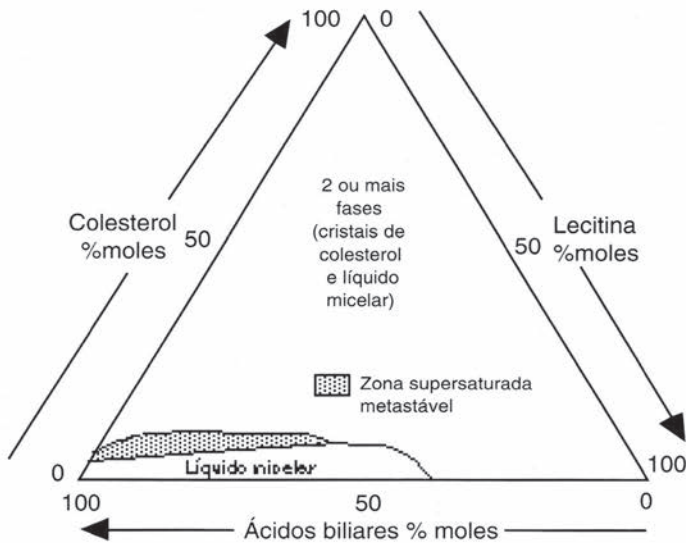


Figura 43. Diagrama de três coordenadas relativo à solubilidade do colesterol na bÍlis

biliares e dos fosfolípidos são suficientes para manter o colesterol em solução; quando o índice ultrapassa a unidade formam-se cristais de colesterol e inicia-se o processo da formação de cálculos. O valimento deste índice encontrou suporte em alguns estudos de carácter epidemiológico. Os doentes com litíase têm geralmente um índice superior a 1 e significativamente superior ao índice médio dos grupos de controlo. Por outro lado, diversas situações que predispõem à maior prevalência de litíase estão associadas com um índice de saturação de colesterol elevado.

Sabe-se hoje que nem todo o colesterol da bÍlis se encontra solubilizado nas micelas. Verificou-se que existem na bÍlis abundantes **vesÍculas** formadas exclusivamente por fosfolípidos e colesterol e que a sua importância relativa no processo de solubilização do colesterol se correlaciona com a concentração e a composição lipídica da bÍlis (200,352,353,423,591). Variações no débito secretório de sais biliares, alterando o quociente ácidos biliares / fosfolípidos, a diluição da bÍlis e a concentração de cálcio ionizado influenciam a distribuição do colesterol entre as micelas e as vesÍculas. Estas vesÍculas encontram-se predominantemente na bÍlis supersaturada de colesterol.

A saturação excessiva da bÍlis em colesterol é condição necessária (mas não suficiente) para a formação de cálculos de colesterol.

Os dois principais mecanismos que podem ocasionar a supersaturação em colesterol são o **incremento da secreção do próprio colesterol** e a **diminuição da secreção de sais biliares** (Quadro XII). Se bem que a lecitina seja importante na solubilização do colesterol a sua secreção está intimamente ligada à secreção de sais biliares, não se conhecem deficiências isoladas da secreção desta substância.

Diversas situações se associam com excessiva secreção de colesterol; tal é o caso da obesidade, da gravidez, da terapêutica com contraceptivos orais ou hipolipemiantes (clofibrato, colestiramina), diabetes *mellitus*, etc. (225). O decréscimo da síntese de ácidos biliares pode resultar de vias diferentes, em relação, igualmente, com múltiplas situações clÍnicas.

Tem sido sugerido que a **estase vesicular** contribui para a formação dos cálculos de colesterol. A relação causal entre a estase vesicular e a presença de formações litíasicas é difícil de estabelecer, sendo ainda controverso se o défice do esvaziamento vesicular é causa ou consequência da litíase (298).

Estudos imagiológicos demonstraram que a estase vesicular é um factor de risco para a colelitíase em doentes submetidos a alimentação parenteral total (224,365,447,485). A alimentação parenteral total suscita o aparecimento dum material amorfo ("biliary sludge") que se caracteriza ecograficamente pela observação de ecos intraluminais no leito vesicular sem sombra acústica e que, usualmente, se deslocam com a mobilização do doente. Este material é constituído por cristais de colesterol e bilirrubina incluídos numa matriz de muco (225). Os cálculos surgem em cerca de metade dos doentes com "sludge".

Duas outras circunstâncias associadas com maior prevalência de litíase cursam com estase vesicular: a gravidez e a toma de contraceptivos orais. Na gravidez a taxa de esvaziamento vesicular decresce progressivamente com a duração da gestação. O volume vesicular no jejum e o volume residual após contracção encontram-se significativamente aumentados, desaparecendo tais anomalias no puerpério. Documentou-se também que os contraceptivos orais determinam distúrbios similares, embora de menor intensidade (56,450).

A **nucleação** dos cristais de colesterol é a etapa seguinte no processo da litogénese. É hoje geralmente aceite que a nucleação é muito mais rápida na bÍlis vesicular de litíasicos que na de indivíduos normais. Esta diferença na velocidade de nucleação explica-se com base na intervenção de dois factores ainda mal caracterizados, um dos quais promoverá a nucleação, enquanto o outro actua em sentido oposto (226). Nos doentes com litíase biliar predominará um potente agente promotor da nucleação cujo mecanismo da acção não está ainda elucidado (226). Por outro lado, também a redução do número de vesículas de lecitina-colesterol poderá desempenhar um papel neste contexto uma vez que elas asseguram a solubilização duma parte importante do colesterol biliar. Estudos recentes sugeriram que a agregação das vesículas pode ser o fenómeno subjacente à nucleação do colesterol (200).

No concernente aos **cálculos pigmentares**, os principais factores implicados na sua génese incluem a hemólise, com quantidades aumentadas de bilirrubina na bÍlis, e a transformação no sistema biliar de bilirrubina conjugada em bilirrubina livre insolúvel que vai precipitar como bilirrubinato de cálcio. As infecções são agentes causais importantes da desconjugação da bilirrubina; certos microrganismos, por exemplo a *Escherichia coli*, contêm quantidades apreciáveis de β -glucuronidase, uma enzima chave neste processo (515).

Quadro XII. Factores predisponentes da formação de bÍlis supersaturada e situações associadas

• **Secreção aumentada do colesterol**

demografia (caucasianos não obesos)
obesidade
envelhecimento
emagrecimento rápido
clofibrato
colestiramina
contraceptivos orais
gravidez
hiperlipoproteinemia (tipos IIb e IV)
decréscimo da HDL sérica
diabetes *mellitus*

• **Secreção diminuída de ácidos biliares**

a. Hipersensibilidade anômala aos mecanismos de retro-regulação da secreção biliar ou por causa desconhecida provável base genética (racial)

b. Síntese reduzida de sais biliares

xantomatose cerebrotendinosa
deficiência de 12 alfa-hidroxilase
colestase hepática crônica
 cirrose biliar primária
 colangite esclerosante primária

c. Perdas intestinais de sais biliares aumentadas

doença ileal (por ex. D. de Crohn)
ressecção ileal ou anastomoses
fibrose quística

• **Estase vesicular**

gravidez (3º trimestre)
contraceptivos orais
vagotomia
dieta (aumento dos hidratos de carbono, decréscimo dos lípidos)
alimentação parenteral total
disfunção do esfíncter de Oddi

Patologia pancreática

A incidência da pancreatite crónica em alguns países europeus conheceu um aumento significativo nos últimos anos, acompanhando, em paralelo, o incremento do consumo de bebidas alcoólicas (129). No entanto, como se constata da análise das séries anteriormente referidas, a patologia pancreática não parece ser frequentemente encontrada nos doentes dispépticos.

Em três estudos (8,507,554) um subgrupo significativo de doentes dispépticos apresentava insuficiência pancreática exócrina, postulando os autores que a pancreatite crónica subjacente poderia ser a causa da sintomatologia. No entanto, dois destes trabalhos incluíam doentes em que a presença de doença pancreática era já suspeitada clinicamente, não sendo, pois, representativos do conjunto dos doentes com dispepsia.

Worning (623) advogou que a baixa prevalência de patologia pancreática crónica da maioria das casuísticas se poderá dever, em larga medida, à não inclusão nestes estudos de testes funcionais e morfológicos referentes ao pâncreas, e numa investigação (8) englobando 460 doentes dispépticos internados, com ou sem diarreia e perda de peso, encontrou resultados substancialmente diferentes. Em todos os doentes da sua casuística a função pancreática foi pesquisada através do teste de Lundh, que se complementou com exames imagiológicos (incluindo wirsungografia retrógrada endoscópica) e testes funcionais do intestino (para exclusão de resultados falso-positivos) quando se manifestaram valores limiares ou significativamente reduzidos da concentração enzimática. Deste modo, constatou-se um défice exócrino do pâncreas em 159 doentes (34.6%) que correspondia a pancreatite crónica comprovada ou altamente suspeita em 111 casos.

Noutro estudo (524), igualmente proveniente do norte da Europa, incidiu-se sobre uma amostra com características distintas e utilizaram-se métodos diferentes. Foram examinados 36 doentes ambulatoriais do sexo masculino (com idades compreendidas entre os 30 e os 60 anos) que recorreram a centros de cuidados primários de saúde por queixas dispépticas. Realizou-se a determinação sérica da actividade da isoamilase pancreática e, nos casos com resultados anormais, procedeu-se ao estudo imagiológico bilio-pancreático por ecografia. Em 7 casos encon-

traram-se valores anómalos da amilase pancreática. Uma vez que um decréscimo da actividade sérica da isoamilase pancreática parece ser muito específico da insuficiência pancreática exócrina (129,259), os autores concluem que a dispepsia se associa frequentemente com doenças pancreáticas, nomeadamente com a pancreatite crónica. A nosso ver, esta investigação denota algumas limitações: por um lado, restringe a amostra estudada a doentes do sexo masculino em idade adulta, ou seja, a um grupo etário em que o alcoolismo conhece maior prevalência e, consequentemente, mais atreito ao tipo de patologia em causa; por outro lado, não faz referência a outros exames complementares de diagnóstico eventualmente utilizados (v.g. trânsito gastroduodenal, endoscopia digestiva) que poderiam detectar outras lesões do tracto digestivo alto susceptíveis de serem a causa efectiva da sintomatologia. Julgamos que só após estudos detalhados e em amostras alargadas de doentes dispépticos se poderá, eventualmente, adoptar a sugestão destes autores de incluir a determinação sérica da isoamilase pancreática na avaliação de rotina do doente dispéptico, tanto mais que, pelo menos entre nós, se verificam limitações logísticas importantes ao seu doseamento laboratorial.

Uma outra forma de abordar o problema da relação entre dispepsia e a insuficiência pancreática exócrina é avaliar a eficácia terapêutica dos enzimas pancreáticos neste âmbito. Os estudos existentes referem resultados contraditórios. Pinho *et al.* (441) observaram resultados positivos com a administração de um preparado enzimático no alívio sintomático de um número substancial de dispépticos. Contrariamente, Kleveland *et al.* (284) não conseguiram evidenciar qualquer benefício com a prescrição dum medicamento similar.

Talvez que diferentes critérios de selecção das amostras justifiquem esta discrepância. Por outro lado, Sofia (531) verificou que em alcoólicos sem cirrose mas com disfunção pancreática exócrina o distúrbio pancreático se traduz mais por uma dissociação do padrão enzimático com hiperconcentração da amilase, da tripsina e da quimiotripsina do que por um decréscimo efectivo da síntese de enzimas pancreáticas. Em tais situações parece lógico admitir-se que a administração de suplementos enzimáticos não seja terapêuticamente válida.

Os estudos citados têm o valimento de alertar para a possibilidade (talvez mais frequente que o habitualmente admitido) de a pancreatite crónica poder ser causa do síndrome dispéptico. Se estes dados vierem

a receber confirmação, será porventura indicada a realização de exames destinados a pesquisar esta situação num leque alargado de dispépticos.

O recurso aos modernos exames imagiológicos (v.g. TAC e pancreatografia retrógrada endoscópica) relegou para segundo plano as provas funcionais do pâncreas (46). Todavia, a sua aplicação não é viável em programas de despiste da patologia pancreática em dispépticos. A ecografia e o Rx simples do abdómen são técnicas pouco sensíveis, detectando as situações de pancreatite crónica, em regra, em estadios avançados da sua evolução. Numa série (313) a ecografia apresentou os valores de acuidade diagnóstica neste contexto que seguidamente se enunciam: sensibilidade 58,3%, especificidade 84,6%, valor preditivo negativo 68,8% e valor preditivo positivo 77,7%. Além disso, a função pancreática exócrina pode estar alterada antes de os métodos imagiológicos mostrarem alterações morfológicas (55).

Para o estudo da função exócrina do pâncreas podem-se utilizar dois tipos diferentes de métodos : os que avaliam directamente no suco duodenal, colhido por intubação, a resposta secretora da glândula à estimulação hormonal - **testes directos** - e os que, sem recurso à intubação, procuram avaliar a capacidade digestiva da glândula - **testes indirectos**. A estimulação directa pela **secretina-pancreozimina** é o teste funcional de referência (306). No entanto, é invasivo, caro, demorado e nem sempre disponível (53). Diversos testes não invasivos estão hoje disponíveis. A determinação da **isoamilase pancreática** enferma dos condicionalismos apontados. O doseamento da **gordura fecal** é o teste indirecto mais vulgarizado mas é também um teste caro, pouco sensível, requerendo equipamento especial e não será, certamente, do agrado do pessoal de laboratório. Além disto, importa ter presente que a esteatorreia só se manifesta quando a função pancreática já se encontra reduzida a, pelo menos, 10% do normal. Para a sua realização as fezes são recolhidas em 3 dias consecutivos, devendo-se recomendar ao doente um regime dietético contendo diariamente 100 gr de gordura nos 3 dias antes e nos próprios dias das colheitas. Em condições normais são absorvidas por dia cerca de 94 g de gordura, não se encontrando nas fezes mais que 5 a 7 g/dia.

Outros testes indirectos como o teste do PABA (198) e o teste do pancreolauryl (264), embora menos fiáveis que o teste da secretina-pancreozimina, revelaram-se úteis na prática clínica, constituindo uma alternativa ao estudo invasivo (46,274,305,307).

No **teste do PABA** administra-se *per os* um tripeptídeo sintético (o ácido N-bensoil-L-tirosil-p-aminobenzóico) que é clivado no intestino delgado pela quimotripsina pancreática e assim libertando o ácido para-aminobenzóico (PABA). O PABA livre é absorvido no intestino, conjugado no fígado e excretado na urina. Obtêm-se picos séricos de PABA no sangue 90 a 120 minutos após a ingestão e a maior parte da substância é eliminada na urina dentro de 6 a 8 horas. A determinação urinária das ariaminas (PABA e metabolitos) reflecte a actividade secretória do pâncreas exócrino. Em várias séries publicadas obtiveram-se bons resultados com este teste, com valores anormalmente elevados de excreção urinária em cerca de 85% dos doentes. Deve referir-se, todavia, que na maioria dos casos se tratava de deficiências severas da função pancreática, em geral com esteatorreia. Nas formas mais discretas de insuficiência pancreática exócrina encontram-se amiúde resultados normais do teste. Por outro lado, podem surgir resultados falso-positivos em diversas situações pancreáticas (por exemplo cancro do pâncreas) ou extra-pancreáticas (lesões da mucosa intestinal, hepatopatias, etc.) Para eliminar estes resultados falseados aconselha-se que o teste seja complementado, no 2º dia, com a ingestão oral, não do tripeptídeo mas somente do PABA segundo um protocolo idêntico. Pode-se assim calcular um índice de excreção (o quociente entre os valores percentuais de excreção nos dois dias) que confere maior sensibilidade ao teste.

O **teste do pancreolauryl**, apresentado por Kaffarnik e Meyer-Bertenrath em 1969 (264), foi introduzido na prática clínica nos anos 80 e baseia-se na administração oral do dilaurato de fluoresceína, acompanhado de um pequeno almoço convencional para estimulação da função pancreática. Por hidrólise das esterases pancreáticas a fluoresceína é libertada, absorvida, conjugada no fígado e excretada na urina. Para aumentar a diurese, o paciente é convidado a beber cerca de 1,5 l de água mineral ou chá fraco, e a urina é recolhida num período de 10 h. Para corrigir os factores dependentes de variações individuais na absorção intestinal, conjugação hepática e excreção renal, o teste é repetido ao 3º dia, usando-se fluoresceína livre. A fluoresceína urinária é medida por fotometria e calculando a excreção no dia do teste (T) e no dia do controlo (C) obtêm-se a relação $T/C \times 100$. De acordo com as indicações do fabricante (Temmler, Marburg, F.R.G.) os valores superiores a 30 indicam função pancreática normal, inferiores a 20 indicam insuficiência pan-

creática e entre 20 e 30 são inconclusivos devendo o teste ser repetido e considerados anormais se persistirem entre aqueles parâmetros.

Com taxas de sensibilidade e especificidade próximas quando comparados entre si (264,303,305), o teste do pancreolauryl é mais cómodo para o doente que o teste do PABA. Estes testes têm contra si a necessidade de recolha de urina (durante 8 h para o teste do PABA e 10 h para o teste do pancreolauryl), o que acarreta algumas dificuldades na clínica ambulatória, particularmente em doentes idosos ou com mau estado geral. Estas dificuldades levaram alguns autores a propor a modificação daqueles testes, recorrendo-se a determinações séricas em substituição da quantificação na urina. Nalguns estudos a sensibilidade do teste sérico parece superar a do teste urinário clássico (484).

Patologia maligna

No âmbito do síndrome dispéptico, tem particular interesse a discussão da problemática relacionada com o carcinoma gástrico, designadamente com as suas formas precoces.

A circunstância de os cancros gástricos estarem subjacentes ao síndrome dispéptico num reduzido número de doentes tem levado alguns autores a depreciarem a sua importância neste contexto e a advogarem que não deve constituir causa de preocupação face ao doente dispéptico. Julgamos existirem razões suficientes, que passamos a explicar, para que não partilhemos este ponto de vista.

Em Portugal, o cancro do estômago é uma doença muito comum e à qual se associa uma elevada mortalidade. É, aliás, o tumor maligno que determina maior mortalidade entre nós. Nos anos que decorreram entre 1983 e 1987 a taxa de mortalidade bruta total por cancro gástrico foi de 29,34/100.000 habitantes, traduzindo-se pela mais elevada taxa de mortalidade proporcional (18,87%) de entre as diversas neoplasias malignas (350). Noutra perspectiva, e como se pode constatar na Figura 44, o cancro gástrico ocupa o segundo lugar de entre as doenças do foro gastroenterológico com mortalidade mais elevada. Sublinhe-se que a designação "hepatopatias crónicas" engloba diversas entidades nosológicas (entre as quais a cirrose) o que significa que o cancro gástrico é, isoladamente, a doença gastroenterológica mais vezes responsável pela morte de doentes. Por outro lado ainda, verificou-se que o cancro gástrico ocupa o primeiro lugar na frequência relativa das doenças malignas do aparelho digestivo no que respeita a internamentos hospitalares no grupo dos Hospitais Civis de Lisboa (430).

A situação que Portugal ocupa a nível internacional não é invejável. Em 1980-82, surgia em 7º lugar, de entre uma lista de 36 nações, com taxas próximas de outros países do sul e centro da Europa e substancialmente mais elevadas que as de países como os Estados Unidos da América. Nas últimas décadas, têm-se registado em muitos países um decréscimo muito significativo da mortalidade por esta causa. Um exemplo flagrante é, justamente, o dos Estados Unidos da América que de 1930 até ao presente viu a sua taxa de mortalidade reduzida para menos de um quarto do valor de então. Em Portugal não se tem verificado até recentemente uma ten-

dência semelhante. Além disso constata-se também que, quanto à idade dos doentes, os valores são hoje mais baixos que anteriormente, interessando um número apreciável do doentes na década dos trinta anos (426).

Mortalidade por doenças do aparelho digestivo
(Homens + Mulheres, I.N.E., 1987)

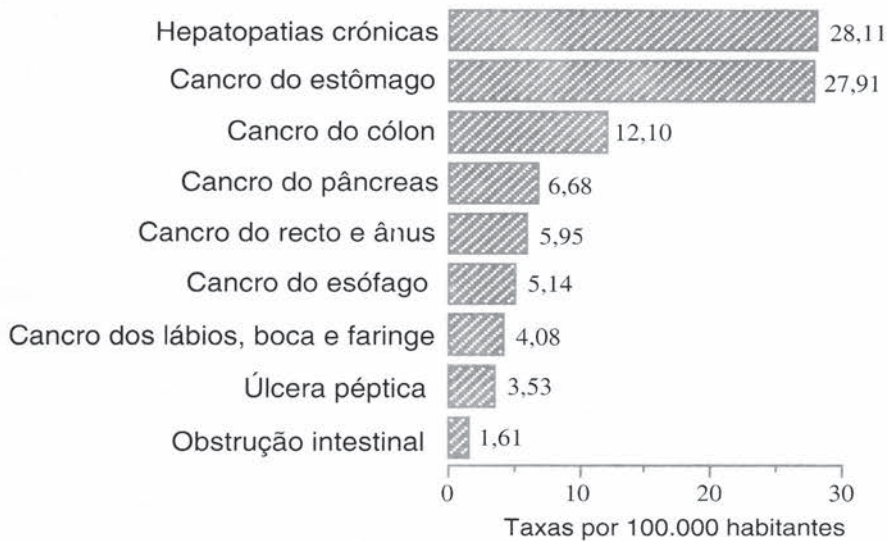


Figura 44. Taxas de mortalidade por doenças do aparelho digestivo na população portuguesa (dados do Instituto Nacional de Estatística referentes a 1987)

No Japão, um país altamente flagelado pelo problema do carcinoma gástrico, as soluções encontradas são paradigmáticas do que deveria ser, idealmente, a política de todos os outros países com problemas semelhantes. A partir da década de 60, os gastroenterologistas japoneses desenvolveram programas massivos de rastreio do cancro gástrico na população assintomática com o objectivo de conseguir o diagnóstico destas lesões numa fase **curável**, para a qual escolheram a designação de **carcinoma gástrico inicial** (CGI).

A Sociedade Japonesa de Endoscopia definiu, em 1962, o conceito de carcinoma gástrico inicial englobando os tumores cuja invasão em profundidade se restringe à mucosa ou submucosa, independentemente da existência, ou não, de comprometimento de gânglios linfáticos (Figura 45). As suas expectativas terapêuticas foram claramente ultrapassadas. A percentagem de CGI de entre os carcinomas gástricos operados subiu de 5,7% em 1961 para 34,0% em 1969 (280) e em alguns centros japoneses é agora de 66% (218). Confirmou-se, na prática, a importância da detecção precoce do cancro gástrico: por exemplo, Takasugi *et al.* (523) relataram uma taxa de sobrevivência de 100% em 724 CGI restringidos à mucosa e de 95% nos casos de CGI com infiltração da submucosa.

Relatórios com outras origens geográficas, provindos designadamente de Itália (32) e EUA (186), confirmam de forma clara a influência em termos de prognóstico da detecção precoce do cancro gástrico.

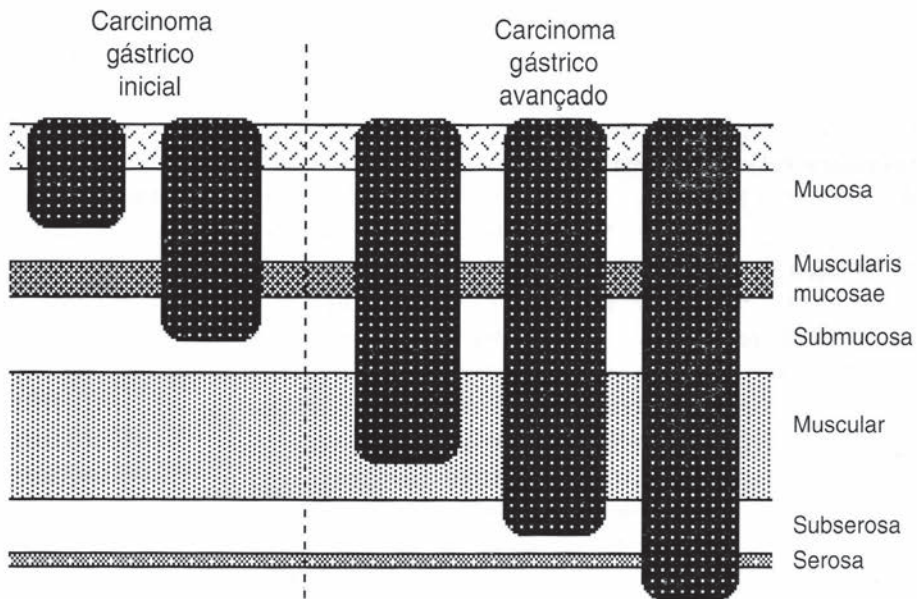


Figura 45. Estádios evolutivos do carcinoma gástrico (carcinoma gástrico inicial versus carcinoma gástrico avançado)

Em Portugal a larga maioria dos cancros gástricos diagnostica-se numa fase evolutiva demasiado avançada. Gouveia Monteiro (177) estudou um grupo de enfermos com carcinoma gástrico submetidos a intervenção cirúrgica de resecção, ou seja, doentes que foram considerados operáveis e que, além disso, depois da laparotomia o cirurgião entendeu ser possível a exérese do tumor. Apesar de se tratar, como se compreende, dum grupo seleccionado de "bons" doentes, o estudo anátomo-patológico da peça revelou que em 82,6% o tumor já atingia a serosa, sendo portanto casos de péssimo prognóstico. Apenas 8,6% eram cancros iniciais, isto é, tumores que não ultrapassavam a submucosa.

Como se justificam estes maus resultados? Em primeiro lugar, porque os cancros do estômago atravessam uma fase de evolução subclínica só detectável se o indivíduo for integrado num programa de rastreio como os que se praticam no Japão. Depois, porque se permite que o tumor continue a evoluir mesmo depois de começar a originar sintomas. Gray e Ward (183) encontraram uma fase sintomática pré-diagnóstico de até um ano e Gouveia Monteiro (177) refere um lapso de tempo ainda mais dilatado: cerca de dois anos. Em termos aproximados, a perda de 1 ano deveu-se ao próprio doente que não valorizou os sintomas por forma a recorrer a consulta médica e a perda do outro ano resultou da atitude do próprio médico que não orientou o caso de molde a que se obtivesse um diagnóstico exacto com brevidade (177). Este aspecto é extremamente importante porque alguns estudos japoneses sugerem que muitos carcinomas gástricos podem surgir e progredir para um estadio incurável no curto lapso de seis meses (494).

A falta de recursos materiais e humanos óbvia, sem sombra para dúvida, a que se possa desenvolver no nosso País um programa de rastreio em massa com o intuito de diagnosticar o cancro gástrico na fase subclínica. A aplicação de programas de rastreio a áreas geográficas de maior incidência têm produzido resultados satisfatórios mas defronta-se também com problemas logísticos consideráveis (176). Assim sendo, a forma de melhorar a situação é, por um lado, através da detecção atempada em grupos de alto risco (como sejam os casos de anemia perniciosa, pólipos adenomatosos, metaplasia intestinal e displasia, estômago operado e acloridria) e, por outro, mediante o seu diagnóstico precoce no **início da fase sintomática, ou seja, no doente dispéptico.**

É que, na verdade, a maioria dos doentes com carcinoma gástrico

inicial (e mesmo muitos doentes com cancro avançado) apresenta-se ao clínico com um síndrome dispéptico. Green *et al.* (185) cotejaram o quadro sintomático de 28 doentes com carcinoma inicial com o de 130 com neoplasia gástrica avançada. Verificaram que 82% dos casos de carcinoma inicial e 66% dos doentes com carcinoma avançado foram estudados por apresentarem "dispepsia", "dor epigástrica" ou "indigestão". Por outro lado, a história prévia de úlcera gástrica foi substancialmente mais frequente nos enfermos com carcinoma inicial (50%) que nos outros casos. Perda de peso e anemia encontraram-se em menos de um quarto dos carcinomas iniciais. Paradoxalmente, o tempo de duração dos sintomas nos casos de CGI foi superior ao dos carcinomas avançados. Um grupo italiano (32) apurou resultados similares. Numa casuística portuguesa (475) de CGI encontraram-se queixas dispépticas em 70,5% dos casos. Por seu turno, o emagrecimento apenas se manifestou em 17,6% e a hemorragia em 11,7% dos doentes.

A taxa de detecção do CGI beneficiou dum incremento substancial com a divulgação do estudo endoscópico do tracto digestivo alto (185,327,424,512). A aparência endoscópica e macroscópica do CGI foi dividida em três tipos principais (Figura 46).

O **tipo I** inclui as lesões polipóides, sejam elas sésseis ou pediculadas. Os CGI que surgem num adenoma já existente são, geralmente, deste tipo. O **tipo II** reparte-se em três subtipos; o tipo IIa ligeiramente elevado, o tipo IIb que corresponde às lesões planas, apenas detectáveis pela alteração da cor e da consistência normais da mucosa e o tipo IIc ligeiramente deprimido. O **tipo III** integra as lesões que se apresentam sob uma forma ulcerada ou escavada. Na prática, os CGI apresentam-se quase sempre como diversas combinações destes tipos básicos (141). Os tipos IIc e III (ou as formas em que estes tipos são predominantes) são as apresentações mais frequentes (32,141). Em geral, os tipos I e IIa correspondem, na classificação de Laurén, a carcinomas de tipo intestinal enquanto os carcinomas de tipo difuso predominam nos tipos IIb, IIc e III (489).

Ora estes dois tipos, designadamente o tipo III, são, justamente, os que mais tendem a confundir-se com uma úlcera benigna. Além disso, encontram-se habitualmente junto à pequena curvatura antral, reproduzindo a localização mais frequente das úlceras pépticas. Somente 10-20% dos CGI se localizam no corpo e fundo gástricos e, em regra, são de tipo plano (620).

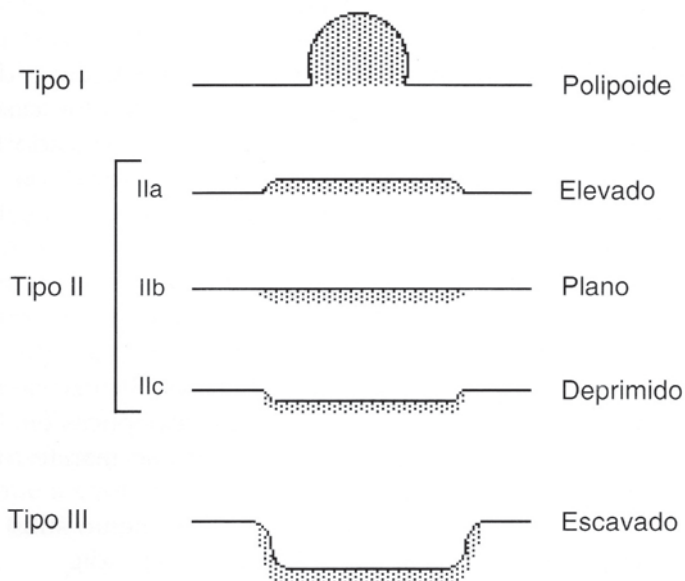


Figura 46. Tipos morfológicos de carcinoma gástrico inicial

A complementação biópsica da endoscopia é fundamental para o diagnóstico diferencial com a úlcera péptica. Devem ser colhidas seis ou mais biópsias: 4 de diferentes zonas das margens e 2 da base. A utilização simultânea do exame citológico (Figura 47) melhora significativamente os resultados.

As possibilidades técnicas de cada Centro, a localização das úlceras incluídas nestas séries e a experiência dos técnicos intervenientes (endoscopista, histopatologista e citologista) são os factores que influenciam as taxas de sucesso obtidas. Entre nós, o recurso simultâneo ao exame histológico e à citologia permitiram a detecção, logo na primeira endoscopia, de 95% dos cancros gástricos e de 88% dos CGI (593).

Há mais de duas décadas que os endoscopistas japoneses alertaram para o facto de as úlceras malignas poderem "cicatrizarem" completamente. Sakita *et al.* (540) observaram a cicatrização de 71% das úlceras malignas que encontraram em casos de CGI. Este problema tem hoje particular acuidade, dada a introdução de medicamentos antiulcerosos cada vez

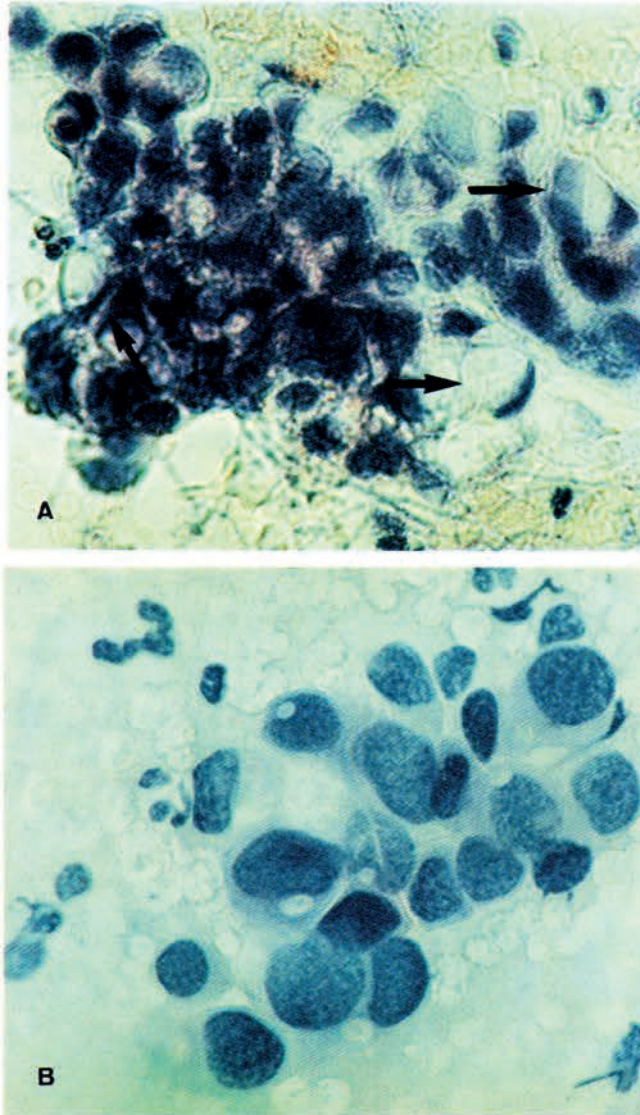


Figura 47. Esfregaços citológicos de carcinomas gástricos.
A - células de carcinoma produtor de muco com diversas células em anel (setas).
B - células de carcinoma com núcleos grandes, cromatina grosseira, polimorfismo acentuado e redução citoplasmática (Papanicolau, x 400).
(Cortesia da Dr^a Marta Urbano)

mais potentes. Uma ilação imediata que importa retirar é o reconhecimento da necessidade de realizar **sistematicamente** uma segunda (ou terceira) endoscopia em todas as úlceras gástricas após cicatrização por forma a obter-se uma nova série de biópsias para confirmação da benignidade do processo ulceroso.

Em síntese, julgamos que importa acentuar os seguintes pontos: 1) a ocorrência de carcinoma gástrico em alguns doentes dispépticos deve constituir motivo de preocupação; 2) a sua detecção precoce, em fase curável, deve ser um objectivo sempre presente e 3) a endoscopia complementada com biópsias e citologia, constitui um meio precioso de atingir tal desiderato.

Capítulo VII

Síndrome do cólon irritable
Diagnóstico diferencial

O síndrome do cólon irritável (SCI) constitui uma vertente do espectro das desordens funcionais do tracto digestivo. Define-se pela presença de dor abdominal, frequentemente aliviada pela dejectação e que se acompanha de alterações dos hábitos intestinais (diarreia e/ou obstipação), inexistindo doença orgânica subjacente (568). As designações, muito popularizadas, de "colite nervosa" ou "colite espástica" são completamente desadequadas. Para além de se referirem apenas a alguns dos possíveis factores causais, são fisiopatologicamente incorrectas uma vez que não existe qualquer processo inflamatório do cólon. Além disso, a sua similitude com o termo "colite ulcerosa" pode induzir nos doentes equívocos e receios escusados.

Os sintomas do SCI são altamente prevalentes na população geral, especialmente nos países desenvolvidos, onde atingem taxas de 30%. A prevalência do SCI na mulher é duas ou três vezes maior da que se verifica no sexo masculino (175,498). O distúrbio é 5,3 vezes mais frequente nos indivíduos de raça branca que entre os negros dos EUA (498). O início da sintomatologia acontece antes dos 35 anos em metade dos casos e entre os 35 e os 50 anos em 40% dos doentes. Tal como no caso dos dispépticos, também muitos destes doentes não chegam a recorrer a cuidados médicos. Mesmo assim, muitos dos enfermos ambulatoriais observados nos Serviços de Gastreenterologia apresentam SCI: 50% na casuística de Harvey *et al.* (203) e 19% na experiência do Serviço de Gastreenterologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (175).

O síndrome dispéptico e o SCI estão estreitamente interligados. Encontraram-se sintomas de SCI em 42% de uma série de 327 doentes consecutivos com o diagnóstico de dispepsia não-ulcerosa (562). Por outro lado, verificou-se a presença de azia, náusea, vômitos e outros sintomas dispépticos em muitos dos enfermos com SCI (175,606). Estes dados demonstram claramente a importância do diagnóstico diferencial entre as duas entidades sindrómicas, tanto mais que os estudos diagnósticos e as modalidades terapêuticas diferem significativamente num e noutro caso.

Nos parágrafos seguintes iremos rever as linhas fundamentais do complexo sintomático e da fisiopatologia do SCI para, seguidamente, se abordar o seu diagnóstico positivo e o diagnóstico diferencial com o síndrome dispéptico.

A **dor abdominal** está presente na larga maioria dos casos. Carac-

teristicamente, a dor do SCI é persistente, de tipo moedouro, intercalando com episódios breves de cólicas abdominais. Usualmente o padecimento álgico desaparece ou alivia com a defecação ou a emissão rectal de gases. A severidade dos sintomas conhece flutuações substanciais ao longo do tempo. Podem ocorrer prolongados períodos de remissão mas, em regra, verificam-se recorrências. A localização da dor não costuma sofrer alterações no mesmo indivíduo mas a variação topográfica interindividual é grande. A dor tem carácter difuso; se pedirmos ao doente que localize a dor ele fá-lo-á com a palma da mão e não com a ponta de um dedo. Só excepcionalmente a dor perturba o repouso nocturno. Este é um importante ponto que suporta a natureza funcional das queixas e que deve ser especificamente inquirido.

A localização mais frequente é a fossa ilíaca esquerda (509,568). Nalguns casos a dor predomina no hipocôndrio esquerdo. Como o ângulo esplénico é a porção mais elevada do cólon, o gás contido no seu lúmen tende a acumular-se nesta área. Os espasmos do cólon distal impedem a progressão do gás em sentido aboral, ocasionando uma sensação de distensão e dor a este nível. Este tipo de sintomatologia álgica, por vezes designado por "síndrome da flexura esplénica", é reproduzido pela dilatação com balão do ângulo esplénico (328).

Os doentes queixam-se frequentemente de **dor** ou **tenesmo rectal** e emissão de **muco**. A patogénese deste aumento da produção de muco é obscura. Tem sido admitido que resulte de uma incerta "irritação" intestinal, dos espasmos musculares ou da estimulação autonómica (509).

As **alterações dos hábitos intestinais** consubstanciam-se em diversas modalidades: diarreia, obstipação ou diarreia alternando com obstipação. O clínico deverá estar alertado para a circunstância de serem muito variáveis os conceitos da população sobre estes distúrbios do trânsito intestinal. Os doentes podem queixar-se de obstipação se as suas fezes apresentam aumento de consistência ou diminuição de volume, se necessitam de produzir um esforço inabitual para defecar, se diminui a frequência das dejeções ou, ainda, se surge tenesmo rectal com o aparecimento consequente de tentativas não eficazes de defecação. A diarreia pode ser referida se ocorre a dejeção de fecalitos de mistura com fezes aquosas. O conceito sobre a frequência normal de dejeções sofre variações amplas de indivíduo para indivíduo.

A obstipação pode, para fins clínicos e didácticos, definir-se como a

redução da frequência de dejectões para menos de 3 dejectões/semana. A diarreia é mais difícil de definir objectivamente uma vez que se refere simultaneamente à alteração da frequência e da consistência das fezes. Para confirmar a existência de diarreia o clínico deverá assegurar-se de que, num dado doente, surgiu uma alteração dos seus hábitos intestinais anteriores.

O aparecimento das alterações dos hábitos intestinais costuma ser gradual. A obstipação pode de início ser episódica mas vir a tornar-se, com o volver do tempo, virtualmente intratável com laxantes e clisteres. As fezes surgem com maior consistência, provavelmente devida a excessiva desidratação e com diminuição do seu calibre, em resultado da espasticidade cólica.

No SCI os doentes emitem, em regra, um volume diário de fezes normal enquanto, por exemplo, nas diarreias inflamatórias ocorre um aumento do volume de fezes expulsas. Nos doentes obstipados é frequente que a dejectão se inicie pela emissão de cíbalas a que se seguem fezes de consistência mais pastosa. Nos casos de diarreia a evacuação é frequentemente precedida por extrema urgência ou tenesmo. As fezes inicialmente expulsas podem ser de consistência normal surgindo depois fezes pastosas e líquidas.

Outras queixas comuns são a distensão abdominal, a flatulência e a eructação excessiva, todas elas atribuídas ao aumento do gás no lúmen gastrintestinal. A **distensão abdominal** tende a aumentar ao longo do dia podendo o doente referir que necessita de alargar o cinto para o fim do dia. No entanto, alguns estudos sugeriram que os doentes com SCI não têm uma quantidade aumentada de gás intestinal mas que desenvolvem a sintomatologia com distensão mínima do intestino (309,613). Parece, pois, que tratar-se-á antes duma diminuição da tolerância à distensão do que, verdadeiramente, do aumento do volume gasoso intraluminal. A **flatulência** é condicionada pelos distúrbios da motilidade e o atraso no trânsito que favorecem a fermentação bacteriana. A **eructação** excessiva decorrerá do mesmo fenómeno e, porventura, dum aumento do ar deglutido que pode ocorrer mais frequentemente em doentes ansiosos e sob tensão emocional.

No que concerne à fisiopatologia do SCI, admite-se actualmente que os distúrbios da motilidade intestinal são os responsáveis pela sintomatologia.

As anomalias motoras implicadas na patogénese do SCI interessam o cólon, naturalmente, mas também o intestino delgado (276,277). Algumas destas anomalias correlacionam-se temporalmente com o aparecimento dos sintomas, enquanto outras podem surgir independentemente da existência de dor e das características do trânsito intestinal. Nos doentes com SCI e diarreia o tempo necessário ao trânsito intestinal dos alimentos é menor que o normal, sucedendo o inverso nos enfermos com SCI e obstipação.

Diversos autores se têm dedicado ao estudo da actividade mio-eléctrica do cólon, partindo do pressuposto que um distúrbio a este nível possa ser a causa das anomalias motoras. No cólon distal regista-se um aumento da actividade eléctrica de controlo (AEC), ou ritmo eléctrico de base, que persiste quando o doente está em remissão. Por outro lado, a actividade eléctrica de resposta (ARE), ou potencial de acção, pode estar exagerada depois das refeições. Verificou-se também existir nestes doentes uma actividade eléctrica cólica anómala caracterizada por ondas lentas com uma frequência de 3 ciclos/minuto. Nos indivíduos normais o padrão eléctrico do cólon corresponde a uma frequência mais elevada (6 ciclos/minuto) que parece relacionada com a coordenação da actividade propulsora ao longo do seu trajecto (527,565). O decrescimento da frequência no SCI será o responsável pelo incremento da segmentação cólica.

Nos períodos álgicos encontra-se hipermotilidade cólica caracterizada por ondas de grande amplitude. O aumento da pressão resultante destas ondas precede o aparecimento da dor estabelecendo-se entre os dois fenómenos uma relação de causa-efeito (87). Nos doentes com diarreia não dolorosa observam-se ondas de amplitude normal ou mesmo reduzida (Figura 48).

Outras anomalias motoras observadas no SCI incluem uma resposta anormal do cólon e do intestino delgado a estímulos fisiológicos e farmacológicos (276). Estes doentes apresentam também uma sensibilidade álgica exacerbada à distensão do cólon ou do intestino delgado (276) e reagem com contracções espásticas anómalas da região recto-sigmoideia à distensão com balão.

O próprio reflexo gastrocólico é anómalo. Em vez do aumento imediato da actividade eléctrica e motora do cólon que ocorre nos indivíduos normais após a ingestão alimentar, no SCI verifica-se uma

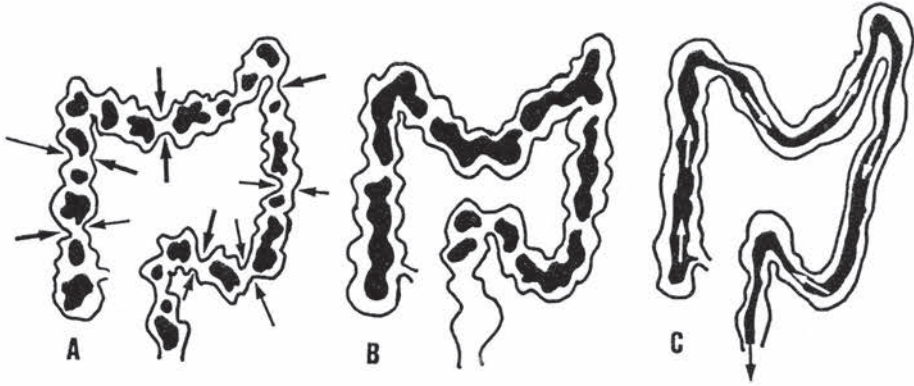


Figura 48. A - Excessiva segmentação por hipermotilidade cólica (obstipação dolorosa); B - Trânsito colônico normal; C - Hipossegmentação do cólon (diarreia)

resposta mais lenta que se prolonga por um período de tempo três vezes superior ao normal (90-180 minutos versus 30-60 minutos) e substâncias como a colecistocinina e os opiáceos induzem uma resposta aberrante (392).

Não se conhece a causa exacta desta irritabilidade cólica. Tratar-se-á, provavelmente, dum fenómeno de etiologia multifactorial (568). A intolerância a determinados componentes alimentares (café, álcool, lípidos, etc.) parece ser a causa do padecimento de alguns doentes, designadamente entre os que sofrem predominantemente de diarreia. Num estudo prospectivo recente (390) avaliou-se o efeito de determinadas restrições alimentares selectivas sobre os sintomas de doentes com SCI, verificando-se uma melhoria sintomática em quase metade dos doentes (91 de 189 - 48,2%). Os alimentos mais frequentemente incriminados como causa dos sintomas foram os produtos lácteos e os cereais.

Fontes *et al.* (148) verificaram que a ingestão de fibra influencia os tempos de trânsito gastrointestinal em indivíduos saudáveis. Por outro lado, com base em estudos epidemiológicos, a ingestão reduzida de fibra tem sido incriminada em doentes obstipados mas esta eventual relação

causal carece, ainda, de confirmação. Aliás, um estudo recente (86) não conseguiu demonstrar que a ingestão de fibra fosse melhor que o placebo no alívio dos sintomas do SCI.

Doentes com SCI apresentam com maior frequência ansiedade, depressão, insónias, hostilidade e somatização (250,568). Craig e Brown (89) encontraram patologia psiquiátrica em 42% dos doentes com SCI e apenas em 18% dum grupo de controlo constituído por indivíduos com doenças orgânicas. Contudo, noutros estudos (558,611) não se obtiveram diferenças significativas. Por outro lado, não se detectam distúrbios psíquicos especificamente correlacionados com o SCI e alguns autores admitem que estas alterações psíquicas apenas sejam mais prevalentes por elas próprias determinarem a procura de cuidados médicos (397). Com efeito, parece que - em relação aos doentes com SCI que não recorrem a consulta ou aos indivíduos sem SCI - os doentes com SCI que recorrem a cuidados médicos também consultam mais frequentemente por outros motivos que não os sintomas gastrintestinais (454,455,497). Além disso, denotam maior tendência a referir pequenos sintomas do que os doentes com patologia orgânica (614).

O "stress" é outro potencial factor causal. Estudos epidemiológicos (362,558) associaram o "stress" aos distúrbios da função cólica. Adicionalmente, é hoje reconhecido que o "stress" emocional pode causar distúrbios da actividade secretória e motora gastrintestinal nos indivíduos normais. As questões que estes dados suscitam são, no essencial, se as alterações cólicas induzidas pelo "stress" em doentes com SCI são qualitativamente diferentes das alterações ocasionadas nos indivíduos normais e se elas são causa ou consequência do SCI.

É hoje bem conhecida a capacidade de algumas hormonas gastrintestinais (por exemplo, gastrina e polipeptídeo intestinal vasoactivo) e não gastrintestinais (por exemplo, serotonina e calcitonina produzidas por tumores endócrinos) de causar diarreia não dolorosa. À luz destes dados, alguns autores admitem que casos de SCI com predomínio de diarreia não dolorosa decorram da acção destas substâncias (509).

Vejamos agora os aspectos relacionados com o diagnóstico do SCI e a sua diferenciação com a patologia inerente ao síndrome dispéptico.

Embora seja necessária a exclusão de doença orgânica como causa dos sintomas, o diagnóstico do SCI pode ser confirmado por dados clínicos e laboratoriais **positivos** (Quadro XIII). Um factor sugestivo é a

correlação entre o aparecimento da sintomatologia e períodos de "stress" e tensão emocional.

Quadro XIII. Avaliação clínica no síndrome do cólon irritável (SCI)

Favorecendo o diagnóstico de SCI

- Dor abdominal baixa
 - agravada pela ingestão alimentar
 - aliviada pela defecação
 - aumento dos movimentos intestinais e defecação com o início da dor
 - emissão de fezes soltas com o início da dor
 - não perturbação do repouso nocturno
- Distensão abdominal visível
- Fezes em quantidade não aumentada (com diarreia ou obstipação)
- Sintomas crónicos de severidade variável, sem alteração das características
- Agravamento em períodos de "stress"
- Emissão de muco
- Sensação de evacuação incompleta

Contrariando o diagnóstico de SCI

- Início em idade avançada
- Agravamento progressivo e constante
- Sintomatologia perturbando o repouso nocturno
- Febre
- Emagrecimento
- Rectorragias sem patologia anal benigna conhecida
- Esteatorreia
- Desidratação
- Aparecimento de novos sintomas
- Persistência da diarreia após jejum de 48 h (diarreia secretória)

[Sublinhados = critérios de Manning *et al.* (342)]

A intensidade dos sintomas não é um parâmetro discriminativo; mesmo dores severas, obstipação pertinaz e a ocorrência de vômitos são compatíveis com este diagnóstico. É igualmente aceitável que os sintomas se iniciem durante uma doença intercorrente, como, por exemplo, uma gastroenterite aguda ou amebíase, persistindo posteriormente de forma crónica (509).

Manning *et al.* (342) avaliaram a prevalência de 15 sintomas no SCI comparativamente com um grupo de enfermos com doença orgânica intestinal. De entre eles, isolaram quatro significativamente mais frequentes no SCI: a) distensão abdominal visível; b) dor aliviada pela defecação; c) emissão de fezes com o início da dor e d) fezes lansas com o início da dor. Dois outros sintomas, emissão de muco e sensação de evacuação incompleta, foram igualmente mais comuns no SCI. Quanto mais destes critérios estiverem presentes mais provável é o diagnóstico de SCI. A aplicação destes critérios veio a conhecer uma aceitação generalizada, embora tenha havido poucos estudos (578) que comprovassem o seu valor. Recentemente, Whitehead *et al.* (612) publicaram um estudo em que confirmaram o valor diagnóstico destes critérios. Por outro lado, Talley *et al.* (559) publicaram uma importante investigação que também atribui valor diagnóstico aos seis critérios avançados por Manning *et al.*, verificando, ainda, que o seu valor preditivo é maior em doentes jovens ou do sexo feminino. No global, os critérios de Manning discriminaram os doentes com SCI daqueles que padeciam de doença orgânica gastrintestinal com uma sensibilidade de 58% e uma especificidade de 74% (559). Tais valores realçam, todavia, as limitações diagnósticas que decorrem da sua aplicação.

Kruis *et al.* (295) desenvolveram um sistema distinto para destringer, com base na sintomatologia, o SCI da patologia orgânica. No entanto, a sua divulgação não foi nunca significativa e Talley *et al.* (559) verificaram que não incrementa a acuidade alcançada com os critérios propostos por Manning.

Como vimos, a dismotilidade cólica pode desencadear um quadro doloroso no ângulo esplênico ou, ainda, no epigastro ou na flexura hepática. Nesse caso o diagnóstico diferencial coloca-se sobretudo em relação à patologia vesicular, à doença ulcerosa péptica, à patologia pancreática e, mesmo, à cardiopatia isquémica (angor). No caso da dor ulcerosa, as queixas relacionam-se tendencialmente com as refeições e não com a evacuação intestinal, aliviando com a toma de antiácidos. A dor pancreática irradia, em regra, para o dorso e pode ser aliviada pela flexão do abdómen. As crises de angina do peito usualmente correlacionam-se com o esforço. A dispepsia não ulcerosa pode, igualmente, cursar com queixas álgicas similares.

Múltiplos autores têm igualmente utilizado os critérios de Manning

para distinguir entre os doentes com SCI e os que enfermam de dispepsia. O estudo de Talley *et al.* (559), acima referido, é, tanto quanto sabemos, o único que analisou especificamente este ponto. Contrariando a tendência geral, estes autores verificaram que tais critérios são pouco seguros para esta destriça. A inclusão adicional de um outro sintoma (fezes soltas ou líquidas mais de 25% do tempo) melhorou significativamente a sua acuidade diagnóstica, embora se obtenham ainda valores de acuidade distantes dos 100%. A nosso ver, é facilmente compreensível que a avaliação sintomática perca algum valor neste âmbito se recordarmos as elevadas taxas de sobreposição de sintomas de SCI e de dispepsia, que atrás referimos.

Sendo assim, impõe-se concluir que a diferenciação diagnóstica entre estas duas entidades, e entre o SCI e a patologia orgânica, exige a realização de alguns exames subsidiários. A rectosigmoidoscopia é um estudo indispensável para eliminar afecções orgânicas e confirmar a hipótese de colopatía funcional. Nas formas espásticas pode-se observar contracções vigorosas na sigmóide, hiperémia da mucosa e fezes de tipo cíbala. O clister opaco deve também realizar-se, embora não seja necessária a sua repetição se não surgirem novos sintomas. Os aspectos característicos (mas não específicos) que se podem observar incluem o aperto luminal, aumento do número das haustras com espasmos segmentares ocasionais e retenção de bário em formações saculares, pseudo-diverticulares, após a evacuação. Algumas análises laboratoriais devem também ser solicitadas com o intuito de rastrear sinais de eventual patologia orgânica (Quadro XIV).

Quadro XIV. Anomalias laboratoriais contrariando o diagnóstico de síndrome do cólon irritável

-
- Elevação da velocidade de sedimentação eritrocitária
 - Leucocitose
 - Sangue, pus ou gordura nas fezes
 - Peso fecal superior a 200 g/dia
 - Hipocaliémia
 - Manometria não demonstrando uma resposta espástica à distensão rectal
-

A abordagem diagnóstica orientada para a confirmação do diagnóstico de dispepsia e do esclarecimento da sua causa será o assunto que abordaremos no capítulo seguinte.

Capítulo VIII

***Abordagem inicial do
doente dispéptico***

Passadas em revista as principais situações clínicas subjacentes ao síndrome dispéptico, torna-se clara a importância de se obter um diagnóstico preciso em cada caso particular de dispepsia.

Algumas das causas susceptíveis de ocasionar este síndrome são, por si mesmas, situações patológicas graves. Outras podem determinar complicações importantes; as complicações da doença ulcerosa péptica, por exemplo, continuam sendo uma causa muito significativa de morbidade e mortalidade (esta última rondando, entre nós, os 3,6% dos casos segundo dados do I.N.E. referentes a 1984). Numa casuística hospitalar nacional (530) a doença ulcerosa péptica foi responsável por 40,8% dos internamentos relativos a hemorragia digestiva alta e, neste grupo de ulcerados que sangraram, a mortalidade cifrou-se em 2,8%. A própria dispepsia não-ulcerosa, embora tendo um impacto reduzido na qualidade de vida dos doentes (560), incorre em apreciáveis custos sociais e individuais, derivados particularmente do absentismo profissional de curta duração e dos custos da medicação prescrita (321,404,405,582).

O clínico geral desempenha aqui um papel crucial, pois a ele lhe cabe, na larga maioria dos casos, a abordagem inicial do doente dispéptico. No nosso País estão geralmente disponíveis os meios complementares de diagnóstico necessários para a investigação preliminar destes doentes. A sua utilização deve, no entanto, ser judiciosa obedecendo a princípios racionais, sob pena de se inverter o papel altamente positivo que, em circunstâncias adequadas, podem e devem desempenhar.

Reconhece-se facilmente da revisão feita nas páginas anteriores que o clínico enfrenta dificuldades consideráveis na avaliação do doente dispéptico no que respeita à interpretação dos sintomas e das suas bases fisiopatológicas, tanto mais que se trata de sintomatologia sujeita a influências não orgânicas que mistificam e obscurecem o seu significado.

Não se conclua, contudo, que tais dificuldades tornam dispensável o exame clínico do doente — bem pelo contrário. Embora se trate, frequentemente, de doentes com queixas de natureza vaga, é indispensável realizar sistematicamente um exame clínico cuidadoso. A detecção de sinais ou sintomas de alarme (v.g. febre, emagrecimento, hemorragia) ou a palpação de massas, visceromegalias ou adenomegalias deve levantar a suspeita da possível existência de patologia grave (297).

A atitude a tomar face ao doente dispéptico admite a discussão de, ao menos, três possibilidades imediatas: 1) tratamento médico empírico,

habitualmente com antiácidos ou antagonistas H_2 , reservando o recurso a técnicas complementares para os doentes que apresentem complicações ou persistência dos sintomas; 2) estudo radiológico através da realização dum trânsito gastroduodenal ou 3) avaliação endoscópica do tracto digestivo alto.

A primeiras das hipóteses, não conduzindo ao diagnóstico da patologia subjacente, não parece aconselhável como princípio orientador da abordagem clínica destes doentes. Por vezes a avaliação clínica sugere fortemente a possibilidade de se tratar de queixas sem substrato orgânico consistente mas a atribuição das queixas a um quadro de dispepsia não-ulcerosa é um **diagnóstico de exclusão**, pelo que a sua credibilidade e segurança são, obviamente, postas em causa enquanto não se obtiverem exames complementares de primeira linha.

As limitações económicas e logísticas existentes em muitos países motivaram a pesquisa de critérios de selecção com o objectivo de prever quais os doentes dispépticos que irão beneficiar com a realização de exames subsidiários. Mann *et al.* (341) sugeriram que o sexo masculino, idade superior a 40 anos e a presença de hábitos tabágicos, história prévia de úlcera péptica ou hérnia do hiato se associavam a um incremento significativo de achados endoscópicos anómalos nos doentes dispépticos. Embora estes parâmetros tenham real valor presuntivo, não são suficientemente sensíveis para, a nosso ver, alicerçar uma opção clínica ética e cientificamente correcta.

Uma vez que o *Helicobacter pylori* se associa estreitamente com a patologia inflamatória gastroduodenal, admitiu-se que a pesquisa não invasiva da colonização gastroduodenal por este microrganismo pudesse constituir um critério válido neste âmbito. Na verdade, alguns estudos já realizados sugerem que a identificação serológica da presença do *Helicobacter pylori* será um parâmetro seguro de selecção dos dispépticos que deverão realizar endoscopia alta (260,528,529) mas uma investigação doutra origem aponta em sentido contrário (83). Não se poderá, portanto, elaborar conclusões definitivas enquanto não forem conhecidos os resultados de estudos prospectivos já em curso.

Abordemos então as duas alternativas restantes. Como se viu anteriormente, a principal entidade clínica a merecer discussão no diagnóstico diferencial da dispepsia não-ulcerosa é a doença ulcerosa péptica. A radiologia carece, nesta matéria, de ampla fiabilidade. Na realidade,

estudos endoscópicos em dispépticos sem alterações demonstradas em exames radiológicos prévios, possibilitaram a detecção de úlcera péptica em 10% a 20% dos casos (207,376,435). A técnica de duplo contraste apenas reduziu os falsos negativos para valores da ordem dos 9% a 17%, apresentando falsos positivos em 8% a 11% dos exames (207,265). Mais acuidade apresenta a fibroscopia, que possibilitou, na verdade, um decréscimo substancial da incidência de doença ulcerosa péptica desconhecida (435). Além disso, se a endoscopia for escolhida em primeiro lugar, pode-se evitar, na maioria dos casos, a realização do exame radiológico. Em contraste, a realização do trânsito baritado exige frequentemente a complementação diagnóstica pela endoscopia.

No que se refere à doença do refluxo gastro-esofágico, a utilidade da radiologia convencional restringe-se, no essencial, às situações de esofagite complicada, designadamente aos casos de estenose do lúmen. Nas situações de esofagite discreta, a radiologia apenas detecta alterações em 22% dos casos (285). Mesmo a identificação radiológica de hérnia do hiato tem fraco valor preditivo da presença de esofagite (285,416). O trânsito esofágico com duplo contraste pode evidenciar lesões menos severas, não aparentes nos exames realizados exclusivamente com contraste baritado (291) mas, por outro lado, foi referido que a taxa de resultados falso-positivos poderá aumentar significativamente (525).

Também no que concerne ao diagnóstico da neoplasia gástrica ulcerada, a endoscopia recolhe o favoritismo. Os critérios radiológicos para diferenciar as úlceras benignas das neoplasias ulceradas são insuficientes em muitos casos (192) designadamente nas situações de carcinoma gástrico inicial (32). Particularmente nos carcinomas gástricos iniciais de reduzidas dimensões ou planos (tipo II) as alterações da coloração da mucosa constituem um dado valioso para o seu diagnóstico (371). Ora, como é óbvio, só pelo exame endoscópico é possível avaliar este parâmetro. É certo que o aspecto endoscópico não é patognomónico mas a colheita sistemática de biópsias e a escovagem para citologia permitem taxas de sucesso diagnóstico quase absolutas.

Num excelente artigo de Erickson (131) avaliou-se o impacto da endoscopia sobre a mortalidade por cancro gástrico surgido em úlceras radiologicamente benignas. Este autor verificou que a melhor forma de **salvar vidas** é realizar uma endoscopia inicial com biópsias e controlar também endoscopicamente a evolução das úlceras até à cura completa.

Este procedimento reduziu de 36,7 para 27,2 o número de falecimentos por 1000 doentes. Particularmente importante é a realização do exame endoscópico inicial. Se depois dele a vigilância for realizada com estudos radiológicos (trânsito gastroduodenal) a mortalidade cifra-se ainda num valor muito próximo das situações em que se procede à vigilância endoscópica (28 / 1000 doentes).

As principais indicações para a realização do trânsito gastroduodenal neste contexto são as que se enunciam seguidamente (192): 1) recusa do doente ao exame endoscópico; 2) estudo da motilidade para exclusão de infiltração carcinomatosa à volta da úlcera, e; 3) estudo da extensão da lesão para planeamento da intervenção cirúrgica.

Noutra perspectiva, Dooley *et al.* (112) analisaram comparativamente a tolerabilidade da endoscopia digestiva alta e do trânsito gastroduodenal através dum questionário preenchido pelos doentes após a realização destes exames. Verificaram que as taxas de desconforto referidas foram idênticas para as duas técnicas, abrangendo cerca de 25% dos doentes. Na sua maioria os doentes manifestaram a disponibilidade para realizar um novo exame, se necessário, independentemente de se tratar duma ou outra das técnicas. Nenhum grupo específico preferiu claramente uma das técnicas, embora nos idosos (mais de 55 anos) se encontrasse uma tendência para preferir a endoscopia.

Adicionalmente, um estudo recente (147), que procurou definir o valor da endoscopia digestiva alta no apoio aos cuidados de saúde primários, relatou que cerca de metade das endoscopias para avaliação diagnóstica de doentes dispépticos encontrou anomalias não suspeitadas clinicamente e que cerca de 1/3 dos exames teve consequências diagnósticas e terapêuticas que não eram previstas. Por outro lado, demonstrou-se também que a endoscopia alta, por si só, detecta alterações cuja natureza e gravidade explicam os sintomas em mais de 30% dos casos (273). Este e outros estudos (408,460) demonstraram que são escassos os achados patológicos obtidos por exames adicionais. Conclui-se, pois, que a endoscopia alta é um apoio diagnóstico de valimento inegalável no âmbito dos cuidados primários de saúde, permitindo, designadamente, a diferenciação rápida das causas orgânicas de dispepsia em muitas das situações concretas (160,273).

Baseados nestes dados, entendemos que um exame clínico cuidado, complementado pela endoscopia digestiva alta, constitui uma base

razoavelmente segura para se alicerçar o diagnóstico da dispepsia não-ulcerosa. É óbvio que fica assim por examinar o tracto biliopancreático, cuja patologia será responsável pelas queixas de uma fatia significativa dos doentes dispépticos. Por essa razão, a ecografia abdominal (um exame de fácil realização, económico e inócuo, que já deu provas do seu valor no despiste da patologia hepatobiliar e pancreática) (313) deverá ser realizado sempre que possível. Provavelmente, deverá ser solicitada uma avaliação laboratorial (hemograma e provas bioquímicas séricas) (295,579) embora poucas vezes forneçam resultados importantes (406). Após a execução destes exames, o senso clínico é, indubitavelmente, a chave para a sequência, o tipo e o número de exames a realizar, diferindo as exigências de caso para caso e variando as possibilidades logísticas em cada região.

Um esquema simples e pragmático de abordar o doente dispéptico é representado no algoritmo da Figura 49.

Nas situações em que se quiser optar por um tratamento empírico de prova é importante o clínico assegurar-se previamente de que o doente cumprirá um programa de vigilância. Nesses casos deverão realizar-se reavaliações clínicas 1 e 6 semanas depois do início da terapêutica. Se se constatar uma regressão sintomática satisfatória deverá ser interrompido o tratamento. Se, pelo contrário, não houver melhoria ao cabo de 7 - 10 dias de tratamento ou se houver melhoria mas não se verificar a cura completa ao fim de 6 semanas o doente deve ser submetido a investigações diagnósticas complementares. O mesmo, aliás, se deve encarar nos doentes em que se verifique recidiva sintomática após a suspensão da medicação.

Nos casos em que seja necessário iniciar a investigação pela realização dum estudo radiológico do tracto digestivo alto devem o clínico e o doente manter em perspectiva a necessidade provável de realizar posteriormente uma endoscopia alta.

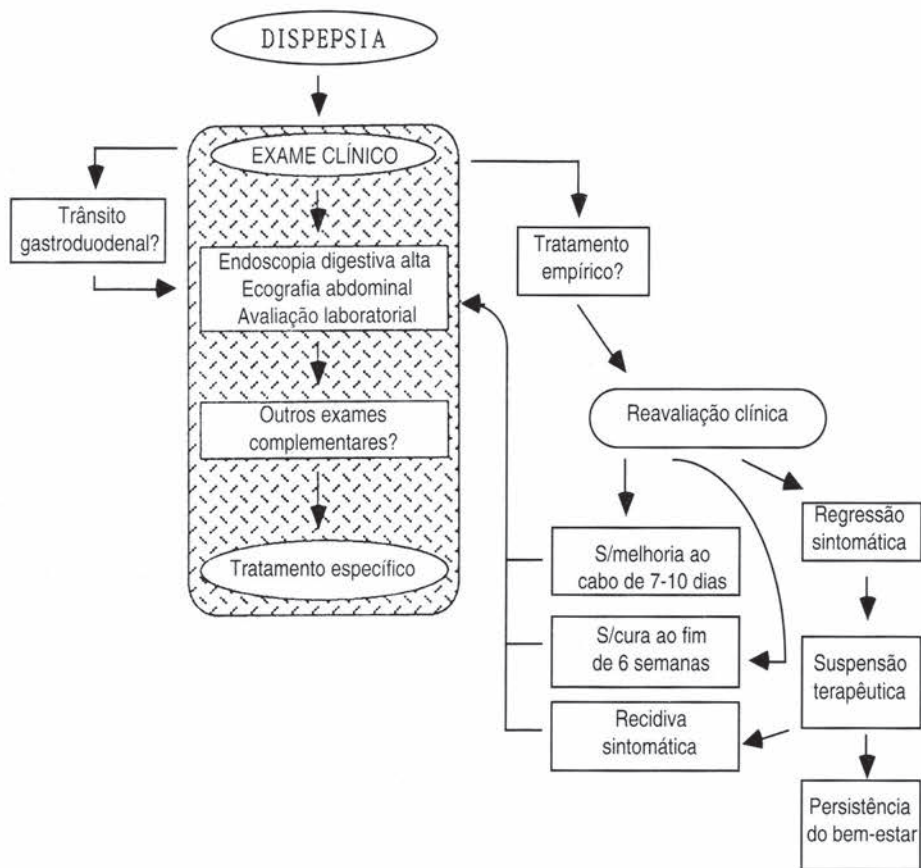


Figura 49. Abordagem inicial do doente dispéptico

Referências bibliográficas

1. Acalovschi M, Dumitrascu D, Caluser I, et al. Comparative prevalence of gallstone disease at 100-year interval in a large romanian town. A necropsy study. *Dig Dis Sci* 32:354,1987
2. Admirand WH, Small DM. The physicochemical basis of cholesterol gallstones in man. *J Clin Invest* 47:1043,1968
3. Ahlquist DA, Dozois RR, Zinsmeister AR, et al. Duodenal prostaglandin synthesis and acid load in health and ulcer disease. *Gastroenterology* 85:522,1983
4. Ainley CC, Forgacs IC, Keeling PWN, et al. Outpatient endoscopic survey of smoking and peptic ulcer. *Gut* 27:648,1986
5. Akkermans LMA, Houghton LA, Brown NJ. Neural and hormonal control of pyloric sphincter function. *Scand J Gastroenterol* 24(supl 171):27,1989
6. Allen A, Pearson JP, Blackburn A, et al. Pepsins and the mucus barrier in peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 23 (supl 152):50,1988
7. Alp MH, Court JH, Kerr-Grant A. Personality pattern and emotional stress in the genesis of gastric ulcer. *Gut* 11:773,1970
8. Andersen BN, Scheel J, Rune SR, et al. Exocrine pancreatic function in patients with dyspepsia. *Hepato-gastroenterol* 29:35,1982
9. Andersen LP, Elsborg L, Justesen T. *Campylobacter pylori* in peptic ulcer disease. III. Symptoms and paraclinical and epidemiologic findings. *Scand J Gastroenterol* 23:347,1988
10. Andrews PLR, Hawthorn J. The neurophysiology of vomiting. *Baillière's Clin Gastroenterol* 2:141,1988
11. Anuras S, Cooke AR, Christensen J. An inhibitory innervation at the gastroduodenal junction. *J Clin Invest* 54:529,1974

12. Aspirin Myocardial Infarction Study Research Group. A randomized, controlled trial of aspirin in persons recovered from myocardial infarction. *JAMA* 243:661, 1980
13. Axelrod D, Preston S. Comparison of parenteral adrenocorticotrophic hormone with oral indomethacin in the treatment of acute gout. *Arthritis Rheum* 31:803,1988
14. Bainton D, Davies GR, Evans KT, et al. Gallbladder disease: Prevalence in a South Wales industrial town. *N Engl J Med* 294:1147,1976
15. Baldi F, Corinaldesi R, Ferrarini F, et al. Gastric secretion and emptying of liquids in reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 26:886,1981
16. Baldi F, Ferrarini F, Longanesi A, et al. Acid gastroesophageal reflux and symptoms occurrence. Analysis of some factors influencing their association. *Dig Dis Sci* 34:1890,1989
17. Balzer K, Goebell H, Breuer N, et al. Epidemiology of gallstones in a German industrial town (Essen) from 1940-1975. *Digestion* 33:189,1986
18. Bar-Meir S, Halpern Z, Bardan E. Nitrate therapy in a patient with papillary dysfunction. *Am J Gastroenterol* 78:94,1983
19. Bar-Meir S, Halpern Z. The significance of the diameter of the common bile duct in cholecystectomized patients. *Am J Gastroenterol* 79:59,1984
20. Barbara L, Goebell H, Breuer N, et al. A population study on the prevalence of gallstone disease: the Sermione study. *Hepatology* 7:913,1987
21. Barker SJP, Gardner MJ, Power C et al. Prevalence of gallstone at necropsy in nine British towns: a collaborative study. *Br Med J* 4:1392,1979
22. Barnes RJ, Gear MWL, Nicol A, et al. Study of dyspepsia in a general practice as assessed by endoscopy and radiology. *Br Med J* 4:214,1974
23. Barrett NR. The lower esophagus lined by columnar epithelium. *Surgery* 41:881,1957

24. Beck IT, Kahn DS, Lacerte M, et al. "Chronic duodenitis": a clinical pathological entity? *Gut* 6:376,1965
25. Becker JM, Moody FG, Zinsmeister AR. Effect of gastrointestinal hormones on the biliary sphincter of the opossum. *Gastroenterology* 82:1300,1982
26. Behar J. Effect of pentagastrin (PG) on the feline sphincter of Oddi (SO): evidence for a PG inhibitory receptor. *Gastroenterology* 78:1139,1980
27. Bell AE, Sellers LA, Allen A, et al. Properties of gastric and duodenal mucus: effect of proteolysis, disulfide reduction, bile, acid, ethanol, and hypertonicity on mucus gel structure. *Gastroenterology* 88:269,1985
28. Berk RN, Cooperberg PL, Gold RP, et al. Radiography of the bile ducts. A symposium on the use of new modalities for diagnosis and treatment. *Radiology* 145:1,1982
29. Berkowicz L, Lee A. Person-to-person transmission of *Campylobacter pylori*. *Lancet* ii:680,1987
30. Berstad A, Nesland A. Erosive prepyloric changes (EPC) - a new entity. *Scand J Gastroenterol* 22(supl 128):94,1987
31. Berstad A, Nesland A. Prepyloric Erosions and related changes. *Scand J Gastroenterol* 20:779,1985
32. Biasco G, Paganelli GM, Azzaroni D, et al. Early gastric cancer in Italy. Clinical and pathological observations on 80 cases. *Dig Dis Sci* 32:113,1987
33. Bickel M, Kauffman GL. Gastric gel mucus thickness: effect of distension, 16,16-dimethyl prostaglandin E2, and carbenoxolone. *Gastroenterology* 80:770,1981
34. Björck S, Jansson R, Svanvik J. Influence of electrical vagal stimulation and acetylcholine on the contraction of the feline gallbladder. *Scand J Gastroenterol* 18:129,1983

35. Black RB, Rhodes J, Hole D. Measurement of bile damage to the gastric mucosa: the relationship between the electrical potential difference and the transmucosal movement of hydrogen and sodium ion. *Am J Dig Dis* 18:411,1973

36. Black RB, Roberts G, Rhodes J. The effect of healing on bile reflux in gastric ulcer. *Gut* 12:552,1971

37. Blair AJ, Feldman M, Barnett C, et al. Detailed comparison of basal and food-stimulated gastric acid secretion rates and serum gastrin concentrations in duodenal ulcer patients and normal subjects. *J Clin Invest* 79:582,1987

38. Bliss WR, Burch B, Martin MM, et al. Localization of referred pancreatic pain induced by electric stimulation. *Gastroenterology* 16:317,1970

39. Blomberg B, Jarnerot G, Kjellander J, et al. Prevalence of *Campylobacter pylori* in an unselected Swedish population of patients referred for gastroscopy. *Scand J Gastroenterol* 23:358,1988

40. Bodemar G, Walan A, Lundquist G. Food-stimulated acid secretion measured by intragastric titration with bicarbonate in patients with duodenal and gastric ulcer disease and in controls. *Scand J Gastroenterol* 13:911,1978

41. Bolondi L, Gaiani S, Gullo L, et al. Secretin administration induces a dilatation of the main pancreatic duct. *Dig Dis Sci* 29:802,1984

42. Bonnevie O, Kallehauge HE, Wulff HR, et al. Prognostic value of the augmented histamine test in ulcer disease and X-ray negative dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 6:723,1971

43. Bonnevie O. Causes of death in duodenal and gastric ulcer. *Gastroenterology* 73:1000,1971

44. Bonnevie O. Future research - methodological aspects. *Scand J Gastroenterol* 22(supl 128):114,1987

45. Booth L, Holdstock G, MacBride H, et al. Clinical importance of *Campylobacter pyloridis* and associated serum IgG and IgA antibody responses in patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy. *J Clin Pathol* 39:215,1986
46. Bordalo, O. Provas funcionais do pâncreas - Algumas considerações. *Rev Gastroenterologia* 2:34,1984
47. Borgstrom S, Arborelius M. Duodenal motility pattern in duodenal ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 13:349,1978
48. Borody T, Daskalopoulos G, Brandl S, et al. Dyspeptic symptoms improve following eradication of gastric *Campylobacter pyloridis*. *Gastroenterology* 92:1324,1987
49. Borody T, Hennessy W, Daskalopoulos G, et al. Double blind trial of De-nol in non-ulcer dyspepsia associated with *Campylobacter pyloridis* gastritis. *Gastroenterology* 92:1324,1987
50. Borsch G, Wegener M, Schidt G, et al. Prospective analysis of clinical and histologic factors associated with *Campylobacter pylori* colonization. *Gastroenterology* 94:A44,1988
51. Bortolotti M. Interdigestive gastroduodenal motility in duodenal ulcer: role of gastric acid hipersecretion. *Am J Gastroenterol* 84:17-21, 1989
52. Bovero E, Giacosa A, Cheli R. Epidemiology of duodenal erosions. *Scand J Gastroenterol* 24(supl 167):29,1989
53. Boyd EJS, Cumming JGR, Cuschieri A, et al. Prospective comparison of the fluorescein-dilaurate test with the secretin-cholecystokinin test for pancreatic exocrin function. *J Clin Pathol* 35:1240,1982
54. Bradford NM, Davies RE. The site of hydrochloric acid production in the stomach as determined by indicators. *Biochem J* 46:414,1950

55. Braganza JM, Hunt LP, Warwick F. Relationship between pancreatic exocrine function and ductal morphology in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 82:1341,1982
56. Braverman DZ, Johnson ML, Kern F Jr. Effects of the ovulatory cycle, pregnancy, and contraceptives steroids on gallbladder function. *N Engl J Med* 302:362,1980
57. Brooks FP. The pathophysiology of peptic ulcer: an overview. in Brooks FP, Cohen S, Soloway RD eds. *Peptic ulcer disease*. Churchill Livingstone, New York, 1985, 45-149
58. Bruley des Varannes S, Touchais J-Y, Weber J, et al. Oesophagite de reflux: rôles respectifs des facteurs pathogéniques oesophagiens e gastriques. *Gastroenterol Clin Biol* 10:662,1986
59. Burn-Murdoch R, Fisher MA, Hunt JN. Does lying on the right side increase the rate of gastric emptying? *J Physiol* 302:395,1980
60. Burnett RA, Forrest JAH, Girdwood RWA, et al. Campylobacter-like organisms in the stomach of patients and healthy individuals. *Lancet* i:1349,1984
61. Bynum TE, Solomon TE, Johnson LR, et al. Inhibition of pancreatic secretion in man by cigarette smoking. *Gut* 13:361,1972
62. Cameron AJ. Aspirin and gastric ulcer. *Mayo Clin Proc* 50:565,1975
63. Camilleri M, Malagelada J-R, Kao P, et al. Gastric and anatomic responses to stress in functional dyspepsia. *Dig Dis Sci* 31:1169,1986
64. Camilleri M, Thompson DG, Malagelada J-R. *J Clin Gastroenterol* 8:424,1986
65. Cannon WB. The movements of the stomach studied by means of the roentgen rays. *Am J Physiol* 1:359,1898

66. Cantor P, Petronijevic L, Pedersen JF, et al. Cholecystokinetic and pancreozymic effect of O-sulfated gastrin compared with nonsulfated gastrin and cholecystokinin. *Gastroenterology* 91:1154,1986
67. Capron RE. The ultrastructure of the gastric mucosa in the normal and hypophysectomized rats. *Am J Anat* 118:53,1966
68. Carayon P, Bommelaer G. Erosive duodenitis of the duodenal bulb. In: Mignon M, Galmiche J-P eds. *Control of acid secretion*. John Libbey Eurotext, Paris,1988,309
69. Caroli J, Porcher P, Peguignot G, et al. Contribution of cineradiography to study of the function of the human biliary tract. *Am J Dis Sci* 5:677, 1960
70. Carrick J, Lee A. *Campylobacter pylori*, duodenal ulcer, and gastric metaplasia: possible role of functional heterotopic tissue in ulcerogenesis. *Gut* 30:790,1989
71. Caselli M, Trevisani L, Aleotti A, et al. Gastric metaplasia in duodenal bulb and *Campylobacter*-like organisms in development of duodenal ulcer. *Dig Dis Sci* 34:1374,1989
72. Cheli R, Giacosa A. Duodenal ulcer and chronic gastritis. *Endoscopy* 18:,125,1986
73. Cheli R, Perasso A, Giacosa A. Dyspepsia and chronic gastritis. *Hepato-gastroenterol* 30:21,1983
74. Cheli R, Simon L, Aste H, et al. Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in asymptomatic Hungarian and Italian populations. *Endoscopy* 12:105,1980
75. Chen MCY, Soll AH, Amirian DA, et al. Prostanoid inhibition of canine parietal cells: mediation by inhibitory GTP-binding protein of adenylate cyclase. *Gastroenterology* 94:1121,1988

76. Chey WY, Kim MS, Lee HY, et al. Secretin is an anterogastrone in the dog. *Am J Physiol* 240:G239,1981
77. Christensen J, Torres EI. Three layers of the opossum stomach: responses to nerve stimulation. *Gastroenterology* 69:641,1975
78. Christiansen J, Aagaard P, Kondahl G. Truncal vagotomy and drainage in the treatment of ulcer-like dyspepsia without ulcer. *Acta Chir Scand* 139:173,1973
79. Cloud WG, Ritchie WP. Deconjugated bile acids are more damaging to gastric mucosa than are conjugated bile acids. *Surg Forum* 31:115,1980
80. Cohen S. Pathogenesis of coffee-induced gastrointestinal symptoms. *N Engl J Med* 303:122,1980
81. Colin-Jones DG. Management of dyspepsia: report of a working party. *Lancet* i:576,1988
82. Collier DStJ, Pain JA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs peptic ulcer perforation. *Gut* 26:359,1985
83. Collins JSA, Bamford KB, Collins BJ, et al. Predictive value of HP serology versus endoscopy in young dyspeptic patients. *Rev Esp Enferm Dig* 78(supl 1):35,1990
84. Colturi TJ, Unger RH, Feldman M. Role of circulating somatostatin in regulation of gastric acid secretion, gastric release, and islet cell function: studies in healthy subjects and duodenal ulcer patients. *J Clin Invest* 74:417,1984
85. Connell AM, Jones FA, Rowlands EN. Motility of the pelvic colon. IV. Abdominal pain associated with colonic hypermotility after meals. *Gut* 6:105,1965
86. Cook IJ, Irvine EJ, Campbell D, et al. Effect of dietary fiber on symptoms and rectosigmoid motility in patients with irritable bowel syndrome. A controlled, crossover study. *Gastroenterology* 98:66,1990

87. Cooke AR. Localization of receptors inhibiting gastric emptying in the gut. *Gastroenterology* 72:875,1977
88. Corinaldesi R, Stanghellini V, Paparo GF, et al. Gastric acid secretion and gastric emptying of liquids in 99 male duodenal ulcer patients. *Dig Dis Sci* 34:251,1989
89. Craig TK, Brown GW. Goal frustrating aspects of life event stress in the aetiology of gastrointestinal disorders. *J Psychosom Res* 28:411, 1984
90. Crean GP, Cardi WI, Beattie AD, et al. Ulcer-like dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 17 (supl 79):9,1982
91. Crean GP. An approach to the symptomatic diagnosis of dyspepsia. *Opusc Med* 28:73,1983
92. Csendes A, Braghetto I, Smok G. Type IV gastric ulcer: a new hypothesis. *Surgery* 101:361,1987
93. Csendes A, Kruse A, Funch-Jensen P, et al. Pressure measurements in the biliary and pancreatic ducts systems in controls and in patients with gallstones, previous cholecystectomy, or common bile duct stones. *Gastroenterology* 77:1203,1979
94. Darweesh RMA, Dodds WJ, Hogan WJ, et al. Efficacy of quantitative hepatobiliary scintigraphy and fatty meal sonography for evaluating patients with suspected partial common duct obstruction. *Gastroenterology* 94:779,1988
95. Debas HT, Farooq O, Grossman MI. Inhibition of gastric emptying as a physiological action of cholecystokinin. *Gastroenterology* 68:1211, 1975
96. Defilippi C, Mamani N, Gomez E. Relationship between antropyloric and intestinal motility and duodenogastric reflux in fasting dogs. *Dig Dis Sci* 32:171,1987

97. DeLuca VA, Winnan GG, Sheahan DG, et al. Is gastroduodenitis part of the spectrum of peptic ulcer disease? *J Clin Gastroenterol* 3(supl 3):17,1981
98. Delaney JP, Michel HM, Bonsack ME, et al. Adrenal corticosteroids cause gastrin cell hyperplasia. *Gastroenterology* 76:913,1979
99. Delaney JP, Michel HM, Eisenberg NH, et al. Quantitation of antral gastrin cell populations in the dog. *Gastroenterology* 74:708,1978
100. Delaney P, Broadie TA, Robbins PL, et al. Pyloric reflux gastritis: the offending agent. *Surgery* 77:764,1975
101. Dent J, Dodds WJ, Friedman RH, et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. *J Clin Invest* 65:256,1980
102. Dent J, Dodds WJ, Hogan W, et al. Factors that influence induction of gastroesophageal reflux in normal human subjects. *Dig Dis Sci* 33:270,1988
103. Dent J, Dodds WJ, Toouli J, et al. Mechanisms of sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 84:1135,1983
104. DiMagno EP, Hendricks JC, Go VLW, et al. Relationships among canine fasting pancreatic and biliary secretions, pancreatic duct pressure and duodenal phase III motor activity - Boldyreff revisited. *Dig Dis Sci* 24:689,1979
105. Dinan TG, Yatham LN, Barry S, et al. Serotonin supersensitivity: the pathophysiologic basis of non-ulcer dyspepsia? *Scand J Gastroenterol* 25:541,1990
106. Diniz Freitas. Contribuição para o estudo da dispepsia gástrica funcional. *Coimbra Med* 1:182,1980

107. Diniz Freitas. Dispepsia gástrica funcional - Estudo clínico-laboratorial. *Rev Gastroenterologia* 1985(supl 7):5,1985
108. Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, et al. Paradoxical lower oesophageal sphincter contraction induced by cholecystokinin-octapeptide in patients with achalasia. *Gastroenterology* 80:333,1981
109. Dodds WJ, Hogan WJ, Helm JF, et al. Pathogenesis of reflux esophagitis. *Gastroenterology* 81:376,1981
110. Dodds WJ, Hogan WJ, et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. *N Engl J Med* 307:1547,1982
111. Doll R, Avery-Jones F, Buckatzsch MM. Occupational factors in the aetiology of gastric and duodenal ulcers, with an estimate of their incidence in the general population. MRC Special Report Series nº 276. London: HMSO, 1951
112. Dooley CP, Weiner JM, Larson AW. Endoscopy or radiography?-The patient's choice. Prospective comparative survey of patient acceptability of upper gastrointestinal endoscopy and radiography. *Am J Med* 80:203,1986
113. Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 25^a ed., Saunders, Philadelphia, 1974
114. Downton J, Dent J, Heddle R, et al. Elevation of gastric pH heals peptic oesophagitis - a role for omeprazole. *J Gastroenterol Hepatol* 2:317,1987
115. Dragsted LR. A concept of the etiology of gastric and duodenal ulcer. *Am R Roent* 75:219,1956
116. Duhamel C, Czernichow P, Dechelotte P, et al. Hémorragies digestives hautes sous anti-inflammatoires. *Gastroenterol Clin Biol* 13:239,1989

117. Dunn DH, Decanini CO, Bonsack ME, et al. Gastrin cell populations after highly selective vagotomy in the dog. *Am J Surg* 137:111,1979
118. Dunn DH, Decanini CO, Eisenberg MM, et al. Mechanism for gastric cell hyperplasia after truncal vagotomy. *Surg Forum* 30:376,1979.20
119. Dunn DH, Eisenberg MM. Applied anatomy and anomalies of the stomach. In: Berk JE ed. *Bokus gastroenterology*. Saunders, Philadelphia, 1985, 851
120. Duplessis DJ. Pathogenesis of gastric ulceration. *Lancet* 1974, 1965
121. Dworken HJ, Biel FJ, Machella TF. Supradiaphragmatic reference of pain from the colon. *Gastroenterology* 22:222,1952
122. Eastwood GL, Castell DO, Higgs RH. Experimental esophagitis in cats impairs lower esophageal sphincter pressure. *Gastroenterology* 69:146,1975
123. Eastwood GL. Effect of pH on bile salt injury to mouse gastric mucosa. *Gastroenterology* 68:1456,1975
124. Eberhard G. Peptic ulcer in twins. A study in personality, heredity, and environment. *Acta Psychiatr Scand* 44(supl 205):1,1968
125. Eckardt VF. Does healing of esophagitis improve esophageal motor function? *Dig Dis Sci* 33:161,1988
126. Edenhalm M, Gustavsson R, Jansson O, et al. Endoscopic findings in patients with ulcer-like dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 20(supl 109):163,1985
127. Editorial. Non-ulcer dyspepsia. *Lancet* i:1306,1986
128. Ellis A, McConnell RB. Duodenal ulcer and urinary pepsinogen phenotypes. *Gastroenterology* 83:1261,1982

129. Elsborg L. Endoscopic retrograde pancreatography and exocrine pancreatic function. *Digestion* 37 (supl 1):18,1987
130. Emas S, Borg I, Fyro B. Antral and duodenal gastrin activity in non-ulcer and ulcer patients. *Scand J Gastroenterol* 6:39,1971
131. Erickson RA. Impact of endoscopy on mortality from occult cancer in radiographically benign gastric ulcers. A probability analysis model. *Gastroenterology* 93:835,1987
132. Farup PG, Tjora S. Sphincter of Oddi dysfunction. Dynamic cholecintigraphy and endoscopic retrograde cholangiopancreatography with papillotomy in diagnosis, treatment, and follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 24:956,1989
133. Feldman EJ, Sabovich KA. Stress and peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 78:1087,1980
134. Feldman M, Colturi TJ. Effect of indomethacin on gastric acid and bicarbonate secretion in humans. *Gastroenterology* 87:1339,1984
135. Feldman M, Richardson CT, Walsh JH. Sex-related differences in gastrin release and parietal cell sensitivity to gastrin in healthy human beings. *J Clin Invest* 71:751,1983
136. Feldman M, Walker P, Green JL, et al. Life events stress and psychosocial factors in men with peptic ulcer disease: a multidimensional case-controlled study. *Gastroenterology* 91:1370,1986
137. Feldman M. Acid secretory abnormalities in duodenal ulcer disease. In: Mignon M, Galmiche J-P eds. *Control of acid secretion*. John Libbey Eurotext, Paris,1988,53-63
138. Feldman M. Gastric bicarbonate secretion in humans. Effect of pentagastrin, bethanechol, and 11,16,16-trimethyl prostaglandin E2. *J Clin Invest* 72:295,1983

139. Feldman M. Gastric secretion in health and disease. In: Sleisenger MH, Fordtran JS eds. *Gastrointestinal disease*. Saunders, Philadelphia, 1989,713
140. Ferguson DJ. Structure of antral gastric mucosa. *Surgery* 65:280,1969
141. Fernando SSE, Nakamura K. Japanese technique of early gastric cancer diagnosis. *Am J Gastroenterol* 81:757,1986
142. Fink SM, Barwick KW, DeLuca V, et al. The association of histologic gastritis with gastroesophageal reflux and delayed gastric emptying. *J Clin Gastroenterol* 6:301,1984
143. Fiocca R, Villani L, Turpini F, et al. High incidence of Campylobacter-like organisms in endoscopic biopsies from patients with gastritis, with or without peptic ulcer. *Digestion* 38:234-44,1987
144. Fisher RS, Rock E, Malmud LS. Cholinergic effects on gallbladder emptying in humans. *Gastroenterology* 89:716,1985
145. Fisher RS. Gastroduodenal motility disturbances in man. *Scand J Gastroenterol* 20 (supl 109):59,1985
146. Fjosne U, Kleveland PM, Waldum H, et al. The clinical benefit of routine upper gastrointestinal endoscopy. *Scand J Gastroenterol* 21:433,1986
147. Florent A, Desaint B. Fréquence et gravité des lésions gastriques et duodenales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdes et l'aspirine. *Gastroenterol Clin Biol* 13:235,1989
148. Fontes FA, Coelho RP, Caldas AE, et al. Efeitos do farelo de trigo natural em diferentes tempos de trânsito regionais do tubo digestivo (tempo de esvaziamento gástrico, tempo de trânsito do intestino delgado e tempo de trânsito do cólon) em indivíduos jovens normais. *Coimbra Méd* 1:21,1980

149. Forssell H, Stenquist B, Olbe L. Vagal stimulation of human gastric bicarbonate secretion. *Gastroenterology* 89:581,1985
150. Fréxinos J. Hépato-gastro-entérologie. 2ª ed., SIMEP, Paris.10
151. Fried M, Jansen JB, Harpole T, et al. Pancreatobiliary responses to an intragastric amino acid meal: comparison to albumin, dextrose, and a maximal cholecystokinin stimulus. *Gastroenterology* 97:1544,1989
152. Fuchs KH, DeMeester TR, Albertucci M. Specificity and sensitivity of objective diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Surgery* 102:575, 1987
153. Fullarton GM, Hilditch T, Campbell A, et al. Clinical and scintigraphic assessment of the role of endoscopic sphincterotomy in the treatment of sphincter of Oddi dysfunction. *Gut* 31:231,1990
154. Funch-Jensen P, Rolny P. Biliary motility. *Scand J Gastroenterol* 23(supl 152):57,1988
155. Funch-Jensen P, Kruse A, Ravnsback J. Endoscopic sphincter of Oddi manometry in healthy volunteers. *Scand J Gastroenterol* 22:243-9,1987
156. Gabella G. Structure of muscle and nerves in the gastrointestinal tract. in Johnson LR ed. *Physiology of the gastrointestinal tract*. Raven Press, New York, 1981,197
157. Gallagher CG, Lennon JR, Crowe JP. Chronic erosive gastritis: a clinical study. *Am J Gastroenterol* 82:302,1987
158. Garrett JM, Summerskill WHJ, Code CF. Antral motility in patients with gastric ulcer. *Am J Dig Dis* 11:780,1968
159. Gaskin RJ, Gad A, Barros AAJ, et al. Natural history and morphology of secretagogue-induced ulcers in rats. *Gastroenterology* 69:903,1975

160. Gear MWL, Barnes RJ. Endoscopic studies of dyspepsia in a general practice. *Br Med J* ii:1136,1980
161. Gear MWL, Ormiston MC, Barnes RJ, et al. Endoscopic studies of dyspepsia in the community: an "open-access" service. *Br Med J* ii:1135,1980
162. Gear MWL, Truelove SC, Whitehead R. Gastric ulcer and gastritis. *Gut* 12:639,1971
163. Geenen JE, Hogan WJ, Dodds WJ, et al. Intraluminal pressure recording from the human sphincter of Oddi. *Gastroenterology* 78:317,1980
164. Geenen JE, Hogan WJ, Dodds WJ, et al. Longterm results of endoscopic sphincterotomy (ES) for treating patients with sphincter of Oddi (SO) dysfunction: a prospective study. *Gastroenterology* 92:1401,1987
165. Geldof H, van der Schee EJ. Electrogastrography. Clinical applications. *Scand J Gastroenterol* 24(supl 171):75,1989
166. Gertler S, Isenberg S, Elashoff J, et al. Gastric ulcer recurrence following medical healing. *Gastroenterology* 84:1164,1983
167. Giacosa A, Crivelli O, Cheli R. The distribution of duodenal G cells in duodenal ulcer patients. *Scand J Gastroenterol* 24(supl 167):58,1989
168. Giercksky KE. Mucosal protection by H2 antagonists against injury by non-steroidal anti-inflammatory agents. *Scand J Gastroenterol* 163(supl):32,1989
169. Gilman R, Leon-Barua R, Ramirez-Ramos A, et al. Efficacy of nitrofurans in the treatment of antral gastritis associated with *Campylobacter pyloridis*. *Gastroenterology* 92:1153,1987
170. Glambeck I, Arnesgø B, Søreide O. Correlation between gallstones and abdominal symptoms in a random population. *Scand J Gastroenterol* 24:277,1989

171. Gledhill T, Leicester RJ, Addis B, et al. Epidemic hypochlorhydria. *Br Med J* 290:1383,1985
172. Glupczynski Y, Burette A, Labbe M, et al. Campylobacter pylori-associated gastritis: A double blind placebo-controlled trial with amoxicillin. *Am J Gastroenterol* 83:365,1988
173. Goodwin CS, Armstrong JA, Marshall BJ. Campylobacter pyloridis, gastritis, and peptic ulceration. *J Clin Pathol* 39:353,1986
174. Gotthard R, Bodemar G, Jonsson K-A. Diagnostic outcome in patients with dyspepsia. A preliminary report. *Scand J Gastroenterol* 22(supl 128): 86,1987
175. Gouveia H, Arruda F, Moules L, et al. Colon irritavel - análise dos casos da consulta externa de gastroenterologia dos HUC de 1975 a 1980. *Coimbra Méd* 2:369.1981
176. Gouveia Monteiro J, Romãozinho JM. Rastreamento do cancro do estômago - segunda fase. *Rev Gastroenterol* 6:187,1989
177. Gouveia Monteiro J. Alguns aspectos da problemática do cancro do estômago em Portugal. *Rev Gastroenterol* nº17:1,1987
178. Gracie WA, Ransohoff DA. The natural history of silent gallstones: the innocent gallstone is not a myth. *N Engl J Med* 307:798,1982
179. Graham DY, Klein LC, Opekun AR, et al. Effect of age on the frequency of active Campylobacter pylori infection diagnosed by the [13C] urea breath test in normal subjects and in patients with peptic ulcer disease. *J Med Microbiol* 157:777,1988
180. Graham DY, Klein PD, Opekun AR, et al. Epidemiology of Campylobacter pylori infection: Ethnic considerations. *Scand J Gastroenterol* 23(supl 142):9,1988

181. Graham DY, Smith JL, Alpert LC, et al. Epidemic achlorhydria is not viral but is caused by *Campylobacter pyloridis*. *Gastroenterology* 92:1412,1987

182. Graham DY. *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 96:615,1989

183. Gray DB, Ward GE. Delay in diagnosis of carcinoma of the stomach - an analysis of 104 cases. *Am J Surg* 83:524,1952

184. Graziani L, DeNigris E, Pesaresi A, et al. Reflux esophagitis: radiologic-endoscopic correlation in 39 symptomatic cases. *Gastrointest Radiol* 8:1,1983

185. Green PHR, O'Toole KM, Weinberg LM, et al. Early gastric cancer. *Gastroenterology* 81:247,1981

186. Green PHR, O'Toole KM, Slonim D, et al. Increasing incidence and excellent survival of patients with early gastric cancer: experience in a United States medical center. *Am J Med* 1988:658,1988

187. Greenberg GR, McCloy RF, Chadwick VS, et al. Effect of bovine pancreatic polypeptide on basal pancreatic and biliary outputs in man. *Dig Dis Sci* 42:11,1979

188. Greenlaw R, Sheahan DG, DeLuca J, et al. Gastroduodenitis - a broader concept of peptic disease. *Dig Dis Sci* 25:660,1980

189. Gregersen H, Rittig S, Vinter-Jensen L, et al. The relation between antral contractile activity and the duodenal component of the migrating motility complex. *Scand J Gastroenterol* 23(supl 152):36,1988

190. Gregg JA, Carr-Locke DL. Endoscopic pancreatic and biliary manometry in pancreatic, biliary and papillary disease after sphincteroplasty. *Gut* 25:1247,1984

191. Guelrud M, Mendoza S, Rossiter G, et al. Effect of nifedipine on sphincter of Oddi motor function in humans. Studies in healthy volunteers and patients with biliary dyskinesia. *Gastroenterology* 92:1418,1987
192. Gugler R. Current diagnosis and selection of patients for treatment of peptic ulcer disease. *Dig Dis Sci* 30(supl):30S,1985
193. Gullo, Bolondi L, Scarpignato C, et al. Effect of somatostatin and thyrotropin-releasing hormone on cholecystokinin-induced gallbladder emptying. *Dig Dis Sci* 31:1345,1986
194. Guo Y-S, Singh P, Gomez G, et al. Contractile response of canine gallbladder and sphincter of Oddi to substance P and related peptides in vitro. *Dig Dis Sci* 34:812,1989
195. Guslandi M, Ballarin E, Tittobello A. Deranged gastric mucus secretion in erosive prepyloric changes. *Scand J Gastroenterol* 24:904,1989
196. Guslandi M, Passaretti S, Sorghi M, et al. The mucus-bicarbonate barrier in erosive pre-pyloric changes. *Gastroenterology* 90:1445,1986
197. Gutierrez D, Sierra F, Gomez MC, et al. *Campylobacter pylori* in chronic environmental gastritis and duodenal ulcer patients. *Gastroenterology* 94:A163,1988
198. Gyr K, Stalder GA, Shiffman I, et al. Oral administration of a chymotrypsin-labile peptide. A new test of exocrine pancreatic function in man. *Gut* 17: 27,1976
199. Habib FI, Corazziari E, Biliotti D, et al. Manometric measurement of human sphincter of Oddi length. *Gut* 29:121,1988
200. Halpern Z, Dudley MA, Kibe A, et al. Rapid vesicle formation and aggregation in abnormal human bile. A time-lapse video-enhanced contrast microscopy study. *Gastroenterology* 90:875,1986

201. Harrison RJ. Textbook of internal medicine. Hoder and Staughton ed. London, 1986
202. Hartley MN, Walker SJ, Mackie CR. Abnormal gastric adaptive relaxation in patients with gastrooesophageal reflux. *Gut* 31:500,1990
203. Harvey RF, Salih SY, Read AE. Organic and functional disorders in 2000 gastroenterology outpatients. *Lancet* i:632,1977
204. Hawkey CJ, Rampton DS. Prostaglandins and the gastrointestinal mucosa: are they important in its function, disease, or treatment? *Gastroenterology* 89:1162,1985
205. Hazell SL, Carrick J, Edwards P, et al. Acute infection with *Campylobacter pylori* can mimic gastric cancer. *Gastroenterology* 94:A178,1988
206. Heading RC. Duodenogastric reflux. *Gut* 24:507,1983
207. Health and Public Policy Committee - American College of Physicians. Endoscopy in the evaluation of dyspepsia. *Ann Intern Med* 102:266,1985
208. Heatley RV, Rathbone BJ. Dyspepsia: a dilemma for doctors? *Lancet* ii:779,1987
209. Heddle R, Dent J, Read NW, et al. Antropyloroduodenal motor responses to intraduodenal lipid infusion in healthy volunteers. *Am J Physiol* 254,G671,1988
210. Heddle R, Fone D, Dent J, et al. Stimulation of pyloric motility by intraduodenal dextrose in normal subjects. *Gut* 29:1349,1988
211. Helm JF, Dodds WJ, Pelc LR, et al. Effect of oesophageal emptying and saliva on clearance of acid from oesophagus. *N Engl J Med* 310:284,1984
212. Helm JF, Massey BT, Martin CJ, et al. Oesophageal acidification does not increase lower oesophageal sphincter pressure. *Gut* 31:266,1990

213. Hershfield NB. Diagnosis of sphincter of Oddi dysfunction. *Gastroenterology* 96:241,1989
214. Hill OW, Blendis L. Physical and psychological evaluation of "non-organic" abdominal pain. *Gut* 8:221,1967
215. Hinder RA, Kelly KA. Gastric emptying of solids and liquids. *Am J Physiol* 233:E335,1977
216. Hinsdale JG, Engel JJ, Wilson D. Prostaglandin E in peptic ulcer disease. *Prostaglandins* 6:495,1974
217. Hirohato T. Mortality from gastric cancer and other causes after medical and surgical treatment of gastric ulcer. *J Natl Cancer Inst* 41:895,1968
218. Hisamichi S, Sugawara N. Mass screening for gastric cancer by X-ray examination. *Japanese J Clin Oncology* 14:211,1984
219. Holdstock GE, Smith CL, Isaacson P. Prevalence and significance of chronic gastritis in patients undergoing endoscopy. *Gut* 20:A901, 1979
220. Holloway RH, Dent J, Wyman JB. Impairment of the belch reflex in achalasia: evidence for neural mediation of transient lower esophageal sphincter (LOS) relaxation. *Gastroenterology* 91:1055,1986
221. Holloway RH, Hongo M, Berger K, et al. Gastric distension: a mechanism for postprandial gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 89:779,1985
222. Horowitz M, Collins PJ, Shearman JC. Disorders of gastric emptying in humans and the use of radionuclide techniques. *Arch Intern Med* 145:1467,1985
223. G, Singer MV, Kriebel R, et al. Differential effects of acute mental stress on interdigestive secretion of gastric acid, pancreatic enzymes, and gastroduodenal motility. *Dig Dis Sci* 34:1701,1989

224. Holzbach RT. Gallbladder stasis: Consequence of long-term parenteral hyperalimentation and risk factor for cholelithiasis. *Gastroenterology* 84:1055,1983

225. Holzbach RT. Pathogenesis and medical treatment of gallstones. In: Sleisenger MH, Fordtran JS eds. *Gastrointestinal disease*. WB Saunders, Philadelphia, 1989,1668-91

226. Holzbach RT. Recent progress in understanding cholesterol crystal nucleation as a precursor to human gallstone formation. *Hepatology* 6:1403,1986

227. Honore LH. Cholesterol cholelithiasis in adolescent females. Its connection with obesity, parity, and oral contraceptive use - a retrospective study of 31 cases. *Arch Surg* 115:62,1980

228. Hopman WPM, Kerstens PJSM, Jansen JBMJ, et al. Effect of graded physiologic doses of cholecystokinin on the gallbladder contraction measured by ultrasonography. *Gastroenterology* 89:1242,1985

229. Houghton LA, Kerrigan DD, Read NW, et al. Antropyloroduodenal motor responses to intraduodenal acid infusion in healthy volunteers. *Dig Dis Sci* 32:A16,1987

230. Hughes WS, Snyder N, Hernandez A. Antral gastrin concentrations in upper gastrointestinal disease. *Am J Dig Dis* 22:201,1977

231. Hughes WS, Van Deventer G, Shabot M, et al. Antral gastrin concentration in gastric ulcer disease. *Dig Dis Sci* 25:568,1980

232. Humphreys H, Bourke S, Dooley C, et al. Effect of treatment on *Campylobacter pylori* in peptic ulcer disease: a randomized prospective trial. *Gut* 29:279,1988

233. Hunt JN, Johnson C. Relation between gastric secretion of acid and urinary excretion of calcium after oral supplements of calcium. *Dig Dis Sci* 28:417,1983

234. Hunt JN, Smith JL, Jiang CL. Effect of meal volume and energy density on the gastric emptying of carbohydrates. *Gastroenterology* 89:1326, 1985
235. Hunt JN. Mechanisms and disorders of gastric emptying. *Ann Rev Med* 34:219,1983
236. Hunt TE, Hunt EA. Radioautographic study of proliferation in the stomach of the rat using thymidine-H3 and compound 48/80. *Anat Rec* 142:505,1962
237. Hurst AF. New views on the pathology, diagnosis and treatment of gastric ulcers. *Brith Med J* 1:559,1920
238. Hutson WR, Roehrkasse RL, Wald A. Influence of gender and menopause on gastric emptying and motility. *Gastroenterology* 96:11,1989
239. International Dictionary of Medicine and Biology, Wiley, New York, 1986
240. Isenberg JI, Maxwell V, Walsh JH, et al. Increasead sensitivity to stimulation of acid secretion by pentagastrin in duodenal ulcer. *J Clin Invest* 55:330,1975
241. Isenberg JI, Selling JA, Hogan DL, et al. Impaired proximal duodenal mucosal bicarbonate secretion in patients with duodenal ulcer. *New Engl J Med* 316:374,1987
242. James AH. Gastric epithelium in the duodenum. *Gut* 5:285,1964
243. Jensen KB, Mollman K-M, Rahbek I, et al. Prophylatic effect of cimetidine in gastric ulcer patients. *Scand J Gastroenterol* 14:175, 1979
244. Jian R, Ducrot F, Ruskone A, et al. Symptomatic, radionuclide and therapeutic assessment of chronic idiopathic dyspepsia. A double-blind placebo-controlled evaluation of cisapride. *Dig Dis Sci* 34:657, 1989

245. Jian R, Nadine V, Najean Y, et al. Gastric emptying and intragastric distribution of lipids in man. *Dig Dis Sci* 27:705,1982
246. Jiang SJ, Liu WZ, Zhang DZ, et al. Campylobacter-like organisms in chronic gastritis, peptic ulcer, and gastric carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 22:553,1987
247. Joffe SN, Lee FD, Blumgast LH. Duodenitis. *Clin Gastroenterol* 7:635,1978
248. Joffe SN. Relevance of duodenitis to non-ulcer dyspepsia and peptic ulceration. *Scand J Gastroenterol* 17(supl 79):88,1982
249. Johansson C, Kollberg B, Fendic S, et al. *Digestion* 22:24,1981
250. Johnsen R, Jacobsen KB, Förde OH. Associations between symptoms of IBS and psychological and social conditions. *Br Med J* 292:1633, 1986
251. Johnson AG, McDermott SJ. Lysolecithin: a factor in the pathogenesis of gastric ulceration. *Gut* 15:710,1974
252. Johnson AG. Peptic ulcer and the pylorus. *Lancet* 1:710,1979
253. Johnson BJ, Reed PI, Ali MH. Campylobacter-like organisms in duodenal and antral endoscopic biopsies: relationship to inflammation. *Gut* 27:1132,1986
254. Johnson HD. Gastric ulcer: classification, blood group characteristics, secretion patterns and pathogenesis. *Ann Surg* 162:996,1964
255. Johansson F, Joelsson B, Gudmundsson K, et al. Symptoms and endoscopic findings in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 22:714,1987
256. Jonderko G, Jonderko K, Konca A, et al. Effect of a synthetic prostaglandin E1 derivative, misoprostol, on fasted gallbladder volume and on meal-induced gallbladder emptying in man. *Am J Gastroenterol* 84:1375,1989

257. Jones DM, Eldridge J, Fox AJ, et al. Antibody to the gastric campylobacter-like organism ("Campylobacte pyloridis") - clinical correlations and distribution in the normal population. *J Med Microbiol* 22:57-62,1986
258. Jones R, Lydeard S. Prevalence of symptoms of dyspepsia in the community. *Br Med J* 290:30,1989
259. Jones R. Dyspeptic symptoms in the community. *Gut* 30:893,1989
260. Jonhston BJ, Reed PI, Newell DG, et al. Campylobacter pylori serology - a screening teste for endoscopy? *Klin Wochenschr* 67(supl 18):33,1989
261. Jönsson K-A, Gotthard R, Bodemar G, et al. The clinical relevance of endoscopic and histologic inflammation of gastroduodenal mucosa in dyspepsia of unknown origin. *Scand J Gastroenterol* 24:385,1989
262. Jørgensen LS, Bönlökke L, Christensen NJ. Life strain, life events, and autonomic response to a psychological stressor in patients with chronic upper abdominal pain. *Scand J Gastroenterol* 21:605,1986
263. Jørgensen T. Gallstones in a Danish population: fertility period, pregnancies, and exogenous female sex hormones. *Gut* 29:433,1988
264. Kaffarnik H, Klimkeit P, Zofel P, et al. Zur Klinischen Wertigkeit des oralen Pankreasfunktions-tests mit Fluoreszein-Dilaurat. *Munch Med. Wochenschr* 119:1467,1977
265. Kahn KL, Greenfields S. The efficacy of endoscopy in the evaluation of dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 8:346,1986
266. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ, et al. Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis. *Gastroenterology* 91:897,1986
267. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ. Effect of peristaltic dysfunction on esophageal volume clearance. *Gastroenterology* 94:73,1988

268. Kahrilas PJ, Gupta RR. Mechanisms of acid reflux associated with cigarette smoking. *Gut* 31:4,1990
269. Kaminishi M, Sadatsuki H, Jojima Y, et al. A new model for production of chronic gastric ulcer by duodenogastric reflux in rats. *Gastroenterology* 92:1913,1987
270. Kang JY, Wee A, Choong HL, et al. Erosive prepyloric changes in patients with end-stage renal failure undergoing maintenance dialysis treatment. *Scand J Gastroenterol* 25:746,1990
271. Kang JY, Yap I, Guan R, et al. Acid induced duodenal ulcer pain: the influence of symptom status and the effect of an antispasmodic. *Gut* 30:166,1989
272. Katz PO, Knuff TE, Benjamin SB, et al. Abnormal esophageal pressures in reflux esophagitis: cause or effect? *Am J Gastroenterol* 81:744,1986. 531
273. Kavegi I, Löfstedt S, Persson L-G. Endoscopic findings and diagnoses in unselected dyspeptic patients at a primary health care center. *Scand J Gastroenterol* 24:145,1989
274. Kay G, Hine P, Braganza J. The pancreolauryl test : A method of assessing the combined functional efficacy of pancreatic esterase and bile salts in vivo ? *Digestion* 24: 241,1982
275. Keane FB, DiMagno EP, Malagelada J-R. Duodenogastric reflux in humans: its relationship to fasting antroduodenal motility and gastric, pancreatic and biliary secretion. *Gastroenterology* 81:726,1981
276. Kellow JE, Phillips SF, Miller LJ, et al. Dysmotility of the small intestine in irritable bowel syndrome. *Gut* 29:1236,1988
277. Kellow JE, Phillips SF. Altered small bowel motility in irritable bowel syndrome is correlated with symptoms. *Gastroenterology* 92:1885,1987

278. Kelly KA. Effect of gastrin on gastric myoelectric activity. *Am J Dig Dis* 15:399,1970
279. Kenyon GS, Ansell IF, Carter DC. Cimetidine and the gastric mucosal barrier. *Gut* 18:631,1977
280. Kidokoro T. Frequency of resection, metastasis, and five-year survival rate of early gastric carcinoma in a surgical clinic. In: Murakami T ed. GANN monograph on cancer research no. 11. Early gastric cancer. University Park Press, Baltimore, 1972, 45
281. Kim CH, Zinsmeister AR, Malagelada J-R. Effect of gastric dysrhythmias on postcibal motor activity of the stomach. *Dig Dis Sci* 33:193,1988
282. Kiskh SMA, Darweesh RMA, Doods WJ, et al. Sonographic evaluation of resting gallbladder volume and postprandial emptying in patients with gallstones. *Am J Radiol* 148:875,1987
283. Kivilaakso E. Pathogenic mechanisms in experimental gastric stress ulceration. *Scand J Gastroenterol* 20 (supl 110):57,1985
284. Kleveland PM, Johannessen T, Kristensen P, et al. Effect of pancreatic enzymes in non-ulcer dyspepsia. A pilot study. *Scand J Gastroenterol* 25:298,1990
285. Koehler KE, Wallace CW, Gelfand DW. Reflux esophagitis revisited: prospective analysis of radiologic accuracy. *Gastrointest Radiol* 6:1,1981
286. Konturek SJ, Obtulowisz W, Kwiecien N, et al. Generation of prostaglandins in gastric mucosa of patients with peptic ulcer disease: effect of nonsteroidal antiinflammatory compounds. *Scand J Gastroenterol* 19(supl 101):75,1984
287. Korman MG, Hansky J, Eaves ER, et al. Influence of cigarette smoking on healing and relapse in duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 85:871,1983

288. Korman MG, Saveny C, Hansky J. Gastrin studies in gastric ulcer. *Gut* 13:166,1972

289. Krage E. Non-ulcer dyspepsia: epidemiological data. *Scand J Gastroenterol* 17(supl 79):6,1982

290. Krause V. Long-term results of medical and surgical treatment of peptic ulcer. *Acta Chir Scand* supl 310,1963

291. Kressel HY, Glick SN, Laufer I, et al. Radiologic features of esophagitis. *Gastrointest Radiol* 6:103,1981

292. Kreuning J, Bosman FT, Kuiper G, et al. Gastric and duodenal mucosa in "healthy" individuals. An endoscopic and histologic study of 50 volunteers. *J Clin Pathol* 31:69,1978

293. Kreuning J, Wal AM, Kuiper G, et al. Chronic nonspecific duodenitis. A multiple biopsy study of the duodenal bulb in health and disease. *Scand J Gastroenterol* 24(supl 167):16,1989

294. Kroop HS, Long WB, Alavi A, et al. Effect of water and fat on gastric emptying of solid meals. *Gastroenterology* 77:997,1979

295. Kruis W, Thieme CH, Weinzierl M, et al. A diagnostic score for the irritable bowel syndrome. Its value in the exclusion of organic disease. *Gastroenterology* 87:1,1984

296. Labò G, Bortolotti M, Vezzadini P, et al. Interdigestive gastroduodenal motility and serum motilin levels in patients with idiopathic delay of gastric emptying. *Gastroenterology* 90:20,1986

297. Lagarde SP, Spiro HM. Non-ulcer dyspepsia. *Clin Gastroenterol* 13:437,1984

298. LaMorte WW, Schoetz DJ, Birkett DH, et al. The role of the gallbladder in the pathogenesis of cholesterol gallstones. *Gastroenterology* 77:580, 1979

299. Lam SK, Iseberg JI, Grossman MI, et al. Rapid gastric emptying in duodenal ulcer patients. *Dig Dis Sci* 27:598,1982
300. Lam SK, Iseberg JI, Grossman MI, et al. Gastric acid secretion is abnormally sensitive to endogenous gastrin released after peptone test meals in duodenal ulcer patients. *J Clin Invest* 65:555,1980
301. Lambert JR, Borromeo M, Korman MG, et al. Role of *Campylobacter pyloridis* in non-ulcer dyspepsia - A randomised controlled trial. *Gastroenterology* 92:1488,1987
302. Lamouliatte H, Mégraud F, DeMascarel A, et al. *Campylobacter pyloridis* and epigastric pain: endoscopic, histological, and bacterial correlations. *Gastroenterol Clin Biol* 11:212,1987
303. Lang C, Gyr K, Tonk I, et al. The value of serum PABA as a pancreatic function test. *Gut* 25:508,1984
304. Langenberg ML, Tytgat GNJ, Schipper MEI, et al. *Campylobacter*-like organisms in the stomach of patients and healthy individuals. *Lancet* i:1348,1984
305. Lankisch PG. Progress report : exocrine pancreatic function tests. *Gut* 23:777, 1982
306. Lankisch PG. Secretin test or secretin-CCK test - gold standard in pancreatic function testing? In: Gyr KE, Singer MV, Sarles H eds. *Pancreatitis - concepts and classification*. Excerpta Medica, Amsterdam, 1984,247-59
307. Lankisch PG, Schreiber A, Otto J. Pancreolauryl test. Evaluation of a tubeless pancreatic function test in comparison with other indirect and direct tests for exocrine pancreatic function. *Dig Dis Sci* 28: 490,1983
308. Larkai EN, Smith JL, Lidsky MD, et al. Dyspepsia in NSAID users: the size of the problem. *J Clin Gastroenterol* 11:158,1989

309. Lasser RB, Bond JH, Levitt MD. The role of intestinal gas in functional abdominal pain. *N Engl J Med* 293:524,1975

310. Laszewicz W, Gabryelewicz A, Sipponen P, et al. Gastric ulcer and gastritis: results of short-term follow-up examinations. *Hepatogastroenterology* 34:265,1987

311. Lawson HH. Effect of duodenal contents on the gastric mucosa under experimental conditions. *Lancet* 1:469,1964

312. Lee KY, Chang TM, Chey WY. Effect of rabbit antimotilin serum on myoelectric activity and plasma motilin concentration in fasting dogs. *Am J Physiol* 245:G547,1983

313. Leitão MC. A ecografia em algumas doenças gastroenterológicas. Tese de Doutorado, Coimbra,1985

314. Levine JS, Nakane PK, Allen RH. Immunocytochemical localization of human intrinsic factor: the nonstimulated stomach. *Gastroenterology* 79:493,1980

315. Levy M. Aspirin use in patients with major upper gastrointestinal bleeding and peptic-ulcer disease. *N Engl J Med* 250:1158,1974

316. Lewi HJE, Carter DC. Bile salt-induce gastric mucosal damage and histamine receptors antagonists. *Gut* 24:33,1983

317. Lilja P, Fagan CJ, Wiener I, et al. Infusion of pure cholecystokinin in humans. Correlation between plasma concentrations of cholecystokinin and gallbladder size. *Gastroenterology* 83:256,1982

318. Lillibridge CB. The fine structure of normal human gastric mucosa. *Gastroenterology* 47:269,1964

319. Lin T-M. Actions of gastrointestinal hormones and related peptides on the motor function of the biliary tract. *Gastroenterology* 69:1006, 1975

320. LoGiudice JA, Geenen JE, Hogan WJ, et al. Efficacy of the morphine-prostigmin test for evaluating patients with suspected papillary stenosis. *Dig Dis Sci* 24:455,1979

321. Loof L, Adami H-O, Agenas I, et al. The diagnosis and therapy survey october 1978 - march 1983, health care consumption and current drug therapy in Sweden with respect to the clinical diagnosis of gastritis. *Scand J Gastroenterol* 20(supl 109):35,1985

322. Loud FB, Holst JJ, Egense E,, et al. Is somatostatin a humoral regulator of the endocrine pancreas and gastric secretion in man? *Gut* 26:445,1985

323. Lowenfels AB. Gallstones and the risk of cancer. *Gut* 21:1090,1980

324. Lumsden K, Holden WS. The act of vomiting in man. *Gut* 10:173,1969

325. Lundberg JM, Hokfelt T, Kewenter J, et al. Substance P, VIP and enkephalin-like immunoreactivity in the human vagus nerve. *Gastroenterology* 77:468,1979

326. Lundgren O, Svanvik J, Jivegard L. Enteric nervous system. II. Physiology and pathophysiology of the gallbladder. *Dig Dis Sci* 34:284,1989

327. Machado G, Davies JD, Tudway ALC, et al. Superficial carcinoma of the stomach. *Br Med J* 2:77,1976

328. Machella TE, Dworken HJ, Biel FN. Observation on the splenic flexure syndrome. *Ann Intern Med* 37:543,1952

329. Mack AJ, Todd JK. A study of human gallbladder muscle in vitro. *Gut* 9:546,1968

330. Magni G, DiMario F, Rizzardo R, et al. Personality profiles of patients with duodenal ulcer. *Am J Psychiat* 143:1297,1986

331. Magnus HA. Gastritis. In: Avery JF ed. *Modern trends in gastroenterology*. London, Butterworth 1952, 323-51

332. Malagelada J-R, Carter SE, Brown ML, et al. Radiolabelled fiber: a physiological marker for gastric emptying and intestinal transit of solids. *Dig Dis Sci* 25:81,1980

333. Malagelada J-R, Go VLW, Summerskill WHJ. Different gastric, pancreatic and biliary responses to solid-liquid or homogenized meals. *Dig Dis Sci* 24:101,1979

334. Malagelada J-R, Go VLW, Summerskill WHJ. Differing sensitivities of gallbladder and pancreas to cholecystokinin-pancreozymin (CCK-PZ) in man. *Gastroenterology* 64:950,1973

335. Malagelada J-R, Stanghellini V. *Gastroenterology* 88:1223,1985

336. Malagelada J-R. Gastric motility disorders and their clinical implications. *Scand J Gastroenterol* 24(supl 165):29,1989

337. Malagelada JR, Longstreth GF, Deering TB, et al. Gastric secretion and emptying after ordinary meal in duodenal ulcer. *Gastroenterology* 73:989,1977

338. Malagelada J-R, Stanghellini V. Manometric evaluation of upper gut symptoms. *Gastroenterology* 88:1223,1985

339. Malfertheiner P, Bode G, Stanescu A, et al. Gastric metaplasia and *Campylobacter pylori* in duodenal ulcer disease: an ultrastructural analysis. *Gastroenterol Clin Biol* 13:71B,1989

340. Malmstrom S, Stadil F. Measurement of immunoreactive gastrin in gastric mucosa. *Scand J Gastroenterol* 10:433,1975

341. Mann J, Holstock G, Harman M, et al. Scoring system to improve cost effectiveness of open access endoscopy. *Br Med J* 287:937,1986

342. Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, et al. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *Br Med J* 2:653,1978

343. Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DL, et al. Attempt to fulfill Koch's postulates for campylobacter pylori. *Med L Aust* 142:436,1985
344. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* i:1311,1984
345. Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* i:1273,1983
346. Marshall BJ. *Campylobacter pylori*: Adressing the controversies. In: Menge H, Gregor M, Tytgat GNJ eds. *Campylobacter pylori*. Springer-Verlag, Berlim, 1988, 235-45
347. Martin CJ, Patrikios J, Dent J. Abolition of gas reflux and transient lower esophageal sphincter relaxation by vagal blockade in the dog. *Gastroenterology* 91:890,1986
348. Marzio L, Neri M, Capone F, et al. Gallbladder contraction and its relationship to interdigestive duodenal motor activity in normal human subjects. *Dig Dis Sci* 33:540,1988
349. Masclee AAM, Jansen JBMJ, Driessen WMM, et al. Clinical aspects of cholecystokinin release and gallbladder contraction. *Scand J Gastroenterol* 24(supl 171):19,1989
350. Massano Cardoso S, Rodrigues VL. Aspectos epidemiológicos do cancro do estômago em Portugal. In: Oliveira FJ ed. *Carcinoma gástrico*. em publicação cit. in (482)
351. Matsuyama M, Suzuki H. Proliferation of immature mucous cells into parietal, argyrophile and chief cells in stomach grafts. *Science* 169:385,1970
352. Mazer NA, Carey MC. Quasi-elastic light-scattering studies of aqueous biliary lipid systems. Cholesterol solubilization and precipitation in model bile solutions. *Biochemistry* 22:426,1983

353. Mazer NA, Schurtenberger P, Carey MC, et al. Quasi-elastic light-scattering studies of native hepatic bile from dog: Comparison with aggregative behavior of model biliary lipid systems. *Biochemistry* 23:1994,1984

354. McCallum RW. Motor function of the stomach in health and disease. In: Sleisenger MH, Fordtran JS eds. *Gastrointestinal disease*. Saunders, Philadelphia, 1989, pp 675

355. McIntosh JH, Nasiry RW, Frysman SL, et al. The personality pattern of patients with chronic gastric ulcer. A case control study. *Scand J Gastroenterol* 18:945,1983

356. McIntyre RLE, Piris J, Truelove SC. Effect of cimetidine on chronic gastritis in gastric ulcer patients. *Aust N Z J Med* 12:106,1982

357. McKelvey STD. Gastric incontinence and post-vagotomy diarrhoea. *Br J Surg* 57:741,1970

358. McNulty CAM, Dent JC, Wise R. Susceptibility of clinical isolates of *Campylobacter pylori* to 11 antimicrobial agents. *Antimicrob Agent Chemother* 28:837,1985

359. McNulty CAM, Gearty JC, Crump B, et al. *Campylobacter pyloridis* and associated gastritis: investigator blind, placebo controlled trial of bismuth salicylate and erythromycin ethylsuccinate. *Br Med J* 293:645,1986. 898

360. McSherry CK, Ferstenberg H, Calhoun WF, et al. The natural history of diagnosed gallstone disease in symptomatic and asymptomatic patients. *Ann Surg* 202:59,1985

361. Meerof JC, Scheiber DS, Trier JS, et al. Abnormal gastric motor function in viral gastroenteritis. *Ann Intern Med* 92:370,1980

362. Mendeloff AI, Monk M, Shegel CI, et al. Illness experience and life stresses in patients with irritable colon and with ulcerative colitis. *N Engl J Med* 232:14,1970

363. Merritt AM, Ruckebusch Y. Milk feeding and xylazine treatment induce increased antroduodenal motility in young cattle with opposite effects on duodenal digesta flow rate. *Dig Dis Sci* 33:60,1988

364. Messier B, Leblond CP. Cell proliferation and migration as revealed by radioautography after injection of thymidine-H³ into male rats and mice. *Am J Anat* 160:247,1960

365. Messing B, Bories C, Kunstlinger F, et al. Does total parenteral nutrition induce gallbladder sludge formation and lithiasis? *Gastroenterology* 84:1012,1983

366. Meyer JH, Ohashi H, Jehn D, et al. Size of liver particles emptied from the human stomach. *Gastroenterology* 80:1489,1981

367. Micali B, Albanese V, Baldari S, et al. Vidange gastrique des solides au cours du reflux gastro-oesophagien. *Gastroenterol Clin Biol* 10:656,1986

368. Miller LJ, Malagelada J-R, Longstreth GF, et al. Dysfunctions of the stomach with gastric ulceration. *Dig Dis Sci* 25:857,1980

369. Minami H, McCallum RW. The physiology and pathophysiology of gastric emptying in humans. *Gastroenterology* 86:1592,1984

370. Misiewicz JJ, Tytgat GNJ, Goodwin CS, et al. The Sydney System: A new classification of gastritis. *Working Party Reports* 1,1990

371. Misumi A, Misumi K, Murakami A, et al. Endoscopic diagnosis of minute, small, and flat early gastric cancers. *Endoscopy* 21:159,1989

372. Mitsukawa T, Takemura J, Noshizono F, et al. Effects of atropine, proglumide, and somatostatin analogue (SMS 201-995) on bombesin-induced gallbladder contraction and CCK secretion in humans. *Am J Gastroenterol* 84:1371,1989

373. Mittal RK, Lange RC, McCallum RW. Identification and mechanism of delayed esophageal acid clearance in subjects with hiatus hernia. *Gastroenterology* 92:130,1987

374. Mittal RK, McCallum RW. Characteristics of transient lower esophageal sphincter relaxation in humans. *Am J Physiol* 252:9636,1987

375. Mittal RK, Reuben A, Whitney JO, et al. Do bile acids reflux into the esophagus? *Gastroenterology* 92:371,1987

376. Mollmann K-M, Bonnevie O, Gudmand-Hoyer E, et al. Nosography of X-ray negative dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 11:193,1976

377. Moody FG, Becker JM, Potts JR. Transduodenal sphincteroplasty and transampullary septectomy for post-cholecystectomy pain. *Ann Surg* 197:627,1983

378. Moore SC, Malagelada J-R, Shorter RG, et al. Interrelationship among gastric mucosal morphology, secretion and motility in peptic ulcer disease. *Dig Dis Sci* 31:673,1986

379. Moraes Filho JP. Lack of specificity of the acid perfusion test in duodenal ulcer patients. *Am J Dig Dis* 19:785,1974

380. Morgan KG, Schmalz PF, Go VLW, et al. Effect of pentagastrin, G17, and G34 on the electrical and mechanical activities of canine antral smooth muscle. *Gastroenterology* 75:304,1978

381. Morguelan B, Ippoloti A, Sturdevant RAL. Gastric emptying in human with gastric ulcer. *Gastroenterology* 74:1070,1978

382. Morris A, Nicholson G. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. *Am J Gastroenterol* 82:192, 1987

383. Morris GP. Are prostaglandins truly "cytoprotective". *J Clin Gastroenterol* 8:326,1986

384. Murthy SN, Dinoso VP, Clearfield HR, et al. Serial pH changes in the duodenal bulb during smoking. *Gastroenterology* 75:1,1978

385. Murthy SN, Dinoso VP, Clearfield HR, et al. Simultaneous measurement of basal pancreatic, gastric acid secretion, plasma gastrin, and secretin during smoking. *Gastroenterology* 73:758,1977
386. Müller-Lissner SA, Fimmel CJ, Sonnenberg A, et al. A novel approach to quantify duodenogastric reflux in healthy volunteers and in patients with type I gastric ulcer. *Gut* 24:510,1983
387. Müller-Lissner SA. Bile reflux is increased in cigarette smokers. *Gastroenterology* 90:1205,1986
388. Müller-Lissner Sa, Schttenmann G, Schenker G, et al. The pylorus keeper of the gate? *Gastroenterology* 82:995,1982
389. Myren J. Gastric secretion in duodenitis. *Scand J Gastroenterol* 17:98,1982
390. Nanda R, James R, Smith H, et al. Food intolerance and the irritable bowel syndrome. *Gut* 30:1099,1989
391. Nardi GL, Michelassi F, Zannini P. Transduodenal sphincteroplasty. 5-25 year follow-up of 89 patients. *Ann Surg* 198:453,1983
392. Narducci F, Bassetti G, Granata MT, et al. Colonic motility and gastric emptying in patients with irritable bowel syndrome: effect of pretreatment with octynium bromide. *Dig Dis Sci* 31:241,1986
393. Nesland A, Berstad A, Serck-Hanssen A. Histological findings in erosive prepyloric changes. *Scand J Gastroenterol* 21:239,1986
394. Nesland A, Berstad A. Effect of cimetidine in patients with non-ulcer dyspepsia and erosive prepyloric changes. *Scand J Gastroenterol* 20:629,1985
395. Nesland A, Berstad A. Erosive prepyloric changes in persons with and without dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 20:222,1985

396. Nesland A, Oktedalen O, Opstaf PK, et al. Erosive prepyloric changes - a manifestation of stress? *Scand J Gastroenterol* 24:522,1989
397. Nicolai JJ. Psychologic factors in peptic ulcer disease and irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 24(supl 171):126,1989
398. Niederau C, Heintges T, Rovati L, et al. Effects of loxiglumide on gallbladder emptying in healthy volunteers. *Gastroenterology* 97:1331,1989
399. Nielsen HO, Munoz JD, Kronborg O, et al. The antrum in duodenal ulcer patients. *Scand J Gastroenterol* 16:491,1981
400. Niemela S, Heikkilä J, Lehtola J. Duodenogastric bile reflux in patients with gastric ulcer. *Scand J Gastroenterol* 19:896,1984
401. Niemela S, Karttunen T, Lehtola J. Campylobacter-like organisms in patients with gastric ulcer. *Scand J Gastroenterol* 22:487,1987
402. Niemela S. Duodenogastric reflux in patients with upper abdominal complaints of gastric ulcer with particular reference to reflux-associated gastritis. *Scand J Gastroenterol* 20 (supl 115):1,1985
403. Notivol R, Carrio I, Cano L, et al. Gastric emptying of solid and liquid in healthy young subjects. *Scand J Gastroenterol* 19:1107,1984
404. Nyren O, Adami H-O, Gustavsson S, et al. Excess sick-listing in non-ulcer dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 8:339,1986
405. Nyren O, Adami H-O, Gustavsson S, et al. Social and economic effects of non-ulcer dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 20(supl 199)41:5,1985
406. Nyren O, Adami H-O, Gustavsson S, et al. The epigastric distress syndrome. *J Clin Gastroenterol* 9:303,1987
407. Nyren O, Adami HO, Bergström R, et al. Basal and food-stimulated levels of gastrin and pancreatic polypeptide in non-ulcer dyspepsia and duodenal ulcer. *Scand J Gastroenterol* 21:471,1985

408. Nyren O, Gustavsson S, Adami H-O, et al. Methodological aspects of clinical trials in non-ulcer dyspepsia with special reference to selectional factors. *Scand J Gastroenterol* 20 (supl 109):98,1985

409. Nyren O. Epigastric distress syndrome. *Scand J Gastroenterol* 22 (supl 128):102,1987

410. Nyren O. Non-ulcer dyspepsia: a candidate motility disorder. *Motility* 3:4,1988

411. Oddi R. D'une disposition a sphincter speciale de l'ouverture du canal cholédoque. *Arch Ital Biol* 8:317,1887

412. Oddsson E, Binder V, Thorgeirsson T, et al. A prospective comparative study of clinical and pathological characteristics in Iceland and Danish patients with gastric ulcer, duodenal ulcer, and X-ray negative dyspepsia. II. Histological results. *Scand J Gastroenterol* 13:489,1978

413. Oi M, Oshida K, Sugimura S. The location of gastric ulcer. *Gastroenterology* 36:45,1959

414. Olbe L, Lundell L. Agresive factors I: hydrochloric acid. In: Brooks FP, Cohen S, Soloway RD. eds, *Peptic ulcer disease*. Churchill Livingstone, New York, 1985,151-80

415. Olsen PS, Kirkegaard P, Petersen B, et al. The effect of a synthetic met-enkephalin analog (FK 33-824) on gastric acid secretion and serum gastrin in man. *Scand J Gastroenterol* 16:531,1981

416. Ott DJ, Gelfand DW, Chen YM, et al. Predictive relationship of hernia hiatal to reflux esophagitis. *Gastrointest Radiol* 10:317,1985

417. Owyang C, Funakoshi A, Vinik AL. Modulation of plasma motilin concentration by pancreatic-biliary juice. *Clin Res* 29:713A,1981

418. Orgensen LS, Bönlökke L, Wamberg P. Non-ulcer upper dyspepsia. Aspects of pain. *Scand J Gastroenterol* 20:46,1985

419. Papazian A, Nguyen-Phuoc BK. Le reflux duodeno-gastrique: mise en evidence, affections associées, conséquences, traitement. *Gastroenterol Clin Biol* 6:1020,1982

420. Parente F, Lazzaroni M, Sangaletti O, et al. Cigarette smoking, gastric acid secretion, and serum pepsinogen I concentrations in duodenal ulcer patients. *Gut* 26:1327,1985

421. Parr NJ, Baker PR, Grime JS, et al. Intra-gastric bile does not perturb gastric emptying of liquids in humans. *Dig Dis Sci* 33:289,1988

422. Patrick WJA, Denham D, Forrest PM. Mucous change in the human duodenum: a light and electron microscopic study and correlation with disease and gastric acid secretion. *Gut* 15:767,1974

423. Pattinson NR, Chapman BA. Distribution of biliary cholesterol between mixed micelles and nonmicelles in relation to fasting and feeding in humans. *Gastroenterology* 91:967,1986

424. Paulino F, Roselli A. Early gastric cancer: report of twenty-five cases. *Surgery* 85:171,1979

425. Pearl JM, Ritchie WP, Gilsdorf RB, et al. Hypotalamic stimulation and feline gastric mucosal populations. Factors in the etiology of the stress ulcer. *JAMA* 195:281

426. Pedrosa J, Moreira M, Soares J, et al. Cancro gástrico - análise de 356 casos. *Rev Gastrentol* n°20(supl):80,1988

427. Peeters TL, Vantrappen G, Janssens J. Fasting plasma motilin levels are related to the interdigestive motor complex. *Gastroenterol* 79:716,1980

428. Pellegrini CA, Meester JR, Wernley JA et al. Alkaline gastroesophageal reflux. *Am J Surg* 135:177,1978

429. Pellegrini CA. Asymptomatic gallstones. Does diabetes mellitus make a difference? *Gastroenterology* 91:245,1986

430. Peneda J. Neoplasias malignas dos órgãos do aparelho digestivo na estatística hospitalar. *Rev Gastreterologia* 7:112,1990
431. Peters MN, Richardson CT. Stressful life events, acid hypersecretion, and ulcer disease. *Gastroenterology* 84:114,1983
432. Peters MN, Walsh JH, Feldman M. Adrenergic regulation of gastrin release in man. *Clin Res* 29:310A,1981
433. Petersen H, Fjoene U, Johannessen T, et al. Clinical significance of upper abdominal symptoms. *Scand J Gastroenterol* 20(supl 109):19,1985
434. Petersen H, Loge I, Johannessen T, et al. Therapeutic response as a diagnostic tool. *Scand J Gastroenterol* 22(supl 128):108,1985
435. Petersen H. Further investigations and treatment of non-ulcer dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 17 (supl 79):130,1982
436. Petross CW, Appleman MD, Cohen H, et al. Prevalence of *Campylobacter pylori* and association with antral mucosal histology in subjects with and without upper gastrointestinal symptoms. *Dig Dis Sci* 33:649,1988
437. Petross CW, Cohen H, Appleman MD, et al. *Campylobacter pyloridis*: relationship to peptic disease, gastric inflammation and other conditions. *Gastroenterology* 90:1585,1986
438. Philip AE, Cay EL. Psychological factors and peptic ulcer disease. *J Psychosom Res* 16:47,1972
439. Pina Cabral JE, Toste M, Correia Leitão M, et al. Nosografia endoscópica em doentes dispépticos. *Rev Gastreterol* 5(supl 20):101, 1988
440. Pina Cabral JE, Toste M. Dispepsia nos idosos - alguns aspectos. *Geriatrics* 2:5,1989.46
441. Pinho C. Kreon na dispepsia. Kalie-Chemie ed. 1989

442. Piper DW, Ariotti D, Greig M, et al. Chronic peptic ulcer and depression. *Scand J Gastroenterol* 15:201,1980
443. Piper DW, Greig M, Shinnors J, et al. Chronic gastric ulcer and stress. A comparison of an ulcer population with a control population regarding stressful events over a lifetime. *Digestion* 18:303,1978
444. Piper DW, Greig M, Thomas J, et al. Personality pattern of patients with chronic gastric ulcer. *Gastroenterology* 73:444,1977
445. Piper DW, McIntosh JH, Ariotti DE, et al. Analgesic ingestion and chronic peptic ulcer. *Gastroenterology* 80:427,1981
446. Piper DW, McIntosh JH, Ariotti DE, et al. Life events and chronic duodenal ulcer: a case control study. *Gut* 22:1011,1981
447. Pitt HA, King W, Mann LL, et al. Increased risk of cholelithiasis with prolonged total parenteral nutrition. *Am J Surg* 145:106,1983
448. Plasencia AMC, Lloret SF, Angulo JFP, et al. Dispepsia no ulcerosa (DNU) y gastritis crónica antral (GCA). *Rev Esp Enf Ap Digest* 62:475, 1982
449. Pomeranz IS, Davison JS, Shaffer EA. In vitro effects of pancreatic polypeptide and motilin on contractibility of human gallbladder. *Dig Dis Sci* 28:539,1983
450. Pomeranz IS, Shaffer EA. Abnormal gallbladder emptying in a subgroup of patients with gallstones. *Gastroenterology* 88:787,1985
451. Ponce J, Garrigues V, Sala T, et al. Endoscopic biliary manometry in patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction and in patients with cystic dilation of the bile ducts. *Dig Dis Sci* 34:367,1989
452. Price AB. Histological aspects of *Campylobacter pylori* colonisation and infection of gastric and duodenal mucosa. *Scand J Gastroenterol* 23(supl 142):21,1988

453. Price SF, Smithson KW, Castell DO. Food sensitivity in reflux esophagitis. *Gastroenterology* 75:240,1978

454. Prior A, Whorwell PJ. Gynaecological consultation in patients with the irritable bowel syndrome. *Gut* 30:996,1989

455. Prior A, Wilson K, Whorwell PJ, et al. Irritable bowel syndrome in the gynecological clinic. Survey of 798 new referrals. *Dig Dis Sci* 34:1820,1989

456. Quon MG, Mena I, Valenzuela JE. Abnormalities in the duodenal transit and motility in duodenal ulcer patients: studies with a new isotopic technique. *Gut* 30:579,1989

457. Qvist N, Oster-Jorgensen E, Rasmussen L, et al. Postprandial gallbladder filling: relation to gastrointestinal motility. *Scand J Gastroenterol* 24:969,1989

458. Radmark T, Pettersson GB. The contribution of the diaphragm and an intrinsic sphincter to the gastroesophageal antireflux barrier. *Scand J Gastroenterol* 24:85,1989

459. Ramsay EJ, Carey KV, Peterson WL, et al. Epidemic gastritis with hypochlorhydria. *Gastroenterology* 76:1449,1979

460. Raskov H, Lanng C, Gaarslev K, et al. Screening for *Campylobacter pyloridis* in patients with upper dyspepsia and the relation to inflammation of the human gastric antrum. *Scand J Gastroenterol* 22:568,1987

461. Rathbone JJ, Wyatt JL, Worsley BW, et al. Systemic and local antibody responses to gastric *Campylobacter pyloridis* in non-ulcer dyspepsia. *Gut* 27:642,1986

462. Rauws EAJ, Langenberg W, Houthoff HJ, et al. *Campylobacter pyloridis*-associated chronic active antral gastritis. *Gastroenterology* 94:3,1988

463. Rauws EAJ, Tytgat GNJ. *Campylobacter pylori*. Amsterdam, 1989

464. Rees W, Go VLW, Malagelada J-R. Simultaneous measurement of antroduodenal motility, gastric emptying and duodenogastric reflux. *Gut* 20:963,1979
465. Rees W, Rhodes J. Bile reflux in gastro-esophageal disease. *Clin Gastroenterology* 6:179,1977
466. Rees WDW, Dowd AB. Pathophysiology of duodenal ulcer. In: Jewell DP, Lowes JR. eds. *Topics in Gastroenterology* 16. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1989,49-61
467. Rees WDW, Garner A, Turnberg LA. Studies of acid and alkaline secretion by rabbit gastric fundus in vitro: effect of low concentrations of sodium taurocholate. *Gastroenterology* 83: 435,1982
468. Rees WDW, Garner A, Vivian KHB, et al. Inhibition of gastric HCO₃ secretion by sodium taurocholate in vitro: a potential factor in pathogenesis of mucosal damage by bile. *J Physiol (Lond)* 300:748,1980
469. Rees WDW, Malagelada J-R, Go VLW. Gastrointestinal hormone patterns associated with interdigestive and post-prandial motor activity in human proximal bowel. *Gut* 19:A979,1978
470. Rees WDW, Malagelada J-R, Miller LJ, et al. Human interdigestive and postprandial gastrointestinal motor and hormone patterns. *Dig Dis Sci* 217:321,1982
471. Rees WDW, Miller LJ, Malagalada J-R. Dyspepsia, antral motor dysfunction, and gastric stasis of solids. *Gastroenterology* 78:360,1980
472. Rhodes J, Barnardo DE, Phillips SF, et al. Increased reflux of bile into the stomach in patients with gastric ulcer. *Gastroenterology* 57:241,1969
473. Rhodes J. Etiology of gastric ulcer. *Gastroenterology* 63:171,1972
474. Rhodes J. Experimental production of gastric epithelium in the duodenum. *Gut* 5:454,1964

475. Ribeiro JM, Queiroz A, Santos C, et al. Carcinoma gástrico superficial ("early gastric cancer") - revisão de 18 casos consecutivos em 5 anos. Rev Gastrenteol n°20 (supl):83,1988

476. Ritchie HD. Bile in the stomach. *Gastroenterology* 57:356,1969

477. Roberts DM. Chronic gastritis, alcohol, and non-ulcer dyspepsia. *Gut* 13:768,1972

478. Roberts-Thompson IC, Toouli J. Abnormal responses to morphine neostigmine in patients with undefined biliary-type pain. *Gut* 26:1367,1985

479. Robertson DAF, Aldersley MA, Shepherd H, et al. H2 antagonists in the treatment of reflux oesophagitis: can physiological studies predict the response? *Gut* 28:946,1987

480. Rokkas T, Pursey C, Uzoechina E, et al. *Campylobacter pylori* and non-ulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 11:1149,1987

481. Rolny P, Ärlebäck A, Funch-Jensen P, et al. Clinical significance of manometric assessment of both pancreatic duct and bile sphincter in the same patient. *Scand J Gastroenterol* 24:751,1989

482. Romãozinho JM. Gastrite crónica e cancro do estômago. Contribuição para o estudo da sua relação. Tese de Doutoramento, Coimbra 1990

483. Rome Group for the Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis (GREPCO). Radiologic appearance of gallstones and its relationship with biliary symptoms and awareness of having gallstones. *Dig Dis Sci* 32:349,1987

484. Rosa A, Pragana ML, Camacho E, et al. Pancreolauryl-teste no soro versus urina. Estudo indirecto da função pancreática exócrina do pâncreas. Rev Gastreterologia, em publicação

485. Roslyn JJ, Pitt HA, Mann LL, et al. Gallbladder disease in patients on long-term parenteral nutrition. *Gastroenterology* 84:148,1983

486. Rouvroy D, Bogaerts J, Nsengiumwa O, et al. *Campylobacter pyloridis*, gastritis, and peptic ulcer disease in central Africa. *Br Med J* 295:1174,1988

487. Royal College of General Practitioners' oral contraception study. Oral contraceptives and gallbladder disease. *Lancet* ii:957,1982

488. Royal College of General Practitioners, Office of Population Censuses and Surveys, Department of Health and Social Security. Morbidity statistics from general practice 1981-1982; third national study. London, HMSO, 1986

489. Rösch W. Endoscopic criteria for premalignant lesions and early gastric carcinoma. In: Hotz J, Meyer HJ, Schmoll HJ eds. *Gastric carcinoma. Classification, diagnosis and therapy*. Springer-Verlag, Berlin, 1987, 31-40

490. Rubin W, Ross LL, Sleisenger MH, et al. The normal human gastric epithelia. A fine structural study. *Lab Invest* 19:598,1968

491. Ruding R, Hirdes WH. Extent of the gastric antrum and its significance. *Surgery* 53:743,1963

492. Russell COH, Pope CE II, Gannon RM, et al. Does surgery correct esophageal motor dysfunction in gastroesophageal reflux? *Ann Surg* 194:290,1981

493. Sachs G. The parietal cell as a therapeutic target. *Scand J Gastroenterol* 21(supl 118):1,1986

494. Sakita T, Ogura Y, Takasu S, et al. Observations on the healing of ulcerations in early gastric cancer. The life cycle of the malignant ulcer. *Gastroenterology* 60:835,1971

495. Samloff IM. Pepsinogens I and II: purification from gastric mucosa and radioimmunoassay in serum. *Gastroenterology* 82:26,1982

496. Sampliner RE, Bennett PH, Commess LJ, et al. Gallbladder disease in Pima Indians: demonstration of high prevalence and early onset by cholecystography. *N Engl J Med* 300:1358,1970

497. Sandler RS, Drossman DA, Nathan HP, et al. Symptoms complaints and health care seeking behaviour in subjects with bowel dysfunction. *Gastroenterology* 87:314,1984

498. Sandler RS. Epidemiology of irritable bowel syndrome in the United States. *Gastroenterology* 99:409,1990

499. Sarin SK, Kapur BML, Tandon RK. Cholesterol and pigment gallstones in northern India. A prospective analysis. *Dig Dis Sci* 31:1041,1986

500. Sarna SK. Cyclic motor activity migrating motor complex. *Gastroenterology* 89:894,1985

501. Saunders JHB, Oliver RJ, Hifson DL. Dyspepsia: incidence of non-ulcer dyspepsia in a controlled trial of ranitidine in general practice. *Br Med J* 292:665,1986

502. Savary, Miller. *The oesophagus*. Verlag Gassman, Switzerland 1978:135

503. Schiller LR, Walsh JH, Feldman M. Distension-induced gastrin release and gastric acid secretion: effects of luminal acidification and intravenous atropine. *Gastroenterology* 78:912,1980

504. Schlegel W, Wenk K, Dollinger HC, et al. Concentrations of prostaglandins A-, E-, and F-like substances in gastric mucosa of normal subjects and of patients with various gastric diseases. *Clin Sci Mol Med* 52:225,1977

505. Schnell GA, Schubert TT. Relation of CLO test to clinical diagnosis. *Gastroenterology* 94:A410,1988

506. Schragar J, Spink R, Mitra S. The antrum in patients with duodenal and gastric ulcers. *Gut* 8:497,1967

507. Schulze S, Pedersen NT, Jorgensen MJ, et al. Association between duodenal bulb ulceration and reduced exocrine pancreatic function. *Gut* 24:781,1983
508. Schulze-Delrieu K, Ehrlein HJ, Blum AL. Mechanisms of the pylorus. in Akkermans LMA, Johnson AG, Read NW, eds. *Gastric and gastroduodenal motility*. Praeger Publishers, New York, 1984,87-102
509. Schuster MM. Irritable bowel syndrome. In: Sleisenger MH, Fordtran JS Eds. *Gastrointestinal disease. Pathophysiology, diagnosis, management*. 4^a Ed. WB Saunders Philadelphia, 1989,1402-18
510. Scragg PKR, McMichael AJ, Seamark RF. Oral contraceptives, pregnancy, and endogenous oestrogen in gallbladder disease - a case-control study. *Br Med J* 288:1795,1984
511. Scragg RKR, McMichael AJ, Baghurst PA. Diet, alcohol, and relative weight in gall stone disease: a case-control study. *Br Med J* 288:1113,1984
512. Seifert E, Butke H, Gail K, et al. Diagnosis of early gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 71:563,1979
513. Shay H. Pathologic physiology of gastric and duodenal ulcer. *Bull N Y Acad Med* 20:264,1944 cit. in (621)
514. Sheppard MC, Holmes GKT, Cockel R. Clinical picture of peptic ulceration diagnosed endoscopically. *Gut* 18:524,1977
515. Sherlock S. *Disease of the liver and biliary system*. Blackwell, Oxford, 1985
516. Shiner M, Doniach I. A study of X-ray negative dyspepsia with reference to histologic changes in the gastric mucosa. *Gastroenterology* 32:313,1957
517. Shirazi SS, Denbesten L, Zike WL. Effect of bile salts on the ionic permeability of the esophageal mucosa and their role in the production of esophagitis. *Gastroenterology* 68:728,1975

518. Shirazi SS, Schulze-Delrieu K, Custer-Hagen T, et al. Motility changes in opossum esophagus from experimental esophagitis. *Dig Dis Sci* 34:1668,1989

519. Short GM, Doyle JW, Wolfe MM. Effect of antibodies to somatostatin on acid secretion and gastrin release by the isolated perfused rat stomach. *Gastroenterology* 88:984,1985

520. Siegel JA, Urbain J-L, Adler LP, et al. Biphasic nature of gastric emptying. *Gut* 29:85,1988

521. Silviso GR, Ivey KJ, Butt JH, et al. Incidence of gastric lesions in patients with rheumatic disease on chronic aspirin therapy. *Ann Intern Med* 91:517,1979

522. Siurala M, Sipponen P, Kekki M. Chronic gastritis: dynamic and clinical aspects. *Scand J Gastroenterol* 20(supl 109):1985

523. Skikne BS, Lynch SR, Cook JD. Role of gastric acid in food iron absorption. *Gastroenterology* 81:1068,1981

524. Skude G, Andrén P, Halbert C, et al. Pancreatic disease in dyspepsia. *Digestion* 37 (supl 1):14,1987

525. Smith DC, Caboclo JF, Holm CA, et al. Antral vagotomy causes gastrin cell hyperplasia. Evidence for a vagally mediated gastrin cell inhibitor. *Surg Forum* 32:139,1981

526. Smith MR, Buckton GK, Bennett JR. Bile acid levels in stomach and oesophagus of patients with acid gastro-oesophageal reflux. *Gut*, A556

527. Snape WJ, Carlson GM, Cohen S. Colonic myoelectric activity in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 70:326,1976

528. Sobala GM, Crabtree J, Geatley RV, et al. A prospective assessment of a screening policy based on *Helicobacter pylori* serology and age in a dyspepsia clinic. *Rev Esp Enferm Dig* 78(supl 1):71,1990

529. Sobala GM, Rathbone BJ, Shallcross T, et al. A clinical role for *Campylobacter* serology. *Klin Wochenschr* 67(supl 18):65,1989
530. Sofia C, Donato A, Espírito Santo V, et al. Hemorragias digestivas altas. Cinco anos de experiência do Serviço de Gastreenterologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra. *Coimbra Méd* 2:101,1981
531. Sofia C. O alcoolismo: visão do problema, no homem e na sociedade. Alguns aspectos da repercussão do alcoolismo crónico no foro gastreenterológico. Tese de Doutoramento, Coimbra,1988
532. Somerville K, Faulker G, Langman M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and bleeding peptic ulcer. *Lancet* i:462,1986
533. Sonnenberg A, Steinkamp U, Weise A, et al. Salivary secretion in reflux esophagitis. *Gastroenterology* 83:889,1982
534. Sonnenberg A. Dietary salt and gastric ulcer. *Gut* 27:1138,1986
535. Sousa Guerreiro A. Doença ulcerosa duodenal. Contribuição para o seu estudo. Tese de Doutoramento, Lisboa, 1989
536. Stahel E, Gyr K, Jallah E, et al. Gastroduodenitis and peptic ulcer in a rural Liberian community. An endoscopic prospective study. *Trop Georg Med* 33:155,1981
537. Stanghellini V, Malagelada J-R, Zinmeister AR, et al. Effect of opiate and adrenergic blockers on the gut motor response to centrally acting stimuli. *Gastroenterology* 87:1104,1984
538. Steer HW. Surface morphology of the gastroduodenal mucosa in duodenal ulceration. *Gut* 25:1203,1984
539. Steer HW. The gastro-duodenal epithelium in peptic ulceration. *J Pathol* 146:355,1985

540. Steinberg WM, Salvato RF, Toskes PP. The morphine-prostigmin provocative test: is it useful for making clinical decisions? *Gastroenterology* 78:728,1980
541. Steinberg WM. Sphincter of Oddi dysfunction: a clinical controversy. *Gastroenterology* 95:1409,1988
542. Stewart DN, Winsor DM. Incidence of perforated peptic ulcer: effect of heavy air-raids. *Lancet* i:259,1942
543. Stolte M. Some aspects of the anatomy and pathology of the papilla de Vater. In: Classen M, Geenen J, Kaqai K. eds. *The papilla Vateri and its diseases. Proceedings of the International Workshop of the World Congress of Gastroenterology, Madrid,1978.* Verlag Gerard, Cologne, 1979,3-13
544. Strah KM, Melendez RL, Pappas TN, et al. Interactions of vasoactive intestinal polypeptide and cholecystokinin actapeptide on the control of gallbladder contraction. *Surgery* 99:469,1986
545. Strunz UT, Code CF, Grossman MI. Effect of gastrin on electrical activity of antrum and duodenum of dogs. *Proc Soc Exp Biol Med* 161:25,1979
546. Strunz UT, Grossman MI. Effect of intragastric pressure on gastric emptying and secretion. *Am J Physiol* 234:E552,1978
547. Svensson JO, Gelin J, Svanvik J. Gallstones, colecystectomy and duodenogastric reflux of bile acid. *Scand J Gastroenterol* 21:181,1986
548. Swanson DW, Swenson WM, Huigenza KA, et al. Persistent nausea without organic cause. *Mayo Clin Proc* 5:257,1976
549. Taggart D, Billington BP. Fatty foods and dyspepsia. *Lancet* ii:465,1966
550. Takahashi I, Dodds WJ, Hogan WJ, et al. Effect of vagotomy on biliary-trac motor activity in the opossum. *Dig Dis Sci* 33:481,1988

551. Takahashi I, Suzuki T, Aizawa A, et al. Comparison of gallbladder contractions induced by motilin and cholecystokinin in dogs. *Gastroenterology* 82:419,1982
552. Takahashi T, Shimazu H, Yamagishi T, et al. G-cell populations in resected stomachs from gastric and duodenal ulcer patients. *Gastroenterology* 78:498,1980
553. Takasugi T, Hirota T, Sasagawa M. Actuarial survival rate of early gastric cancer. *Stomach Intestine* 12:933,1977
554. Talley NJ, Cutler M, Smith RC. Abnormal exocrine pancreatic function in non-ulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 82:932,1987
555. Talley NJ, Ellard K, Jones M, et al. Suppression of emotions in essential dyspepsia and chronic duodenal ulcer. A case-control study. *Scand J Gastroenterol* 23:337,1988
556. Talley NJ, Fung LH, Gilligan IJ, et al. Association of anxiety, neuroticism, and depression with dyspepsia of unknown cause - a case control study. *Gastroenterology* 90:886,1986
557. Talley NJ, McNeil D, Piper DW. Environmental factors and chronic unexplained dyspepsia: association with acetaminophen but not other analgesics, alcohol, coffee, tea, or smoking. *Dig Dis Sci* 33:641,1988
558. Talley NJ, Phillips SF, Bruce B, et al. Relation among personality and symptoms in nonulcer dyspepsia and the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 99:327,1990
559. Talley NJ, Phillips SF, Melton LJ, et al. Diagnostic value of the Manning criteria in irritable bowel syndrome. *Gut* 31:77,1990
560. Talley NJ, Piper DW. A prospective study of social factors and major life events stress in patients with dyspepsia of unknown cause. *Scand J Gastroenterol* 22:268,1987

561. Talley NJ, Piper DW. Major life events stress and dyspepsia of unknown cause: a case control study. *Gut* 27:127,1986
562. Talley NJ, Piper DW. The association between non-ulcer dyspepsia and other gastrointestinal disease. *Scand J Gastroenterol* 20:896,1985
563. Tatsuta M, Iishi H, Okuda S. Location of gastric ulcers in relation to antral and fundal gastritis by chromoendoscopic follow-up examinations. *Dig Dis Sci* 31:7,1986
564. Tatsuta M, Okuda S. Location, healing and recurrence of gastric ulcers in relation to fundal gastritis. *Gastroenterology* 69:897,1975
565. Taylor I, Darby C, Hammond P. Comparison of recto-sigmoid myoelectrical activity in the irritable colon syndrome during relapses and remissions. *Gut* 19:923,1978
566. Tedesco FJ, Vennes JA, Dreyer M. Endoscopic sphincterotomy - the USA experience. In: Okabe H, Honda T, Oshiba S, eds. *Endoscopic surgery*. Elsevier Science Publishers, New York, Excerpta Medica International Congress Series 638:41,1984
567. Testoni PA, Fanti L, Bagnolo F, et al. Manometric evaluation of the interdigestive antroduodenal motility in subjects with fasting bile reflux, with and without antral gastritis. *Gut* 30:443,1989
568. Thiel DH. The irritable bowel. A mechanism at last? *Dig Dis Sci* 34:767,1989
569. Thirlby RC, Feldman M. Effect of chronic sham feeding on maximal gastric acid secretion in the dog. *J Clin Invest* 73:566,1984
570. Thistle JL, Cleary PA, Lachin JM, et al. The natural history of cholelithiasis: the National Cooperative Gallstone Study. *Ann Intern Med* 101:171,1984
571. Thistle JL, Eckhart KL, Nensel RE, et al. Prevalence of gallbladder disease among Chippewa Indians. *Mayo Clin Proc* 46:603,1971

572. Thomas J, Greig M, Piper DW. Chronic gastric ulcer and life events. *Gastroenterology* 78:905,1980
573. Thomas KA, Kelly KA, Go VLW. Does motilin regulate canine interdigestive gastric motility?. *Dig Dis Sci* 24:577,1979
574. Thomas WEG. Functional changes in acid secretion produced by duodenogastric reflux. *Gut* 21:413,1980
575. Thompson DG, Richelson E, Malagelada J-R. Perturbation of upper gastrointestinal function by cold stress. *Gut* 24:227,1983
576. Thompson DG, Richelson E, Malagelada J-R. Perturbation of gastric emptying and duodenal motility through the central nervous system. *Gastroenterology* 83:1200,1982
577. Thompson DG, Ritchie HD, Wingate DL. The effect of food on human jejunal motor activity in normal subjects and in duodenal ulcer (DU) patients. *Gastroenterology* 78:1278;1985
578. Thompson WG. Gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome compared with peptic ulcer and inflammatory bowel disease. *Gut* 25:1089,1984
579. Thompson WG. Nonulcer dyspepsia. *Can Med Assoc J* 130:565,1984
580. Thompson WO, Joffe AN, Robertson AG, et al. Is duodenitis a dyspeptic myth? *Lancet* ii:1197,1977
581. Thornton J, Symes C, Heaton K. Moderate alcohol intake reduces bile cholesterol saturation and raises HDL cholesterol. *Lancet* ii:819,1983.
582. Tibblin G. Introduction to the epidemiology of dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 20(supl 109):29,1985
583. Toouli J, Dodds WI, Honda R, et al. Motor function of the opossum sphincter of Oddi. *J Clin Invest* 71:208,1983

584. Toouli J, Roberts-Thompson IC, Dent J, et al. Sphincter of Oddi (SO) manometric disorders in patients with idiopathic relapsing pancreatitis. *Br J Surg* 72:859,1985

585. Toouli J, Roberts-Thomson I, Dent J, et al. Manometric disorders in patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction. *Gastroenterology* 8:1243,1985

586. Toouli J. What is sphincter of Oddi dysfunction? *Gut* 30:753,1989

587. Toukan AU, Kamal MF, Amr SS, et al. Gastroduodenal inflammation in patients with non-ulcer dyspepsia. A controlled endoscopic and morphometric study. *Dig Dis Sci* 4:313,1985

588. Tunrberg LA. Resistance factors I: "mucus-bicarbonate" barrier. In: Brooks FP, Cohen S, Soloway RD. eds, *Peptic ulcer disease*. Churchill Livingstone, New York, 1985,215-60

589. Turnberg LA. Gastric mucosal defence mechanisms. *Scand J Gastroenterol* 20(supl 110):37,1985

590. Tytgat GNJ, Langenberg ML, Rauws E, et al. *Campylobacter*-like organisms (CLO) in the human stomach. *Gastroenterology* 88:1470,1985

591. Ulloa N, Garrido J, Nervi F. Ultracentrifugal isolation of vesicular carriers of biliary cholesterol in native human and rat bile. *Hepatology* 7:235,1987

592. Upadhyay R, Torley HI, McKinlay AW, et al. Iron deficiency in patients with rheumatic disease receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs: the role of upper gastrointestinal lesions. *Ann Rheum Dis* 49:359,1990

593. Urbano M, Pina Cabral JE, Chaves A, et al. Valor da citologia exfoliativa no diagnóstico precoce da patologia gástrica maligna. *Rev Gastreenterologia, em publicação*

594. Valenzuela JE, Defilippi C, Csendes A. Manometric studies on the

human pyloric sphincter. Effect of cigarette smoking, metoclopramide and atropine. *Gastroenterology* 70:481,1976

595. Valenzuela JE. Dopamine as a possible neurotransmitter in gastric relaxation. *Gastroenterology* 71:1019, 1976

596. Vantrappen G, Janssens J, Peeters TL, et al. Motilin and the interdigestive migrating motor complex in man. *Dig Dis Sci* 24:497, 1979

597. Vantrappen G, Janssens J. Pathophysiology and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 24(supl 165):7,1989

598. Venables CW. Duodenitis. *Scand J Gastroenterol* 20(supl 109):91, 1985

599. Villako K, Ihamaki T, Tamm A, et al. Upper abdominal complaints and gastritis. *Ann Clin Res* 16:192,1984

600. Volpicelli NA, Yardley JH, Hendrix TR. The association of heartburn with gastritis. *Dig Dis Sci* 22:333,1977

601. Von Wulffen H, Heesemann J, Butzow GH, et al. Detection of *Campylobacter pyloridis* in patients with antrum gastritis and peptic ulcers by culture, complement fixation test, and immunoblot. *J Clin Microbiol* 24:716,1986

602. Walker P, Luther J, Samloff IM, et al. Life events stress and psychosocial factors in men with peptic ulcer disease. II. Relationship with serum pepsinogen concentrations and behavioral risk factors. *Gastroenterology* 94:323,1988

603. Walker V, Taylor WH. Cigarette smoking, chronic peptic ulceration and pepsin I secretion. *Gut* 20:971-6.1979

604. Warren JR.. Unidentified curved bacilli in the etiology and pathophysiology of dyspepsia. *Lancet* i:1273,1983

605. Watson RG, Shaw C, Bergstöm R, et al. Circulating gastrointestinal hormones in patients with flatulent dyspepsia, with and without gallbladder disease. *Digestion* 35:211,1986

606. Watson WC, Sullivan SN, Corke M, et al. Incidence of esophageal symptoms and pain in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 17:827,1976

607. Weiner H, Thaler M, Reiser MF, et al. Etiology of duodenal ulcer. I. Relation of specific psychological characteristic to rate of gastric secretion (serum pepsinogen). *Psychosom Med* 19:1,1957

608. Weir RD, Backett EM. Studies of the epidemiology of peptic ulcer in a rural community: prevalence and natural history of dyspepsia and peptic ulcer. *Gut* 9:75,1968

609. Weisman AD. A study of the psychodynamics of duodenal ulcer exacerbations. With special reference to treatment and the problem of "specificity". *Psychosom Med* 18:2,1956

610. Werther JL, Janowitz HD, Dyck WP, et al. The effect of bile on electrolyte movement across canine gastric antral and fundic mucosa. *Gastroenterology* 59:691,1970

611. Whitehead WE, Bosmajian L, Zonderman AB, et al. Symptoms of psychologic distress associated with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 95:709,1988

612. Whitehead WE, Crowell MD, Bosmajian L, et al. Existence of irritable bowel syndrome supported by factor analysis of symptoms in two community samples. *Gastroenterology* 98:336,1990

613. Whitehead WE, Engel BT, Schuster MM. Irritable bowel syndrome. Physiological and psychological differences between diarrhea-predominant and constipation-predominant patients. *Dig Dis Sci* 25:404,1980

614. Whitehead WE, Winget C, Fedoravicius AS, et al. Learned illness behaviour in patients with IBS and peptic ulcer. *Dig Dis Sci* 27:202,1982

615. Whitfield PF, Hobsley M. Comparison of maximal gastric secretion in smokers and non-smokers with and without duodenal ulcer. *Gut* 28:557,1987

616. Wienbeck M, Berges W. Esophageal disorders in the etiology and pathophysiology of dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 20(supl 109):133,1985

617. Wiersinga WM, Tytgat GN. Clinical recovery owing to target parietal cell failure in a patient with Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 73:1413,1977

618. Wilbur BG, Kelly KA. Effect of proximal gastric, complete gastric, and truncal vagotomy on canine gastric electric activity, motility and emptying. *Ann Surg* 178:295,1973

619. Williams CN, Johnson JL, Weldon KLM. Prevalence of gallstones and gallbladder disease in Canadian Micmac Indian women. *Can Med Assoc J* 117:758,1977

620. Williams GT. Early gastric cancer. In: Filipe MI, Jass JR eds. *Gastric Carcinoma*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1986, 172

621. Williams NS, Elashoff J, Meyer JH. Gastric emptying of liquids in normal subjects and patients with healed duodenal ulcer disease. *Dig Dis Sci* 31:943-52,1986

622. Winship DH, Robinson JE. Acid loss in human duodenum. *Gastroenterology* 66:181,1974

623. Worning H. Exocrine pancreatic function in dyspepsia. *Digestion* 37 (supl 1):3,1987

624. Wright JP, Young GO, Klaff LJ, et al. Gastric mucosal prostaglandin E levels in patients with gastric ulcer disease and carcinoma. *Gastroenterology* 82:263,1982

625. Wruble LD, Rosenthal RH, Webb WL. Psychogenic vomiting. A review. *Am J Gastroenterol* 77:318,1982

626. Wyatt JI, Rathbone BJ, Dixon MF, et al. Campylobacter pyloridis and acid induced gastric metaplasia in the pathogenesis of duodenitis. J Clin Pathol 40:841,1987

627. Wyatt JI, Rathbone BJ, Heathley RV, et al. Campylobacter pylori and history of dyspepsia in healthy blood donors. Gut 29:A706,1988

628. Wyatt JI, Rathbone BJ. Gastric metaplasia in the duodenum and Campylobacter pylori. Gastroenterol Clin Biol 13:78B,1989

629. Wyman JB, Dent J, Heddl R, et al. Belching: a clue to understanding of gastro-oesophageal reflux? Gastroenterology 86:1303,1984

630. You CH, Lee KY, Chey WY, et al. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. Gastroenterology 79:311,1980

631. You CH, Takeuchi S, Aizawa I, et al. Changes in plasma motilin concentration and interdigestive motility of the duodenum in humans. Gastroenterology 79:62,1980

632. Younan F, Pearson J, Allen A, et al. Changes in the structure of the mucous gel on the mucosal surface of the stomach in association with peptic ulcer disease. Gastroenterology 82:827,1982

633. Zeman RK, Burrell MI, Dobbins J, et al. Postcholecystectomy syndrome: evaluation using biliary scintigraphy and endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Radiology 156:787,1985

Ao comemorar o seu 60.º aniversário, em Abril de 1984, os Laboratórios BIAL criaram o PRÉMIO BIAL DE MEDICINA CLÍNICA tendo em vista galardoar obras intelectuais escritas, inéditas, de índole médica e dirigidas ao leitor clínico geral. Dado o êxito obtido, efectuaram-se novas edições do Prémio em 1986, 1988 e 1990. Nesta última edição os valores atribuídos aos 1.º e 2.º classificados foram, respectivamente, 2.000.000\$00 e 800.000\$00, e quatro menções honrosas no valor de 100.000\$00 cada.

Concorreram 33 trabalhos. O Júri constituído pelos Professores Nuno Rodrigues Grande, António Falcão de Freitas, Armando Porto, Artur Torres Pereira, Eurico de Figueiredo e Nuno Cordeiro Ferreira classificou em 1.º lugar a obra «O Diário do Orientador», do Dr. José Falcão da Silva Tavares e em 2.º lugar a obra «Evolução dos doentes crónicos com elevado consumo de consultas/ano, tipo de atendimento e relação médico-doente», do Dr. Idalmiro da Rocha Carraça, tendo atribuído 4 menções honrosas.

No sentido de incentivar ainda mais o trabalho desenvolvido em prol da Medicina, Bial decidiu alargar para o biénio 1991-92 o âmbito da iniciativa, que passará a designar-se GRANDE PRÉMIO BIAL DE MEDICINA. Assim, à obra escrita de índole médica com maior repercussão investigacional ou maior relevância científica será atribuído o **Grande Prémio Bial de Medicina** no valor de 10.000.000\$00. De entre as obras concorrentes, à que mais se distinga como mensagem útil ao Clínico Geral, será atribuído o **Prémio Bial de Medicina Clínica**, no valor de 2.500.000\$00. Serão ainda atribuídas **menções honrosas** (máximo de quatro, no valor de 200.000\$00 cada).

O GRANDE PRÉMIO BIAL DE MEDICINA tem o patrocínio do Senhor Presidente da República e do Conselho de Reitores das Universidades Portuguesas.