

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

Curso de Pós-Graduação em Gastroenterologia

Avaliação do método cintilográfico quantitativo
no diagnóstico do acometimento esofágico da Es-
clerose Sistêmica Progressiva

Carlos Alberto von Möhlen

DISSERTAÇÃO DE Mestrado apresentada para obtenção do

Título de MESTRE

Orientador : Prof. Adj. José Cutin

Comissão Coordenadora : Prof. Adj. José Cutin (Coordenador)

Prof. Adj. Hugo Haase

Prof. Adj. Hypólito P. Carvalho

Prof. Adj. Léo Rost Weiss

Porto Alegre, 1985

Ao Márcio, André e Denise, um trio
imbatível na paciência e no afeto.

AGRADECIMENTOS

Ao PROFESSOR JOSÉ CUTIN, pelo interesse, despreendimento e orientação global deste trabalho.

Ao DR. EDUARDO BRUNEL LUDWIG, cuja dedicação e esmero não encontram elogios à altura ; amigo de todos os momentos, também à frente do computador e da gama-câmera.

Ao DR. OSVALDO ESTRELA ANSEMI, pelo incentivo e total abertura do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital São Lucas a nossas pesquisas.

Aos funcionários ARACELI TEIXEIRA HENRIQUE, IVONE FRUET, RENATO LIMA FERNANDES E CARLOS RAYMUNDO ALVES, do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital São Lucas, sem os quais este trabalho não teria se realizado.

Ao DR. MAURO WALDEMAR KEISERMAN, Chefe da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul e Chefe do Serviço de Reumatologia do Hospital São Lucas, pelo apoio e amizade sinceros.

Ao PROF. AGOSTINHO BETTARELLO, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela pacienciosa cooperação à distância, com seu grande conhecimento e valiosas sugestões.

Ao PROF. JOSÉ ROBERTO GOLDIM, pela correta interpretação estatística da selva de números encontrados.

À FAPAR - Fundação de Amparo à Pesquisa e Assistência Pró-Reumático, órgão da Sociedade Brasileira de Reumatologia, pelo auxílio financeiro parcial, através de Bolsa.

Ao DR. JOÃO CARLOS TAVARES BRENOL, que teve o mérito de minha iniciação na Reumatologia.

"To be conscious that you are
ignorant of the facts is a
great step to knowledge".

Benjamin Disraeli

1804 - 1881

SUMÁRIO

Agradecimentos.....	III
Sumário.....	V
Introdução.....	1
Histórico.....	1
Anatomia.....	2
Fisiologia esofágica.....	3
Esfíncter esofágico superior.....	4
Corpo proximal.....	4
Corpo distal.....	5
Esfíncter esofágico inferior.....	6
Alterações da peristalse esofágica, pela posição corporal e tipo de alimento.....	7
O esôfago na Esclerose Sistêmica Progressiva.....	9
Fisiopatogenia das alterações esofágicas na ESP.....	12
Achados anátomo-patológicos.....	13
Microscopia eletrônica.....	14
Atrofia e fibrose.....	14
Hipótese neurogênica.....	15
Circulação periférica.....	16
Hipótese de hipertensão microvascular.....	18
Anormalidades imunológicas.....	18
O colágeno.....	19
Observações genéticas.....	20
Esfíncter esofágico inferior.....	20

Musculatura estriada e esfíncter esofágico superior...	21
Inespecificidade das lesões esofágicas.....	22
Dermatomiosites.....	22
Doença Mista do Tecido Conjuntivo.....	22
Doença enxerto x hospedeiro.....	23
Amiloidose sistêmica.....	23
Pseudo-obstrução intestinal idiopática crônica.....	23
Lupus Eritematoso Sistêmico.....	23
Métodos Diagnósticos.....	23
Radiologia.....	23
Endoscopia.....	25
Teste de perfusão ácida.....	25
Manometria.....	25
Cintilografia do trânsito esofágico.....	26
Justificativa do trabalho.....	27
Hipóteses conceituais.....	30
Material e Métodos.....	32
Técnica da cintilografia de trânsito esofágico.....	39
Análise dos dados.....	40
Resultados.....	47
Tempo de trânsito esofágico total.....	54
Percentual de retenção.....	54
Taxa de clareamento.....	63
Coeficientes de correlação.....	72
Discussão.....	73
Conclusões.....	85
Resumo.....	88
Bibliografia.....	90

INTRODUÇÃO

A Esclerose Sistêmica Progressiva (ESP) é uma desordem generalizada do tecido conjuntivo caracterizada por fibrose e alterações degenerativas da pele (escleroderma), membrana sinovial, artérias digitais e alguns órgãos internos, notadamente o trato gastrintestinal (TGI), pulmões, coração e rins²⁰⁰.

A disfunção esofagiana, muito embora não condicione um mais grave prognóstico¹⁶³, é a manifestação mais comum de acometimento visceral na doença, ocorrendo em mais de 90% dos casos^{200,227}. Seu diagnóstico vem sendo feito principalmente pelos tradicionais métodos da radiologia e manometria, com dificuldades técnicas e análises apenas qualitativas do trânsito esofágico^{66,73,166}.

Histórico

A primeira descrição da ESP é atribuída a um médico napolitano, Carlo Curzio, que em 1752 publicou a "Discussioni anatomico-pratiche di un raro, e stravagante morbo cutaneo in una giovane Donna felicemente curato in questo Grande Ospedale degl'Incurabili"^{198,202}. Este relato, no entanto, parece mais se tratar de um caso de escleredema de Buschke³¹, doença auto-limitada de etiologia diversa.

Em 1836, Fantonetti (Pádua) utilizou pela primeira vez o termo "skleroderma"²⁰³. Grisolé & Forget, em 1847, proporcionaram uma melhor definição do quadro clínico, mas foi apenas em 1903 que Ehrmann (Viena) sugeriu que a disfagia era devida à ocorrência, no esôfago, do mesmo processo degenerativo visto na pele^{11,69}.

Schmidt (Praga), em 1916, demonstrou as alterações radiográficas típicas do esôfago esclerodérmico^{11,215,217}, muito embora apenas a partir de 1924 vejamos na literatura relatos que claramente enfatizam o acometimento visceral na ESP, principalmente com descrições minuciosas da patologia esofágica^{135,156,202}.

O termo "esclerose sistêmica progressiva" foi proposto por Goetz em 1945, após publicar uma descrição detalhada que cristalizava a natureza sistêmica do quadro⁹⁷. No mesmo ano já se acumulavam relatos dos achados clínicos, radiográficos e patológicos que firmemente estabeleciam a doença esofágica como uma manifestação cardinal da ESP^{103,202,215,254}.

Anatomia¹⁷⁵

O esôfago tem início no bordo caudal da cartilagem cricóide, onde corresponde à margem inferior do músculo crico-faríngeo ao nível da sexta vértebra cervical. Se estende para baixo através da porção inferior do pescoço, mediastino superior e posterior, e chega ao hiato diafragmático para se juntar ao cárdia a nível da 10ª vértebra torácica.

Sua porção cervical tem relações com a traquéia, nervos laringeos recorrentes, corpos vertebrais, músculos "longus colli" e lobos da tireóide. A porção torácica, com a traquéia (até a 5ª vértebra torácica, onde se bifurca), o brônquio fonte esquerdo, átrio esquerdo e pericárdio, artéria subclávia esquerda e pleura parietal, arco da Aorta e sua porção descendente, e o duto torácico. Em sua curta porção abdominal o esôfago se assenta no diafragma e faz a impressão hepática em

sua face anterior.

O comprimento do esôfago varia apreciavelmente, guardando relação com o tronco do indivíduo. A distância dos incisivos ao cárdia é, em média, de 40 cm. Subtraindo-se os 16 cm que correspondem à distância entre os incisivos e o bordo inferior do músculo crico-faríngeo, teremos 24 cm de comprimento médio do órgão.

Embora seja descrito usualmente como um tubo, o esôfago é achatado ântero-posteriormente, de tal forma que o eixo transversal é algo maior que o eixo ântero-posterior. O diâmetro varia bastante de acordo com o tônus mas, em repouso, é em média de 2 cm.

A musculatura do esôfago é constituída de duas camadas, a longitudinal externa e a camada muscular circular interna. A porção mais proximal do terço superior é ocupada por musculatura estriada, em uma extensão variável. A junção entre as fibras musculares estriadas e lisas é difusa, ocorrendo no segmento mais distal do terço superior. A metade inferior do órgão é constituída puramente por musculatura lisa³⁵.

Entre as duas camadas musculares uma fina camada de tecido conjuntivo se insere, a qual acomoda o plexo mioentérico de Auerbach.

Fisiologia esofágica

As funções do esôfago dependem de fatores miogênicos⁴¹, da inervação²²⁹ e de substâncias humorais circulantes⁴¹. Uma contração ordenada e progressiva do corpo esofágico tem lugar quando o indivíduo deglute (peristaltismo primário) ou em resposta a uma dilatação do esôfago (peristaltismo secundário), fazendo com que o bolo alimentar che-

que ao estômago.

Classicamente se divide o esôfago em três porções fisiológicas: o esfíncter esofágico superior, o corpo e o esfíncter esofágico inferior (EEI). No entanto, ao discutirmos os controles do movimento esofágico necessário se torna dividirmos o órgão em quatro partes distintas: esfíncter superior, corpo proximal, corpo distal e EEI³⁵.

1. Esfíncter esofágico superior (EES)¹⁰⁷ - apresenta um tamanho total de 3 cm, estando contraído no repouso, ocluindo o lúmen. O músculo cricofaríngeo parece ser o maior responsável por esta força de oclusão. O esfíncter sofre relaxamento na deglutição em uma sequência de contrações musculares, em seguida após a contração faríngea e precedendo o início da peristalse no corpo. A inervação é vagal, coordenada por um centro de deglutição localizado na formação reticular do Sistema Nervoso Central^{121,172,190}. O esfíncter permanece contraído em repouso pela descarga constante de seus nervos motores, sendo que seu relaxamento na deglutição representa inibição transitória das cargas tônicas.

2. Corpo proximal - esta porção fica contraída apenas na deglutição, sem atividade no repouso. A inervação é vagal, via receptores nicotínicos, sob comando neural central de 2 fases: na primeira fase (buccofaríngea), ocorrem a inibição e a excitação de nervos motores da boca, pescoço e faringe, além da inibição do esfíncter esofágico superior; na segunda fase ocorre então a ativação da musculatura estriada do corpo do esôfago³⁵. A força e velocidade da contração peristáltica que surge variam conforme a natureza do bolo deglutido (se seco ou líquido, por exemplo), existindo provavelmente mecanoreceptores que geram impulsos aferentes ao centro da deglutição e que podem alterar

a função do corpo esofágico. Há ampla variação da onda peristáltica medida com cateter no corpo do esôfago¹⁹²:

- * varia quando num mesmo local, de deglutição para deglutição, em um mesmo indivíduo ;

- * varia de indivíduo para indivíduo ;

- * varia conforme a posição no esôfago ;

- * a água quente aumenta a velocidade do peristaltismo, o contrário ocorrendo com líquidos gelados ;

- * o perfil de um mesmo indivíduo não varia em dias diferentes, sugerindo que os efeitos de agentes farmacológicos ou de uma doença possam ser reconhecidos na medida em que desorganizam um perfil de forças previamente registrado. Há um plexo mioentérico nesta região do esôfago, com função não bem estabelecida.

3. Corpo distal - sofre contração apenas na deglutição, com características de velocidade e força contrátil semelhantes ao corpo proximal, muito embora composta por musculatura lisa. A inervação se dá por plexos intramurais simpáticos e parasimpáticos (mioentéricos e na submucosa) e pelo plexo vagal externo. O controle parece também ser central, uma vez que haveria aqui a terceira fase (gastro-esofágica) da atividade do centro da deglutição, com ativação e inibição da musculatura lisa. Embora a inervação seja do tipo visceral (autônoma), a musculatura lisa seria controlada centralmente. Comprovou-se também a existência de mecanismos locais reflexos no corpo distal do esôfago do opossum (modelo animal experimental), o qual estabeleceria o padrão de contração. Tal sistema estaria normalmente inativo, sendo ativado na deglutição pela descarga do centro da deglutição. Os detalhes entre as conexões neurais dos dois sistemas são incompletamente conhecidos. A

sequência da contração peristáltica na musculatura lisa esofágica ocorre através de diferentes latências para o início da excitação neural^{221,253}. A musculatura de cada região do esôfago possui um período latente específico antes da contração, o qual é maior distalmente, permitindo ao esôfago contrair-se sequencialmente, das zonas mais proximais para as mais distais. Duas hipóteses são plausíveis para a explicação de tal fenômeno :

A - ao haver a deglutição, os nervos responsáveis seriam excitados simultaneamente ao longo do segmento de músculo liso, mas a contração que se seguiria a isso apareceria sequencialmente, como uma frente móvel de contrações, devido a tal gradiente³⁵ ;

B - a excitação elétrica estimularia nervos inibitórios à musculatura circular, produzindo hiperpolarização da membrana ; haveria a posteriori uma despolarização devido a alguma propriedade intrínseca destas membranas musculares. Esta teoria é atrativa por sua semelhança com a teoria das ondas elétricas lentas do estômago e intestino delgado³³.

4. Esfíncter esofágico inferior (EEI)⁴⁶ - permanece fechado em repouso, aparentemente tanto por controle neural como por propriedade intrínseca do músculo. Tal região difere de duas maneiras das regiões que lhe ficam acima e abaixo :

A - a tensão desenvolvida pelo músculo aumenta em função de seu comprimento durante o estiramento, numa curva de tensão bem mais pronunciada neste segmento^{44,78} ;

B - a musculatura desta região sofre relaxamento após estimulação dos nervos intramurais^{36,241}.

Com os dados atuais, pensa-se que a contração em repouso do es-

fíncter seja devida a uma propriedade especial do músculo propriamente dito (baixo potencial de membrana em repouso ?) e que a inervação possa modificar o grau de contração por reflexos emergentes de mecano ou quimiorreceptores localizados em outras regiões do trato gastrointestinal (TGI).

O relaxamento do esfíncter na deglutição tem duas hipóteses explicativas : a hipótese mecânica, em que a deglutição geraria um encurtamento do esôfago, puxando a junção esôfago-gástrica para fora do hiato diafragmático e das estruturas que a comprimem, como o diafragma ou o ligamento freno-esofágico. Concomitantemente haveria uma alteração no ângulo de His. Por esta hipótese não ficam explicadas várias observações como a de que o esfíncter do opossum está situado de 3 a 4 cm abaixo do diafragma. A segunda, hipótese neural, parte da constatação de que a vagotomia em animais abole o relaxamento da deglutição. Os nervos inibitórios não seriam adrenérgicos ou colinérgicos, mas sim de uma variedade exclusiva do esôfago³⁵.

Os agentes farmacológicos e humorais que alteram as funções do EEI¹⁸⁴ não serão aqui revisados, por não importar seu conhecimento de forma fundamental para a compreensão do presente estudo de trânsito esofágico. De importante citamos que o corpo possui vários receptores de substâncias neuro-humorais^{78,101}, as evidências sugerindo que a amplitude da peristalse na região de musculatura lisa possa ser aumentada pela estimulação colinérgica, drogas alfa-adrenérgicas e histamina^{40,44,45,53}. As drogas anticolinérgicas reduzem a amplitude peristáltica, mas não afetam sua sequência ordenada^{99,219}.

Alterações da peristalse esofágica pela posição corporal e tipo de alimento - a força da gravidade e a força propulsora dos músculos esofá-

gicos parecem de certa maneira determinar o esvaziamento esofágico, uma vez que a posição supina ou de cabeça para baixo altera os resultados dos estudos manométricos¹²⁹.

O padrão usual do trânsito no esôfago^{60,115,153} é o de uma diminuição da amplitude da onda peristáltica uns poucos centímetros abaixo da junção faringo-esofágica, aumentando distalmente. A duração da contração aumenta progressivamente ao longo do trajeto do órgão, enquanto que a velocidade de propagação é maior proximalmente, diminuindo ao nível do arco aórtico, aumentando no esôfago médio e novamente diminuindo perto do cárdia.

Tal padrão é diverso quando os estudos são efetuados com um bolo líquido e comparados a deglutições "secas"^{24,61,111}. Neste caso, as contrações são mais prolongadas, de maior força e de progressão mais lenta :

- * as amplitudes são maiores em todo o esôfago na posição supina, principalmente com as deglutições "secas" ; uma alteração da peristalse mediada centralmente explicaria tais achados, uma vez que impulsos aferentes provenientes da região mais proximal podem ser a base para o entendimento da modulação observada. Uma hipótese de reflexos puramente locais não encontraria embasamento, já que, proximalmente, a distensão por líquidos deveria ser maior na posição supina que na ereta ;

- * a duração é relativamente pouco influenciada pela posição corporal ;

- * os tempos de propagação são menores no esôfago superior com a pessoa sentada e maiores na metade proximal do esôfago inferior com as deglutições líquidas, talvez por efeito bolo-dependente.

Portanto, o estímulo de distensão produzido por um bolo alimentar é maior no esôfago proximal com a pessoa em posição supina, e no esôfago distal com a pessoa ereta. Neste último caso, a adição da gravidade à propulsão esofágica resulta em um trânsito mais rápido do bolo no esôfago proximal que no distal, onde ele permanecerá por maior tempo e causará distensão por vários segundos, até que a abertura do EEI esteja completa¹²⁵. De qualquer forma, a gravidade é importante para o clareamento de ácido do esôfago distal em pacientes com déficit motor e esvaziamento esofágico comprometido¹⁰⁸.

O esôfago na Esclerose Sistêmica Progressiva

A ESP é a doença que clinicamente manifesta as anormalidades mais pronunciadas da função motora esofágica^{23,191}. Demonstra-se um duplo defeito^{1,4,32,38,41,43,48,91,116,195,207,216,252}: aperistalse na cine-esofagografia ou manometria em 90% dos pacientes, acometendo principalmente os 2/3 inferiores do esôfago¹⁴² e insuficiência do EEI - o que poderá acarretar refluxo gastro-esofágico (RGE) severo. Apenas metade destes casos terá disfagia como queixa clínica³⁰, considerando-se como disfagia a sensação dolorosa em queimação, de localização retro-esternal, na linha média, entre o manúbrio e o processo xifóide²⁴⁵. É, em geral, manifestação leve dentro do quadro do indivíduo^{3,34,208,249}. A maioria dos pacientes aprende a mastigar lentamente e a ingerir uma maior quantidade de líquidos durante as refeições. Desde que não tente a ingestão de alimentos na posição supina, a disfagia é perfeitamente contornável.

Quando uma disfagia severa é a queixa clínica, deve-se suspeitar

que uma estenose péptica desenvolveu-se, como resultado de RGE de repetição^{3,68}. Nestes casos com refluxo, dor torácica anterior e regurgitação para a boca ocorrem em 50% dos pacientes³.

Os achados esofágicos podem preceder as alterações cutâneas da doença^{32,67,188,204}. De fato, os distúrbios da motilidade do esôfago podem ser demonstrados precocemente na evolução do quadro^{182,183}, o que se traduzirá clinicamente, mais tarde, em disfagia progressiva para sólidos e, ultimamente, também para líquidos⁵. A falha do peristaltismo permite um maior tempo de contato dos conteúdos gástricos refluidos com o esôfago, intensificando a reação inflamatória caracterizada por edema e eritema da mucosa esofágica^{15,18,134,244}.

O hipoperistaltismo e a perda do tônus do EEI¹⁹ são achados tão frequentes na ESP que se constituem em importantes sinais diagnósticos da doença^{3,195,210}.

Desde 1954, com os estudos de Dornhorst, Pierce & Whimster⁶⁶, tivemos o início das investigações fisiológicas no esôfago esclerodérmico, com a demonstração de falha na progressão da onda peristáltica através do uso de traçados de pressão intra-esofágicos. Muito embora metade dos indivíduos permaneçam assintomáticos quanto ao esôfago, a presença de sintomas traz uma alta probabilidade de encontrarmos alterações nos estudos radiográficos ou fisiológicos¹⁸⁹.

A pirose é, provavelmente, o sintoma mais frequente¹⁷³, iniciando como uma dor em queimação retro-esternal, com irradiação para o pescoço e, eventualmente, associada à regurgitação^{6,10}. Sintomas menos comuns incluem vômitos ocasionais, sensação de plenitude na região retro-esternal ou epigástrica, e dor ou aperto sub-esternais¹³⁸. Tais sintomas são frequentemente exacerbados pelo decúbito, especialmente logo após uma

refeição, e podem ser aliviados ao se adotar a posição ereta^{6,173}. Variações no grau de disfagia sugerem duas possibilidades : espasmo esofágico superposto¹⁸², talvez relacionado ao fenômeno de Raynaud ocorrendo no próprio esôfago⁹¹, ou presença de anéis mucosos na transição esôfago-gástrica¹⁴⁴.

Os sintomas pouco se correlacionam com os testes objetivos da função esofágica^{5,216,242}, relatando-se casos com anormalidades severas e totalmente assintomáticas^{66,252}. Também não se demonstrou relação entre a extensão das anormalidades de motilidade e a duração ou severidade do fenômeno de Raynaud^{116,169}. Os distúrbios da fisiologia esofágica podem ser detectados numa fase em que não há alterações histológicas²⁴⁰.

Deterioração progressiva dos achados é vista mesmo quando as manifestações cutâneas ou sistêmicas estão com boa evolução ou estacionárias^{1,91,114}. Não se documentou até o presente reversão das alterações esofágicas primárias em qualquer paciente¹⁷³.

As complicações observáveis na evolução do quadro esofágico são aquelas relacionadas à esofagite de refluxo^{8,16,17,32,55,62,95,110,228}, com subsequente ulceração, estenose ou, raramente, hemorragia, com ou sem as alterações mucosas características de um esôfago de Barrett^{58,183} e seu potencial de malignização^{160,176}. Os riscos de aspiração de conteúdos gástricos ou esofágicos a partir de um esôfago amplamente dilatado e atônico são bem reconhecidos¹⁷³. Sugere-se, inclusive, que o RGE possa aumentar a fibrose pulmonar na ESP, uma vez que a complacência dinâmica pulmonar estava amplamente diminuída em um grupo de pacientes com hipoperistaltismo e hipofunção do EEI⁵⁷.

A atividade peristáltica acaba diminuída ao ponto de o esvazia-

mento esofágico ser totalmente dependente da gravidade^{5,32}. Via de regra o esôfago não é responsável pela morte do paciente, mas há um caso na literatura em que fístula pleuro-esofágica¹⁸⁸ (a partir de ulceração do terço distal) foi a responsável direta pelo óbito. Outro há em que hemorragia maciça a partir de uma esofagite ulcerativa necessitou cirurgia de emergência para evitar-se o êxito letal¹⁴.

Em uma doença de evolução crônica como a ESP, tem-se observado que os sintomas esofágicos podem de fato se tornar incapacitantes para o indivíduo, além de levar à diminuição da ingestão¹⁹³, contribuindo para o quadro de caquexia que se observa, nas fases finais desta enfermidade, em 20% dos casos.

Além de a distribuição das formas CREST e DIFUSA ser equivalente em número¹⁹⁹, não se constata maior distúrbio da motilidade esofágica ou maior disfagia em qualquer das duas formas clínicas²⁴⁸.

Fisiopatogenia das alterações esofágicas na ESP

O tecido conjuntivo é composto por poucas células em meio a uma abundância de material extra-celular - proteínas fibrosas, colágeno e elastina embebidas em um gel aquoso de proteoglicanos¹²². Em virtude de seu alto conteúdo em colágeno (80% de seu peso seco), elastina e proteoglicanos (20%), é na pele que as alterações principais da ESP são vistas, muito embora este órgão se constitua num espelho do que ocorre nas outras vísceras.

A atrofia e a fibrose, as alterações vasculares e também os processos imunológicos de auto-agressão se constituem na base da fisiopatogenia da doença, muito embora permaneçam desconhecidos os fatores

desencadeantes e inúmeros mecanismos íntimos do processo⁸¹. Útil para tais esclarecimentos poderão ser os estudos recentemente encetados em galinhas Leghorn 200⁹³, modelo animal da ESP que desenvolve fibrose esgofágica, anticorpos anti-nucleares de padrão moteado em células HEP-2 e oclusão de vasos de médio e pequeno calibres.

Os achados anátomo-patológicos se repetem monotonamente, seja na pele, seja nas vísceras acometidas^{30,51,81,98}. A fibrose pode ser segmentar ou difusa, nem sempre relacionada às alterações vasculares. Os feixes de colágeno estão compactos ou homogeneizados na derme e tecido celular sub-cutâneo. A atrofia da epiderme e anexos representa um estágio final, ocorrendo provavelmente por inadequada nutrição. Em um dado paciente e em dado tempo, diferentes graus de inflamação são vistos nos órgãos envolvidos, presumivelmente porque a taxa de progressão varia em cada sistema. Os tecidos biopsiados precocemente na evolução apresentam infiltrado inflamatório mononuclear peri-vascular, com tecido mucinoso intersticial²⁰⁰. Linfócitos, plasmócitos e macrófagos foram ocasionalmente relatados na sinóvia, músculo liso, esôfago¹¹⁴, íleo, jejuno e fígado⁸¹, em torno de nervos superficiais, glândulas sudoríparas écrinas e perto do aparelho pilo-sebáceo.

Embora a inflamação, a fibrose e a atrofia contribuam para o quadro clínico, a lesão vascular parece ser o fator dominante na patofisiologia da doença e o determinante primário da sobrevivência³⁰. Ocorre marcada redução dos capilares, espessamento da parede arteriolar, com estreitamento do lúmen e espessamento da íntima das pequenas artérias. Tal espessamento endotelial poderia ser devido à substituição de células endoteliais danificadas, neoformação de pequenos vasos sanguíneos ou formação de teleangiectasias, havendo ainda a possibilidade da neo-

transformação de células endoteliais em fibroblastos. Tais alterações vasculares são responsáveis pela severa isquemia e gangrena frequentemente vistos em lesões periféricas da ESP.

Na microscopia eletrônica são característicos os achados de fibrose, reduplicação e espessamento da membrana basal capilar, edema de células endoteliais, aumento das organelas celulares e marcada diminuição do número de capilares^{179,213}. Rupec et al²¹¹ demonstraram aumento das fibras colágenas de diâmetro menor que 300 Å, mas nenhuma alteração na organização das fibrilas. As alterações endoteliais se constituíam em degeneração nuclear granular, edema mitocondrial e amplos vacúolos citoplasmáticos. Linfócitos, blastos-T, plasmablastos, plasmócitos, macrófagos, fibroblastos e células fibroblastos-tipo foram os elementos celulares encontrados^{81,83,178}. As estruturas neurais estavam todas normais²¹³.

A atrofia e a fibrose encontrados no esôfago e restante do trato digestivo são similares às alterações da musculatura lisa em pele, rins, coração e pulmões^{133,222,256}. A dilatação esofágica está relacionada primariamente a tais alterações anátomo-patológicas, enquanto que a pobre motilidade se correlaciona com a disfunção neuro-muscular³⁰. Uma interação cíclica, na qual proliferação da íntima, da adventícia ou de ambas predisporia os vasos a maior vasoconstrição, e que por sua vez mais estimularia a atividade fibroblástica, a deposição de colágeno e a reação proliferativa, seria facilmente visualizável como processo fisiopatogênico condutor.

Muito embora a lesão esofagiana mais proeminente seja a atrofia segmentar da musculatura lisa com fibrose, o achado de função motora anormal em áreas de músculo não lesado sugeriria que a atrofia é,

em verdade, um estágio tardio da doença⁴¹. Desta forma, tem se colocado em cheque a afirmativa de que a atrofia e fibrose da "muscularis propria" desempenhariam um papel primário na fisiopatogenia da ESP :

* Creamer et al⁵⁰ descreveram alguns pacientes com incoordenação de contrações esofágicas, sugerindo que o início do processo possa ser mais complexo que a simples atrofia da musculatura da parede ;

* Treacy et al²⁴⁰, em estudos de necrópsias, demonstraram que a atrofia do músculo liso era às vezes mínima em áreas do esôfago onde as anormalidades da pressão intra-luminal eram marcadas quando em vida ;

* Stevens et al²³³ relataram alterações da motilidade distal em várias colagenoses, muitas em que não se encontra associação com atrofia da musculatura lisa ou fibrose extensa da muscularis :

* De Merieux et al¹⁶⁷, num estudo em necrópsias de pacientes com polimiosite e dermatomiosite, encontraram apenas 1 paciente com atrofia da musculatura lisa e 2 com fibrose, dentre 18 com disfunção esofágica distal, concluindo que outros fatores devem estar implicados na gênese dos distúrbios motores do esôfago distal nas colagenoses.

Existem algumas observações que suportam a hipótese neurogênica na gênese da atrofia da musculatura lisa esofágica^{30,41,42}, como a nítida correlação entre as alterações esofágicas e a presença do fenômeno de Raynaud, sugerindo que uma desordem neurogênica comum pode causar ambas as desordens. As próprias alterações funcionais precedendo as alterações patológicas, conforme o demonstram os estudos manométricos e de necrópsias vistos acima, são evidências de peso. Também as anormalidades esofágicas foram reduzidas após reserpina intra-arterial em alguns pacientes²⁵⁵. Cohen et al⁴² demonstraram que a res-

posta do EEI à estimulação direta da musculatura com metacolina (age diretamente no receptor colinérgico muscular) está intacta, enquanto que a resposta à gastrina I (que age através da liberação de acetilcolina) e edrofônio (inibidor da colinesterase, agindo através do aumento do efeito da acetilcolina liberada) está diminuída. Portanto, um defeito na função neural pode ser responsável por parte das manifestações esofágicas da doença, através de vários mecanismos :

- * alterações no fluxo sanguíneo pela vasoconstrição esofágica associada ao fenômeno de Raynaud ; as desordens neurogênicas e da musculatura do TGI de animais podem ser reproduzidas por dano isquêmico, sugerindo que a insuficiência vascular a partir das lesões de pequenas artérias pode ser um fator importante na patofisiologia das alterações digestivas da ESP³⁰ ;

- * a disfunção adrenérgica que produz o fenômeno de Raynaud pode suprimir a função colinérgica através de conexões entre os dois sistemas neurais¹²⁰ ;

- * um processo primário de base poderia causar disfunção esofágica e as outras manifestações da doença³⁰.

Desde os estudos de Lewis e Landis¹⁴⁰ sabe-se que a **circulação periférica** em pacientes com ESP é anormal. As evidências clínicas isso já indicavam, uma vez que o fenômeno de Raynaud ocorre em mais de 90% dos casos²⁵⁶ e as teleangiectasias em 71%²⁰⁹. De fato, assim como nos leitos ungueais as alças capilares estão muito reduzidas, dilatadas e irregulares, também no TGI os aspectos microscópicos das lesões vasculares estão da mesma forma presentes²⁵⁶. As artérias de médio e grande calibres estão normais, ao passo que as pequenas, com diâmetro de 150 a 500 μ , apresentam aumento da íntima de forma concêntrica, com proli-

feração e edema de células endoteliais, fibrilas de colágeno, glicoproteínas e mucopolisacarídeos^{29,139}. As menores artérias (diâmetro entre 50 e 150 μ) e arteríolas podem apresentar esclerose da íntima, alterações fibrinóides e necrose, particularmente nos rins; a alteração mucinosa da íntima não está presente a este nível³⁰. Nos capilares ocorre dilatação e menor densidade do número de vasos na pele e leito ungueal. Nos casos mais avançados, o estreitamento do lúmen gera aumento da resistência periférica, menor fluxo sanguíneo, com a predisposição da artéria à oclusão por colapso ou trombose. Os estágios mais precoces da doença são, infelizmente, difíceis de documentar devido às dificuldades de detecção clínica destes casos. A redução do fluxo sanguíneo digital na ESP pode ser extrema, chegando a 0,02 ml/cm²/min (normal = 0,15 a 0,20 ml/cm²/min)¹⁶⁴. Chvapil et al³⁷, em 1973, já propunha que baixas tensões de O₂ poderiam estimular a síntese de colágeno e, em 1975, Campbell & LeRoy³⁰ propuseram que o estreitamento vascular e a obstrução, levando à isquemia, seriam os componentes patogênicos fundamentais da doença. De fato, os processos patológicos maiores são vasculares: fenômeno de Raynaud, capilares anormais e hipertensão arterial sistêmica maligna¹⁸⁷. Por outro lado, alterações esclerodermóides presentes na síndrome carcinóide, na doença por exposição ao cloreto de vinil e na toxicidade à bleomicina sugerem a existência de uma rota comum de injúria vascular, a qual poderia produzir as manifestações características da ESP¹⁸⁷. Outros autores também só demonstraram redução da circulação periférica em casos com Raynaud presente. Nos pacientes com a forma DIFUSA não se demonstrou alteração do fluxo no manúbrio esternal, cuja pele estava acometida. Tais achados sugerem que a isquemia, isoladamente, não é a causa da excessiva síntese de co-

lágono¹²².

Utilizando-se dos conhecimentos acima, Fries (1979)⁸⁷ propôs a hipótese da hipertensão microvascular, com a seguinte sequência de eventos :

1. uma falha na vaso-regulação permite que a pressão arterial seja transmitida distalmente a vasos mais frágeis ;

2. exsudação de fluido extra-celular e proteínas, como resultado da hipertensão microvascular, causa a fase edematosa inicial da doença ; o aumento da pressão intra-vascular leva ao colapso de linfáticos e menor retorno das proteínas existentes no interstício ;

3. surgem dilatações capilares, hemorragias e teleangiectasias ;

4. a agressão capilar contínua resulta na fase indurativa da ESP: fibrose da íntima, diminuição do lúmen e estabelecimento de uma resistência fixa a este nível, que protege os capilares distais mas gera insuficiência vascular ; nesta fase o edema desaparece, dando lugar às contrações isquêmicas dos tecidos, com fibrose da derme e sub-derme ;

5. o mesmo processo afeta as vísceras.

O possível dano às células endoteliais por processos imunológicos não foi comprovado como fenômeno inicial. De fato, as anormalidades imunológicas parecem ser respostas inespecíficas, e não agentes etiológicos nesta doença³⁰. O agente etiológico, provavelmente um vírus¹⁸⁷, deve não apenas estimular a resposta inflamatória, mas também manter um prolongado estado de proliferação fibroblástica. Frente a isto, não se demonstrou até hoje, dentre as anormalidades imunológicas detectadas, alguma com tais propriedades : demonstra-se apenas a presença de anticorpos inespecíficos, como o fator reumatóide, anticorpos anti-nucleares^{88,92,237}, anticorpos anti-nDNA e gamopatia policlonal⁸¹.

Não obstante, há autores que consideram as anormalidades do sistema imunológico como o fator primário na patogênese da ESP¹⁸⁷, invocan

do para tanto as múltiplas anormalidades sorológicas, a presença de linfócitos peri-vasculares e plasmócitos em lesões iniciais, a superposição a outras doenças auto-imunes e o desenvolvimento de uma síndrome esclerodermóide na doença Enxerto x Hospedeiro após transplante de órgãos. A favor deste ponto de vista se encontra o trabalho recente de Inoshita et al¹¹⁸, comprovando que o número absoluto de linfócitos T_G (subpopulação de linfócitos T humanos com a presença de receptor Fc para IgG) em pacientes com CREST ou forma DIFUSA está diminuído em comparação a controles normais, numa redução que não é causada por anticorpos linfocitotóxicos. A comprovação de tais achados por outros investigadores indicaria que mecanismos imunoregulatórios podem desempenhar um papel importante na ESP.

"O colágeno na derme é normal, física e quimicamente ; as evidências para sua síntese ou catabolismo alterados são fragmentárias, seja em estudos de aminoácidos, "turn-over" ou metabolismo de pele, sangue ou urina". Tal opinião, expressa em 1971 por Winkelmann²⁵⁶, não encontra eco nas evidências mais atuais. Em verdade, o colágeno da esclerodermia ativa possui alta proporção de "cross-links" redutíveis, similar à pele normal de crianças³⁰. Nas lesões inativas, o colágeno se transforma principalmente numa forma com "cross-links" não-redutíveis, com aparência da pele normal do adulto. A proporção de colágeno tipo III é maior no esôfago e em outros órgãos da economia em relação a um grupo controle², muito embora o mesmo defeito tenha sido encontrado em outras doenças sistêmicas. Ainda em 1972, LeRoy¹³⁹ comprovou que o aumento da concentração de hexosamina poderia ser o responsável pelas alterações histoquímicas do colágeno e por sua falha em se agregar em grandes feixes, além de absorver água e gerar edema. Há, de

fato, evidências consideráveis de que o metabolismo do tecido conjuntivo se encontre alterado, que o "turn-over" do colágeno seja anormal e que possa também haver alteração na qualidade das fibras elásticas ("cross-banding" incompleto, maior proporção de colágeno solúvel e baixa taxa de "cross-links")^{82,105,246}.

Uma vez que a ocorrência familiar da doença é rara (há casos entre irmãs ou primas, ocorrência familiar de Raynaud - isoladamente ou com ESP - e hipergamaglobulinemia ou anticorpos anti-nucleares em circulação em parentes de primeiro grau de pacientes com ESP^{161,201}), as observações genéticas vinham sendo relegadas a um segundo plano. Não obstante, a citogenética de pacientes com ESP mostra cariótipo normal, mas com alto número de quebras cromossômicas (95%) e rearranjos. As anormalidades cromossômicas observadas nas células em divisão estão relacionadas a um "fator de quebra" presente no soro dos pacientes⁷¹. Não é sabido como tal processo ocorre, mas as pesquisas estão dirigidas para o papel de vírus endógenos, reparo do DNA e interferência entre enzimas virais e enzimas de reparação do hospedeiro⁷¹.

A pressão do esfíncter esofágico inferior está reduzida e o esfíncter não é detectável em 30 a 50% dos pacientes^{4,123}. Desta forma, contrações terciárias e espasmo esofágico difuso parecem ocorrer eventualmente em vista de RGE³. Pacientes com sintomas e outras evidências clínicas de esofagite respondem ao teste de bário acidificado com episódios de aperistalse, contrações segmentares não-peristálticas e regurgitação⁶³. Também há nítida correlação com retardo no esvaziamento gástrico¹⁴¹ e da severidade dos sintomas com estados de hipersecreção gástrica²⁴⁷. A combinação de RGE severo e inabilidade de clearance do ácido do esôfago para o estômago leva à esofagite pro-

gressiva e estenose em 40% dos casos de ESP⁴¹. Embora hérnia hiatal ocorra em 30% dos casos, não há correlação com presença ou severidade de RGE³.

Ainda de interesse é o fato de a musculatura estriada do 1/3 superior do esôfago e do esfíncter esofágico superior poderem se encontrar alterados^{22,123,142,194,251}. Kaufmann et al¹²³ não encontraram peristalse em 10 de 12 pacientes estudados manometricamente no 1/3 superior, além de dilatação do esfíncter superior, sugerindo que a musculatura estriada pudesse estar comprometida.

Sumarizando os aspectos discutidos, podemos dizer que o evento primário na patogênese da ESP permanece desconhecido. Os dados sugerem a ocorrência simultânea de alterações nos vasos sanguíneos, depósito de colágeno e resposta imune. Um antígeno específico poderia invadir células endoteliais de capilares (talvez um vírus RNA) ou vênulas, com a conseqüente ativação de linfócitos T e B. As células T atraídas para a lesão sofrem transformação blástica e liberam várias linfocinas, uma das quais pode ser a responsável pela proliferação fibroblástica e estímulo à síntese do colágeno⁸¹. A destruição das células endoteliais pode ocorrer por efeito citotóxico linfocitário ou secundário a complexos antígeno-anticorpo. Tal destruição resulta na desnaturação de vários componentes celulares, que se tornam antigênicos e geram a síntese de anticorpos inespecíficos pelos plasmócitos. A obstrução dos vasos e a isquemia resultariam nas manifestações da doença em todos os órgãos afetados.

Inespecificidade das lesões esofágicas

A par do clássico acometimento proximal descrito já de longa data nas Dermatomiosites^{49,54,75,146,171,185}, têm sido inúmeros os relatos de anormalidades funcionais e estruturais do esôfago distal neste grupo de doenças inflamatórias da musculatura estriada :

* Merieux et al¹⁶⁷ demonstraram, por cine-radiografia, anormalidades distais em 14 de 16 pacientes com Polimiosite ou Dermatomiosite graves ; em 70% dos casos havia ausência da disfunção proximal característica e as alterações eram funcionalmente iguais às encontradas em ESP ;

* O'hara et al¹⁸⁰ descrevem um caso com perda generalizada da motilidade, dilatação moderada e diminuição significativa da peristal-se ;

* Donoghue et al⁶⁵ fazem um estudo retrospectivo de 38 pacientes, constatando alterações distais indistinguíveis da ESP, com base em observações fluoroscópicas e manométricas ;

* Jacob et al¹¹⁹, num dos únicos estudos prospectivos da literatura, relataram 69% dos pacientes com menor amplitude das contrações esofágicas distais na manometria. Em outro estudo prospectivo e com critérios diagnósticos rígidos, porém, Turner et al²⁴³ encontraram anomalias do esôfago distal apenas na ESP, dentre 10 pacientes com polimiosite estudados.

É possível, no entanto, que vários dos casos acima relatados se tratassem em verdade de casos da Doença Mista do Tecido Conjuntivo, descrita apenas em 1972²²³, e que pode se acompanhar de alterações esofágicas indistinguíveis daquelas vistas na ESP^{109,169,177,218,224,225}.

Também a doença Enxerto x Hospedeiro pode apresentar anormalidades motoras do esôfago²²⁶. Cinco de 63 casos descritos por McDonald et al¹⁵⁹ se revelaram com tais alterações, sendo que 3 com aperistaltismo. A análise histológica, no entanto, permitiu distinguir claramente entre esta doença e a ESP.

Na Amiloidose Sistêmica pode também ocorrer aperistalse de todo o esôfago e pobre relaxamento do EEI^{7,96}, sugerindo-se a infiltração muscular e a neuropatia como mecanismos fisiopatogênicos^{86,137}. O mesmo tipo de alteração já foi descrito na Pseudo-Obstrução Intestinal Idiopática Crônica, que pode ser doença neuronal em alguns pacientes^{220,235}.

Por último, o Lupus Eritematoso Sistêmico pode cursar em 5% dos casos com disfagia para sólidos. Os estudos radiográficos e manométricos revelam dilatação e diminuição da peristalse, mas em grau menos severo que o visto na ESP^{100,218,233,238,261}. A prevalência de tais achados, muitas vezes sub-clínicos, não é maior que 25%.

Métodos Diagnósticos

A. Radiologia - a atrofia e a fibrose da musculatura lisa causam diminuição do peristaltismo primário e secundário nos dois terços distais do esôfago, além de desarranjo do EEI¹³. Com a progressão do quadro e a ocorrência de esofagite de refluxo, chega-se a um encurtamento do esôfago, hérnia hiatal, estenose e dilatação também proximal (além da dilatação e ausência de peristaltismo distais)^{9,85,94,166,181,234,252,26}. Estes sinais não são difíceis de evidenciar em mais de 60% dos casos⁷³ na radiologia do tubo digestivo superior, podendo o radiologis-

ta desempenhar importante papel na confirmação de um diagnóstico suspeito ou na feitura do próprio diagnóstico em um caso não previamente reconhecido^{106,124}.

A disfunção da musculatura lisa também se reflete no hipoperistaltismo e menor colapsibilidade encontrada nos exames com bário⁵⁹.

Outro achado característico é o de ar na porção torácica do esôfago, um verdadeiro esofagograma aéreo, em chapas convencionais do tórax⁵⁹, achado este que, no entanto, pode ser encontrado em outras situações : acalásia, cirurgia torácica, pacientes que sofreram laringectomia e que treinam fala esofágica, condições inflamatórias envolvendo o mediastino e como achado incidental normal.

Em até 80% dos casos de ESP encontramos no exame convencional do esôfago com contraste²⁷ :

- * anormalidade do tempo de trânsito ;
- * dilatação primordialmente distal ;
- * estreitamento marcado da área esfínteriana ;
- * perda do tônus ;
- * ausência de atividade peristáltica ;
- * retenção marcada de bário ;
- * esvaziamento apenas pela gravidade ;
- * ausência do padrão mucoso ;
- * alguns casos com esôfago estreitado e paredes rígidas ;
- * evidências de ulceração distal.

Assim sendo, a radiologia permite a avaliação da presença ou ausência de peristalse, além do cálculo da velocidade da onda peristáltica, muito embora apresente a desvantagem da subjetividade e da variação inter-observadores^{152,192}. Claro está, também, que dela não se po-

derá obter uma medida direta da força muscular do órgão. A cine-esofagografia, além de não ser quantitativa, traz uma sobrecarga da radiação significativa para o paciente (5 a 10 rad⁵²), e a viscosidade e densidade do bário utilizado com certeza influenciam no comportamento do padrão peristáltico do esôfago.

B. Endoscopia - a endoscopia permite o diagnóstico visual de incompetência do EEI (material refluindo ou observação do esfíncter aberto), hérnia hiatal e esofagite de refluxo¹⁸⁵. Trata-se de método raramente indicado no estudo do esôfago esclerodérmico, exceção feita aos casos que cursam com severa esofagite ou para exclusão de lesões obstrutivas ou malignas¹⁷³. As biópsias de mucosa revelam apenas alterações inflamatórias inespecíficas.

C. Teste de Perfusão Ácida²⁵ - trata-se de um método invasivo, eis que requer entubação e instilação de ácido no esôfago. O próprio eletrodo de pH é frágil e pode interferir com o peristaltismo⁵². Também está demonstrado que substâncias ácidas podem induzir alterações da motilidade esofágica em indivíduos normais⁶³. O teste é semi-quantitativo.

D. Manometria - duas são as características encontradas em estudos manométricos na ESP : incompetência do EEI e contrações de baixa amplitude nos 2/3 distais do esôfago^{39,47,50,174,183,251,252}, inicialmente peristálticas e, com a evolução do quadro, aperistálticas. Em casos mais avançados poderemos encontrar alterações na porção proximal, em área de musculatura estriada⁴³. Em 75% dos pacientes com ESP se detectam alterações nos estudos manométricos^{43,154,155}, mas é um procedimento de baixa aceitação e pouco tolerado²¹², além de ser normal naqueles indivíduos com disfagia intermitente. Em um estudo recente, Ma-

tarazzo et al¹⁵⁵ relatam que uma minoria (26%) dos pacientes com ESP pode apresentar faixas de comprimento não maior que 8 cm com perda da peristalse, associada a mínima diminuição das pressões do EEI. Não houve correlação dos achados com o tempo de evolução da doença. A técnica demanda tempo e especialização tanto na manufatura quanto na interpretação dos dados²⁰, conseguindo-se informações acerca da pressão de repouso do EEI, relaxamento esfíncteriano pós-deglutição e da amplitude e velocidade de propagação das contrações⁸⁹. As correlações entre contrações esofágicas, pressões esfíncterianas e trânsito esofágico não estão estabelecidas²³⁹.

E. Cintilografia do Trânsito Esofágico - ver detalhes adiante.

JUSTIFICATIVA DO TRABALHO

Kazem¹²⁶, em 1972, foi o primeiro a introduzir o método cintilográfico na investigação das desordens motoras do esôfago. A partir da constatação de que os métodos diagnósticos até então existentes, como a radiografia e cine-radiografia, a endoscopia e os métodos manométricos não reproduziam situações fisiológicas - requeriam ingestão de bário, entubações e condições não naturais de instrumentação - o autor desenvolveu "uma nova técnica para a visualização e estudo do esôfago, utilizando um radionuclídeo traçador e uma gama-câmara. A técnica é denominada radioesofagograma..."¹²⁶. Após os trabalhos de diversos autores, as vantagens do novo método logo se tornaram aparentes^{12,20,21,26,72,77,79,102,104,113,130,131,145,147,210,212,230,231,236,239,257,259} rápido, não-invasivo, quantitativo, pequena carga de radiação para o paciente, fisiológico e com potencial de assessoramento dos efeitos da posição, agentes farmacológicos e composição do bolo alimentar⁵².

A sensibilidade do método é destacada sobremaneira na literatura. Russell et al²¹² e Tolin et al²³⁹ relataram 100% de sensibilidade em estudos abertos de pacientes com acalásia, ESP ou espasmo esofágico difuso, com diagnósticos confirmados manometricamente. Também o baixo custo, o tempo mínimo exigido para o exame - menor que 15 minutos - e a existência de uma gama-câmara acoplada a um computador na maioria dos hospitais gerais são argumentos que pesam para que o estudo das alterações motoras esofágicas seja feito pelo método cintilográfico⁸⁰. De fato, o estudo do paciente com disfagia, após as radiografias ou a endoscopia terem afastado obstrução mecânica, pode ser complementado com a técnica cintilográfica. Esta permitirá estudos prolon-

gados, repetitivos e, principalmente, quantitativos, com um mínimo de desconforto para o paciente⁷⁰.

As radiografias contrastadas do trato digestivo superior e a endoscopia esôfago-gástrica conseguem dar um diagnóstico preciso na maioria dos pacientes com sintomas sugerindo doença do esôfago. No entanto, quando tais sintomas são devidos a desordens motoras, o diagnóstico se torna mais complexo²⁰. Tal é o problema com o qual o médico se defronta na ESP. A manometria poderia ainda talvez ser considerada a investigação definitiva de desordens da função motora do órgão, mas sofre as desvantagens do desconforto para o paciente, grande demanda de tempo e especialização na técnica (tanto na realização quanto na interpretação), além de ser um procedimento invasivo e não fisiológico²⁰. Além disso, Russell et al²¹² demonstraram 64% de cintilografias alteradas em pacientes com manometria normal.

Tendo em vista a importância da detecção do acometimento esofágico no diagnóstico da ESP e de seu seguimento evolutivo, e levando-se em conta a pobreza de relatos na literatura utilizando a técnica no estudo do esôfago esclerodérmico (Tabela 1), nos propomos a efetuar uma avaliação do método em uma série de pacientes com ESP - com ou sem sintomas relativos ao trato digestivo superior, comparando-os com um grupo controle de indivíduos sem doenças auto-imunes ou desordens primárias do esôfago, também com ou sem sintomas relativos ao trato digestivo superior.

Além deste objetivo mais geral, visamos :

A. identificar a prevalência de anormalidades motoras esofágicas nos pacientes com ESP em nosso meio ;

B. correlacionar os achados cintilográficos com as queixas clí-

nicas detectadas na investigação de rotina dos pacientes ;

C. analisar as diversas formas de discriminação dos resultados de trânsito esofágico conforme proposto na literatura, tanto de forma qualitativa (trânsito normal, incoordenado ou adinâmico), quanto, principalmente, de maneira quantitativa (tempo de trânsito esofágico total, clareamento e retenção), propondo as alterações necessárias em cada uma delas e sugerindo as mais convenientes ao estudo da ESP ;

D. estabelecer o papel de duas formas de refeição, líquida ou sólida, no estudo do trânsito esofágico na ESP ; e

E. estabelecer o papel dos exames em decúbito ou ortostatismo na aquisição dos dados, tendo em vista o efeito da gravidade na função do órgão.

Não houve preocupação com o estudo de um grupo normal de indivíduos, uma vez que a técnica já se encontra sobejamente conhecida em seus resultados na população geral e, principalmente, em pacientes sem queixas relativas ao trato digestivo. Também não são estes os indivíduos que frequentam os ambulatórios médicos, mas sim aqueles que podem ou não apresentar sintomas tais como pirose, eructação, disfagia e outros. É neste grupo em que a possibilidade teórica de falsos-positivos poderia ocorrer com maior frequência²¹.

Outro grupo de pacientes em que as alterações do trânsito esofágico poderiam ser semelhantes às aquelas encontradas na ESP é o grupo de outras colagenoses, tais como o Lupus Eritematoso Sistêmico, Dermatomiosites, Doença Mista do Tecido Conjuntivo e, talvez, a própria Artrite Reumatóide^{56,119,167,177,180}. Estas, no entanto, não foram estudadas num primeiro momento em que a validação da técnica em um grupo exclusivamente composto por pacientes com ESP era o objetivo principal, ao con-

trário do reduzido número de casos da doença inseridos entre outras patologias nas séries da literatura médica.

Hipóteses Conceituais :

* o trânsito esofágiano em pacientes com ESP, sintomáticos ou não, se faz de forma lenta e incompleta, necessitando do auxílio da força da gravidade para que o alimento efetivamente chegue ao estômago ;

* o trânsito de um bolo alimentar líquido pelo esôfago se faz de forma mais eficaz que um bolo sólido nos pacientes com ESP ;

* a cintilografia esofágica permite constatar de forma quantitativa os fenômenos de trânsito do órgão, sendo método sensível na detecção precoce das alterações de motilidade do esôfago.

Tabela 1 - Estudos do trânsito esofágiano através da cintilografia em pacientes com ESP encontrados na literatura.

autores	ano	local	nº de casos	exames alterados (%)
Russell et al ²¹²	1981	EUA	2	100
Garg et al ⁹⁰	1984	Índia	9	89
Lorenzo et al ¹⁴³	1984	Uruguai	2	100
Brand et al ²⁸	1983	EUA	9	100
Maddern et al ¹⁴⁵	1983	EUA	12	75
Malmud et al ¹⁴⁷	1982	EUA	5	100
Blackwell et al ²⁰	1983	Escócia	1	100
Holloway et al ¹¹³	1984	EUA	1	100
Tolin et al ²³⁹	1979	EUA	5	100
Von Mühlen	1985	Brasil	20	100
Total			66	96*

* média das observações.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 2 grupos de pacientes. O grupo I consistiu de 20 indivíduos com o diagnóstico de ESP, de acordo com os critérios da Associação Reumatológica Americana (ARA)^{154,205} (Tabela 2). Os pacientes foram vistos de forma consecutiva, à exceção de 1 caso (homem de 50 anos que se negou a fazer o estudo). Todos apresentavam esclerodermia proximal. A média de idade foi de $53,8 \pm 11,5$ (30 - 73) anos, sendo 15 mulheres e 5 homens. O tempo médio de evolução da doença era de $8,7 \pm 6,4$ (1 - 20) anos. Doze pacientes apresentavam a forma CREST (calcinose, Raynaud, esôfago, esclerodactilia e teleangiectasias)²⁵⁸ e 8 a forma DIFUSA²⁰⁰. Dezesete indivíduos eram da raça branca, 1 da negra e 2 mulatos. As características clínicas deste grupo, escores de disfagia e RGE, achados radiológicos e medicação em uso são vistos na Tabela 3.

O grupo II consistiu de 18 indivíduos consecutivos, tomados como controle, com diagnósticos variados de doenças reconhecidamente não auto-imunes, vistos a nível ambulatorial, independente da presença ou não de queixas digestivas, e que aceitavam se submeter ao estudo proposto. A média de idade dos pacientes neste grupo foi de $47,3 \pm 14,5$ (21 a 78) anos, sendo 14 mulheres e 4 homens. Dois indivíduos eram da raça preta, 1 da mulata e o restante da raça branca. As características clínicas, radiográficas e outros dados de importância na caracterização deste grupo podem ser vistos na Tabela 4. Uma vez que os pacientes do grupo II foram vistos em ambulatório de Reumatologia e Medicina Interna, explica-se a predominância de diagnósticos reumatológicos na amostra (Tabela 5).

Tabela 2 - Critérios diagnósticos da ESP²⁰⁵.

-
1. Esclerodermia proximal (critério maior) -
esclerodermia em áreas mais proximais
que as articulações metatarsofalangia
nas ou metacarpofalangianas.
 2. Fibrose pulmonar.
 3. Lesões puntiformes de polpa digital.
 4. Reabsorção de extremidades.
 5. Esclerodactilia.
-

* apenas o critério maior presente determina uma sensibilidade de 91% e uma especificidade maior que 99%.

* presença do critério maior ou de 2 menores tem sensibilidade de 92%.

Tabela 3 - Características clínico-radiológicas dos pacientes no Grupo I (Esclerose Sistêmica Progressiva).

N	NOME	SEXO	IDADE	RAÇA	TIPO*	T.DE EVOLUÇÃO**	ESCORE DISFAGIA	ESCORE REFLUXO	Rx(ESCORE E AQUIXIS)	SINTOMAS	MEDICAÇÃO
1.	NF	M	38	B	D	2	2	0	1 hérnia hiatal	opressão sub-esternal	DPA - 3 meses
2.	MSF	F	73	B	C	12	0	1	2 hipomot.distal	náuseas	DPA - 1 mês
3.	MLF	F	47	B	C	15	2	7	4 RGE,HH,hipomot.distal	opressão, odinofagia, náuseas,SS	COLC- 1 ano
4.	DA	F	67	P	D	17	0	2	2 hipomot.distal, divertículo Z.	-	-
5.	ZAW	F	58	B	C	16	1	5	2 hipomot.distal	opressão, odinofagia, náuseas	DPA - 5 anos
6.	JCQ	M	44	B	C	6	2	4	4 HH,estenose,ulceraçao,esofagite	opressão sub-esternal	DPA - 2 anos***
7.	NOM	F	56	B	C	5	1	0	3 RGE,hipomot.dist.	opressão sub-esternal	DPA - 5 anos
8.	COM	F	56	B	D	3	0	2	1 HH	náuseas	DPA - 1 ano
9.	JMS	F	59	B	C	4	1	6	1 HH	opressão, náuseas+vom.	COLC- 5 meses
10.	MCHS	F	53	B	D	20	1	0	0 normal	náuseas,SS	CFA - 3 meses
11.	HV	F	59	B	C	14	0	0	0 normal	opressão sub-esternal	DPA - 5 anos
12.	MGS	F	62	M	D	17	1	1	2 hipomot.distal	opressão, odinofagia	COLC- 3 meses
13.	SBAJ	F	32	B	C	2	1	0	2 hipomot.distal, diverticulo	opressão, náuseas+vom.	-
14.	MCSA	M	56	B	D	1,5	0	2	1 HH	-	DPA - 8 meses
15.	AS	M	50	B	C	10	0	3	0 normal	-	-
16.	EBA	F	54	B	C	12	1	5	2 hipomot.distal	-	-
17.	NSL	F	49	B	D	3	2	10	6 RGE,hipomot.distal,estenose	odinofagia, náuseas+vom.	CFA - 2 anos
18.	JFL	M	30	M	D	2	0	4	0 normal	-	-
19.	MG	F	72	B	C	1	1	9	0 normal	-	DPA - 1 mês
20.	ZPD	F	54	B	C	11	2	0	0 normal	opressão,SS, náuseas+vom.	CFA- 3 meses

* C = CREST ; D = DIFUSA

** em anos

*** cirurgia esofágica prévia

RGE = Refluxo gastro-esofágico

ESCORES = vide Material e Métodos

DPA = D-Penicilamina | COLC = Colchicina | CFA = Ciclofosfamida

Z. = divertículo de Zencker

HH = Hérnia Hiatal

Tabela 4 - Características clínico-radiológicas dos pacientes no Grupo II (Controles).

N	NOME	SEXO	IDADE	RÇA	DOENÇA	ESCORE	DISFAGIA	ESCORE REFLUXO	Rx EED**	SINTOMAS GI***	OBSERVAÇÕES
1.	IP	F	55	B	Artrose	0		2	-	azia após refeições, regurg. (raro)	-
2.	ABF	F	70	B	Artrose	0		0	-	não	-
3.	OSR	F	51	B	Lombociatalgia	0		0	-	não	-
4.	EBM	F	46	B	Miofibrosite	0		0	-	não	-
5.	LH	F	54	P	Artrose	0		1	-	azia após refeições	-
6.	CAM	M	29	B	Artrose	0		0	-	não	-
7.	EK	F	46	B	Periartrite	0		5	H#	azia, regurgitação	-
8.	AMM	M	36	B	Gota	0		0	-	não	-
9.	RHH	F	57	B	Algodistrofia	0		0	-	não	operou H# há 2 anos
10.	MCC	F	48	B	Artrose	0		0	-	não	RGE na cintilografia
11.	AD	M	61	B	Artrose	0		1	-	regurg. (raro)	-
12.	IMZ	F	39	B	Diarreia viral	0		1	Normal	regurg. (raro)	-
13.	CRA	M	28	B	Queixas vagas	0		0	-	não	-
14.	NLF	F	37	B	Periartrite	0		0	-	não	-
15.	GB	F	78	B	Bronquite	0		0	-	não	-
16.	AC	F	21	B	Queixas vagas	0		0	-	não	-
17.	JS	F	44	M	Diarreia viral	0		0	Normal	azia eventual	-
18.	MLFS	F	51	P	Hipert.Arterial	0		0	-	não	-

* ESCORES = Vide Material e Métodos

** Rx EED = exame radiográfico do esôfago, hiato diafragmático, estômago e duodeno

*** GI = Sintomas relativos ao trato gastro-intestinal

H# = Hérnia Hiatal

RGE = Refluxo Gastro-Esofágico

Tabela 5 - Diagnósticos dos pacientes no grupo II (controles).

Doença	nº de casos
Artrose	6
Peri-artrites	3
Sintomas gerais e inespecíficos	2
Diarréia viral	2
Gota crônica	1
Lombociatalgia	1
Distrofia simpático-reflexa	1
Bronquite crônica	1
Hipertensão arterial	1
Total	18

Observou-se rigidamente os postulados da Declaração de Helsinque no que tange às normas éticas da pesquisa em "anima nobili"¹⁷⁰.

Foram excluídos do trabalho aqueles pacientes com diagnóstico de diabetes mellitus, acalásia, espasmo esofágico difuso, contrações terciárias do esôfago (presbiefôfago), megaesôfago de qualquer etiologia, uso concomitante de drogas colinérgicas ou anti-colinérgicas e fármacos com ação sobre o EEI ou sobre a motilidade do esôfago. Nenhum dos indivíduos do grupo controle apresentava queixas compatíveis com doença de Chagas ou provinha de área endêmica da mesma.

Todos os pacientes eram submetidos a um questionário padrão de queixas clínicas, aplicado pelo próprio pesquisador. Constavam, além dos dados de identificação, o diagnóstico principal e outros porventura existentes, o tempo de evolução da doença básica, drogas em uso e sintomatologia atribuível ao comprometimento esofágico ou a síndrome de Sjögren associada.

Para estudos de coeficientes de correlação, atribuímos os seguintes escores para o sintoma disfagia :

- 0 = disfagia ausente
- 1 = disfagia para sólidos
- 2 = disfagia para líquidos.

Uma vez que o sintoma disfagia se correlaciona com o trânsito, mas este pode ser influenciado pela ocorrência de RGE¹⁴¹, efetuamos também a medida do escore de refluxo gastro-esofágico, tal como proposto por Menin e colaboradores¹⁶⁵ :

- Disfagia ausente = 0
- 2 ou menos episódios por semana = 1
- 3 ou mais episódios por semana = 2

Pirose

- ausente = 0
- presente após as refeições = 1
- presente após manobras de Valsalva = 1
- presente na posição supina = 1
- presente na posição ereta = 1
- constante = 1

Regurgitação

- ausente = 0
- menos de 1 episódio por semana = 1
- menos de 3 episódios por semana = 2
- 3 ou mais episódios por semana = 3

Escore (soma dos pontos) :

0 a 3 = leve

4 a 6 = moderada

7 a 10 = severa esofagite.

Todos os pacientes do grupo I efetuaram exame radiológico convencional de esôfago, estômago e duodeno, com hiato diafragmático e pesquisa de refluxo. Por motivos éticos e por não ser objetivo do estudo a comparação entre o método radiológico convencional, os pacientes do grupo II não foram submetidos a esse exame. Os 3 casos em que o exame radiográfico é descrito nos pacientes controles foram solicitados em outras circunstâncias, por outros colegas, e semanas ou anos antes do estudo.

Para efeitos de análise dos coeficientes de correlação com os achados radiográficos, utilizou-se a seguinte pontuação :

0 = normal

1 = hérnia hiatal ou RGE

2 = hipomotilidade distal ou dilatação

3 = estenose distal ou ulceração.

Utilizou-se câmara de cintilação Gammatomme CGR (França), acoplada a computador CGR Imac FIP3 e impressora digital Decwrite III (EUA), com gravação em disquetes de dupla face e dupla densidade. O detector apresenta grande campo de visão, com diâmetro de 40 cm e colimador paralelo de uso geral para baixa energia.

Como radiofármaco foi usado o ^{99m}Tc -sulfurcolóide. O Tc é marcador radioativo ótimo devido a sua curta meia-vida, características de imagem adequadas para a gama-câmara, altas contagens e radiação aceitavelmente baixa para os pacientes¹⁵¹. Esta última característica permite a repetição dos exames sem maiores riscos, uma vez que a radiação estimada chegando ao corpo, assumindo-se uma dose administrada de 0,5 mCi e completamente absorvida, é da ordem de 5 a 6 milirad¹²⁶.

Técnica da cintilografia de trânsito esofágico

O paciente permanece em jejum por no mínimo 4 a 5 horas e recebe instruções para não fumar¹²⁹ antes da realização do exame. Um marcador radioativo é instalado com o auxílio de esparadrapo no lado direito da cartilagem cricóide, limite anatômico topográfico do esôfago superior. Sentado, recebe 4 ml de suco de frutas artificial, na temperatura ambiente, que coloca em sua cavidade oral. Num primeiro momento, para ensaio, o líquido é puro. Durante o exame, é marcado com 500 uCi de ^{99m}Tc -sulfurcolóide. O paciente assume a posição supina sob a gama-câmara, que permanece a sua frente, e deglute sob comando, em gole único

todo o conteúdo de sua boca. O computador é acionado ao mesmo tempo, efetuando registros em uma matriz 64 x 64, com contagens e fotos a cada 0,5 segundos a partir da deglutição inicial e por um período de 30 segundos (60 imagens). Novamente sob comando, o paciente deglute "em seco", isto é, o conteúdo de saliva que estiver na sua boca, nos tempos 30, 60, 90 e 120 segundos, com fotos sendo tomadas no mesmo intervalo de tempo. Uma última foto é feita com as contagens registradas entre os 120 e 180 segundos, quando o exame é encerrado com um total de 64 imagens.

O paciente senta e lhe é oferecido líquido suficiente para limpar o esôfago da radioatividade. Recebe então cerca de 1,5 cm³ de ovo mexido e cozido até ficar com consistência endurecida, marcado também com 500 uCi de ^{99m}Tc-sulfurcolóide. Após mastigar adequadamente o alimento o procedimento descrito acima é repetido, com deglutição única do bolo alimentar. O percentual de aderência do ^{99m}Tc-sulfurcolóide ao ovo preparado desta maneira é de 82 ± 3 % ao cabo de 3 horas¹⁵¹, sendo todos os exames efetuados no máximo após 1 hora do cozimento.

O procedimento foi repetido, para líquidos e para sólidos, na posição supina, em 5 pacientes, para análise da reprodutibilidade dos tempos de trânsito. Após terminados os exames na posição supina, 6 pacientes efetuaram novos exames na posição sentada. O detector permaneceu então às costas do examinando.

Análise dos dados

A par da técnica acima descrita, modificada por nós a partir de Tolin et al²³⁹, efetuamos a análise dos dados nas áreas de interesse construídas pelo computador conforme a técnica de Russell et al²¹². Três áreas de igual superfície são colocadas nos terços proximal,

médio e distal do esôfago, ao mesmo tempo em que se observa a atividade e qualquer movimento descendente da radiação a partir da boca, controlando-se desta forma uma aquisição inadequada de dados proveniente de uma deglutição não comandada (Figuras 1 e 2). São construídos gráficos de atividade de radiação contra tempo para cada terço esofágico, o que é impresso em papel serial juntamente com os valores de radioatividade para cada tempo de exposição (64 imagens), para cada terço e para cada tipo de alimento (Tabela 6).

A partir dos gráficos e tabelas contagens da radioatividade para cada tempo foram efetuadas 3 análises distintas :

1. tempo de trânsito esofágico total²¹² - definido como o tempo entre o primeiro pico de atividade na área proximal do esôfago e o desaparecimento de 90% do pico de radioatividade nas áreas medial e distal (a partir deste momento falaremos apenas em áreas 1, 2 e 3 para definir os terços proximal, médio e distal respectivamente);

2. percentual de retenção^{102,145} - (%RET) definido como o percentual de radioatividade remanescente em cada tempo e em cada terço do esôfago, em relação ao pico de atividade para aquele mesmo terço. Por exemplo, um pico de atividade de 500 contagens em área 1 e a existência de 50 contagens nesta mesma área ao cabo de 30 segundos, determinaria um %RET de 10% para aquele dado tempo;

3. taxa de trânsito esofágico²³⁹ - (TCLAR ou C_t) ou taxa de clearance, definida pela fórmula :

$$C_t = \frac{E_{\text{máx}} - E_t}{E_{\text{máx}}} \times 100$$

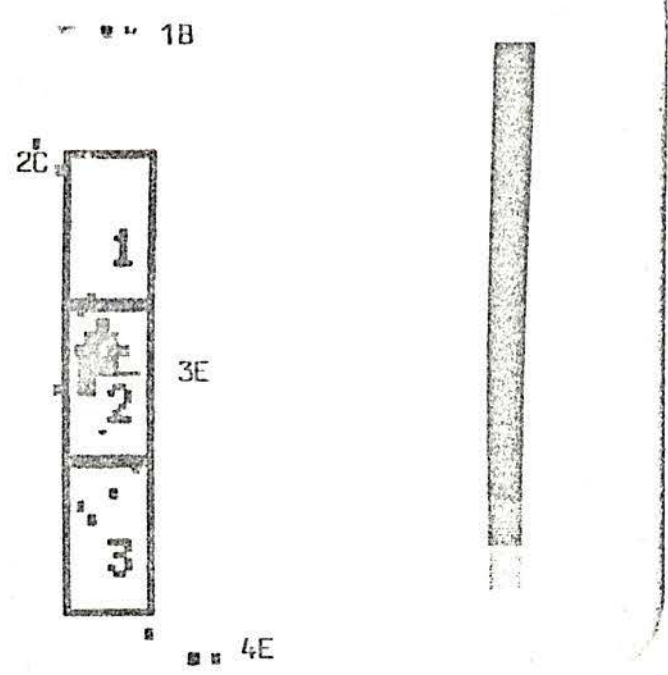


Figura 1 - Registro visual do exame de trânsito esofágico, vendo-se em área 2 a maior concentração de bolo alimentar. As áreas retangulares 1, 2 e 3 representam os terços proximal, médio e distal do esôfago, respectivamente. 1B = Boca; 2C = marcador radioativo sobre a cartilagem cricóide; 3E = Esôfago, e 4E = parte do bolo alimentar chegando ao Estômago.

DIAS

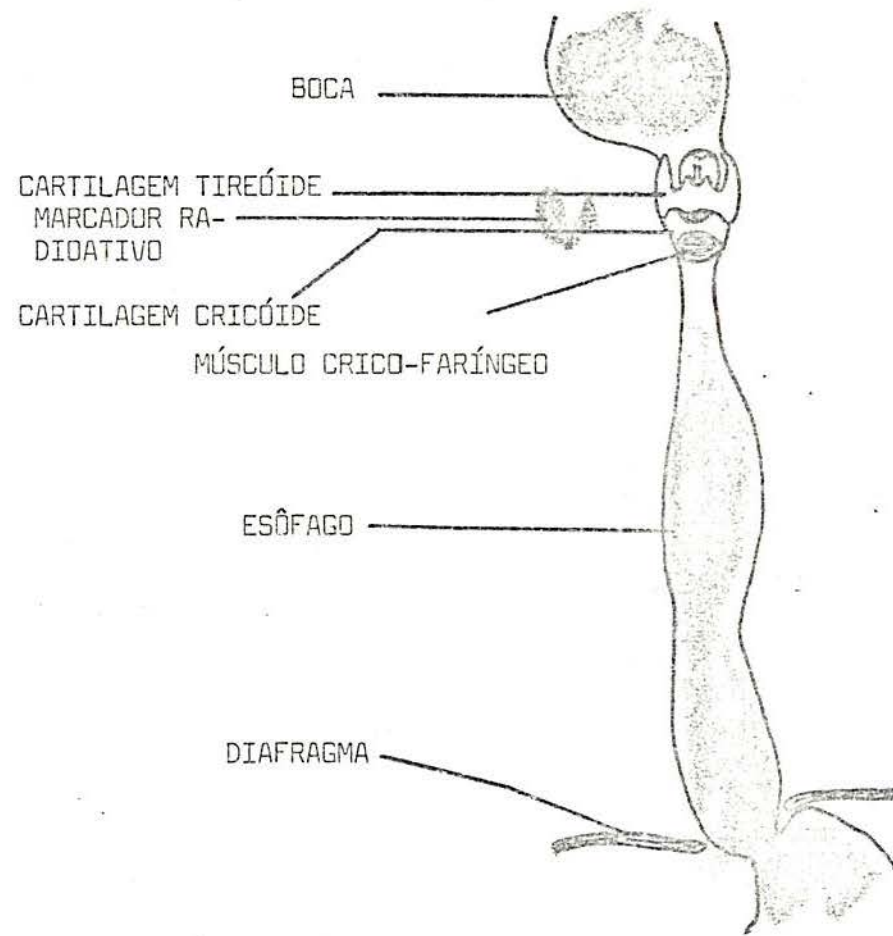


Figura 2- Demonstração anatômica do trânsito esofágico. Boca do paciente volta da para a direita.

0001 ESÔFAGO

(ORIGINAL)

0. " - 15. "

LIQUIDOS				
CHANNEL	11	PROX		
CHANNEL	21	MEDIAL		
CHANNEL	31	DISTAL		
FRAME	TIME	1	2	3
1	0.50	381.	65.	3.
2	0.50	1294.	904.	44.
3	0.50	354.	1239.	186.
4	0.50	164.	818.	521.
5	0.50	141.	534.	670.
6	0.50	150.	663.	528.
7	0.50	162.	710.	529.
8	0.50	183.	675.	548.
9	0.50	132.	683.	526.
10	0.50	154.	744.	497.
11	0.50	164.	756.	523.
12	0.50	166.	764.	520.
13	0.50	179.	775.	479.
14	0.50	170.	756.	467.
15	0.50	144.	756.	374.
16	0.50	150.	747.	313.
17	0.50	131.	690.	342.
18	0.50	155.	791.	420.
19	0.50	145.	793.	465.
20	0.50	147.	760.	458.
21	0.50	115.	623.	570.
22	0.50	110.	450.	522.
23	0.50	105.	430.	456.
24	0.50	107.	371.	524.
25	0.50	98.	365.	635.
26	0.50	88.	303.	725.
27	0.50	83.	333.	793.
28	0.50	98.	304.	622.
29	0.50	84.	333.	542.
30	0.50	111.	293.	537.
31	0.50	96.	426.	576.
32	0.50	93.	613.	485.
33	0.50	156.	841.	362.
34	0.50	147.	994.	359.
35	0.50	199.	949.	305.
36	0.50	183.	875.	268.
37	0.50	152.	874.	230.
38	0.50	118.	867.	231.
39	0.50	123.	871.	303.
40	0.50	153.	906.	316.
41	0.50	147.	869.	368.
42	0.50	191.	881.	370.
43	0.50	162.	883.	417.
44	0.50	618.	635.	379.
45	0.50	453.	763.	426.
46	0.50	146.	841.	469.
47	0.50	106.	590.	603.
48	0.50	98.	439.	755.
49	0.50	105.	491.	683.
50	0.50	93.	418.	738.
51	0.50	131.	367.	841.
52	0.50	82.	260.	827.
53	0.50	89.	243.	587.
54	0.50	85.	203.	438.
55	0.50	73.	216.	499.
56	0.50	84.	319.	619.
57	0.50	105.	635.	519.
58	0.50	218.	1016.	404.
59	0.50	126.	1036.	387.
60	0.50	133.	971.	350.
61	30.00	3568.	7295.	7683.
62	30.00	3176.	3732.	5161.
63	30.00	3428.	3971.	5301.
64	60.00	4602.	8175.	8744.

END OF FILE REACHED.

A B C D E

Tabela 6 - Tabulação computadorizada dos dados de trânsito de líquidos para 1 paciente. Em A vemos a seqüência numérica dos quadros obtidos ; em B, o tempo de exposição de cada quadro ; em C as contagens no 1/3 proximal do esôfago ; em D e E as contagens sobre os terços médio e distal, respectivamente.

onde :

$E_{máx}$ = contagem máxima em cada terço esofágico

E_t = contagem observada no tempo t

C_t = taxa de trânsito esofágico em percentual.

Para a análise dos primeiros 15 segundos após o pico de atividade máxima de cada exame, consideramos como $E_{máx}$ o próprio valor de contagens do pico de máxima atividade. Os valores foram obtidos a cada 2 segundos entre 1 e 15 segundos após $E_{máx}$.

Já para a análise dos dados após deglutições sucessivas, consideramos como $E_{máx}$ a integral da curva de radioatividade para os primeiros 15 segundos, sendo considerados apenas os valores após a 2ª, 3ª, 4ª e 5ª deglutições (equivalentes a C_{t60} , C_{t90} , C_{t120} e C_{t180} segundos).

A taxa de trânsito nos dá o valor inverso daquele obtido com o %RET, muito embora utilize a integral da curva como $E_{máx}$ para os tempos mais tardios de observação, enquanto que o %RET permanece utilizando o valor do pico de máxima atividade como base de cálculo até o final do estudo.

O limite inferior do esôfago foi delimitado visualmente pelo ângulo de entrada no fundo da bolsa gástrica. Não houve qualquer movimento retrógrado do estômago para o esôfago durante os estudos de trânsito, que pudessem confundir os resultados pela ocorrência de RGE²¹. Os pacientes se submeteram após a um estudo específico de RGE, que não é aqui relatado.

Além da análise quantitativa acima descrita, classificamos os achados de acordo com Russell et al²¹² em :

A. traçado normal - existência de 3 picos distintos e sequenciais

de atividade sobre as áreas 1,2 e 3 ;

B. traçado adinâmico - perda completa dos picos sequenciais, com não progressão do bolo alimentar e tempo de trânsito prolongado ;

C. traçado incoordenado - múltiplos picos de atividade, com trânsito desorganizado do bolo alimentar e períodos de movimento retrógrado ; o tempo de trânsito é em geral prolongado.

A taxa de decaimento do ^{99m}Tc -sulfurcolóide não foi considerada pelos seguintes motivos :

* o tempo de exame (3 minutos) foi o mesmo para todos os pacientes ;

* o decaimento do ^{99m}Tc em 3 minutos é de aproximadamente 0,5%, insignificante em relação aos resultados obtidos⁶⁴ ;

* não é prática corrente em Medicina Nuclear calcular o decaimento do ^{99m}Tc em exames de duração muito curta ;

* não é factível calcular o decaimento de 60 imagens de 0,5 s (para o tempo de 0,5 s o decaimento é de 0,0014%).

A análise estatística foi feita com os testes t pareado ou não-pareado de Student e estudo dos coeficientes de correlação entre as variáveis indicadas. Considerou-se um alfa de 5%¹¹⁷.

RESULTADOS

A avaliação radiográfica se mostrou normal em 30% dos casos do grupo I (6 pacientes). Em 9 casos houve demonstração de hipomotilidade distal e em 6 de hérnia hiatal do tipo deslizante. Três indivíduos apresentaram alterações mais severas : 1 com sinais de esofagite e ulceração e 2 com estenose distal (Tabela 7).

Sete pacientes (35%) não se queixavam de disfagia no grupo I, contra 100% no grupo II. Em 8 casos com ESP a disfagia se fazia presente apenas para sólidos (40%), enquanto que em 5 (25%) ocorria também para líquidos, sendo, portanto, mais acentuada.

O escore de RGE foi leve em 7 pacientes (35%), com notas de 0 a 3 ; foi moderado em 5 outros pacientes (25%), com notas entre 4 e 6, e foi severo em 8 casos (40%), com notas acima de 7.

Não houve correlação entre os escores radiográficos e os escores de RGE no grupo I ($r = 0,244$). Também as demais características clínicas, como idade, tempo de evolução, sexo, raça, não se correlacionaram com as queixas de disfagia ou RGE, ou mesmo com as alterações radiográficas.

Em 16 pacientes de cada grupo efetuamos a análise qualitativa dos gráficos obtidos (Tabela 8), observando-se apenas 1 caso considerado normal no grupo I no trânsito de líquidos, contra 15 casos do grupo controle. Em nenhum paciente com ESP foi normal o trânsito de sólidos, contra 9 casos no grupo II. Não houve correlação entre a severidade da sintomatologia, o tempo de evolução da doença e a ocorrência de padrões incoordenados ou adinâmicos. Vários casos do grupo I alteraram um padrão incoordenado no trânsito de líquidos para adinâmico no

Tabela 7 - Achados radiográficos em pacientes com Esclerose Sistêmica Progressiva (estudo do trato digestivo superior).

ACHADOS	NÚMERO DE CASOS	%
NORMAL	6	30
HIPOMOTILIDADE DISTAL	9	45
HÉRNIA HIATAL	6	30
ESTENOSE DISTAL	2	10
ESOFAGITE COM ULCERAÇÃO	1	5
REFLUXO GASTRO-ESOFÁGICO	3	15
DIVERTÍCULOS*	2	10

* 1 divertículo de Zencker e 1 divertículo em 1/3 médio.

Tabela 8 - Análise qualitativa do trânsito esofágico, de acordo com Russell et al²¹².

GRUPO	REFEIÇÃO	NORMAL	INCOORDENADO	ADINÂMICO
I.ESP (20 casos)	Líquidos	6,3 %	50,0 %	43,7 %
	Sólidos	0,0 %	31,3 %	68,7 %
II.CONTROLES (18 casos)	Líquidos	93,8 %	0,0 %	6,3 %
	Sólidos	56,3 %	6,3 %	37,5 %

Total de pacientes classificados em cada grupo : 16.

Os percentuais indicam o número de pacientes classificados em cada casela.

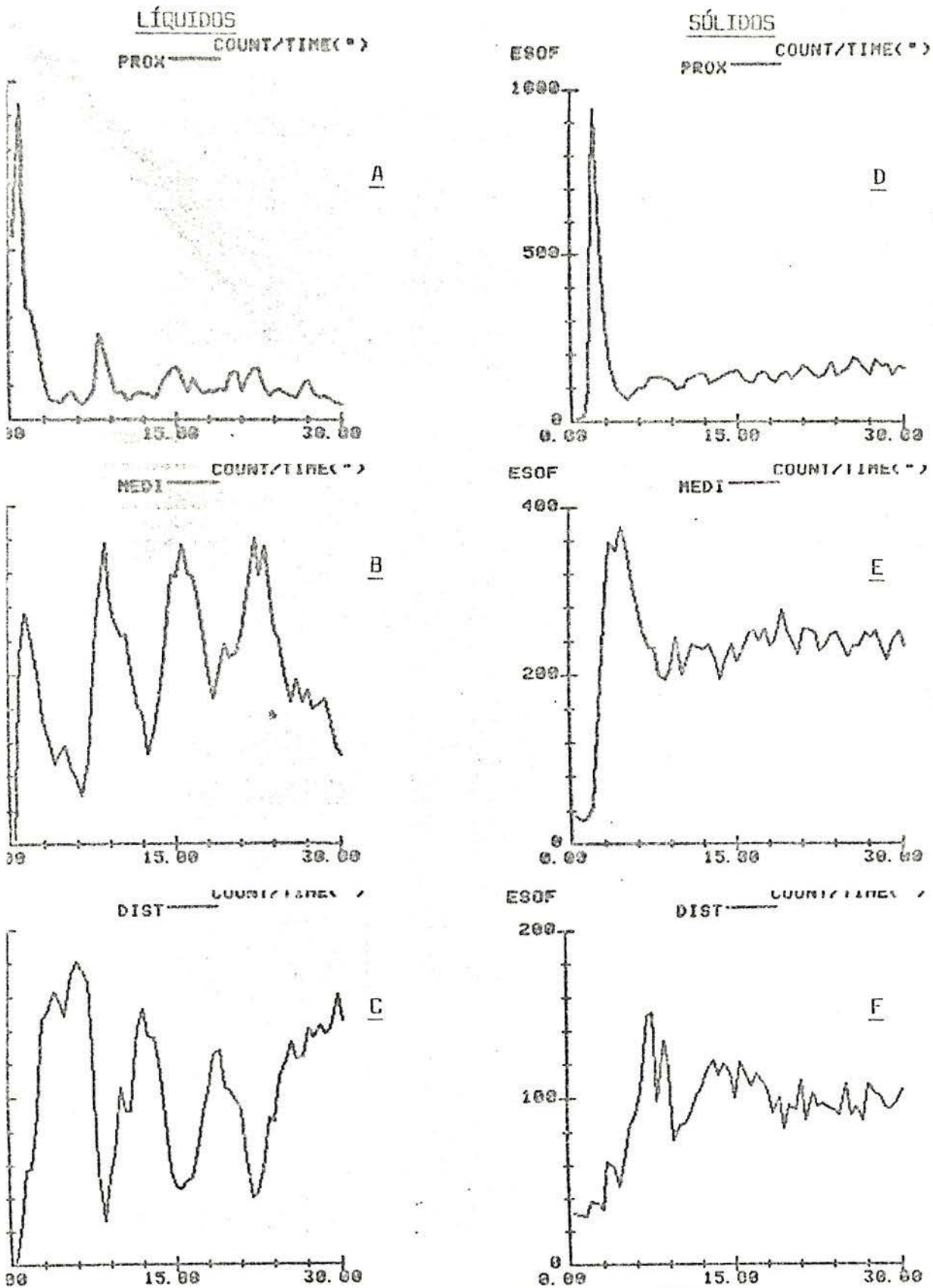


Figura 3 - Gráfico de contagens x tempo para registros em terços proximal, médio e distal, em 1 paciente do Grupo ESP. Notar em B e C um padrão incoordenado típico que se transforma em adinâmico com sólidos (E e F).

Tabela 9 - Padrão do trânsito esofágico em pacientes com Esclerose Sistêmica Progressiva, formas CREST e DIFUSA, de acordo com Russell et al²¹².

FORMA	REFEIÇÃO	PADRÃO	N	%
CREST (12 casos)	Líquidos	Incoordenado	7	58,3
	Líquidos	Adinâmico	5	41,7
	Sólidos	Incoordenado	6	50,0
	Sólidos	Adinâmico	6	50,0
DIFUSA (8 casos)	Líquidos	Incoordenado	3	37,5
	Líquidos	Adinâmico	4	50,0 *
	Sólidos	Incoordenado	0	0,0
	Sólidos	Adinâmico	8	100,0

* 1 paciente com estudo normal.

Tabela 10 - Tempo de trânsito esofágico total.

GRUPO	REFEIÇÕES	$\bar{x} \pm DP^*$	t_c^{**}	p
I.ESP	Líquidos	159,2 ± 48,6	7,7241	< 0,001
	Sólidos	173,0 ± 20,2	4,2541	< 0,001
II.CONTROLES				
	Líquidos	31,1 ± 53,6		
	Sólidos	90,9 ± 83,7		

* média ± desvio padrão (em segundos)

** teste t de Student não-pareado

CONTROLES

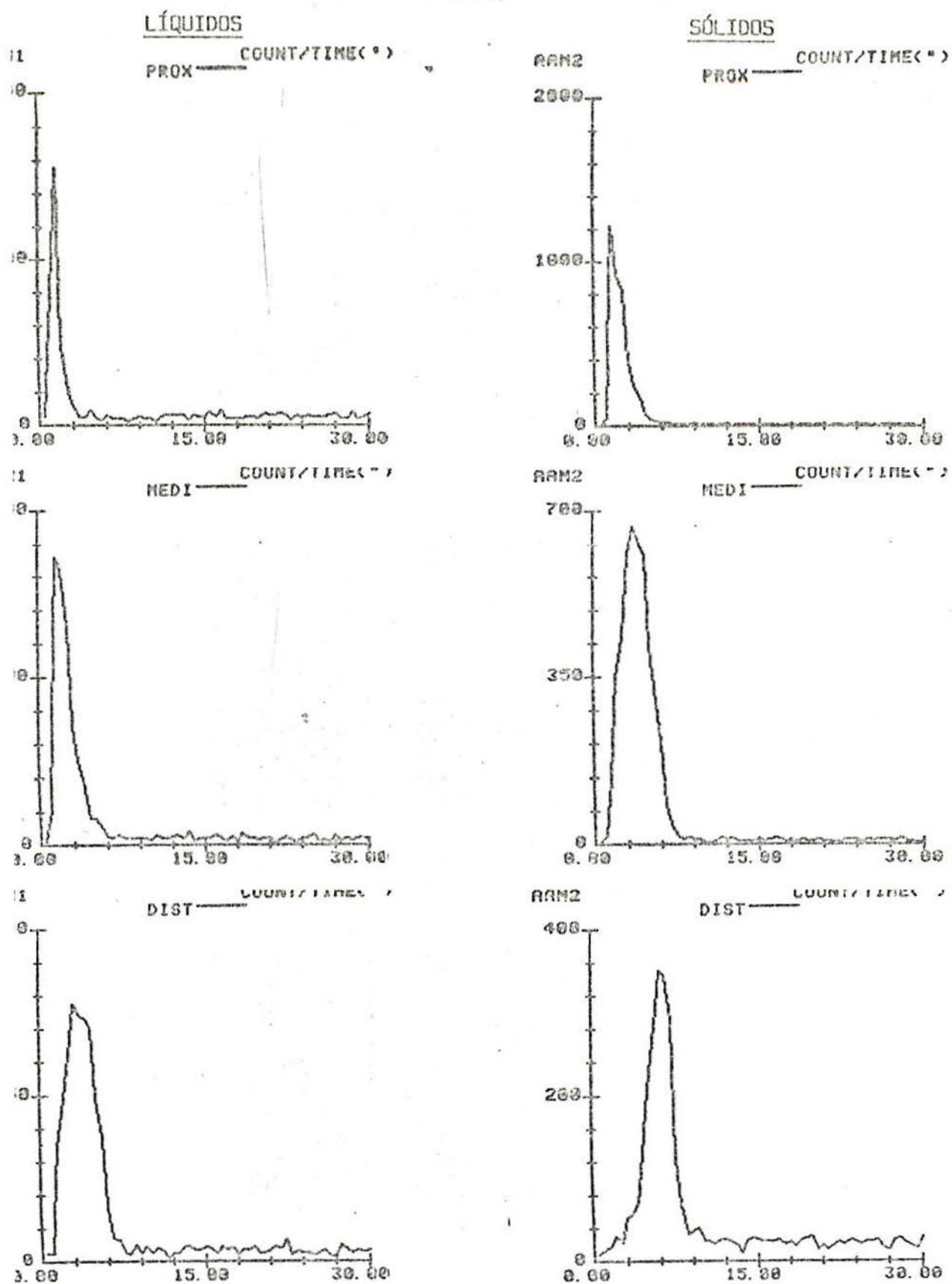


Figura 4 - Gráfico de contagens x tempo para registros em terços proximal, médio e distal do esôfago, para 1 paciente do Grupo Controle.

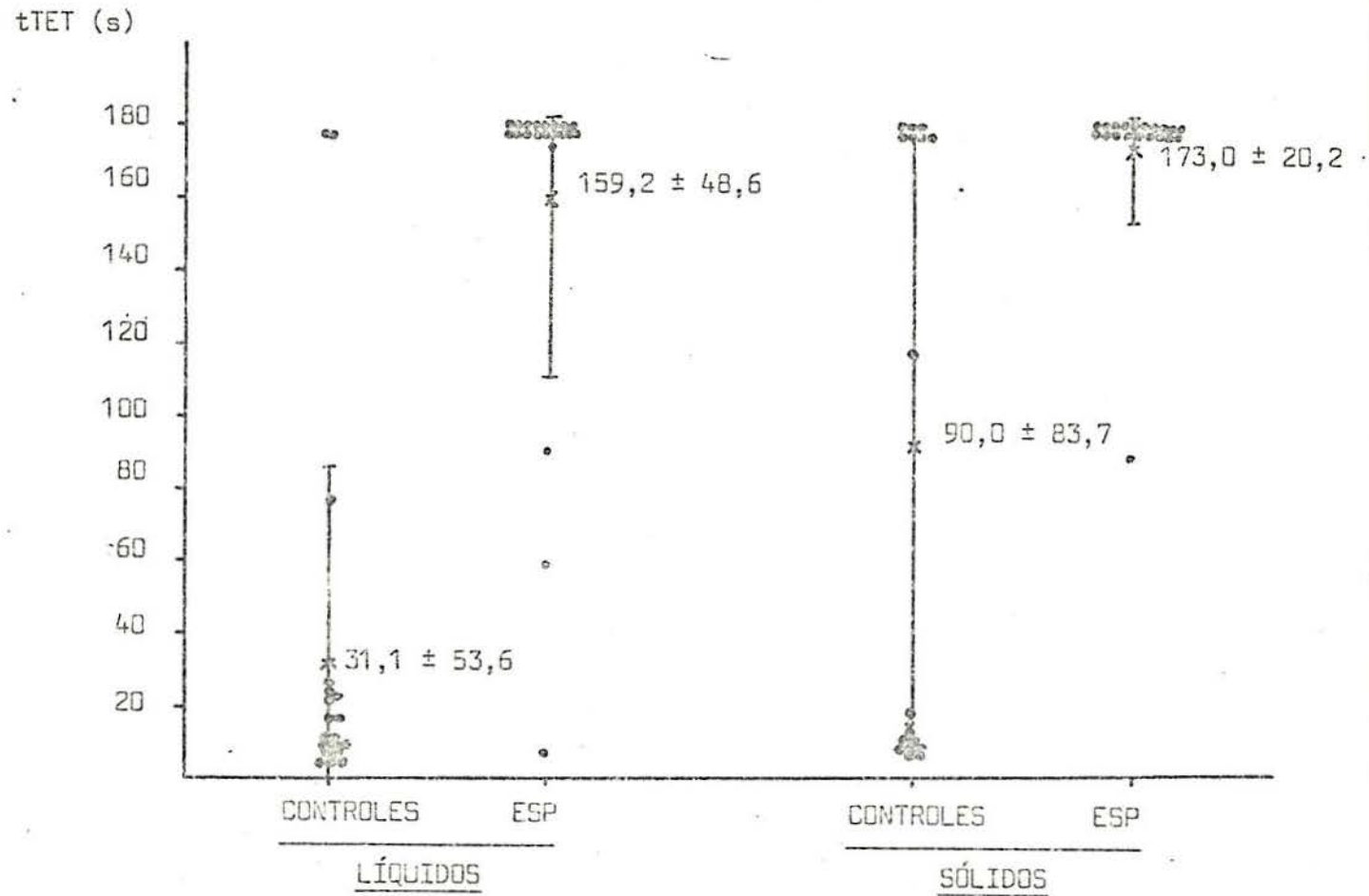
Tabela 11 - Tempo de trânsito esofágico total. Exames repetidos na posição supina em 5 pacientes e executado em ortostatismo em 6 pacientes.

GRUPO	REFEIÇÕES	$\bar{x} \pm DP^*$	t_c^{**}	p
<u>A. EXAMES REPETIDOS</u>				
I.ESP	Líquidos	178,0 \pm 1,29	0,7580	não significativo
	Sólidos	176,9 \pm 0,85	0,3700	não significativo
<u>B. EXAMES EM ORTOSTATISMO</u>				
I.ESP	Líquidos	178,3 \pm 0,98	0,9482	não significativo
	Sólidos	143,8 \pm 75,0	1,6127	não significativo

* média \pm desvio padrão (em segundos).

** teste t de Student não-pareado

Figura 5 - Tempo de trânsito esofágico total. Médias e desvios padrões por grupos.



trânsito de sólidos. Já no grupo controle observamos o contrário : 1 caso com trânsito de líquidos adinâmico passando para incoordenado com sólidos e 6 pacientes passando de normal com líquidos para prolongado e adinâmico com sólidos, demonstrando a maior sensibilidade da refeição sólida em acusar alterações sub-clínicas da motilidade esofágica (Figuras 3 e 4).

Os sub-grupos CREST e DIFUSA se comportaram de forma similar no estudo, muito embora não tivéssemos encontrado padrão incoordenado no trânsito de sólidos no sub-grupo DIFUSA (Tabela 9).

Tempo de trânsito esofagiano total

Houve diferença altamente significativa entre os tempos de trânsito esofagiano total (tTET) dos grupos I e II, quer para líquidos quer para sólidos. Os pacientes com ESP demonstraram um retardo evidentemente maior do trânsito com os 2 tipos de refeições ($p < 0,001$) (Tabela 10 e Figura 5).

Em 5 pacientes o tTET foi repetido com o paciente deitado e em outros 6 casos com o paciente sentado. Não houve diferença estatisticamente significativa nestas 2 circunstâncias, em relação aos exames iniciais (Tabela 11).

Percentual de Retenção

Houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo ESP e o grupo controle em relação ao Percentual de Retenção (%RET) das refeições líquidas ou sólidas. Isto ocorreu em todos os terços e em

Tabela 12 - Percentual de retenção de refeições líquidas e sólidas nos vários terços e tempos. Diferenças entre os Grupos I e II.

refeição	tempo(s)	t_c^*	p
LÍQUIDOS			
1/3 Proximal	15	2,8824	< 0,01
	30	2,8236	< 0,01
	60	2,7778	< 0,01
	90	3,0275	< 0,01
	120	3,0784	< 0,01
	180	2,8008	< 0,01
1/3 Médio	15	5,3748	< 0,001
	30	5,9311	< 0,001
	60	4,5601	< 0,001
	90	4,7872	< 0,001
	120	4,8918	< 0,001
	180	4,2270	< 0,001
1/3 Distal	15	5,5962	< 0,001
	30	7,0425	< 0,001
	60	4,7633	< 0,001
	90	4,4307	< 0,001
	120	4,8157	< 0,001
	180	3,7961	< 0,001
SÓLIDOS			
1/3 Proximal	15	4,2995	< 0,001
	30	3,9519	< 0,001
	60	3,7149	< 0,001
	90	3,5915	< 0,01
	120	3,5903	< 0,01
	180	2,8880	< 0,01
1/3 Médio	15	6,6027	< 0,001
	30	4,9038	< 0,001
	60	3,8369	< 0,001
	90	3,6674	< 0,001
	120	3,9009	< 0,001
	180	3,6672	< 0,001
1/3 Distal	15	3,8336	< 0,001
	30	4,8006	< 0,001
	60	3,5531	< 0,01
	90	3,2435	< 0,01
	120	3,2292	< 0,01
	180	2,9944	< 0,01

* teste t de Student não-pareado (t calculado)

todos os tempos considerados (15,30,60,90,120 e 180 segundos), com um $p < 0,01$. Em áreas 2 e 3, no entanto (terços médio e distal), a diferença foi ainda mais significativa ($p < 0,001$) (Tabela 12), atingindo os sólidos valores percentuais acima de 100% em área 3 (Figura 7) devido ao não esvaziamento para o estômago e ao aporte de maior volume de alimento a partir dos terços mais proximais. Tais valores encontram a equivalência nos números negativos da Taxa de Clareamento vistos na mesma área, também com sólidos (ver adiante), evidenciando a similitude de achados pela semelhança matemática das duas fórmulas.

Nas Figuras 6, 7 e 8 e Tabela 13 temos os valores médios e desvios padrões dos %RET para cada tempo de observação, cada terço do esôfago, cada tipo de alimento e nos dois grupos de pacientes examinados.

Devido ao melhor poder discriminativo do %RET em relação ao tTET, utilizamos estes valores para verificar as diferenças existentes entre o uso de refeições líquidas ou sólidas para um mesmo paciente (Tabela 14). Observamos que no terço proximal não há qualquer diferença entre o uso de alimentos líquidos ou sólidos, quer nos controles, quer nos pacientes com ESP. No entanto, a diferença passa a ser significativa no 1/3 médio do próprio grupo controle ($p < 0,05$), uma vez que os líquidos têm trânsito normal mesmo em posição supina, mas os sólidos - talvez por sua própria densidade - sofrem um retardo considerável. Esta diferença de fato desaparece no grupo ESP, denunciando a existência de problemas já na passagem dos líquidos, que sofrem então retardo semelhante ao dos sólidos. No 1/3 distal, tanto nos controles quanto nos pacientes com ESP, volta a haver significativo retardo dos sólidos em relação aos líquidos ($p < 0,001$).

Já nos 6 exames executados em ortostatismo (Tabela 15), a com-

Tabela 13 - Percentuais de retenção para trânsito de líquidos e sólidos nos terços proximal, médio e distal do Esôfago.

TEMPO(seg.)	LÍQUIDOS				SÓLIDOS			
	CONTROLES*	ESP*	t _c **	p	CONTROLES*	ESP*	t _c **	p
<u>1/3 PROXIMAL</u>								
15	5,3 ± 4,0	19,5 ± 20,7	9,5279	<0,001	6,7 ± 10,8	26,6 ± 16,7	3,7035	<0,01
30	5,1 ± 4,0	16,5 ± 16,7			6,2 ± 9,4	25,3 ± 18,5		
60	3,9 ± 1,6	13,7 ± 14,8			4,3 ± 4,7	14,5 ± 10,7		
90	3,3 ± 1,5	14,6 ± 15,7			3,4 ± 5,2	12,2 ± 9,1		
120	2,9 ± 1,4	13,4 ± 14,3			2,7 ± 4,3	10,7 ± 8,5		
180	2,8 ± 1,3	12,2 ± 14,2			1,9 ± 2,7	8,4 ± 9,2		
<u>1/3 MÉDIO</u>								
15	21,2 ± 30,2	65,3 ± 19,8	5,8131	<0,001	25,8 ± 29,4	74,2 ± 13,8	4,2780	<0,01
30	18,7 ± 25,9	61,6 ± 18,4			24,8 ± 32,2	67,5 ± 20,9		
60	10,3 ± 7,1	41,3 ± 28,1			15,4 ± 18,4	45,2 ± 27,7		
90	8,0 ± 5,6	40,0 ± 27,9			12,3 ± 15,6	39,8 ± 27,9		
120	6,6 ± 4,1	40,2 ± 28,9			9,7 ± 15,1	39,0 ± 28,3		
180	5,4 ± 3,2	32,8 ± 27,3			7,5 ± 11,4	30,2 ± 23,7		
<u>1/3 DISTAL</u>								
15	13,6 ± 7,0	53,0 ± 29,0	11,2027	<0,001	35,3 ± 17,9	35,3 ± 26,1	4,9599	<0,01
30	10,4 ± 6,9	54,4 ± 25,7			30,5 ± 26,3	66,1 ± 19,2		
60	11,9 ± 7,8	41,5 ± 25,2			32,3 ± 35,7	83,9 ± 50,8		
90	11,4 ± 7,5	39,9 ± 26,3			31,2 ± 38,3	116,1 ± 104,5		
120	9,0 ± 4,7	40,0 ± 26,9			29,5 ± 41,9	137,8 ± 136,8		
180	9,3 ± 5,4	38,6 ± 30,1			22,2 ± 28,2	139,6 ± 163,8		

* média ± desvio padrão.

** teste t não-pareado entre as médias das observações

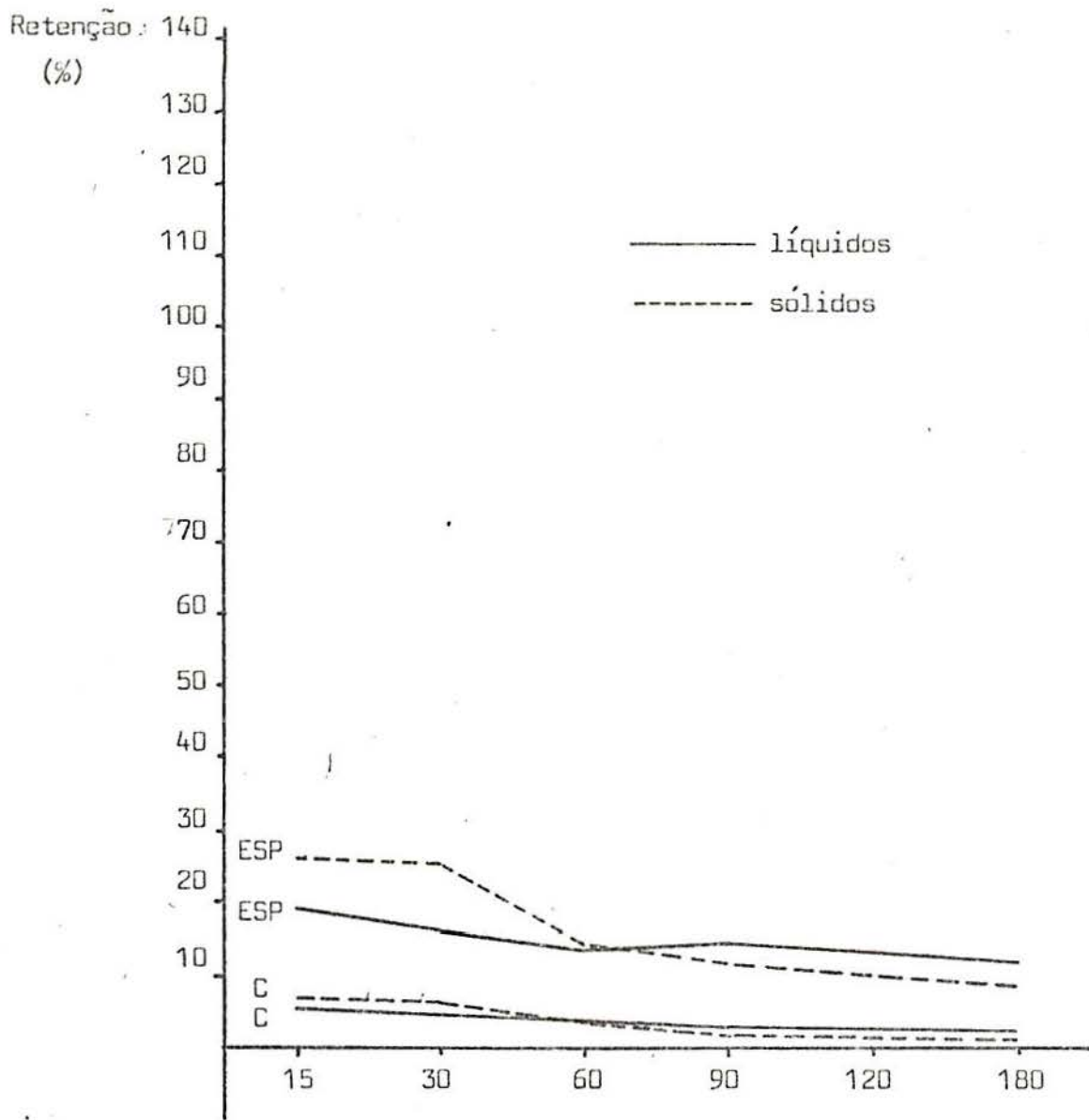


Figura 6 - Percentual de Retenção de líquidos e sólidos entre 15 e 180 segundos, nos grupos controle e ESP, 1/3 proximal do esôfago.

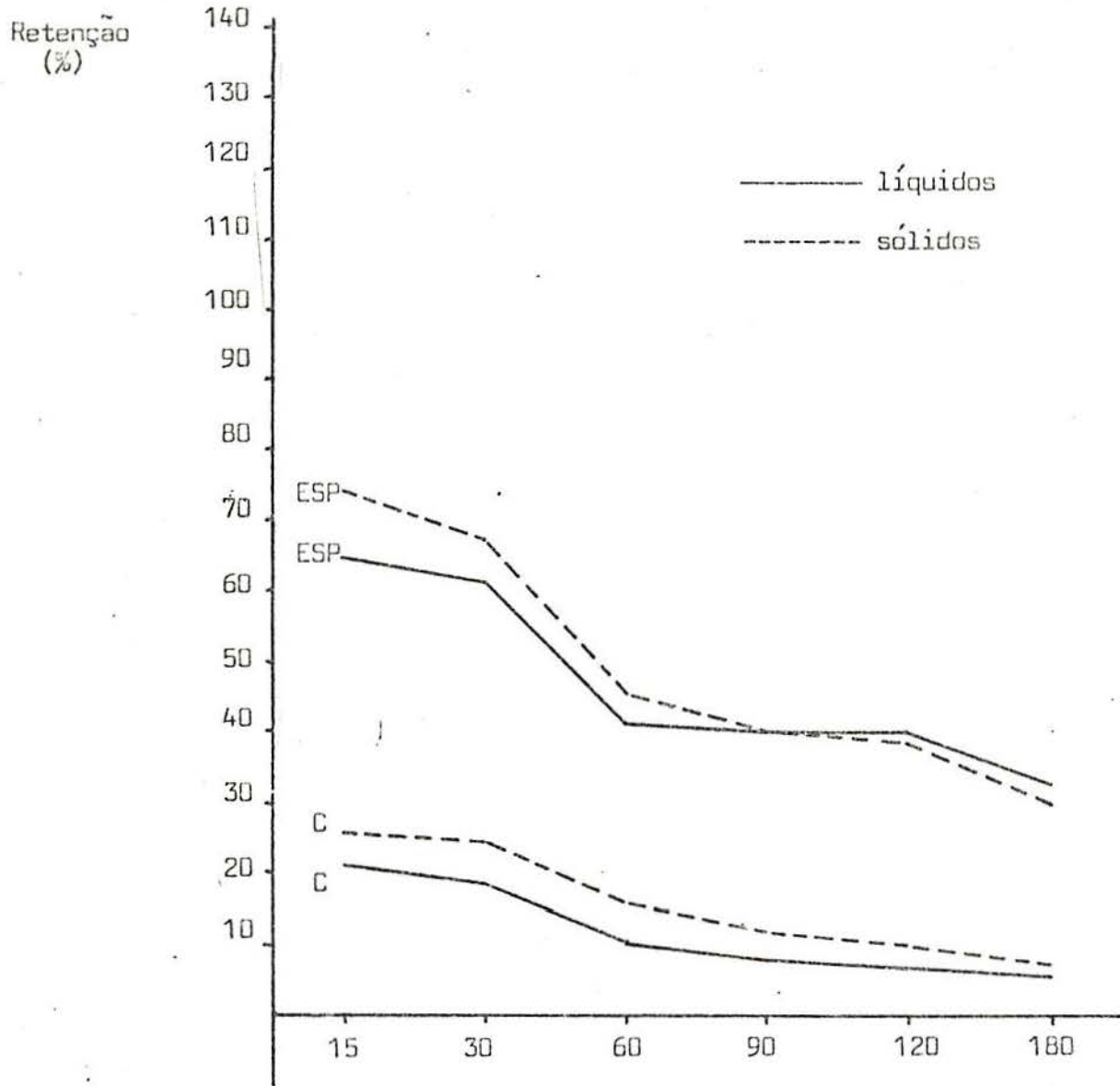


Figura 7 - Percentual de Retençã~ de líquidos e sólidos entre 15 e 180 segundos, nos grupos controle e ESP, 1/3 médio do esôfago.

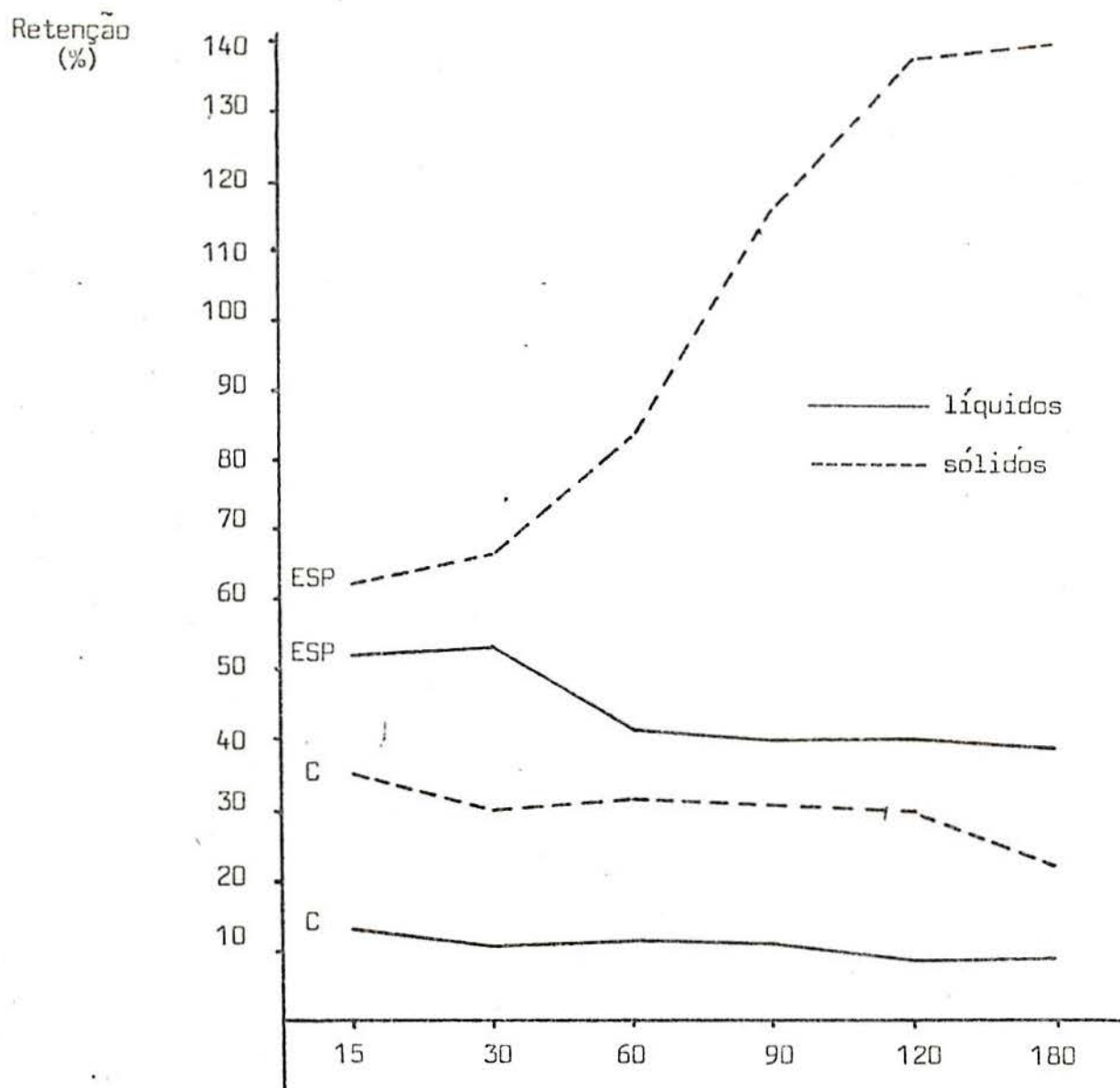


Figura 8 - Percentual de Retençãõ de líquidos e sólidos entre 15 e 180 segundos, nos grupos controle e ESP, 1/3 distal.

Tabela 14 - Diferenças no Percentual de Retenção observadas para um mesmo paciente ingerindo primeiramente líquidos e, após, sólidos.

ÁREA ESOFÁGICA	t_c^*	p
<u>CONTROLES</u> (N=18)		
1/3 PROXIMAL	0,4971	não significativo
1/3 MÉDIO	2,2210	<0,05
1/3 DISTAL	6,4890	<0,001
<u>ESP</u> (N=20)		
1/3 PROXIMAL	0,7460	não significativo
1/3 MÉDIO	1,9200	não significativo
1/3 DISTAL	6,4870	<0,001

* teste t de Student para dados pareados

Tabela 15 - Percentual de Retenção de líquidos e sólidos em 6 pacientes do Grupo ESP. Exame em ortostatismo.

TERÇO ESOFÁGICO	t_c^*	p
PROXIMAL	4,6860	<0,001
MÉDIO	0,4240	não significativo
DISTAL	3,7780	<0,001

*teste t pareado. Cálculo feito com base nas observações aos 15,30,60,90, 120 e 180 segundos em cada indivíduo.

Tabela 16 - Efeito da gravidade sobre o Percentual de Retenção. Análise dos dados obtidos em ortostatismo confrontados com aqueles obtidos em posição supina.

ALIMENTO TERÇO ESOFÁGICO		t_c^*	p
<u>LÍQUIDOS</u>	1/3 PROXIMAL	0,3800	não significativo
	1/3 MÉDIO	5,8000	< 0,001
	1/3 DISTAL	3,9490	< 0,001
<u>SÓLIDOS</u>	1/3 PROXIMAL	4,7600	< 0,001
	1/3 MÉDIO	4,7330	< 0,001
	1/3 DISTAL	2,5600	< 0,05

* teste t não-pareado

paração dos %RET entre líquidos e sólidos demonstrou a passagem nitidamente mais rápida dos líquidos no 1/3 proximal ($p < 0,001$). No terço médio os dois tipos de alimento se equivaleram, enquanto que no terço distal os sólidos sofreram retenção mais acentuada ($p < 0,001$).

A avaliação dos dados relativos aos exames em ortostatismo e sua confrontação com aqueles dos exames em decúbito também demonstrou nítida diferença. A força da gravidade teve efeito significativo na melhor performance dos casos examinados em ortostatismo, à exceção dos líquidos em terço proximal, os quais demonstraram idêntico comportamento (Tabela 16).

Taxa de Clareamento (TCLAR)

O método analítico que permitiu bem evidenciar os fenômenos ocorrendo nos primeiros 15 segundos de exame foi a TCLAR. Na Tabela 17 e Figura 9 estão registradas as médias e desvios padrões para líquidos, entre 1 e 15 segundos após ser atingido o pico máximo de atividade com a primeira deglutição. Observa-se aqui também as diferenças bastante significativas entre os dois grupos estudados, para todos os terços e tempos. O mesmo pode ser dito em relação aos sólidos (Tabela 18 e Figura 10).

A mesma análise efetuada após várias deglutições (Tabelas 19 e 20 e Figuras 11 e 12) demonstrou diferença significativa no 1/3 proximal para líquidos aos 90 e 120 segundos, com menor TCLAR no grupo ESP. O mesmo ocorreu aos 120 segundos em 1/3 médio para sólidos. Foi no 1/3 distal, no entanto, que tanto com líquidos quanto com sólidos observamos as diferenças mais significativas, com um trânsito esofa-

Tabela 17 - Taxa de Clareamento (Ct) para os primeiros 15 segundos após o pico de máxima atividade para cada terço esofágico; trânsito de líquidos.

TERÇO ESOFÁGICO TEMPO(seg.)	CONTROLES*	ESP*	t_c^{**}	p
<u>1/3 PROXIMAL</u>	<u>TCLAR</u>	<u>TCLAR</u>		
1	81,7 ± 9,2	73,7 ± 15,0	4,603	<0,001
3	95,1 ± 3,6	82,7 ± 11,7		
5	91,1 ± 15,9	82,0 ± 14,3		
7	94,9 ± 5,9	84,1 ± 16,1		
9	91,3 ± 15,1	83,9 ± 16,5		
11	95,2 ± 3,3	83,8 ± 17,2		
13	93,6 ± 6,7	84,7 ± 17,1		
15	94,3 ± 5,1	85,7 ± 14,2		
<u>1/3 MÉDIO</u>				
1	39,2 ± 21,5	31,3 ± 19,5	8,451	<0,001
3	77,5 ± 21,4	29,0 ± 30,4		
5	91,4 ± 11,9	20,4 ± 44,9		
7	85,3 ± 26,8	27,5 ± 31,3		
9	80,4 ± 36,2	26,9 ± 36,8		
11	76,8 ± 32,5	26,6 ± 31,8		
13	74,1 ± 33,7	26,0 ± 37,0		
15	75,6 ± 28,5	31,3 ± 28,9		
<u>1/3 DISTAL</u>				
1	31,0 ± 25,4	20,1 ± 11,0	6,238	<0,001
3	63,5 ± 24,4	33,3 ± 15,5		
5	80,5 ± 12,8	40,6 ± 33,0		
7	79,4 ± 21,8	30,2 ± 32,0		
9	84,2 ± 9,9	31,6 ± 28,6		
11	85,5 ± 8,2	34,8 ± 32,0		
13	84,3 ± 9,6	26,8 ± 29,4		
15	85,1 ± 8,6	23,5 ± 26,4		

* média ± desvio padrão.

** teste t não-pareado entre as médias de observações nos 2 Grupos.

Tabela 18 - Taxa de Clareamento (Ct) para os primeiros 15 segundos após o pico de máxima atividade para cada terço esofágico. Trânsito de sólidos.

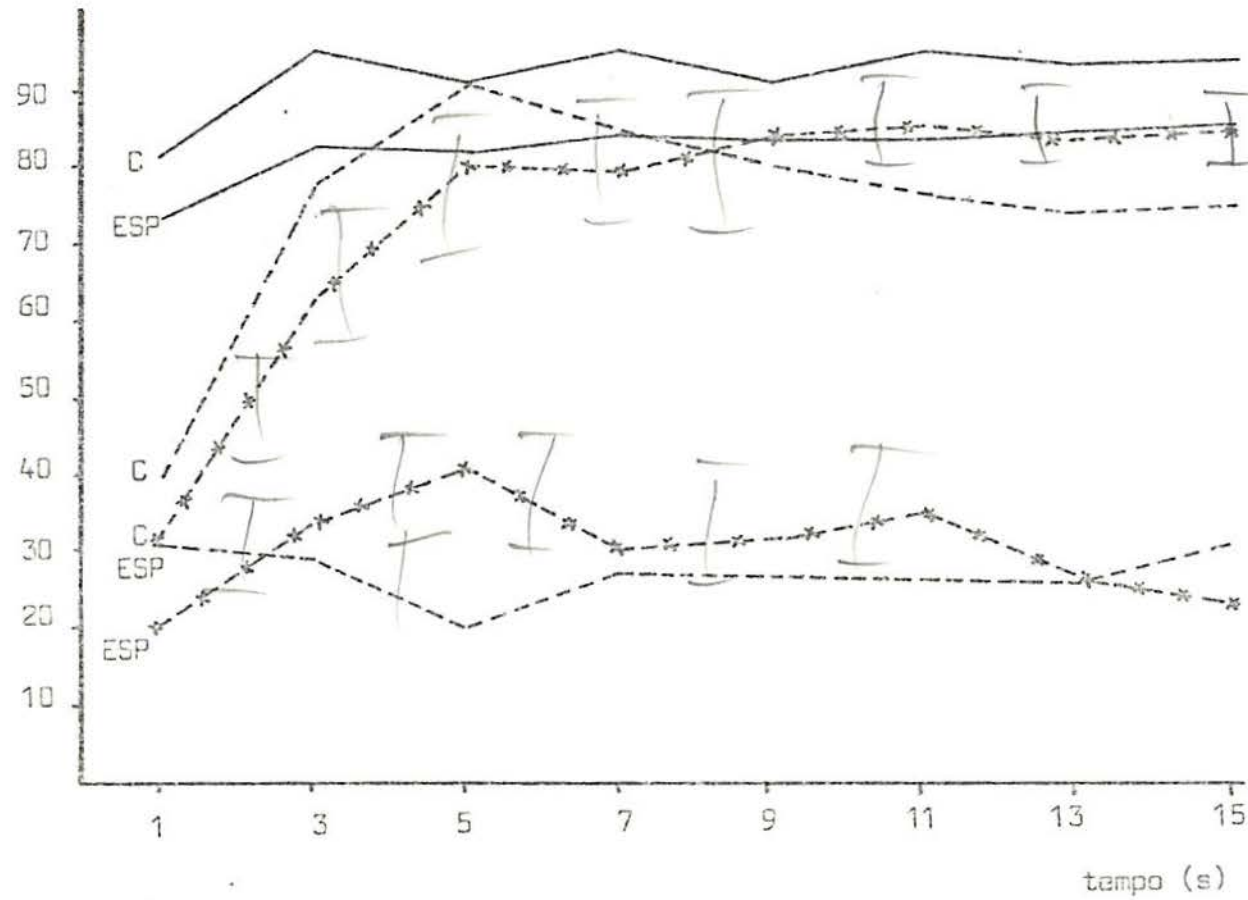
TERÇO ESOFÁGICO TEMPO(seg.)	CONTROLES*	ESP*	t _c **	p
<u>1/3 PROXIMAL</u>				
1	65,6 ± 20,5	47,0 ± 26,5	5,216	<0,001
3	92,2 ± 10,9	57,9 ± 35,2		
5	94,1 ± 8,6	66,4 ± 28,2		
7	93,4 ± 11,4	58,0 ± 54,3		
9	94,0 ± 10,3	73,2 ± 16,1		
11	93,5 ± 10,9	71,8 ± 20,5		
13	93,7 ± 12,0	75,5 ± 19,2		
15	94,4 ± 8,5	66,9 ± 50,2		
<u>1/3 MÉDIO</u>				
1	23,5 ± 13,5	16,0 ± 12,8	8,928	<0,001
3	68,2 ± 30,2	14,5 ± 22,6		
5	75,2 ± 34,7	-15,4 ± 64,7		
7	78,9 ± 29,5	-19,1 ± 60,8		
9	77,6 ± 30,9	-8,2 ± 52,2		
11	77,6 ± 32,5	-1,9 ± 53,4		
13	78,0 ± 31,3	-1,8 ± 57,7		
15	80,2 ± 29,1	-2,4 ± 58,3		
<u>1/3 DISTAL</u>				
1	24,1 ± 11,7	20,8 ± 8,7	7,181	<0,001
3	63,3 ± 25,6	26,8 ± 15,0		
5	72,0 ± 25,1	25,5 ± 15,8		
7	72,4 ± 27,7	21,4 ± 21,9		
9	72,9 ± 27,4	12,1 ± 32,0		
11	72,9 ± 28,2	-0,6 ± 47,4		
13	72,6 ± 29,1	12,8 ± 31,5		
15	67,4 ± 34,7	11,0 ± 34,1		

* média ± desvio padrão.

** teste t não-pareado entre as médias de observações nos 2 Grupos.

Figura 9 - Taxa de Clareamento (Ct) para trânsito de líquidos. Registro dos primeiros 15 segundos após o pico de máxima atividade em cada 1/3 do esôfago.

Ct (%)



$\pm 2SD$

Figura 10- Taxa de Clareamento (Ct) para trânsito de sólidos. Registro dos primeiros 15 segundos após o pico de máxima atividade em cada 1/3 do esôfago.

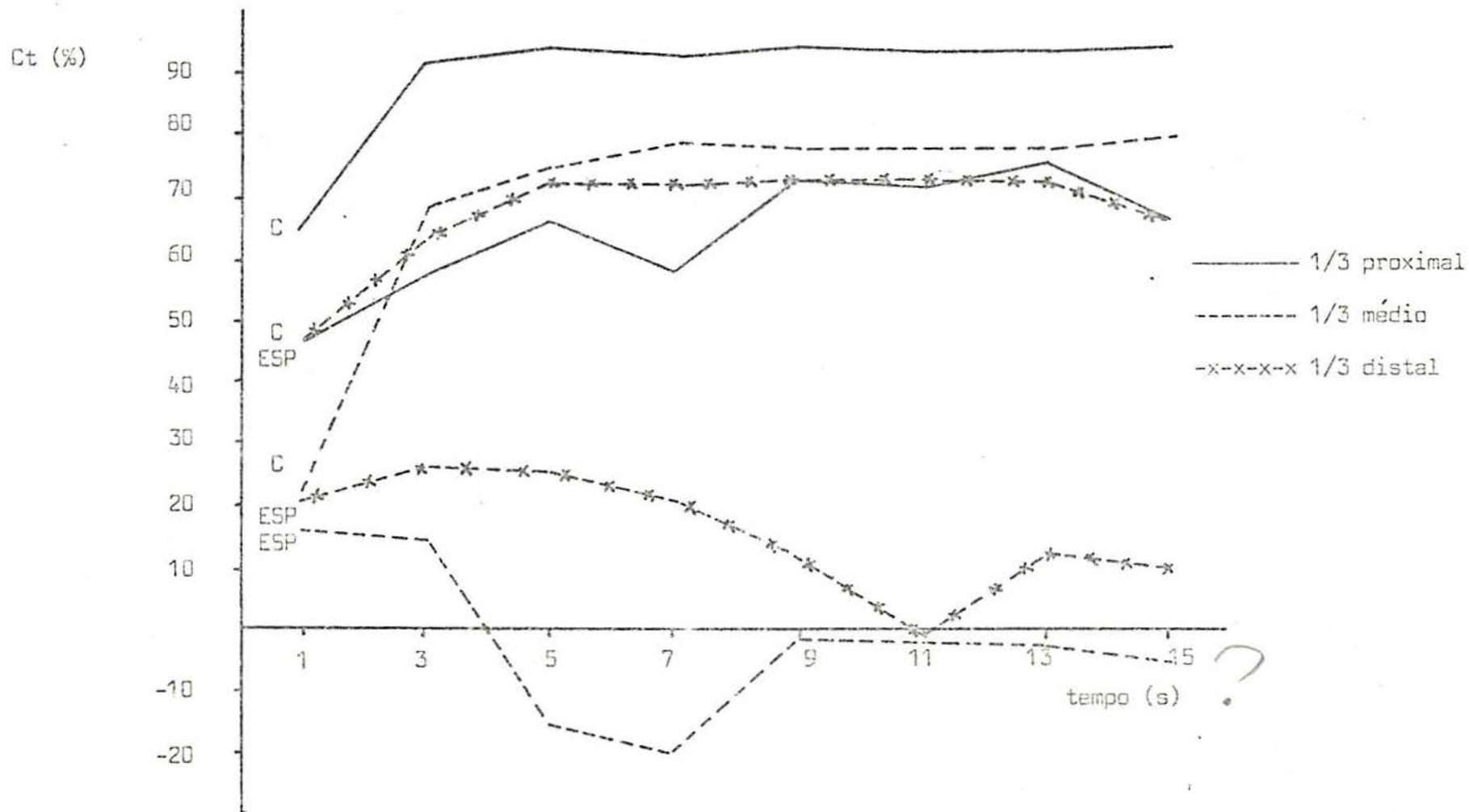


Tabela 19 - Taxa de Clareamento (Ct) após várias deglutições sucessivas. Trânsito de líquidos.

TERÇO ESOFÁGICO Nº DE DEGLUTIÇÕES*	CONTROLES**	ESP	p
<u>1/3 PROXIMAL</u>			
2	62,4 ± 15,3	43,7 ± 31,7	NS
3	66,4 ± 12,0	41,2 ± 33,1	<0,05
4	70,7 ± 12,5	44,8 ± 29,7	<0,01
5	72,2 ± 12,1	56,1 ± 29,7	NS
<u>1/3 MÉDIO</u>			
2	53,3 ± 34,3	57,2 ± 13,5	NS
3	63,8 ± 23,1	57,8 ± 15,6	NS
4	66,6 ± 21,6	58,2 ± 14,8	NS
5	74,9 ± 13,9	72,0 ± 10,4	NS
<u>1/3 DISTAL</u>			
2	64,2 ± 21,1	32,5 ± 43,3	<0,05
3	66,3 ± 19,4	30,2 ± 54,3	<0,05
4	67,9 ± 19,5	31,8 ± 55,7	<0,05
5	72,1 ± 14,5	53,7 ± 33,8	NS

* deglutições 2,3,4,5 correspondem respectivamente a Ct60,Ct90,Ct120 e Ct180.

** média ± desvio padrão.

NS = não significativo.

Tabela 20 - Taxa de Clareamento (Ct) após várias deglutições sucessivas .Trân-
sito de sólidos.

TERÇO ESOFÁGICO Nº DE DEGLUTIÇÕES*	CONTROLES**	ESP	p
<u>1/3 PROXIMAL</u>			
2	75,6 ± 17,7	67,3 ± 16,2	NS
3	79,8 ± 18,1	58,4 ± 17,7	NS
4	84,2 ± 14,1	72,7 ± 16,8	NS
5	87,5 ± 11,6	82,9 ± 9,2	NS
<u>1/3 MÉDIO</u>			
2	71,7 ± 25,3	55,3 ± 29,9	NS
3	74,2 ± 26,3	57,4 ± 30,3	NS
4	80,6 ± 21,0	56,3 ± 35,3	<0,05
5	84,6 ± 14,6	73,4 ± 19,8	NS
<u>1/3 DISTAL</u>			
2	33,1 ± 57,9	-17,2 ± 40,9	<0,05
3	33,3 ± 62,7	-31,0 ± 54,9	<0,01
4	35,9 ± 69,2	-52,1 ± 78,1	<0,01
5	51,0 ± 42,6	-10,0 ± 65,2	<0,01

* deglutições 2,3,4,5 correspondem respectivamente a Ct60,Ct90,Ct120 e Ct180.

** média ± desvio padrão .

NS = não significativo.

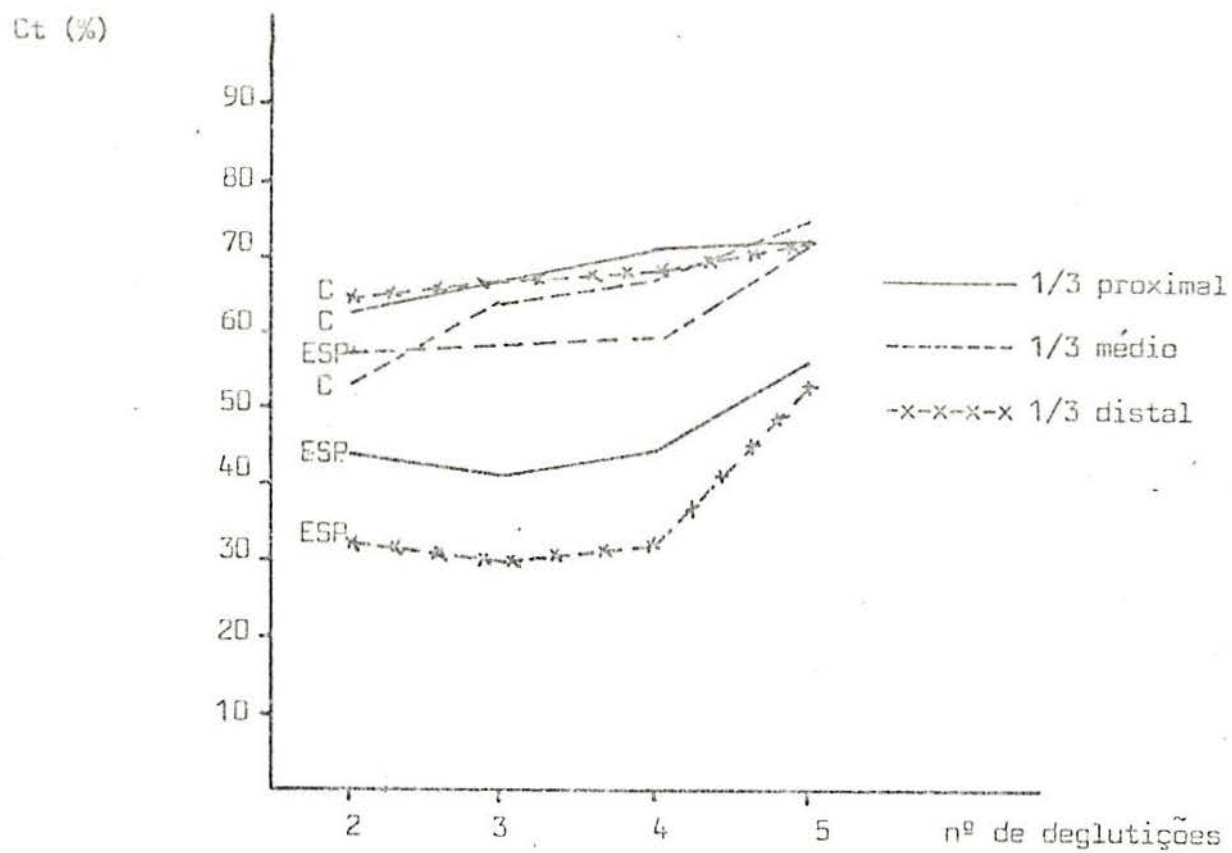


Figura 11 - Taxa de Clareamento (Ct) após várias deglutições, trânsito de líquidos.

Ct (%)

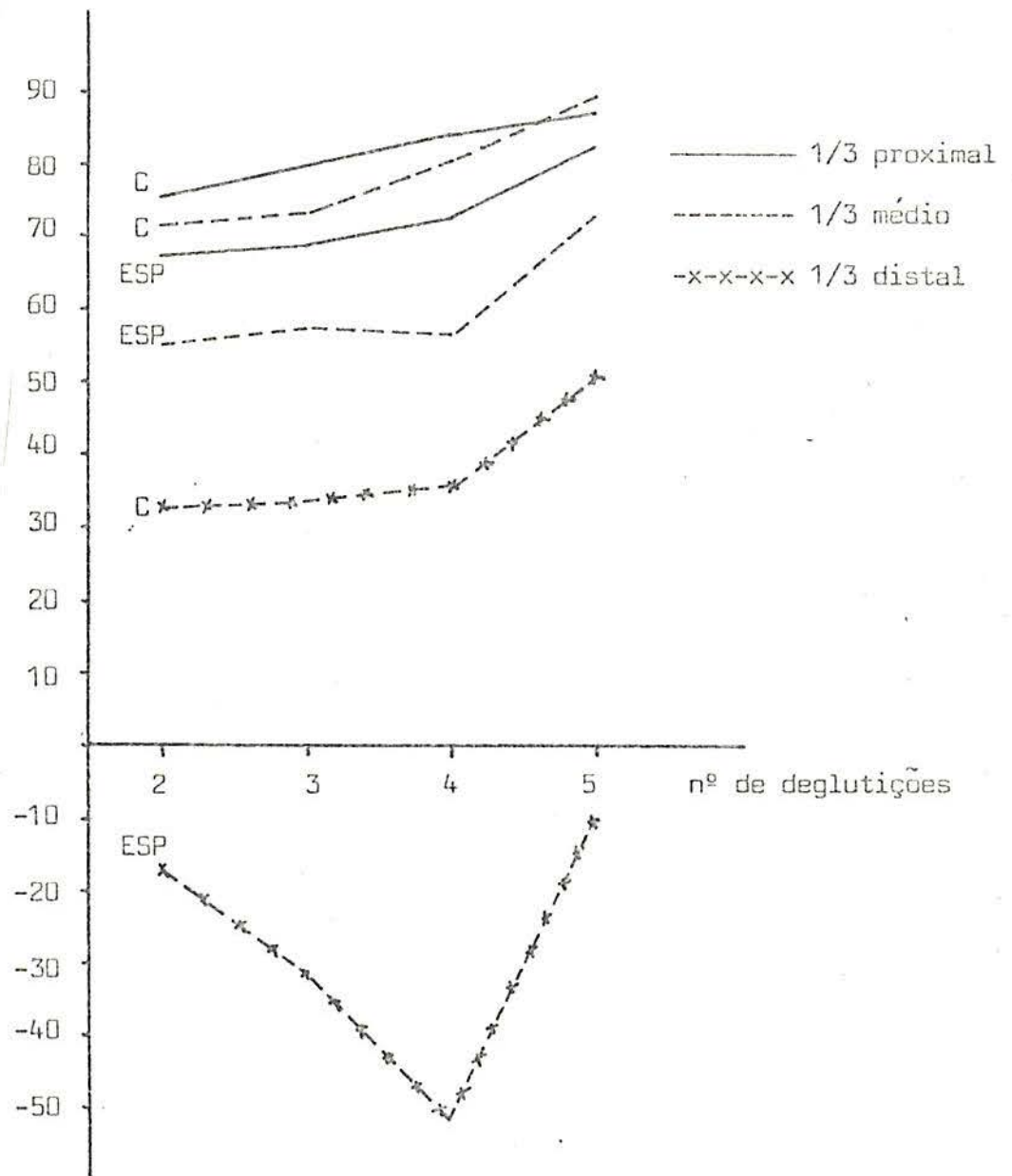


Figura 12 - Taxa de Clareamento (Ct) após várias deglutições, trânsito de sólidos.

giano extremamente prejudicado no grupo ESP. Os números negativos encontrados retratam não apenas o não esvaziamento dos sólidos para o estômago, mas principalmente a chegada de um maior volume de bolo alimentar a partir dos terços mais proximais do esôfago. Em nenhum momento evidenciou-se RGE na análise dinâmica dos registros.

Coeficientes de Correlação

Para o estudo das correlações entre os vários achados utilizamos os escores descritos em Material e Métodos e a $TCLAR_{120}$ sólidos (vide Taxa de Clareamento acima) no 1/3 distal dos pacientes com ESP. Não foi observada qualquer correlação com o tempo de evolução da doença ($r = 0,2$), achados radiológicos ($r = 0,1$), escore clínico de disfagia ($r = 0,1$), escore clínico de RGE ($r = 0,2$) ou tTET ($r = 0,2$).

DISCUSSÃO

A ESP é uma doença que primariamente afeta mulheres de meia idade³⁰, com uma prevalência igual em caucasianos e negros¹⁶¹. O estudo de 261 casos vistos por Campbell & Le Roy³⁰ mostra, no entanto, uma maioria de 80% de pacientes da raça branca, o que mais se aproxima de nos-sapropria casuística. A baixa incidência de 2 a 12 novos casos por milhão de habitantes por ano^{161,162,200} revela que a doença é incomum. Tal número, em verdade, encontra-se provavelmente subestimado, uma vez que é difícil a detecção precoce do acometimento visceral, principalmente quando este é leve³⁰. Isto seria particularmente de importância clínica naqueles casos que cursam, pelo menos "ab initio", sem envolvimento cutâneo^{197,199,204}.

O desenvolvimento de métodos diagnósticos mais sensíveis e específicos, de melhor relação custo-benefício e baixa invasividade tem propiciado grande avanço na detecção de formas mais brandas ou iniciais de colagenoses, mormente graças ao rápido avanço nas áreas da Imunologia e Medicina Nuclear. Tal situação traz ao médico a possibilidade do diagnóstico mais preciso e precoce, de grande utilidade na condução da terapêutica e com significativa melhoria do prognóstico destes indivíduos.

A situação não é diversa na ESP, onde o acometimento visceral poderá evoluir de forma muitas vezes maligna^{163,206}, e onde a intervenção terapêutica precoce pode alterar uma evolução amplamente desfavorável, trazendo o paciente a condições clínicas adequadas²³².

Uma vez que o acometimento esofágico não traz, na grande maioria dos casos, a evolução ao óbito, mas se encontra presente em cerca de

90% dos pacientes³⁰ quando se utiliza critérios manométricos e radiográficos típicos da doença, seria extremamente interessante o desenvolvimento de um método diagnóstico para o comprometimento esofágico da ESP que fosse sensível, específico, de baixo custo, fácil execução, boa reprodutibilidade e, principalmente, quantitativo. Esta última característica é fundamental, tendo em vista seu poder discriminativo, acompanhamento evolutivo seriado da terapêutica e a inexistência de outros métodos com tal propriedade no momento²¹².

Assim é que a cintilografia do trânsito esofágico vem assumindo um papel de relevo na detecção das desordens motoras do esôfago, graças a sua grande sensibilidade^{52,90,212,239}, sua capacidade de se valer de métodos tão fisiológicos quanto a ingestão de uma refeição normal para o indivíduo e de sua grande reprodutibilidade^{102,212}. Além, é claro, de permitir a análise quantitativa dos fenômenos envolvidos na peristaltese e atuação esfinctérica do esôfago.

O método tem sido utilizado não apenas na avaliação do tempo de trânsito e de desordens motoras^{12,74,104,126,145,150,157,196,212,230,231,239}, mas também em lesões orgânicas^{26,72,259} do tipo obstrutivo, refluxo gastro-esofágico^{79,112,147-149,158,165} e estudos do esôfago na acalásia^{102,210}, inclusive do ponto de vista de efeitos da terapêutica. Apesar dos resultados promissores, em pelo menos uma série de 16 pacientes com esofagite isolada a técnica se mostrou menos sensível que a endoscopia: um estudo normal não excluiu patologia esofágica significativa²⁵⁷.

Tolin et al²³⁹ foram os primeiros a demonstrar que a técnica cintilográfica era 100% sensível para a detecção de alterações esofágicas comprovadas pela manometria na ESP. Além disso, o exame com radio-

nuclídeos consegue detectar alterações em muitos casos com manometria normal^{113,130,212}. Em nossa casuística também todos os exames conduzidos em pacientes esclerodérmicos foram alterados, muito embora em uma paciente com 3 anos de evolução o trânsito de líquidos pudesse ser considerado normal. Neste caso, de qualquer maneira, o trânsito de sólidos estava definitivamente alterado. Garg et al⁹⁰ encontraram também 1 caso com tTET normal com a utilização de líquidos, mas não relatam o tempo de evolução da doença.

A exemplo de todos os outros métodos desenvolvidos para o diagnóstico dos distúrbios motores do esôfago¹³⁰, a cintilografia não exibiu correlação com as queixas clínicas dos pacientes, mostrando a variabilidade da resposta subjetiva individual ao processo mórbido, mas também a dificuldade de se detectar de forma fidedigna os eventos mutáveis e variáveis de um órgão dinâmico como o esôfago, em um estudo transversal. Desta forma, um teste que se mostre prolongado, mas ainda coordenado, poderia eventualmente assumir características de incoordenação grosseira na vigência de um RGE^{17,236} ou de um fenômeno de Raynaud sistêmico. Tais possibilidades não foram estudadas no presente trabalho.

O alimento líquido ou sólido mimetiza a fisiologia normal do órgão de forma perfeita, mas não há relato na literatura de seu uso comparativo numa mesma série de pacientes. Holloway & McCallum¹¹² sugerem que um bolo líquido pode não prover uma provocação verdadeira da função esofágica, considerando que seria importante demonstrar que anormalidades sutis podem aparecer com o uso de um bolo sólido. Kjellén et al¹²⁸, por outro lado, mostraram que a cintilografia de bolo sólido na posição ereta em asmáticos possui baixa sensibilidade em detectar

disfunção esofágica.

Nossa preocupação foi encontrar um alimento sólido que, incorporado ao ^{99m}Tc -sulfurcolóide, permitisse uma aderência ótima durante o período de estudo. A marcação de fígado de galinha "in vivo", embora a mais perfeita do ponto de vista técnico¹⁶⁸ (o fármaco é injetado endovenosamente e sofre absorção rápida pelas células de Kúpffer), é de execução difícil, exigindo a manutenção de um aviário perto do laboratório de Medicina Nuclear. Na Tabela 21 vemos que a aderência do ovo batido ao Tecnécio, após 3 horas, foi muito boa quando comparada aos valores obtidos com o fígado "in vivo". A homogeneização mecânica do bolo sólido na boca dos pacientes e a deglutição sob comando de todo o conteúdo, logo após seu preparo (nenhum dos exames foi executado em período maior que 1 hora após o cozimento dos ovos), garantiram, a nosso ver, a fidedignidade das contagens registradas. O tempo de exame também nunca excedeu os 3 minutos, sendo então o problema da aderência de menor importância aqui que em estudos de trânsito gástrico.

Fisher et al⁷⁷ que cápsulas semelhantes a medicamentos ou cubos de fígado marcados, quando ingeridos sem água, podem permanecer por várias horas no esôfago de controles, sem que estes se dêem conta. O trânsito é melhor, com sólidos, na posição ortostática e se os pacientes ingerem um pouco d'água, previamente, como "lubrificante". Nossas observações no grupo controle são similares para sólidos, mas em indivíduos muitas vezes sintomáticos. Além disso, muito embora os tempos de trânsito não diferissem, os números dos percentuais de retenção e taxa de clareamento foram significativamente distintos ($p < 0,001$) ao nível de terço distal do esôfago, com ineficácia total de clareamento nos casos ESP (Tabelas 12, 17 e 18). Quanto aos exames em ortostatismo, a-

Tabela 21 - Estabilidade de alimentos marcados em partículas picadas até 3 mm para simular mastigação e colocadas a 37°C em suco gástrico humano (média de 33 amostras)¹⁵¹.

ADERÊNCIA	ÔVO			FÍGADO			
	Tc - OA	Tc - SC	Tc - MAA	Tc - HSA	"In vivo"	Injetado	Superf.
% INICIAL	98	92	96	90	99	93	93
% APÓS 3 H.	84 ± 6	82 ± 3	82 ± 9	74 ± 9	98 ± 1	87 ± 8	84 ± 9

OA = ovalbumina (aderência obtida por método eletrolítico)

SC = sulfurcolóide (método utilizado neste trabalho)

MAA = macroagregados de albumina

HSA = albumina plasmática humana

presentam validade diagnóstica igual aos efetuados em decúbito (Tabela 16) e são de técnica mais simplificada para os pacientes, pelo menos em nossa série.

Os primeiros 15 segundos já trouxeram a melhor discriminação entre os dois grupos estudados, com diferenças significativas a nível de $p < 0,001$ em todos os terços e com o uso de refeições sólidas ou líquidas. Para tal análise, foi adequado o uso da taxa de clareamento (Tabelas 17 e 18), a qual, no entanto, não se mostrou tão útil na análise das deglutições sucessivas. Neste último caso (Tabelas 19 e 20) a significância estatística caiu para $p < 0,05$ e não existiu em todas as observações. Os valores do percentual de retenção foram discriminativos entre os 15 e 180 segundos para todos os terços, tempos e tipos de refeição, parecendo portanto um método de análise adequado em estudos mais prolongados, quer com líquidos ($p < 0,001$), quer com sólidos ($p < 0,01$) (Tabela 13). Tais diferenças entre os dois métodos de análise nos exames tardios podem ser devido à formulação matemática, uma vez que utilizamos a integral da curva dos primeiros 15 segundos como $E_{máx}$ para a Ct e o valor absoluto do 1º pico de máxima atividade para o %RET.

Já os valores do tTET e a análise qualitativa não se mostraram úteis para discriminarmos os indivíduos dos dois grupos. O estabelecimento dos tempos de trânsito para cada terço poderia ter auxiliado neste sentido^{20,90}, mas pareceu-nos que os métodos de retenção e clareamento utilizados sejam mais informativos. O tTET é sensível e poderia ser empregado como método de "screening" rápido, predizendo aqueles indivíduos nos quais uma análise mais pormenorizada se torne indispensável. A análise qualitativa não deve trazer benefícios diag

nósticos, uma vez que está demonstrada a presença de alterações severas do esôfago, ainda com coordenação das ondas peristálticas e relaxamento do EEI com a deglutição^{136,252}. Em nossa série encontramos uma grande variabilidade nos padrões, de acordo com o tipo de alimentação, sendo que em alguns casos observamos inclusive a passagem de um padrão incoordenado com líquidos para um padrão adinâmico com sólidos (pacientes 12, 14 e 16 - vide Tabela 3). O inverso ocorreu apenas em 1 caso. Um padrão incoordenado, portanto, não significaria uma maior gravidade da lesão esofágica, como se poderia supor, mas estaria mais na dependência do tipo de refeição utilizada.

A presença de apenas 65% dos pacientes do grupo ESP com disfagia e de 70% de alterações radiográficas está de acordo com a literatura, salientando-se, desta forma, ainda mais o valor diagnóstico da cintilografia, que se mostrou alterada em todos os casos. É bem verdade que o estudo não foi desenhado para estabelecer-se comparações entre a técnica cintilográfica e a radiográfica, mas pensamos ser pouco provável que as radiografias pudessem mostrar uma positividade muito maior com o uso de métodos epidemiológicos adequados para tal fim (uso da cine-esofagografia sempre pelo mesmo técnico, com análise criteriosa por mais de um radiologista "cego" para o conhecimento dos pacientes em cada grupo). Kjellén et al¹²⁷ encontraram disfagia em 17% de uma população com 55 anos de idade. Não nos surpreende, portanto, o achado de 4 pacientes sintomáticos (22%) no grupo controle, com queixas de azia e média de idade de 47,3 anos. Também é importante frisar que os achados não devem ser atribuídos à idade, já que não houve evidências de maior tTET no estudo de Blackwell et al²⁰ nos pacientes de maior faixa etária.

Quanto aos critérios clínico-epidemiológicos que levaram à escolha do grupo controle, podemos dizer que dificuldades podem surgir quando pacientes utilizados para descrever vantagens de um teste diagnóstico são diferentes daqueles em que o teste será empregado. Exceção quando se pensa em empregá-lo para "screening", não há necessidade para tal teste diagnóstico, já que a diferença entre pessoas saudáveis e doentes é usualmente óbvia mesmo sem o teste⁸⁴. O que usualmente o clínico necessita é de um teste que distinga entre um grupo de doentes e outro com sintomas similares, todos com a suspeita de ter determinada doença. Ora, como a prevalência de queixas e achados relativos ao esôfago é alta na população geral, precisamos saber se o teste em voga é útil para distinguir as alterações devidas a uma doença específica, no caso a ESP, daquelas devidas a um achado fortuito e ocasional num paciente com ESP. O exemplo óbvio é o do paciente com hérnia hiatal e esofagite de refluxo e que venha a desenvolver ESP. Deste modo, optamos por estabelecer a comparação dos achados na ESP com aqueles em um grupo não selecionado de indivíduos com ou sem sintomas gastrintestinais, de forma a colocar em cheque o poder discriminativo do método. E, mesmo, seu valor já se encontra estabelecido de forma tranquila em discriminações contra um grupo controle assintomático 20,90,147 (o qual não equivale ao que o médico vê em seu dia-a-dia). Tais estudos com prevalência de 50% da doença em questão trazem resultados espúrios quanto a valores preditivos positivos e negativos (os primeiros estarão falsamente elevados), servindo apenas para determinação de sensibilidade e especificidade⁸⁴.

Um próximo passo importante na validação do método é sua confrontação com os resultados em pacientes com outras colagenoses (veja

página 22, inespecificidade das lesões esofágicas), quando então se poderia determinar o valor clínico do teste cintilográfico de trânsito esofágico, dentro dos princípios epidemiológicos acima expostos. O problema do diagnóstico diferencial com a acalásia já foi solucionado por Russell et al²¹², que demonstraram idêntico padrão de trânsito que o encontrado na ESP, porém com significativa entrada do bolo alimentar, em pacientes esclerodérmicos, na bolsa gástrica, tanto na posição supina quanto ereta.

Em um estudo recente, Holloway et al¹¹³ obtiveram valores de sensibilidade e especificidade de 70% e 77% respectivamente, em uma série de pacientes com diversos diagnósticos. Utilizaram-se apenas do tTET como método discriminativo. O uso de refeição sólida permitiu que a sensibilidade chegasse a 100% em nosso estudo (Tabela 22), porém com especificidade de apenas 50%. Já a utilização de líquidos mantém a sensibilidade no aceitável nível de 95% e eleva a especificidade a 89% (Tabela 23), demonstrando sua maior versatilidade no diagnóstico diferencial nesta série estudada.

Poderia se especular que o radioafármaco estivesse se aderindo à mucosa inflamada e trazendo resultados espúrios, mas isto ficou comprovado como não acontecendo pelos estudos de Tolin et al²³⁹ e Kjellén et al¹³⁰. A contagem residual, mínima, sobre o esôfago, pode no entanto ser devida à aderência do radionuclídeo à mucosa esofágica, uma vez que as taxas residuais de contagem mostram um decréscimo negligível com deglutições repetidas (líquidas ou "secas")¹⁰⁸. Desta forma, talvez o poder discriminativo do exame melhorasse caso utilizássemos valores diversos para Ct e %RET, o que não foi executado visando a possibilidade de estabelecermos comparações com os achados da literatura,

Tabela 22 - Tabela 2 x 2 para refeições sólidas, utilizando-se tTET como teste diagnóstico.

		DOENÇA	
		Presente	Ausente
TESTE	Positivo	20 A	9 B
	Negativo	0 C	9 D

$$S = \frac{A}{A+C} = \frac{20}{20}$$

$$E = \frac{D}{D+B} = \frac{9}{18} = 50\%$$

$$VP+ = \frac{A}{A+B} = \frac{20}{29}$$

Tabela 23 - Tabela 2 x 2 para refeições líquidas, utilizando-se tTET como teste diagnóstico.

		DOENÇA	
		Presente	Ausente
TESTE	Positivo	19	2
	Negativo	1	16

$$S = \frac{19}{20} = 95\%$$

$$E = \frac{D}{D+B} = \frac{16}{18} = 88\%$$

Dletcher et al.

Sackett et al

Clinical Epidemiology

que classicamente se utilizam dos valores críticos de Ct e de %RET da ordem de 90% e 10% respectivamente.

Mesmo com os pacientes em posição supina para a eliminação da gravidade como força auxiliar no trânsito, encontramos diferenças significativas nos valores dos terços proximais do esôfago, onde teoricamente a força faríngea é predominante na propulsão. Isto poderia estar de acordo com os achados de alguns autores^{22,123,142,194,251}, que encontraram acometimento da musculatura estriada em pacientes com ESP, muito embora a prevalência em nossa série de tal distúrbio seria então bem maior, o que exigiria estudos diagnósticos manométricos e anátomo-patológicos para comprovação. Uma vez que nossa série apresenta 20 pacientes com ESP, praticamente a metade de todos os casos estudados na literatura até o presente, poderíamos explicar tais achados pela boa experiência na padronização dos exames e minúcia na análise dos resultados, com o uso concomitante de 3 técnicas quantitativas e 1 qualitativa. Desta maneira, o trânsito esofágico pela cintilografia poderia estar dando mostras de sua grande sensibilidade em detectar alterações mínimas e precoces no 1/3 proximal, ou poderíamos estar em presença de movimentos retrógrados. Foi interessante verificar, pela análise visual e gráfica, o movimento retrógrado e de vai-e-vem do bolo alimentar com os exames na posição supina de alguns pacientes. Tal característica poderia também ser a responsável pelas diferenças vistas a nível mais proximal, em território de musculatura estriada, uma vez que não foram raras as ocasiões em que o movimento retrógrado atingiu a hipofaringe. Neste sentido são interessantes as observações de Ryan et al²¹⁴, que mostraram algum movimento retrógrado de um bolo alimentar sólido em indivíduos normais. A análise centróide computado-

rizada de Klein & Wald¹³² poderia ser útil em estudos futuros para a quantificação do bolo que apresenta estase em 1/3 proximal ou que sofreu movimento retrógrado. Caberia aqui esclarecer que as contagens são equivalentes ao volume, uma vez que o bolo é homogêneo⁵².

Para a determinação do tTET uma área de interesse sobre o esôfago seria suficiente. O uso de múltiplas áreas de interesse, entretanto, favorece sobremaneira a distinção entre casos com esôfago adinâmico e a atividade incoordenada típica de um esôfago com espasmo difuso²⁰. Outra grande vantagem é a localização de áreas estenóticas ou em que um problema motor incida de forma mais acentuada. Desta forma, qualitativa, quantitativa e visualmente pudemos constatar o predomínio nítido de alterações nos 2/3 distais do esôfago esclerodérmico.

Para o futuro, portanto, vemos grandes possibilidades de uso clínico do método de trânsito esofágico pela cintilografia nas seguintes situações :

- * acompanhamento evolutivo de pacientes com ESP ;
- * resposta ao tratamento ;
- * documentação de possível reversibilidade das lesões esofágicas ;
- * documentação do efeito de fármacos especificamente agindo no órgão ;
- * comprovação de Raynaud sistêmico ocorrendo no órgão ;
- * comprovação da maior disfunção esofágica sob condições controladas de RGE ;
- * estabelecimento das correlações entre contrações esofágicas e pressões esfínterianas vistas na manometria e o trânsito esofágico ;
- * diagnóstico diferencial com outras colagenoses.

CONCLUSÕES

1.A cintilografia do trânsito esofágico é método diagnóstico útil na detecção e quantificação dos distúrbios de motilidade na ESP.

2.Não há correlação entre queixas clínicas e achados cintilográficos na ESP ou doenças não auto-imunes.

3.O estudo qualitativo das curvas de trânsito esofágico não é discriminativo entre pacientes com ESP e indivíduos controles com doenças não auto-imunes.

4.O tempo de trânsito esofagiano total é método útil para "screening" (sensibilidade de 100% com refeição sólida e 95% com refeição líquida).

5.O tempo de trânsito esofagiano total pode estar grandemente alterado em indivíduos que não apresentem doenças auto-imunes e que possuam ou não queixas digestivas.

6.O uso de refeição líquida apresenta maior especificidade (89%) que refeição sólida (50%) para o diagnóstico da ESP.

7.Os 15 segundos iniciais de exame são suficientes para discriminar os casos ESP, com análise pela taxa de clareamento, tanto em refeições sólidas quanto em líquidas.

8.O estudo até 180 segundos, com análises por taxa de clareamento e percentual de retenção, não revelou validade adicional significativa na diferenciação entre os grupos ESP e com doenças não auto-imunes ; os primeiros 15 segundos são suficientes e as deglutições sucessivas "em seco" não têm valor diagnóstico adicional.

9.Refeições sólidas apresentam maiores percentuais de retenção em 1/3 distal do esôfago que refeições líquidas em pacientes com

ESP e controles, sendo portanto técnica de maior acuracidade para evidenciar fenômenos de motilidade na porção de musculatura lisa do esôfago.

10.O percentual de retenção e a taxa de clareamento estão alterados nos terços proximal, médio e distal do esôfago em pacientes com ESP.

11.O percentual de retenção e a taxa de clareamento são métodos analíticos quantitativos de valor similar no diagnóstico de fenômenos motores do esôfago.

12.A detecção de alterações no 1/3 proximal do esôfago (área de musculatura estriada) pode ser devido à alta sensibilidade do método em evidenciar distúrbios motores precoces e sutis.

13.Ocorre movimento retrógrado do bolo alimentar em pacientes com ESP, podendo atingir a hipofaringe e trazendo um padrão de trânsito incoordenado.

14.As formas CREST e DIFUSA da ESP apresentam padrão de trânsito esofágico similar.

15.A reprodutibilidade do método de trânsito esofágico pela cintilografia é boa.

16.Alimentos líquidos e sólidos têm comportamento idêntico nos terços proximal e médio do esôfago em posição supina, com retenção de igual magnitude ; os líquidos, no entanto, transitam mais rapidamente no 1/3 proximal em ortostatismo e os sólidos sofrem retenção maior no 1/3 distal nesta mesma posição corporal.

17.A gravidade auxilia o trânsito de líquidos e sólidos em todos os terços esofágicos, à exceção de líquidos no terço proximal.

18.Exames de trânsito esofágico em posição supina não apresentam vantagem significativa em relação àqueles efetuados em ortostatis-

mo para o diagnóstico dos distúrbios motores do esôfago na ESP.

19.0 valor do método no diagnóstico diferencial com o acometimento esofágico de outras colagenoses necessita ser ainda estabelecido.

RESUMO

Vinte pacientes consecutivos com Esclerose Sistêmica Progressiva (ESP) foram estudados pelo método de trânsito esofágico pela cintilografia, com o uso de refeições líquidas e sólidas. Os achados foram comparados àqueles de um grupo controle composto por indivíduos com ou sem queixas relativas ao trato gastrointestinal, mas sem doença auto-imune. Utilizou-se o ^{99m}Tc -sulfurcolóide como marcador radioativo e o suco de frutas como refeição líquida. Ovos mexidos e cozidos serviram de refeição sólida. Os estudos foram conduzidos na posição supina para eliminação da gravidade na posição ortostática para análise comparativa. A reprodutibilidade foi boa, evidenciada por exames conduzidos em 5 casos. As análises qualitativas das curvas de radioatividade x tempo, mostrando principalmente os indivíduos com padrões incoordenado ou adinâmico, não foram úteis para o diagnóstico diferencial nem se correlacionaram com queixas clínicas ou tempo de evolução da ESP. A medida do tempo de trânsito esofágico total tem boa sensibilidade (100% com sólidos e 95% com líquidos) para detectar distúrbios da motilidade, constituindo-se em bom método de "screening". Sua especificidade, no entanto, é muito baixa com sólidos (50%), melhorando com o uso de líquidos (89%). As análises pelo percentual de retenção e taxa de clareamento tiveram resultados similares e podem ser considerados como métodos equivalentes para evidenciar distúrbios da motilidade esofágica. Neste sentido, os primeiros 15 segundos de exame, tanto com líquidos quanto com sólidos, já foram discriminativos entre os 2 grupos ($p < 0,001$). Os estudos conduzidos até 180 segundos e com deglutições "em seco" não foram necessários para o estabelecimento de

tais diferenças, muito embora também aqui tivéssemos encontrado significância estatística. A menor taxa de clareamento foi observada no terço distal do esôfago, no grupo ESP, com sólidos, mas em todos os terços evidenciou-se grande retenção das refeições. A porção de musculatura estriada, desta forma, parece também estar afetada na doença em nossos casos. No entanto, talvez o movimento não progressivo e até retrógrado (incoordenado) visto em alguns casos poderia ser o responsável por tais achados. A gravidade auxilia o trânsito de líquidos e sólidos, mas os primeiros transitam mais rapidamente no 1/3 proximal e os sólidos sofrem maior retenção no 1/3 distal do esôfago em ortostatismo. Concluímos pelo real valor do método cintilográfico de trânsito esofágico para a detecção e quantificação dos distúrbios de motilidade do órgão na ESP.

BIBLIOGRAFIA

- 1 - ABRAMS, H.L. et alii. Alimentary tract in disseminated scleroderma with emphasis on small intestine. *Arch Int Med* 94:61-81, 1954.
- 2 - ADAM, M. et alii. Collagen heterogeneity in systemic scleroderma and other diseases. *J Clin Chem Clin Biochem* 17(7):495-98, 1979.
- 3 - ATKINSON, M. Oesophageal motor changes in systemic disease. *Clin Gastroent* 5:119-133, 1976.
- 4 - ATKINSON, M. & SUMMERLING, M.D. Oesophageal changes in systemic sclerosis. *Gut* 7:402-08, 1966.
- 5 - BALLARD, J.L. et alii. The gastrointestinal manifestation of generalized scleroderma. *South Med J* 62:1243-47, 1969.
- 6 - BALLEM, C.L. et alii. The diagnosis of esophagitis. *Am J Dig Dis* 5:88, 1960.
- 7 - BATTLE, W.M. et alii. Gastrointestinal motility dysfunction in amyloidosis. *New Eng J Med* 301(1):24-5, 1979.
- 8 - BATTLE, W.S. et alii. Gastroesophageal reflux : diagnosis and treatment. *Ann Surg* 177:560-64, 1973.
- 9 - BEIGELMAN, P.M. et alii. Progressive sclerosis (Scleroderma). *New Eng J Med* 249:45-58, 1953.
- 10 - BELSEY, R. Functional disease of the esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 52:164, 1966.
- 11 - BENEDEK, T.G. & RODNAN, G.P. A brief history of the rheumatic diseases. *Bull Rheumat Dis* 52(6):59-68, 1982.
- 12 - BENJAMIN, S.B. et alii. Prolonged radionuclide transit in "Nutcracker Esophagus". *Dig Dis Sci* 28(9):775-79, 1983.
- 13 - BERK, R.N. Scleroderma of the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 61:226-31, 1974.

- 14 - BERLINER, S.D. & BURSON, L.C. Esophageal hemorrhage in Scleroderma. *Am J Gastroenterol* 46:477-80, 1966.
- 15 - BETTARELLO, A. Teste de refluxo ácido e teste de perfusão de ácido : sua importância na propedêutica do refluxo gastro-esofágico e da esofagite de refluxo. São Paulo, Faculdade de Medicina da USP, 1960. Tese de Doutorado.
- 16 - BETTARELLO, A. Esofagite de refluxo. *J Bras Med* 45(2):90-100, 1983.
- 17 - BETTARELLO, A. Fisiopatologia do refluxo gastro-esofágico. *Arq Gastroenterol* 12:257, 1975.
- 18 - BETTARELLO, A. et alii. Progressive Systemic Sclerosis II. Esophageal involvement. *Am J Dig Dis* 12:808-12, 1967.
- 19 - BETTARELLO, A. & ZATERKA, S. Etiopatogenia e diagnóstico da esofagite em pacientes com Esclerose Sistêmica Progressiva. *Arq Gastroenterol* 5:19-28, 1968.
- 20 - BLACKWELL, J.N. et alii. Radionuclide transit studies in the detection of esophageal dysmotility. *Gut* 24:421-26, 1983.
- 21 - BLACKWELL, J.N. et alii. Esophageal radionuclide transit tests: potential false positive results. *Gastroenterol* 84(5):1108(abstract), 1983.
- 22 - BLOM-BULOW, B. et alii. Early changes in esophageal function in Progressive Systemic Sclerosis. *Clin Physiol(England)* 4(2):147-58, 1984.
- 23 - BLUESTONE, R. et alii. Systemic sclerosis and small bowel involvement. *Gut* 10:185-93, 1969.
- 24 - BOESBY, S. et alii. Oesophageal peristalsis. A simple system for the recording of oesophageal peristalsis, and the influence of bolus

- volume on peak peristaltic pressure amplitude. *Scand J Gastroenterol* 13:149-53,1978.
- 25 - BOOTH, D.J. et alii. Acid clearing from the distal esophagus. *Arch Surg* 96:731-34,1968.
- 26 - BOSCH, A. et alii. Modified scintigraphic technique for the dynamic study of the esophagus. *Int J Nucl Med Biol* 4:195-99,1977.
- 27 - BOYD, J.A. et alii. Roentgen changes observed in generalized scleroderma : report of 63 cases. *Arch Int Med* 94:248-51,1954.
- 28 - BRAND, D.L. et alii. Sequential metoclopramide and bethanecol in the normal and scleroderma esophagus. *Gastroenterol* 84(5):1114, 1983.
- 29 - CANNON, P.J. et alii. The relationship of hypertension and renal failure in scleroderma (Progressive Systemic Sclerosis) to structural and functional abnormalities of the renal cortical circulation. *Medicine* 53:1-6,1974.
- 30 - CAMPBELL, P.M. & LEROY, E.C. Pathogenesis of systemic sclerosis : a vascular hypothesis. *Sem Arthr Rheumat* 4:351-68,1975.
- 31 - CAPUSAN, I. Curzio's case of scleroderma (letter) *Ann Int Med* 76:146-52,1972.
- 32 - CASSADA, W.A. et alii. Involvement of the gastrointestinal tract by Progressive Systemic Sclerosis. *South Med J* 61:475-81,1968.
- 33 - CHAN, W.W. & DIAMANT, N.E. Electrical off-response of cat esophageal smooth muscle : an analog simulation. *Am J Physiol* 230:233-38,1976.
- 34 - CHANDA, J.J. Scleroderma and other diseases associated with cutaneous sclerosis. *Med Clin N Am* 64(5):969-82,1980.

- 35 - CHRISTENSEN, J. The controls of esophageal movement. *Clin Gastroenterol* 6:516-28, 1976.
- 36 - CHRISTENSEN, J. et alii. Physiologic specialization at the esophago-gastric junction in three species. *Am J Physiol* 225:1265-70, 1973.
- 37 - CHVAPIL, M. et alii. Effect of chelating agents, proline analogs and oxygen tension in vivo and in vitro experiments on hydroxylation, transport, degradation and accumulation of collagen. In VOGEL, H.G. Connective Tissue and Ageing. Amsterdam, Excerpta Medica, p.195-207, 1972.
- 38 - CLARK, M. & FOUNTAIN, R.B. Esophageal motility in connective tissue disease. *Br J Dermatol* 79:449-52, 1967.
- 39 - CLEMENTS, P.J. et alii. Esophageal motility in Progressive Systemic Sclerosis. *Dig Dis Sci* 24(8):639-44, 1979.
- 40 - COHEN, S. Force velocity characteristics of esophageal muscle : interaction of isoproterenol and calcium. *Eur J Clin Invest* 5:259-65, 1975.
- 41 - COHEN, S. Motor disorders of the esophagus. *New Eng J Med* 301:184-92, 1979.
- 42 - COHEN, S. et alii. The pathogenesis of esophageal dysfunction in scleroderma and Raynaud's disease. *J Clin Invest* 51:2663-68, 1972.
- 43 - COHEN, S. et alii. The gastrointestinal manifestations of scleroderma : pathogenesis and management. *Gastroenterol* 79:155-66, 1980.
- 44 - COHEN, S. & GREEN, F. The mechanics of esophageal muscle contraction : evidence for an inotropic effect of gastrin. *J Clin Invest* 52:2029-40, 1973.

- 45 - _____. Force-velocity characteristics of esophageal muscle : effect of acetylcholine and norepinephrine. *Am J Physiol* 226: 1250-56, 1974.
- 46 - COHEN, S. & HARRIS, L. D. The lower esophageal sphincter. *Gastroenterol* 63:1066-73, 1972.
- 47 - CORTI, R. E. et alii. Correlacion clinico-manometrica en el compromiso esofagico de la Esclerosis Sistematica Progressiva. *Acta Gastroenterol Latinoamericana* 12:1-9, 1982.
- 48 - CORTI, R. E. et alii. El compromiso del esofago en la Esclerosis Sistematica Progressiva. *Arq Gastroenterol* 19(2):64-72, 1982.
- 49 - COTTEL, C. E. Dermatomyositis and malignant neoplasm. *Am J Med Sci* 224:160-68, 1952.
- 50 - CREAMER, B. et alii. Esophageal motility in patients with scleroderma and related diseases. *Gastroenterol(Basel)* 86:763-75, 1956.
- 51 - D'ANGELO, W. A. et alii. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). *Am J Med* 46:428-40, 1969.
- 52 - DATZ, F. L. The role of radionuclide studies in esophageal disease (teaching editorial). *J Nucl Med* 25(9):1040-45, 1984.
- 53 - DE CARLE, D. J. et alii. Histamine receptors in esophageal smooth muscle of the opossum. *Gastroenterol* 70:1071-75, 1976.
- 54 - DE GRACIANSKY, R. Remarques à propos de six cas de dermatomyosite. *Semaine des hôp Paris* 29:1621-33, 1953.
- 55 - DEMEESTER, T. R. et alii. Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease. *Ann Surg* 184:459-70, 1976.
- 56 - DE MERIEUX, P. et alii. Esophageal abnormalities and dysphagia in polymyositis and dermatomyositis. *Arth Rheumat* 26(8):961-68, 1983.

- 57 - DENIS, P. et alii. Esophageal motility and pulmonary function in Progressive Systemic Sclerosis. *Respiration* 42:21-4, 1981.
- 58 - DILL, J.E. Barrett's epithelium in Scleroderma. *Gastrointest Endosc* 29(4):296-97, 1983.
- 59 - DINSMORE, R.E. et alii. The air esophagram : a sign of scleroderma involving the esophagus. *Radiology* 87:348-49, 1966.
- 60 - DODDS, W.J. Instrumentation and methods for intraluminal esophageal manometry. *Arch Int Med* 136:515-18, 1976.
- 61 - DODDS, W.J. et alii. A comparison between primary esophageal peristalsis following wet and dry swallows. *J Appl Physiol* 35:851-57, 1973.
- 62 - DODDS, W.J. et alii. Reflux esophagitis. *Am J Dig Di* 21:49-67, 1976.
- 63 - DONNER, M.W. et alii. Acid-Barium swallows in the radiographic evaluation of clinical esophagitis. *Radiology* 87:220-25, 1966.
- 64 - DONNER, M.W. et alii. Diagnostic roentgenology, ultrasound and nuclear medicine. In HARVEY, A.M. et alii. The Principles and Practice of Medicine. New York, Appleton-Century-Crofts, 1976, 19th ed. p.37-53.
- 65 - DONOGHUE, F.E. et alii. Esophageal defects in dermatomyositis. *Ann Otol Laringol* 69:1139-1145, 1960.
- 66 - DORNHORST, A.C. et alii. The esophageal lesion in scleroderma. *Lancet* 1:698-99, 1954.
- 67 - DRAKE, A.M. et alii. Collagen disease primarily affecting the gastrointestinal tract. *Am J Dig Dis* 9:872-74, 1964.
- 68 - EDWARDS, D.A.W. Discriminatory value of symptoms in the differential diagnosis of dysphagia. *Clin Gastroenterol* 5:49-57, 1976.

- 69 - EHRMAN, S. Über die Beziehung der Sklerodermie zu den autotoxischen Erythemen. *Wiener Med Wochenschr* 53:1097-1102 e 1156-1159, 1903.
- 70 - EIKMAN, E. A. Nuclear Medicine in gastrointestinal disease : new procedures. *Clin Nucl Med* 6(10):55-62, 1981.
- 71 - EMERIT, I. Chromosomal abnormalities in Progressive Systemic Sclerosis. *Clin Rheumat Dis* 5:201-214, 1979.
- 72 - ESPINDOLA, D. et alii. A characteristic pattern of esophageal emptying in obstructive lesions of the esophagus. *J Nucl Med* 24(5):P39 (abstract), 1983.
- 73 - FARMER, R. G. et alii. Prognostic significance of Raynaud's phenomenon and other clinical characteristics of systemic scleroderma. A study of 271 cases. *Circulation* 21:1088-95, 1960.
- 74 - FEIGLIN, D. H. I. et alii. Comparison of radionuclide esophageal transit and esophageal manometry in gastroesophageal reflux disease. *J Nucl Med* 24:P79(abstract), 1984.
- 75 - FELDMAN, F. & MARSHAK, R. H. Dermatomyositis with significant involvement of the gastrointestinal tract. *Am J Roentgenol* 90:746-52, 1963.
- 76 - FISHER, R. S. & COHEN, S. The influence of gastrointestinal hormones and prostaglandins on the lower esophageal sphincter. *Clin Gastroenterol* 5:29-47, 1976.
- 77 - FISHER, R. S. et alii. Effect of bolus composition on esophageal transit : concise communication. *J Nucl Med* 23:878-82, 1982.
- 78 - FISHER, R. S. et alii. Mechanism of cholecystokinin inhibition of lower esophageal sphincter pressure. *Am J Physiol* 228:1469-73, 1975.

- 79 - FISHER, R.S. et alii. Gastroesophageal scintiscanning to detect and quantitate gastroesophageal reflux. *Gastroenterol* 70:301-08, 1976.
- 80 - FISHER, R.S. & MALMUD, L.S. Esophageal Scintigraphy : are there advantages?(Editorial). *Gastroenterol* 80:1066-67, 1981.
- 81 - FLEISCHMAJER, R. The pathophysiology of scleroderma. *Int J Dermatol* 16:310-18, 1977.
- 82 - FLEISCHMAJER, R. et alii. Alteration of subcutaneous tissue in systemic scleroderma. *Arch Dermatol* 105:59-66, 1972.
- 83 - FLEISCHMAJER, R. et alii. Skin capillary changes in early systemic scleroderma. *Arch Dermatol* 111:1553-56, 1976.
- 84 - FLETCHER, R.H. et alii. Clinical Epidemiology - the Essentials. Baltimore, Williams & Wilkins, 1982.
- 85 - FRASER, G.M. The radiological manifestations of scleroderma (diffuse systemic sclerosis). *Brit J Dermatol* 78:1-14, 1966.
- 86 - FRENCH, J.M. et alii. Peripheral and autonomic nerve involvement in primary amyloidosis associated with uncontrollable diarrhoea and steatorrhoea. *Am J Med* 39:277-84, 1965.
- 87 - FRIES, J. The microvascular pathogenesis of scleroderma : an hypothesis. *Ann Int Med* 91(5):788-89, 1979.
- 88 - FRITZLER, M.J. et alii. The CREST Syndrome : a distinct serologic entity with anticentromere antibodies. *Am J Med* 69:520-26, 1980.
- 89 - FYKE, F.E. et alii. The gastroesophageal sphincter in healthy human beings. *Gastroenterol*(Basel) 86:135-50, 1956.
- 90 - GARG, A. et alii. Radionuclide esophageal transit time in Progressive Systemic Sclerosis. *Indian J Med Res* 79:110-13, 1984.

- 91 - GARRET, J.M. et alii. Esophageal deterioration in scleroderma. *Mayo Clin Proceed* 46:92-6, 1971.
- 92 - GERSHWIN, M.E. Slow progress with scleroderma (Editorial). *Ann Int Med* 97(5):776-77, 1982.
- 93 - GERSHWIN, M.E. et alii. Characterization of a spontaneous disease on white Leghorn chickens resembling Progressive Systemic Sclerosis. *J Exp Med* 153(6):1640-59, 1981.
- 94 - GIL, J.R. Clinical study of visceral lesions and endocrine disturbances in 8 cases of diffuse scleroderma. *Ann Int Med* 34:862-71, 1952.
- 95 - GIBBS, D. Endoscopy in the assessment of reflux esophagitis. *Clin Gastroenterol* 5:135-53, 1976.
- 96 - GILAT, T. & SPIRO, H.M. Amyloidosis and the gut. *Am J Dig Dis* 13:619-33, 1968.
- 97 - GOETZ, R.H. The pathology of Progressive Systemic Sclerosis (generalized scleroderma). With special reference to changes in the viscera. *Clin Proceed Child Hosp* 4:337-92, 1946.
- 98 - GOLDGRABER, M.D. & KIRSNER, J.B. Scleroderma of the gastrointestinal tract. *Arch Pathol* 64:255-65, 1957.
- 99 - GONELLA, J. et alii. Vagal control of lower esophageal sphincter motility in the cat. *J Physiol (London)* 273:647-64, 1977.
- 100 - GOULD, D.M. & DAVES, M.L. A review of roentgen findings in Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Med Scienc* 235:596-610, 1958.
- 101 - GOYAL, R.K. & RATTAN, S. Neurohumoral, hormonal, and drug receptors for the lower esophageal sphincter. *Gastroenterol* 74:598-619, 1978.

- 102 - GROSS,R. et alii.Esophageal emptying in achalasia quantitated by a radioisotope technique,*Dig Dis Sci* 24:945-49,1979.
- 103 - HALE,C.H. & SCHATZKI,R.The roentgenological appearance of the gastrointestinal tract in scleroderma.*Am J Roentgenol Rad Ther* 51:407-20,1944.
- 104 - HAM,H.R. et alii.Assessment of esophageal transit in adults and children by means of Krypton-81m.*J Nucl Med* 24:P98(abstract), 1984.
- 105 - HAYES,R.L. & RODNAN,G.P.The ultrastructure of skin in Progressive Systemic Sclerosis.*Am J Pathol* 63:433-42,1971.
- 106 - HEINZ,E.R. et alii.Roentgenographic and pathologic aspects of intestinal scleroderma.*Ann Int Med* 59:822-26,1963.
- 107 - HELLEMANS,J. et alii.Pharyngoesophageal swallowing disorders and the pharyngoesophageal sphincter.*Med Clin N Am* 65:1149-71,1981.
- 108 - HELM,J.F. et alii.Effect of esophageal emptying and saliva on clearance of acid from the esophagus.*New Eng J Med* 310(5):284-87,1984.
- 109 - HENCH,P.K. et alii.The evolving clinical spectrum of mixed connective tissue disease(MCTD).*Arth Rheumat* 18:404-09,1975.
- 110 - HENDRIX,T.R. & YARDLEY,J.H.Consequences of gastroesophageal reflux.*Clin Gastroenterol* 5:155-85,1976.
- 111 - HOLLIS,J.B. & CASTELL,D.O.Effect of dry swallows and wet swallows of different volumes on esophageal peristalsis.*J Appl Physiol* 38:1161-64,1975.
- 112 - HOLLOWAY,R.H. & McCALLUM,R.W.New diagnostic techniques in eso-

- phageal disease. In COHEN, S. & SOLOWAY, R. D. Diseases of the Esophagus. New York, Churchill-Livingstone, 1982, p. 75-95.
- 113 - HOLLOWAY, R. H. et alii. Radionuclide esophageal transit of a liquid bolus : a reappraisal. *J Nucl Med* 25(5):P12(abstract), 1984.
- 114 - HOSKINS, L. C. et alii. Functional and morphological alterations in the gastrointestinal tract in Progressive Systemic Sclerosis (scleroderma). *Am J Med* 33:459-70, 1962.
- 115 - HUMPHRIES, T. J. & CASTELL, D. O. Pressure profile of esophageal peristalsis in normal humans as measured by direct intra-esophageal transducers. *Am J Dig Dis* 22:641-45, 1977.
- 116 - HURWITZ, A. L. et alii. Esophageal dysfunction and Raynaud's phenomenon in patients with scleroderma. *Am J Dig Dis* 21:601-06, 1976.
- 117 - INGELFINGER, J. A. et alii. Biostatistics in clinical medicine. New York, MacMillan Publishing Co. Inc., 1983.
- 118 - INOSHITA, T. et alii. Abnormalities of T lymphocyte subsets in patients with Progressive Systemic Sclerosis. *J Lab Clin Med* 97:264-77, 1981.
- 119 - JACOB, H. et alii. The esophageal motility disorders of Polymyositis. A prospective study. *Arch Int Med* 143:2262-64, 1983.
- 120 - JACOBOVITZ, D. & NEMIR, P. The autonomic innervation of the esophagus of the dog. *J Thorac Cardiovasc Surg* 58-678-81, 1969.
- 121 - JANSSENS, J. et alii. Peristalsis in smooth muscle esophagus after transection and bolus deviation. *Gastroenterol* 71:1004-09, 1976.
- 122 - JAYSON, M. I. V. & WEISS, J. B. Progressive Systemic Sclerosis : metabolism of connective tissue. *Clin Rheumat Dis* 5:185-200, 1979.

- 123 - KAUFFMANN, H.J. et alii. Esophageal manometry in scleroderma. *Scand J Gastroenterol* 3:246-49, 1968.
- 124 - KAUFFMANN, G.W. et alii. Röntgenmorphologische befunde bei sklerodermie. *Rofo (West Germany)* 138(5):607-13, 1983.
- 125 - KAYE, M.D. & WEXLER, R.M. Alteration of esophageal peristalsis by body position. *Dig Dis Sci* 26(10):897-901, 1981.
- 126 - KAZEM, I. A new scintigraphic technique for the study of the esophagus. *Am J Roentgenol Rad Ther Nucl Med* 115:681-88, 1972.
- 127 - KJELLÉN, G. & TIBELING, L. Manometric oesophageal function, acid perfusion test in symptomatology in a 55-year-old general population. *Clin Physiol* 1:405-15, 1981.
- 128 - KJELLÉN, E. et alii. Computerized scintigraphy of oesophageal bolus transit in asthmatics. *Int J Nucl Med Biol* 8:13-58, 1981.
- 129 - KJELLÉN, G. & TIBELING, L. Influence of body position, dry and water swallows, smoking and alcohol on esophageal acid clearing. *Scand J Gastroenterol* 13:283-88, 1978.
- 130 - KJELLÉN, G. et alii. Solid bolus transit by esophageal scintigraphy in patients with dysphagia and normal manometry and radiography. *Dig Dis Sci* 29(1):1-5, 1984.
- 131 - KLEIN, H.A. Esophageal motility: computer analysis of scintigraphic studies. *J Nucl Med* 24:P98, 1983 (abstract).
- 132 - KLEIN, H.A. & WALD, A. Computer analysis of radionuclide esophageal transit studies. *J Nucl Med* 25:957-64, 1984.
- 133 - KLEMPERER, P. et alii. Diffuse collagen disease. Acute disseminated lupus erythematosus and diffuse scleroderma. *JAMA* 119:331-32, 1942.
- 134 - KOBAYASHI, S. & KASUGAI, T. Endoscopic and biopsy criteria for the

- diagnosis of esophagitis with a fiberoptic esophagoscope. *Am J Dig Dis* 19:345-52,1974.
- 135 - KRAUS, E.J. Zur Pathogenese der diffusen Sklerodermie. Zugleich ein Beitrag zur Pathologie der Epithel-körperchen. *Virchows Arch Path Anat* 253:710-34,1924.
- 136 - KREJS, G.J. et alii. Esophageal function in Progressive Systemic Sclerosis. *Acta Hepatogastroenterol (Stuttg)* 23:40-46,1976.
- 137 - LEGEE, D.A. et alii. Intestinal pseudo-obstruction in systemic amyloidosis. *Gut* 11:764-67,1970.
- 138 - LEINWAND, I. et alii. Scleroderma (based on a study of over 150 cases). *Ann Int Med* 41:1003-41,1954.
- 139 - LEROY, E.C. Connective tissue synthesis by scleroderma skin fibroblasts in cell culture. *J Exp Med* 135:1351-62,1972.
- 140 - LEWIS, T. & LANDIS, E.M. Further observations upon a variety of Raynaud's disease : with special reference to arteriolar defects and to scleroderma. *Heart* 15:329-50,1931.
- 141 - LITTLE, A.G. et alii. Pathogenesis of esophagitis in patients with gastroesophageal reflux. *Surgery* 88:101-08,1980.
- 142 - LORBER, S.H. & ZARAFONETIS, C.J.D. Esophageal transport studies in scleroderma. *Am J Med Sci* 245:654-67,1963.
- 143 - LCRENZO, M. et alii. Estudio centellografico de la peristalsis esofagica (abstract). 4º Congresso Soc. Brasil. Biol. Med. Nuclear. 1984, p. 79.
- 144 - LOVY, M.R. et alii. Lower esophageal rings as a cause of dysphagia in Progressive Systemic Sclerosis - coincidence or consequence? *Dig Dis Sci* 28(9):780-83,1983.
- 145 - MADDEFN, G.J. Gastric and esophageal emptying in systemic scler-

- rosis. *Gastroenterol* 84(5):1236, 1983(abstract).
- 146 - MALKINSON, F.D. & ROTHMAN, S. Changes in gastrointestinal tract in scleroderma and other diffuse connective tissue diseases. *Am J Gastroenterol* 26:414-32, 1956.
- 147 - MALMUD, L.S. & FISHER, R.S. Radionuclide studies of esophageal transit and gastroesophageal reflux. *Sem Nucl Med* 12:104-15, 1982.
- 148 - MALMUD, L.S. & FISHER, R.S. Gastroesophageal scintigraphy. *Gastrointest Radiol* 5:195-204, 1980.
- 149 - MALMUD, L.S. & FISHER, R.S. Quantitation of gastroesophageal reflux before and after therapy using the gastroesophageal scintiscan. *South Med J* (Suppl 1), 71:10-15, 1978.
- 150 - MALMUD, L.S. & FISHER, R.S. Scintigraphic evaluation of disorders of the Esophagus, Stomach and Duodenum. *Med Clin N Am* 65:1291-1310, 1981.
- 151 - MALMUD, L.S. et alii. Scintigraphic evaluation of gastric emptying. *Sem Nucl Med* 12(2):116-25, 1982.
- 152 - MANDELSTAN, P. & LIEBER, A. Cineradiographic evaluation of the esophagus in normal adults. *Gastroenterol* 78:32-39, 1970.
- 153 - MASAKI, S. & KIUCHI, K. Intraluminal pressure changes of the human esophagus. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 80:83-92, 1971.
- 154 - MASI, A.T. et alii. Methods and preliminary results of the scleroderma cooperative study of the American Rheumatism Association. *Clin Rheum Dis* 5:27-48, 1979.
- 155 - MATARAZZO, S.A. et alii. Esophageal dysfunction in scleroderma. *Clin Res* 23:482A, 1975.
- 156 - MATUSI, S. Über die Pathologie und Pathogenese von Sclerodermia Universalis. *Mitt Med Fak k Univ Tokyo* 31:55-117, 1924.

- 157 - McCALLUM, R.W. Radionuclide scanning in oesophageal disease. *J Clin Gastroenterol* 4:67-70, 1982.
- 158 - McCALLUM, R.W. et alii. Gastric emptying in patients with gastroesophageal reflux. *Gastroenterol* 80:285-91, 1981.
- 159 - McDONALD, G.B. et alii. Esophageal abnormalities in chronic graft versus-host disease in humans. *Gastroenterol* 80:914-21, 1981.
- 160 - McKINLEY, M. & SHERLOCK, P. Barrett's esophagus with adenocarcinoma in Scleroderma. *Am J Gastroenterol* 79(6):438-39, 1984.
- 161 - MEDSGER, T.A. & MASI, A.T. Epidemiology of Systemic Sclerosis (scleroderma). *Ann Int Med* 74:714-21, 1971.
- 162 - MEDSGER, T.A. & MASI, A.T. Epidemiology of Progressive Systemic Sclerosis. *Clin Rheumat Dis* 5:15-25, 1979.
- 163 - MEDSGER, T.A. et alii. Survival with Systemic Sclerosis (scleroderma). A life-table analysis of 309 patients. *Ann Int Med* 75:369-76, 1971.
- 164 - MENDLOWITZ, M. The digital circulation. New York, Grune & Stratton, 1954, p. 95.
- 165 - MENIN, R.A. et alii. Gastroesophageal scintigraphy to assess the severity of gastroesophageal reflux disease. *Ann Surg* 191:66-71, 1980.
- 166 - MESAZAROS, W.T. The regional manifestations of scleroderma. *Radio-logy* 70:313-25, 1958.
- 167 - MERIEUX, P. et alii. Esophageal abnormalities and dysphagia in polymyositis and dermatomyositis. Clinical, radiographic and pathologic features. *Arth Rheumat* 26(8):961-68, 1983.
- 168 - MEYER, J.H. et alii. ^{99m}Tc-tagged chicken liver as a marker of solid food in the human stomach. *Dig Dis* 21(4):296-304, 1976.

- 169 - MINKIN,W. & RABHAN,N.Mixed Connective Tissue Disease.*Arch Dermatol* 112:1535-38,1976.
- 170 - MORAES,I.N.Elaboração da Pesquisa Científica.Rio de Janeiro, Ed. de Publicações Médicas,1978,cap. 6,p.31-34.
- 171 - MUKHOPADHYAY,A.K. & GRAHAM,D.Y.Esophageal motor dysfunction in Systemic Diseases.*Arch Int Med* 136:583-88,1976.
- 172 - MUKHOPADHYAY,A. & WEISBRODT,N.Neural organization of esophageal peristalsis : role of vagus nerve.*Gastroenterol* 68:444-47,1975.
- 173 - MYERS,A.R.Progressive Systemic Sclerosis : gastrointestinal involvement.*Clin Rheumat Dis* 5(1):115-29,1979.
- 174 - NESCHIS,M. et alii.The esophagus in Progressive Systemic Sclerosis.*Am J Dig Dis* 15:443-49,1970.
- 175 - NETTER,F.H.Digestive System Part I.Upper Digestive Tract.New York,The Ciba Collection of Medical Illustrations,1971,3^a ed,p. 34-37.
- 176 - NISSENBLATT.M.J. et alii.Scleroderma and esophageal carcinoma. Chromosomal abnormalities in a patient.*N Y State J med* 81: 1748-50,1981.
- 177 - NORMAN,D.A. & FLEISCHMANN,R.M.Gastrointestinal systemic sclerosis in serologic Mixed Connective Tissue Disease.*Arth Rheumat* 21:811-19,1978.
- 178 - NORTON,W.L.Comparison of the microangiopathy of Systemic Lupus Erythematosus,Dermatomyositis,Scleroderma and Diabetes Mellitus. *Lab Invest* 22:301-08,1970.
- 179 - NORTON,W.L. et alii.Evidence of microvascular injury in scleroderma AND Systemic Lupus Erythematosus:quantitative study of the microvascular bed.*J Lab Clin Med* 71:919-23,1968.

- 180 - O'HARA, J.M. et alii. The esophageal lesions in Dermatomyositis: a correlation of radiologic and pathologic findings. *Radiology* 89: 27-31, 1967.
- 181 - OLMSTED, W.W. & MADEWELL, J.E. The esophageal and small bowel manifestations of Progressive Systemic Sclerosis. *Gastrointest Radiol* 1:33-36, 1976.
- 182 - OLSEN, A.M. et alii. Esophageal lesions associated with acrosclerosis and scleroderma. *Arch Int Med* 76:189-200, 1945.
- 183 - DUYANG, A. Scleroderma and associated collagen vascular diseases. In COHEN, S. & SOLOWAY, R.D. Diseases of the Esophagus. New York, Churchill Livingstone, 1982, p. 181-94.
- 184 - DUYANG, A. & COHEN, S. Effects of hormones on gastrointestinal motility. *Med Clin N Am* 65:1111-17, 1981.
- 185 - PAOLAGGI, J.A. Da radiologia à endoscopia para o estudo do tubo digestivo superior. *La Nouv Presse Médicale* (Ed. Bras.) 1:175-77, 1982.
- 186 - PEARSON, C.M. Polymyositis and Dermatomyositis. In McCARTY, D.J. Arthritis and allied conditions. Philadelphia, Lea & Febiger, 9th ed., 1979, p. 742-61.
- 187 - PHILLIPS, R.M. & MASNER, C.K. Scleroderma - current understanding of pathogenesis and management. *Postgrad Med* 70(3):153-68, 1981.
- 188 - PIPER, W.N. & HELWIG, E.B. Progressive Systemic Sclerosis : visceral manifestations in generalized scleroderma. *Arch Dermatol Cytol* 72:535-46, 1955.
- 189 - POIRIER, T.J. & RANKIN, G.B. Gastrointestinal manifestations of Progressive Systemic Scleroderma based on a review of 362 cases. *Am J Gastroenterol* 58:30-44, 1972.

- 190 - POPE II, C.E. Physiology (Esophagus). In SLEISENGER, M.H. & FORTTRAN J.S. Gastrointestinal Disease. Philadelphia, Saunders, 2nd ed., 1978, p. 504-12.
- 191 - POPE II, C.E. Motor Disorders. In SLEISENGER, M.H. & FORTTRAN, J. S. Gastrointestinal Disease. Philadelphia, Saunders, 2nd ed., 1978, p. 513-40.
- 192 - POPE II, C.E. & HORTON, P.F. Intraluminal force transducer measurements of human esophageal peristalsis. Gut 13:464-70, 1972.
- 193 - RACHID, A. et alii. Participação esofágica grave na Esclerose Sistêmica. Rev Bras Reumatol 23(5):174-76, 1983.
- 194 - RAJAPAKSE, C.N. et alii. Pharyngo-oesophageal dysphagia in systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 40:612-14, 1981.
- 195 - REIS, L.V.D. The Esophagus (Frontiers of Gastrointestinal Research vol. 3) Basel, Karger, 1978.
- 196 - REZENDE, J. et alii. Gamacintilografia no estudo do transtio esofágiano (abstract). 4º Cong. Soc. Bras. Biol. Med. Nuclear, 1984, p.80.
- 197 - RODNAN, G.P. Quando é escleroderma sem escleroderma? O diagnóstico diferencial da Esclerose Sistêmica Progressiva. Bol Doenças Reumat 31(2):7-10, 1981.
- 198 - RODNAN, G.P. Foreword. Clin Rheumat Dis 5:1-3, 1979.
- 199 - RODNAN, G.P. Progressive Systemic Sclerosis : clinical features and pathogenesis of cutaneous involvement (scleroderma). Clin Rheumat Dis 5:49-129, 1979.
- 200 - RODNAN, G.P. Progressive Systemic Sclerosis (Scleroderma). In MCCARTY, D.J. Arthritis and allied conditions. Philadelphia, Lea & Febiger, 9th ed., 1979, p.762-809.
- 201 - RODNAN, G.P. A review of recent observations and current theories

- on the etiology and pathogenesis of Progressive Systemic Sclerosis(diffuse scleroderma).*J Chron Dis* 16:429-49,1963.
- 202 - RODNAN,G.P. & BENEDEK,T.G.An historical account of the study of Progressive Systemic Sclerosis(diffuse scleroderma).*Ann Int Med* 57:305-19,1962.
- 203 - RODNAN,G.P. & BENEDEK,T.G.History of Scleroderma.*Ann Int Med* 89:725(correspondence),1978.
- 204 - RODNAN,G.P. & FENNEL,R.H.Progressive Systemic Sclerosis sine scleroderma.*JAMA* 180:665-70,1962.
- 205 - RODNAN,G.P. et alii.Classification and Nomenclature of Progressive Systemic Sclerosis(Scleroderma).*Clin Rheumat Dis* 5:5-13,1979.
- 206 - RODNAN,G.P. et alii.Progressive Systemic Sclerosis-CREST Syndrome : observations on natural history and late complications in 90 patients.*Arth Rheumat* 18:423(abstract),1975.
- 207 - ROSENOW III,E.C.Esophageal Motility.*Med Clin N Am* 54:863-73,1970.
- 208 - ROTHAMN,S. & WALKER,S.Scleroderma.*Med Clin N Am* 33:55-77,1949.
- 209 - ROWELL,N.Systemic Sclerosis.*Br Med J* 1:514-,1968.
- 210 - ROZEN,P. et alii.Dynamic,diagnostic,and pharmacological radionuclide studies of the esophagus in achalasia.Correlation with manometric measurements.*Radiol* 144:587-90,1982.
- 211 - RUPEC,M. & BRAUN-FALCO,O.Elektronenmikroskopische Untersuchungen über des Verhalten der Kollagenfibrillen der Haut bei Sklerodermie.*Arch Klin Exp Derm* 218:543-60,1964.
- 212 - RUSSEL,C.O.H. et alii.Radionuclide transit : a sensitive screening test for esophageal dysfunction.*Gastroenterol* 80:887-92,1981.
- 213 - RUSSELL,M.L. et alii.Ultrastructure of the esophagus in Scleroderma.*Arth Rheumat* 25:1117-23,1982.

- 214 - RYAN, J.W. et alii. Measurement of esophageal motor function. *J Nucl Med* 22:P28(abstract), 1981.
- 215 - SACKNER, M.A. The visceral manifestations of scleroderma. *Arth Rheumat* 5:184-94, 1962.
- 216 - SALADIN, T.A. et alii. Esophageal motor abnormalities in scleroderma and related diseases. *Am J Dig Dis* 11:522-35, 1966.
- 217 - SCHMIDT, R. Wissenschaftliche Gesellschaft Deutscher Aertze in Boehem. Sklerodermie mit Dysphagie. *Wiener Klinische Wochensch* 29:932-37, 1916.
- 218 - SCHNEIDER, H.A. et alii. Scleroderma Esophagus : a nonspecific entity. *Ann Int Med* 100(6):848-50, 1984.
- 219 - SCHOEN, H.J. et alii. Esophageal peristaltic force in man : response to mechanical and pharmacological alterations. *Am J Dig Dis* 22:589-97, 1977.
- 220 - SCHUFFLER, M.D. et alii. A familial neuronal disease presenting as intestinal pseudoobstruction. *Gastroenterol* 75:889-98, 1978.
- 221 - SCHULZE, A. et alii. A potassium gradient in the smooth muscle segment of the opossum esophagus. *Am J Physiol* 232:E270-E273, 1977.
- 222 - SCULLY, R.E. Case records of the Massachusetts Gen Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 43-1979. *New Engl J Med* 301(87):929-36, 1979.
- 223 - SHARP, G.C. Mixed Connective Tissue Disease. In MCCARTY, D.J. Arthritis and allied conditions. Philadelphia, Lea & Febiger, 9th ed., 1979, p. 737-41.
- 224 - SHARP, G.C. Mixed Connective Tissue Disease. *Bull Rheumat Dis* 25: 828-31, 1975.

- 225 - SHARP, G.C. et alii. Mixed connective tissue disease - an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 52:148-158, 1972.
- 226 - SHULMAN, H.M. et alii. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med* 69(2):204-17, 1980.
- 227 - SIEGEL, R.C. Scleroderma. *Med Clin N Am* 61:283-97, 1977.
- 228 - SKINNER, D.B. & BOOTH, D.J. Assessment of distal esophageal function in patients with hiatal hernia and/or gastroesophageal reflux. *Ann Surg* 172:627-31, 1970.
- 229 - SMITH, B. The autonomic innervation of the esophagus. *Clin Gastroenterol* 5:1-13, 1976.
- 230 - SPIEGEL, M.K. Esophageal dysmotility: does manometric or radio-nuclide transit studies help? *Gastroenterol* 84(5):1318 (abstract), 1983.
- 231 - SPIEGEL, M.K. et alii. Esophageal transit - what makes liquids go? *Gastroenterol* 84(5):1318, 1983 (abstract).
- 232 - STEEN, V.D. et alii. D-Penicillamine therapy in Progressive Systemic Sclerosis (Scleroderma). A retrospective analysis. *Ann Int Med* 97:652-59, 1982.
- 233 - STEVENS, M.B. et alii. Aperistalsis of the esophagus in patients with connective-tissue disorders and Raynaud's phenomenon. *New Engl J Med* 270:1218-22, 1964.
- 234 - STEWART, E.T. Radiographic evaluation of the esophagus and its motor disorders. *Med Clin N Am* 65:1173-94, 1981.
- 235 - SULLIVAN, M.A. et alii. Gastrointestinal myoelectrical activity

- in idiopathic intestinal pseudo-obstruction. *New Engl J Med* 297: 233-38, 1977.
- 236 - TAILLEFER, R. et alii. Radionuclide esophagogram in experimental esophagitis. *J Nucl Med* 24:P100, 1984 (abstract).
- 237 - TAN, E.N. et alii. Diversity of nuclear antibodies in Progressive Systemic Sclerosis : anticentromere antibody and its relation to CREST Syndrome. *Arth Rheumat* 23:617-25, 1980.
- 238 - TATELMANN, M. & KEECH, M.K. Esophageal motility in Systemic Lupus Erythematosus, Rheumatoid Arthritis and Scleroderma. *Radiol* 86: 1041-46, 1966.
- 239 - TOLIN, R.D. et alii. Esophageal scintigraphy to quantitate esophageal transit. *Gastroenterol* 76:1402-08, 1979.
- 240 - TREACY, W.L. et alii. Scleroderma of the esophagus. A correlation of physiologic and histologic findings. *Ann Int Med* 59:352-56, 1963.
- 241 - TUCH, A. & COHEN, S. Lower esophageal sphincter relaxation : studies on the neurogenic inhibitory mechanisms. *J Clin Invest* 52: 14-20, 1973.
- 242 - TUFFANELLI, D.L. & WINKELMAN, R.K. Systemic Scleroderma. A clinical study of 727 cases. *Arch Dermatol* 84:359-71, 1961.
- 243 - TURNER, R. et alii. Esophageal dysfunction in collagen disease. *Am J Med Sci* 265:191-99, 1973.
- 244 - TUTTLE, S.G. et alii. Esophageal acid perfusion test and gastroesophageal reflux test in patients with esophagitis. *Gastroenterol* 38:861-74, 1960.
- 245 - TUTTLE, S.G. et alii. The physiology of heartburn. *Ann Int Med* 55: 292-300, 1961.

- 246 - UITTO, J. et alii. Solubility of skin collagen in human subjects and in patients with generalized scleroderma. *Clin Chimica Acta* 31:13-18, 1971.
- 247 - VALENZUELA, J. et alii. Fisiopatología de las alteraciones esofágicas de la esclerodermia. *Rev Med Chil* 14:842-47, 1964.
- 248 - VEALYOS, E.E. et alii. The CREST Syndrome - comparison with Systemic Sclerosis (Scleroderma). *Arch Int Med* 139:1240-44, 1979.
- 249 - VERZTMAN, L. et alii. Esclerose Sistemica Progressiva. In VERZTMAN, L. & DE PAOLA, D. Colagenoses. São Paulo, EPUME, 3ª ed., 1981, p. 197-234.
- 250 - VERZTMAN, L. et alii. Esclerose Sistemica. In CRUZ FILHO, A. Clínica Reumatológica. Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 1980, p. 363-76.
- 251 - WEIHRAUCH, T.R. & KORTING, G.W. Manometric assessment of oesophageal involvement in Progressive Systemic Sclerosis, Morphoea and Raynaud's disease. *Br J Dermatol* 107:325-32, 1982.
- 252 - WEIHRAUCH, T.R. et alii. Esophageal dysfunction and its pathogenesis in Progressive Systemic Sclerosis. *Klin Wochensch* 56:963-68, 1978.
- 253 - WEISBRODT, N.W. & CHRISTENSEN, J. Gradients of contractions in the opossum esophagus. *Gastroenterol* 62:1159-66, 1972.
- 254 - WEISS, S. et alii. Scleroderma heart disease ; with a consideration of certain other visceral manifestations of scleroderma. *Arch Int Med* 71:749-76, 1943.
- 255 - WILLERSON, J.T. et alii. Reserpine in Raynaud's disease and phenomenon. *Ann Int Med* 72:17-22, 1970.
- 256 - WINKELMANN, R.K. Classification and pathogenesis of scleroderma. *Mayo Clin Proceed* 46:83-91, 1971.

- 257 - WINZELBERG, G. et alii. Correlative study of liquid phase radionuclide esophageal scintigraphy. *J Nucl Med* 24(5):P39, 1983(abstract).
- 258 - WINTERBAUER, R.H. Multiple telangiectasia, Raynaud's phenomenon, sclerodactyly, and subcutaneous calcinosis: a syndrome mimicking hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Bull Johns Hopkins Hosp* 114:361-83, 1964.
- 259 - YANG, P. et alii. Radionuclide transit scans in obstructive lesions of the esophagus. *Gastroenterol* 84(5):1356, 1983(abstract).
- 260 ZBORALSKE, F.F. & DODDS, W.J. Roentgenographic diagnosis of primary disorders of esophageal motility. *Radiol Clin N Amer* 7:147-62, 1969.
- 261 - ZIZIC, T.M. Gastrointestinal manifestations. In SCHUR, P.H. The clinical management of Systemic Lupus Erythematosus. New York, Grune & Stratton, 1983, p.153-66.