

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA  
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO GASTROENTEROLOGIA



FERNANDO DE OLIVEIRA SOUZA

REFLUXO ENTEROGÁSTRICO NO ESTÔMAGO OPERADO  
Correlação dos sintomas com achados gastroscópicos  
e histopatológicos da mucosa gástrica

ORIENTADOR: Professor José Cutin

Porto Alegre  
1981

301 301 301  
47 19-20 1980  
301 301 301  
301 301 301  
301 301 301  
301 301 301  
301 301 301  
301 301 301  
301 301 301

À

*Cláudia e Antonia,  
pela existência.*

## AGRADECIMENTOS

- Aos meus pais, pelo caminho seguido.
- Ao professor José Cutin, orientador da dissertação, pelo apoio, colaboração e dedicação a essa pesquisa.
- Aos professores Josué M. Vieira e Carlos Cuervo Arango, exemplos que procurei seguir.
- Ao professor Edgar M. Wagner e Dr. Iran C. Garayp, mais do que pela simples ordenação dos números, pela amizade estatisticamente muito significativa.
- Aos professores Antônio C. Pütten e Lígia Coutinho, imprescindíveis na análise e documentação histológicas.
- Aos professores Lloyd M. Nyhus e C. Thomas Bombeck pelas sugestões que redimensionaram essa pesquisa.

## ÍNDICE

SUMÁRIO .....	v
SUMMARY .....	vii
1 - INTRODUÇÃO .....	1
1.1 - Objetivos .....	40
2 - MATERIAL E MÉTODOS .....	42
2.1 - Casuística .....	42
2.2 - Exames clínicos .....	44
2.3 - Exames histopatológicos .....	44
2.4 - Análise estatística dos dados de observação .....	50
3 - RESULTADOS .....	52
3.1 - Sintomas .....	52
3.1.1 - Correlação dos sintomas com os achados gastroscópicos .....	53
3.1.2 - Correlação dos sintomas com os achados histopatológicos .....	54
4 - DISCUSSÃO .....	58
5 - CONCLUSÕES .....	66
6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	67
7 - ANEXOS .....	83

## SUMÁRIO

Foram entrevistados, no serviço de Cirurgia Geral do Hospital das Clínicas de Porto Alegre, 35 pacientes operados por úlcera péptica. A anamnese constou de avaliação de sintomas de refluxo enterogástrico e foi constituído um escore sintomático à semelhança de Keighley e cols., dividindo o conjunto de pacientes pela mediana em dois grupos — os sintomáticos e os assintomáticos. Optamos também por definir somente o sintoma dor epigástrica e, dessa maneira, formamos outros dois grupos: os pacientes com dor epigástrica e os sem dor epigástrica.

Todos os pacientes foram inicialmente submetidos à investigação radiológica de esôfago, estômago, duodeno e vias biliares, sendo afastados todos aqueles portadores de cole ou coledocolitíase, úlcera recorrente, refluxo gastroesofágico ou outras situações mimetizantes dos mesmos sintomas. Foram, assim afastados, 15 pacientes, e 20 prosseguiram na investigação.

A partir daí, foram submetidos à esofagogastroduodenoscopia, atentando-se para o aspecto da mucosa gástrica (hiperemia difusa, erosões, sangramento de contato) e para a presença de refluxo enterogástrico. Foram retirados 10 fragmentos de biópsia em três zonas arbitrariamente definidas: zona 1, junto à anastomose; zo-

na 2, de 2 a 3 cm a montante; e zona 3, no fundo gástrico. O critério histológico de interpretação foi o de Whitehead e foram definidos dois índices histológicos: o de inflamação crônica e o de atividade. Estes índices refletiam o grau de comprometimento das biópsias, tendo sido estipulado um valor numérico para maior ou menor comprometimento de cada fragmento, e a soma dos 10 fragmentos resultava no índice referido.

Nem o endoscopista nem o histopatologista sabiam a que grupo pertencia o paciente.

Foram comparados os grupos sintomáticos e assintomáticos quanto ao aspecto endoscópico da mucosa gástrica, utilizando-se o teste t de Fischer. Houve uma incidência maior de hiperemia difusa nos pacientes sintomáticos ( $p = 0,067$ ). Curiosamente, houve maior incidência de refluxo enterogástrico visualizado endoscopicamente nos pacientes assintomáticos ( $p = 0,027$ ).

Na comparação dos índices histológicos dos dois grupos, utilizando-se o teste de Mann-Whitney, não foi encontrada diferença significativa, ou seja, não houve maior incidência de alterações histológicas nos pacientes sintomáticos. Quando se definiu somente o sintoma dor epigástrica para diferenciar os grupos, não se encontrou diferença significativa na análise histológica dos fragmentos, quer dizer, também aí não foi encontrada correlação entre os sintomas e os achados histológicos da mucosa gástrica.

## SUMMARY

We have interviewed, at the Hospital das Clínicas de Porto Alegre General Surgery Department, 35 patients who had gastric surgery for peptic ulcer. The interview involved the enterogastric reflux symptoms evaluation. We used Keighley's symptomatic score criteria and divided the group of patients by the median score into two groups: the symptomatic and the asymptomatic ones. We also decided to define the epigastric pain as the only symptom and, by doing so, we composed two other groups: those with epigastric pain and those without it.

All patients were initially submitted to G.I. series and to oral or intravenous cholecystography. Afterwards, we excluded all those with cholelithiasis, choledocolithiasis, recurrent ulcer, gastroesophageal reflux or other similar situation showing the same symptoms. Through this practice, 15 patients were excluded and we concentrated our investigation on 20 patients.

From this moment on, these remaining patients were submitted to gastroscopy. We had particular interest on the aspect of the gastric mucosa (diffuse hyperemia, erosions, contact bleeding) and to the enterogastric reflux presence. 10 biopsies were taken

from 3 different arbitrarily chosen zones: first, close to the anastomosis; second, 2 to 3 centimeters up; and third, in the gastric fundus. We utilized Whitehead's histologic criteria and two histologic index were defined: chronic inflammation and activity.

Those index reflected the grade of histological abnormality of each fragment and the sum of the 10 fragments resulted in the above mentioned index.

Niether the pathologist nor the endoscopist knew to which group the patient belonged.

We compared the symptomatic with the asymptomatic group in terms of their endoscopic aspects of the gastric mucosa, using the Fisher's exact test. As a result, we observed a higher incidence of difuse hyperaemia in the symptomatic patients ( $p=0,067$ ). We also found out a higher enterogastric reflux incidence endoscopically visualized in the asymptomatic patients ( $p=0,027$ ).

By comparing the histologic index of the two groups, using the Mann-Whitney's test, we found no significative difference. In other words, there had been no major incidence of histologic alteration in the symptomatic patients.

When we defined the epigastric pain as the only symptom, we also did not find any significative difference in the analysis of the fragments. In sum, also here we did not find any correlation between the symptoms of enterogastric reflux and the histological findings of the gastric mucosa.





## 1 - INTRODUÇÃO

A primeira intervenção cirúrgica realizada para tratamento de úlcera péptica data de 1882, quando Von Rydiger<sup>113</sup> executou uma gastroduodenoanastomose após ressecção gástrica, por uma úlcera pilórica benigna. Em seguida, entre os cirurgiões alemães e franceses, o tratamento cirúrgico da úlcera péptica se tornou muito popular. Anteriormente, Pean<sup>114</sup> e Billroth,<sup>115</sup> em 1879 e 1881, respectivamente, já haviam realizado ressecções gástricas por neoplasias.

Apesar de grande difusão e aceitação das gastrectomias, a gastrojejunoanastomose descrita por Wölfler,<sup>116</sup> em 1881, devido à maior facilidade técnica de ser realizada e menor mortalidade, tornou-se a cirurgia adotada no tratamento das úlceras duodenais, pilóricas e gástricas, no final do século XIX e princípio do século XX.

Em 1925, Lewisohn<sup>117</sup> publicou um artigo intitulado "Frequência das Úlceras Gastrojejunais" onde, examinando pacientes operados por úlcera péptica mediante estudos de secreção gástrica, constatou que, enquanto nos pacientes gastrectomizados a secreção reduzia-se a níveis muito baixos, após as gastrojejunoanas-

tomoses os níveis de acidez se mantinham praticamente inalterados. Concluiu, baseando-se na íntima relação da hiperacidez com a úlcera péptica, que a gastrectomia parcial ou subtotal era a única cirurgia capaz de tratar adequadamente a úlcera péptica e evitar sua recidiva. Este conceito vigorou desde 1930 e, até os dias de hoje, ainda é aceito por uma boa parte de cirurgiões.

Uma das maiores contribuições ao tratamento cirúrgico da úlcera péptica é creditada a Dragsted<sup>118,119</sup> que, em 1943 e 1945, introduziu a vagotomia troncular como opção cirúrgica, baseando-se nos seus estudos sobre os efeitos da secção vagal na secreção gástrica, estudos esses realizados, inicialmente, em bolsas gástricas isoladas de animais de experimentação e, posteriormente, em seres humanos. Entretanto, apesar do reconhecimento mundial ao trabalho pioneiro de Dragsted, sabe-se que os primeiros trabalhos experimentais sobre a influência da denervação vagal na secreção gástrica datam de 1814, quando Brodie<sup>120</sup> observou que a mucosa do estômago vazio ficava seca algumas horas após a secção vagal. Mais de cem anos depois, em 1922, Latarjet<sup>121,122</sup> realizou vagotomia em 24 pacientes e observou, além da diminuição da secreção gástrica, um acentuado retardo no esvaziamento gástrico, que o obrigou a adicionar uma gastrojejunoanastomose como derivação, o que mais tarde seria corroborado por Dragsted.

Além da gastrojejunoanastomose, outros procedimentos de drenagem seriam associados à vagotomia troncular, como as piloroplastias descritas por Heinecke (1886) e Mikulicz<sup>123</sup> em 1887 modificada por Weinberg<sup>124</sup> em 1963; Jaboulay<sup>125</sup> em 1892 e Finney<sup>126</sup> em 1902, para citar as mais utilizadas.

A partir da vagotomia troncular com drenagem, o aprimoramento técnico e a pesquisa dirigida, levaram Frankson<sup>130</sup> e Jackson<sup>131</sup> a descrever separadamente, em 1948, a vagotomia seletiva, onde somente os ramos gástricos do nervo vago eram seccionados, necessitando, contudo, ainda de drenagem gástrica associada, já que o estômago denervado tornava-se hipotônico com conseqüente perda de seus movimentos propulsivos e retardo no esvaziamento gástrico, como havia descrito Latarjet.<sup>121</sup>

Mais recentemente, Griffith & Harkins,<sup>127</sup> em 1957, conceberam e realizaram experimentalmente a denervação vagal somente da chamada área de células parietais, produtoras de ácido e pepsina, sem interferirem no mecanismo de propulsão antro-pilórico, não necessitando dessa forma de procedimento de drenagem associado. Esta nova técnica foi por eles denominada de Vagotomia Gástrica Parcial.

Em 1970, dois grupos, o de Amdrup & Jensen<sup>128</sup> e o de Johnston & Wilkinson,<sup>129</sup> publicaram estudos clínicos utilizando a Vagotomia Gástrica Parcial, designada por eles de Vagotomia de Células Parietais e Vagotomia Superseletiva, respectivamente.

Este breve relato histórico da evolução do tratamento cirúrgico da úlcera péptica demonstra uma preocupação que sempre norteou os pesquisadores envolvidos nessa área: a de criarem uma técnica cirúrgica cada vez mais efetiva no sentido da cura da lesão com um índice cada vez menor de complicações.

As complicações das cirurgias gástricas tornaram-se apa-

rentes desde que o primeiro grupo de pacientes operados foi analisado criteriosamente. Nessa ocasião, ficou claro que os resultados nem sempre eram positivos e que alguns pacientes até pioravam, a ponto de Pribram,<sup>132</sup> em 1923, dizer que "gastroenteroanastomose é uma doença". A partir daí, essas complicações ficaram rotuladas como "síndromes pós-gastrectomia" que mais tarde englobaram também as complicações da vagotomia troncular.

No intuito de sistematizar a avaliação de pacientes operados por úlcera péptica, Visick,<sup>133</sup> em 1948, divulgou uma tabela que dividia os pacientes em quatro categorias, de acordo com os resultados obtidos com a cirurgia. Os grupos ficavam assim constituídos: I - excelente (quando o paciente ficava totalmente assintomático); II - muito bom (sempre que o paciente considerava o resultado perfeito, porém, na anamnese, o médico descobria pequenos sintomas que eram facilmente controlados pela dieta); III - satisfatório (quando o paciente achava que havia melhorado com a cirurgia e, apesar de ainda ter sintomas, estes não interferiam com a sua atividade diária); e IV - insatisfatório (quando o paciente apresentava sintomas severos que interferiam com sua atividade, referindo ter piorado com a cirurgia).

As complicações das cirurgias gástricas compreendem aquelas pertinentes a qualquer laparotomia, quais sejam: infecção do ferimento operatório; evisceração; atelectasias pulmonares e broncopneumonias; aquelas provocadas por defeitos de técnica operatória, como hemorragias na linha de sutura e deiscência com fístulas, ou por lesões iatrogênicas como icterícia secundária a traumatismo de colédoco e pancreatite secundária a trauma de pâncreas;

e aquelas conseqüentes às alterações anatomofuncionais provocadas pela cirurgia proposta. Essas últimas é que classicamente são definidas como "síndrome pós-gastrectomias".

Todas as cirurgias realizadas atualmente para úlcera péptica, ou seja, a vagotomia com drenagem, vagotomia sem drenagem, vagotomia com ressecção, ressecção sem vagotomia e anastomose com o duodeno ou jejuno, apresentam complicações ou efeitos colaterais em maior ou menor grau, dependendo do tipo de cirurgia. Assim, podem ser citadas hipotonia gástrica com esvaziamento retardado, perda de peso, anemia ferropriva e megaloblástica, colelitíase, adenocarcinoma de coto gástrico e bezoars, entre outras que, embora encontradas na prática médica, são menos frequentes e raramente constituem um problema para o médico.

No entanto, existe um grupo de complicações ou pára-efeitos que frequentemente se detectam nas clínicas de acompanhamento de pacientes operados por úlcera péptica, o qual é o responsável pelo enquadramento desses pacientes nos grupos III e IV de Visick. As complicações são: síndrome de *dumping* ou do esvaziamento rápido do estômago, diarréia pós-vagotomia, úlcera recorrente e vômitos biliares com síndrome da alça aferente, ou gastrite alcalina de refluxo.

A síndrome do esvaziamento rápido do estômago foi descrita pela primeira vez por Hertz,<sup>134</sup> em 1913, ao tratar uma paciente que tinha sido submetida a uma gastroenteroanastomose e queixava-se de dor abdominal em cólica pós-prandial associada a náuseas, sensação de plenitude e diarréia. Muito embora não tenha descrito

os fenômenos vasomotores, Hertz notou que, ao submeter a paciente a um exame radiológico do estômago com refeição bismutada, havia um rápido esvaziamento gástrico, e relacionou os sintomas à distensão do jejuno. A síndrome do esvaziamento rápido do estômago ou *dumping*, termo lançado por Mix,<sup>135</sup> em 1922, pode ocorrer após qualquer cirurgia que remova ou destrua a integridade do piloro. A incidência e severidade do *dumping* são usualmente proporcionais à quantidade de estômago ressecado. O esvaziamento rápido de uma refeição hiperosmolar no jejuno dá origem a essa seqüência de sintomas abdominais e sistêmicos. Essa síndrome ocorre com 5 a 50% dos pacientes submetidos a gastrectomia e 10 a 30% dos submetidos a vagotomia troncular ou seletiva com drenagem, podendo ser mais ou menos severa. A maioria dos pacientes pode ser controlada por dieta e medicamentos, sendo que menos de 1% requer cirurgia corretiva.

Enquanto que a síndrome de *dumping* parece estar mais relacionada à ressecção gástrica, conquanto possa ocorrer após cirurgias de drenagem, a diarréia é uma complicação peculiar às cirurgias que utilizam vagotomia associada. Após vagotomia troncular com drenagem, aproximadamente um terço dos pacientes apresenta diarréia, que varia em graus de severidade, sendo grave em apenas 2% dos casos. Com o aprimoramento da vagotomia troncular em seletiva e superseletiva, a frequência de diarréia diminuiu significativamente. A diarréia pós-vagotomia se diferencia da diarréia da síndrome de *dumping* por não guardar relação com a alimentação e não apresentar os demais sintomas característicos. A etiologia permanece obscura, ainda que existam várias teorias que tentem explicá-la. O tratamento é sintomático, sendo indicada



cirurgia corretiva em menos de 1% dos casos.

A úlcera recorrente é definida como uma ulceração no estômago, duodeno ou jejuno, após cirurgia inicial para úlcera péptica, estando ela, ou não, no mesmo local da úlcera original. É realmente a complicação mais frustrante para o cirurgião e o paciente, que é sistematicamente enquadrado no grupo IV de Visick. As causas mais frequentes de úlcera recorrente são inadequação da cirurgia original (vagotomia incompleta, antrogástrico residual) e síndromes endócrinas não detectadas (Zollinger-Ellison, hiperparatireoidismo). Classicamente, aceita-se que as cirurgias de ressecção apresentam um índice menor de úlcera recorrente (entre 0,5 e 3,5%) que as vagotomias com drenagem (em torno de 7%), exceção feita à vagotomia com antrectomia (em torno de 1,5%) (Nyhus & Wastell<sup>153</sup> e Goligher e cols.<sup>105</sup>). O tratamento é basicamente clínico, estando a cirurgia indicada nas complicações da úlcera recorrente, como hemorragia, perfuração, obstrução e intratabilidade.

Via de regra, cada paciente que tem complicações por cirurgia de úlcera péptica apresenta sintomas e sinais característicos de uma síndrome específica, embora haja casos de mais de uma síndrome coexistindo num mesmo paciente (Donovan e cols.<sup>82</sup>).

O vômito biliar é uma das complicações habituais e desagradáveis da cirurgia gástrica, ocorrendo em aproximadamente 10% dos pacientes operados (Griffiths<sup>61</sup>). Foi descrito pela primeira vez por Wolfler,<sup>116</sup> em 1881, quando, tendo submetido uma paciente a uma gastroenteroanastomose, notou que ela se queixava de mal-

-estar epigástrico pós-prandial que era aliviado por vômitos. Em 1950, Roux e cols.<sup>136</sup> interpretaram esse sintoma como sendo consequência da obstrução incompleta da alça aferente na gastroenteroanastomose, resultando num acúmulo de secreções bilipancreáticas na alça aferente, e distensão da mesma, com esvaziamento rápido do conteúdo sob pressão no estômago, provocando vômitos. Este conceito foi confirmado um ano mais tarde por Wells & Welbourn,<sup>137</sup> surgindo então a síndrome da alça aferente que, juntamente com a obstrução da alça eferente e a úlcera de neoboca, era considerada como a causa responsável pelos vômitos pós-cirurgia gástrica. Este assunto tem sido abordado por diversos autores (Berardi e cols.,<sup>65</sup> Brooke-Cowden e cols.,<sup>109</sup> Bartlett & Burrington<sup>107</sup>). Entretanto, Bartlett & Burrington,<sup>107</sup> nos seus comentários, referem-se a casos relatados de pacientes com sintomas sugestivos de síndrome da alça aferente em que não havia alça aferente, como, por exemplo, após gastroduodenoanastomose, e de outros que, operados com essa indicação, não apresentavam dilatação da alça aferente. Na realidade, essa observação já havia sido feita por Auguste & Guerrin,<sup>138</sup> em 1961, que, ao opacificarem radiologicamente a alça aferente de pacientes com sintomas sugestivos da síndrome, notaram que ela não se apresentava dilatada e que não havia diferença morfológica comparativamente com os pacientes operados assintomáticos. Uma experiência clássica foi realizada em 1965 por Toye & Alexander-Williams,<sup>60</sup> num paciente com dor abdominal e vômitos biliares, que oito anos antes havia sido submetido a uma gastrectomia BII por úlcera péptica. O paciente necessitou de outra laparotomia por colelitíase e, nessa ocasião, um cateter foi colocado na alça aferente jejunal. Na cirurgia, a alça aferente tinha diâmetro normal e a anastomose



estava correta. No pós-operatório, as secreções bilipancreáticas da alça aferente drenaram externamente, o que provocou no paciente alívio completo dos sintomas. E mais, quando as secreções eram reinfundidas com contraste radiológico na alça aferente, havia reaparecimento dos sintomas e acúmulo das secreções com bário no estômago, provocando vômitos no paciente. A mesma experiência, infundindo soro fisiológico em lugar das secreções do paciente, não lhe provocava qualquer sintoma. A conclusão lógica é que as secreções bilipancreáticas do duodeno, refluindo no estômago ou coto gástrico, podem produzir dor abdominal e vômitos biliosos.

A correlação entre esses sintomas e o refluxo duodenogástrico ou também chamado enterogástrico, foi comprovada por diversos autores, entre eles Keighley e cols.<sup>103</sup> e Hoare e cols.,<sup>57</sup> que demonstraram que, após cirurgia gástrica para úlcera péptica, os pacientes sintomáticos apresentavam, em jejum, níveis mais elevados de bilirrubina ( $> 2 \text{ mg\%}$ ) e ácidos biliares ( $> 120 \text{ uMol/h}$ ) no suco gástrico do que os pacientes assintomáticos operados. A coleta do material era feita através de sonda nasogástrica, o que tornava o estudo criticável pela possibilidade de a própria sonda provocar refluxo (Tolin e cols.<sup>42</sup>). Considerando este argumento, Tolin e cols.,<sup>42</sup> utilizaram refeição marcada e estudada cintilograficamente, sem necessitar sonda gástrica, e notou que nos pacientes sintomáticos havia maior quantidade de refluxo ( $86,3 \pm 7,1$ ) do que nos assintomáticos ( $24,6 \pm 4,7$ ) e que nos pacientes normais não operados ( $8,2 \pm 6,1$ ).

Além das diferenças quantitativas, Gadacz & Zuidema<sup>108</sup> detectaram alterações qualitativas no refluxo quanto à dosagem de

ácidos biliares secundários (principalmente odesoxicólico) que estava aumentado significativamente no suco gástrico dos pacientes operados sintomáticos em relação aos assintomáticos. Meshkinpour e cols.,<sup>80</sup> inspirado no trabalho original de Toye & Alexander-Williams,<sup>60</sup> realizaram um estudo duplo cego em pacientes sintomáticos e assintomáticos após cirurgia para úlcera péptica, infundindo alternadamente no estômago desses pacientes solução salina e conteúdo intestinal autólogo, colhido mediante estimulação por colecistoquinina. Nos pacientes sintomáticos, houve mimetização dos sintomas em 10/11 quando da infusão gástrica do conteúdo intestinal e nenhuma resposta à infusão salina, enquanto que nos assintomáticos somente 2/10 responderam tanto ao conteúdo intestinal como ao soro fisiológico. É interessante ressaltar que a infusão de bile pura nos sintomáticos não provocou resposta.

Todas essas evidências demonstram que o refluxo enterogástrico tem íntima relação com sintomas como dor epigástrica e vômitos biliosos. No entanto, sabe-se que, para uma maioria de pacientes operados e que apresentam refluxo, somente 5 a 35% apresentaram esses sintomas (Griffiths<sup>61</sup> e Herrington e cols.,<sup>72</sup>) e o porquê disso, pode ser devido a características próprias do refluxo quanto à sua quantidade ou à sua composição, como foi visto acima, ou ainda ao tempo em que permanece no estômago em contato com a mucosa gástrica, como sugeriu Davidson & Hersh<sup>75</sup> que encontraram nos pacientes sintomáticos um tempo de esvaziamento gástrico aumentado, avaliado radiologicamente, em relação aos pacientes assintomáticos, embora isso não seja aceito por alguns autores (Berardi e cols.<sup>64</sup>).

O refluxo enterogástrico é propiciado sempre que na cirurgia gástrica há desfuncionalização, ressecção ou *bypass* pilórico.<sup>123</sup> O píloro, conforme estudos manométricos de Fischer & Cohen<sup>139</sup> é uma zona de alta pressão que relaxa com o peristaltismo antral e contrai em resposta a estímulos hormonais endógenos e com o movimento retrógrado do conteúdo duodenal no estômago. Nos pacientes não operados, portadores de úlcera gástrica, foram encontrados níveis baixos ou reduzidos de pressão pilórica (Fischer & Cohen<sup>53</sup>), o que corresponde à maior concentração de ácidos biliares encontrada no suco gástrico desses pacientes por diversos autores (Rhodes e cols.<sup>40</sup> e Du Plessis<sup>68</sup>).

Também nos pacientes portadores de doença broncopulmonar obstrutiva crônica e sintomas dispépticos, foi demonstrado refluxo enterogástrico radiologicamente, em 89% dos casos, por Beeley & Greech,<sup>74</sup> utilizando a técnica de Capper,<sup>140</sup> de infusão bari-tada no duodeno.

Já Johnson,<sup>55</sup> e Capper e cols.,<sup>78</sup> analisando pacientes com síndrome pós-colecistectomia, encontraram incidência de refluxo enterogástrico mais elevada (medido pela técnica de Capper<sup>140</sup>), nos indivíduos sintomáticos do que nos assintomáticos.

Esses estudos demonstram o alto interesse que o refluxo enterogástrico vem despertando nos investigadores clínicos.

Na realidade, o problema não é novo. No início do século, em 1911, Exalto<sup>167</sup> tendo constatado a alta incidência de úlceras gastrojejunais, em pacientes submetidos à gastrojejunoanastomose

em Y de Roux por úlcera duodenal, chamou a atenção para a possibilidade dessas úlceras serem causadas pelo desvio que as secreções bilipancreaticoduodenais sofriam da anastomose gastrojejunal. Isso foi confirmado em 1923 por Mann & Williamson,<sup>168</sup> que criaram uma técnica experimental em cães em que derivavam as secreções bilipancreaticoduodenais para o íleo terminal e anastomosavam o estômago ao jejuno. Em 90 a 100% dos casos, formavam-se úlceras na anastomose gastrojejunal. Eles atribuíam este fenômeno, assim como Exalto,<sup>167</sup> à retirada das secreções bilipancreáticas da anastomose com seu efeito neutralizador da acidez gástrica.

Essa teoria, em verdade, foi lançada por Boldyreff<sup>168</sup> discípulo de Pavlov, em 1911, quando apregoou que o refluxo duodenogástrico era um fenômeno fisiológico que assegurava a regulação e o tamponamento da acidez gástrica. A teoria de Boldyreff era aceita na época por inúmeros autores (Hicks & Visher,<sup>170</sup> 1915; Spencer e cols.,<sup>171</sup> 1916; Bolton & Goodhart,<sup>172</sup> 1922; Elman<sup>173</sup> 1928), tanto que o refluxo era considerado tão desejável que era induzido cirurgicamente em pacientes com úlcera péptica (Braithwaite,<sup>174</sup> 1943).

Entretanto, em 1923, Euderlen e cols.<sup>175</sup> demonstraram que as secreções bilipancreaticoduodenais eram insuficientes para neutralizar a acidez gástrica, o que foi corroborado por Maclean & Griffiths,<sup>176</sup> em 1928, e Shay e cols.,<sup>177</sup> em 1932. Mais do que isso, em um trabalho clássico, de 1947, Lambling & Gosset,<sup>91</sup> após várias observações clínicas demonstraram que o refluxo bilipancreaticoduodenal era um fenômeno patológico, que causava gastrite eritemato-edematosa associada a hipo ou acloridria e provocava



dispepsias rebeldes.

Essas dispepsias rebeldes, associadas a vômitos biliosos já descritos por Wolfler<sup>116</sup> desde 1881, quando da primeira gastroenteroanastomose, foram constituindo um conjunto de sintomas e sinais que, apesar de já serem conhecidos há muito tempo, eram considerados "normais" após cirurgia gástrica, já que não se conseguia vinculá-los a qualquer causa orgânica. Além disso, esses sintomas eram por vezes descritos junto a outras síndromes pós-gastrectomia já conhecidas como úlcera marginal, *dumping* e síndrome da alça aferente. Somente há duas décadas houve condições de se estabelecerem claras diferenças.

Foi quando surgiram os conceitos de Gastrite de Refluxo Alcalino Pós-Operatório, descrita inicialmente por Van Herdeen e cols.,<sup>141</sup> em 1969.

Sua incidência varia entre 5 e 35% em função da cirurgia realizada (Herrington e cols.<sup>72</sup>). É mais frequente nas cirurgias de ressecção gástrica do que nas vagotomias com drenagem (Bushkin & Woodward<sup>142</sup> e Keighley e cols.<sup>50</sup>), visto que as primeiras implicam maior refluxo enterogástrico (Simon e cols.<sup>28</sup> e Keighley e cols.<sup>50</sup>). Além disso, nas ressecções, com a remoção do antro gástrico produtor de gastrina, há diminuição do estímulo trófico da mucosa, diminuição da produção de muco e alterações no complexo unitivo da mucosa, condições estas que diminuem sua capacidade de reagir à atuação de substâncias lesivas, como o suco duodenal, conforme será visto mais adiante (Johnson e cols.<sup>143</sup>).

Clinicamente, a síndrome de gastrite de refluxo, ou melhor, os pacientes sintomáticos com refluxo enterogástrico, caracterizam-se por apresentarem dor epigástrica de caráter contínuo, que se acentua com a alimentação e alivia parcialmente com os vômitos que, muitas vezes, contêm restos alimentares (Eckstam e cols.<sup>66</sup> e Bushkin & Woodward<sup>142</sup>).

Os vômitos não são necessariamente pós-prandiais (Drapanas & Bethea,<sup>63</sup>), inclusive podendo ocorrer pela manhã, ao acordar, o que é muito valorizado por Van Heerden e cols.<sup>141</sup> Existem dúvidas quanto à relação do refluxo com a posição do corpo: enquanto alguns autores dizem que é mais intenso à noite, em posição de decúbito (Malagelada e cols.<sup>81</sup> e Herrington e cols.<sup>72</sup>), outros afirmam que é mais acentuado em posição ereta (Cocking & Grech<sup>48</sup>).

A dor epigástrica pode aliviar parcial ou totalmente com o uso de antiácidos à base de hidróxido de alumínio que demonstrou ter características adsorptivas de sais biliares (Malagelada e cols.<sup>81</sup> e Wenger<sup>144</sup>), embora isto não seja aceito por alguns autores (Cooperman<sup>15</sup> e Herrington e cols.<sup>72</sup>).

Além da dor epigástrica e vômitos, são descritos como fazendo parte da síndrome: perda de peso (Bushkin & Woodward<sup>142</sup> e Herrington e cols.<sup>72</sup>), anemia ferropriva por sangramento digestivo (Van Heerden e cols.<sup>71</sup>), azia e disfagia por refluxo gastroesofágico e esofagite (Drapanas & Bethea<sup>63</sup>), sensação de plenitude gástrica pós-prandial e regurgitação (Keighley e cols.<sup>103</sup>).

Segundo Cooperman,<sup>15</sup> a tríade de dor epigástrica que não

alivia com antiácidos, vômitos biliares e perda de peso ocorre em 70 a 95% dos pacientes com refluxo enterogástrico sintomático.

Meyer<sup>59</sup> considera os seguintes critérios: dor epigástrica contínua que piora com a alimentação, vômitos biliosos intermitentes, exclusão de úlcera recorrente, gastrite endoscópica e histopatológica no estômago proximal e presença de bile durante a gastroscopia.

Van Heerden e cols.<sup>71</sup> valorizam a história prévia de cirurgia gástrica, dor epigástrica com vômitos biliosos, hipocloridria, exclusão de úlcera recorrente e gastrite superficial endoscópica e histopatológica.

Keighley e cols.,<sup>103</sup> na tentativa de objetivar a avaliação de pacientes com sintomas de refluxo enterogástrico, criaram um escore sintomático baseado na frequência e intensidade dos seguintes sintomas, já descritos como encontrados na síndrome: dor epigástrica pós-prandial, azia, náusea, vômitos amarelo-esverdeados, regurgitação de líquido amargo na boca e plenitude pós-prandial. Somando a frequência e intensidade de cada sintoma, obtiveram um escore sintomático que, por sua vez, foi utilizado para dividir o grupo de pacientes em dois subgrupos, os assintomáticos e os sintomáticos. Encontraram correlação entre os sintomas e o refluxo medido bioquimicamente pela dosagem de bilirrubina no suco gástrico, e radiologicamente pela técnica de Capper e cols.;<sup>140</sup> e ainda entre os sintomas e a hiperemia difusa e severa visualizada na gastroscopia. Não houve correlação com os achados histopatológicos que, embora sendo mais frequentes nos pacientes sin-

tomáticos, não alcançaram significância estatística.

Quanto ao início dos sintomas após a cirurgia, eles ocorrem em 65% dos casos nos primeiros três meses (Cooperman<sup>15</sup>); entre 2 meses e 20 anos (Herrington e cols.<sup>72</sup> e Drapanas & Bethea<sup>63</sup>); em média 2 anos (Keighley e cols.<sup>50</sup>); 6,5 anos (Berardi e cols.<sup>64</sup>); 6,1 anos (Van Heerden e cols.<sup>71</sup>) e 22 anos após as cirurgias em que o antrogastrico foi preservado (Du Plessis<sup>23</sup>).

Não é incomum encontrar-se casos com síndrome de *dumping* associada (Donovan e cols.<sup>82</sup> e Eckstam e cols.<sup>66</sup>), e deve-se fazer o diagnóstico diferencial principalmente com síndrome da alça aferente, em que a dor epigástrica ocorre somente no período pós-prandial e alivia totalmente com os vômitos, que não contêm restos alimentares (Bushkin & Woodward<sup>142</sup>).

A relutância histórica em definir o refluxo enterogástrico como uma síndrome, baseava-se na dificuldade de se estabelecer as suas características próprias. Todos os seus aspectos, sejam sintomatológico, radiológico, endoscópico ou histopatológico, não lhe são peculiares, podendo ocorrer em outras situações. No entanto, a partir do momento em que se iniciou a medir o refluxo enterogástrico através de seus marcadores, obteve-se um critério mais objetivo de avaliação da síndrome.

Vários métodos de mensuração do refluxo enterogástrico têm sido descritos. A avaliação pode ser feita radiológica (Capper e cols.<sup>140</sup>) ou endoscopicamente (Eckstam e cols.<sup>66</sup>), porém ambos os métodos são subjetivos e requerem a presença de um tubo duodenal



ou gastroscópio, que por si só pode causar refluxo. A aspiração no estômago de um marcador não absorvível (polietilenoglicol 4000) infundido no duodeno, é um método objetivo, porém também necessita a presença de um tubo duodenal (Wormsley<sup>54</sup>). A bromossulfaleína excretada na bile pode ser medida no aspirado gástrico; no entanto, sua concentração na bile não é constante (Wirtz & Cantarow<sup>145</sup>). Foi sugerida a mensuração de um marcador "natural" no aspirado gástrico, como a bilirrubina ou a tripsina, porém ambas são degradadas pelo pH ácido do estômago (Black e cols.<sup>47</sup> e Khayat & Christophe<sup>146</sup>). O sódio é um marcador natural estável (Faber e cols.<sup>147</sup>), porém ocorre tanto no suco gástrico como no duodenal. Os ácidos biliares, por sua vez, não são normalmente encontrados no estômago e não são alterados pelo pH ácido, constituindo uma das melhores formas de avaliação do refluxo enterogástrico (Hoare e cols.<sup>57</sup>), juntamente com a técnica cintilográfica de Tolin e cols.<sup>42</sup> com refeição marcada.

Entre outros recursos para avaliação diagnóstica da gastrite de refluxo, o estudo radiológico contrastado do estômago é utilizado para excluir outras síndromes, como a da alça aferente, alça eferente, úlcera recorrente ou obstrução da anastomose (Mackman e cols.,<sup>77</sup> Van Heerden e cols.,<sup>71</sup> e Herrington e cols.<sup>72</sup>). Entretanto, nos pacientes com gastrite de refluxo, somente pregas mucosas espessadas têm sido descritas, em alguns casos, dois ou mais anos após a cirurgia (Thorfinnson<sup>148</sup> e Berardi e cols.<sup>64</sup>).

Os testes de secreção gástrica basal e estimulada por histalog, apesar de serem considerados como um dos critérios diag-



nósticos, na medida em que a hipocloridria  $< 2$  mEq por hora é referida como condição *sine qua non* por alguns autores (Herrington e cols.<sup>72</sup> e Van Heerden e cols.<sup>71</sup>), apresentam resultados muito variados e pouco confiáveis, em função da cirurgia realizada, da neutralização pelo refluxo e da retrodifusão transmucosa (Cooperman<sup>15</sup>).

Para alguns autores (Van Heerden e cols.,<sup>71</sup> Herrington e cols.,<sup>72</sup> Drapanas & Bethea,<sup>63</sup> e Eckstam e cols.<sup>66</sup>), a gastroscopia apresenta caracteristicamente, nos pacientes com gastrite de refluxo, hiperemia difusa e severa, mucosa gástrica granular, friável, com muco aderente e sangramento de contato associado a refluxo intenso durante todo o exame. Apesar disso, Hoare e cols.<sup>106</sup> acentuam que não há característica endoscópica da gastrite de refluxo, embora hiperemia severa e difusa, impregnação de bile no muco gástrico e refluxo durante o exame sejam mais comuns nos pacientes sintomáticos. Por outro lado, Berardi e cols.<sup>64</sup> afirmam que o refluxo endoscópico é comum nos pacientes operados por úlcera péptica (95%) e não se relaciona com sintomas ou alterações histopatológicas (Goldner & Boyce<sup>14</sup>).

As alterações histopatológicas encontradas nas biópsias gástricas dos pacientes com gastrite de refluxo são descritas como inflamatórias, substitutivas, proliferativas e atróficas (Du Plessis & Lawson<sup>37</sup>). No entanto, ocorrem frequentemente (92,5%) nos pacientes operados por úlcera péptica (Berardi e cols.<sup>64</sup>), sendo mais intensas na área da anastomose (Van Heerden e cols.,<sup>71</sup> Malagelada e cols.<sup>81</sup> e Brooke-Cowden e cols.<sup>109</sup>).

O mecanismo intrínseco responsável por essas alterações histopatológicas só foi desvendado a partir dos trabalhos de Davenport<sup>36,152</sup> que analisou a ação de diversas substâncias sobre a barreira mucosa gástrica.

A barreira mucosa gástrica foi descrita pela primeira vez por Theorell,<sup>149</sup> em 1933. Ele a descreveu como a capacidade da mucosa gástrica normal de restringir a difusão de íons hidrogênio do lúmen gástrico para a mucosa e do íon sódio da mucosa para o lúmen gástrico. Sua integridade pode ser avaliada pela medida da diferença de potencial (Ivey,<sup>37</sup> Moura,<sup>198</sup>). Geal e cols.,<sup>150</sup> em 1970, usando o sangue venoso periférico como eletrodo de referência, mostraram uma acentuada redução na diferença de potencial da mucosa gástrica após a instilação de ácido acetilsalicílico, bile e álcool. Black e cols.<sup>34</sup> demonstraram que os danos na barreira mucosa gástrica evidenciados pela queda na diferença de potencial eram proporcionais à diminuição do pH do líquido infundido e ao aumento da concentração de sais biliares.

Já anteriormente, Davenport<sup>33</sup> havia demonstrado a capacidade de algumas substâncias de "quebrarem" a barreira mucosa gástrica, como o ácido acetilsalicílico. Também os sais biliares, através de suas propriedades detergentes sobre a membrana lipídica das células mucosas, foram descritos (Ivey<sup>37</sup> e Davenport<sup>36</sup>), assim como o suco pancreático (Rudick e cols.<sup>151</sup>).

Alterada a permeabilidade da barreira, os íons hidrogênio rapidamente retrodifundem a favor de um gradiente de 1.000.000:1 em troca do sódio, que extravasa para o lúmen.

A retrodifusão de íons hidrogênio provoca liberação de histamina no interstício, estimula a secreção ácido-péptica, provoca vasodilatação com aumento do fluxo sanguíneo na mucosa e maior permeabilidade capilar com filtração de proteínas plasmáticas para o interstício, com conseqüente edema e ainda hemorragia intersticial por ruptura capilar (Davenport<sup>4</sup>,<sup>35</sup>).

A concentração de sais biliares e ácidos biliares conjugados no aspirado gástrico de pacientes com úlcera gástrica é maior do que nos pacientes com úlcera duodenal (ou normais) (Janowitz,<sup>51</sup> Rhodes e cols.<sup>40</sup> e Du Plessis<sup>68</sup>). Ivey e cols.<sup>38</sup> postularam que a alta concentração de sais biliares no estômago de pacientes com úlcera gástrica era responsável pela retrodifusão de íons hidrogênio, levando ao desenvolvimento de gastrite ou úlcera gástrica. Além disso, os sais biliares estimulam a liberação de gastrina pelo antro gástrico (Narwold<sup>39</sup> e Bedi e cols.<sup>102</sup>), têm ação citolítica sobre a mucosa do estômago (Grant e cols.<sup>154</sup>) e fluidificante sobre o muco gástrico (Ball & James<sup>155</sup>).

Todos esses efeitos levaram Silen<sup>41</sup> a denominar a bile de *malevolent gall*.

Apesar dessa denominação e dos inúmeros trabalhos sobre a atuação dos sais biliares na mucosa gástrica, nunca ficou suficientemente claro que fosse a bile a única responsável pelas alterações provocadas pelo refluxo enterogástrico. Tanto isso é verdade que alguns autores refutam a denominação de gastrite biliar, preferindo denominá-la de gastrite alcalina de refluxo.<sup>64,65,69,77,81,109,174</sup>

Em 1940, Schindler<sup>156</sup> observou alterações gastroscópicas grosseiras na mucosa do estômago, após cirurgia gástrica, e notou que toda a mucosa estava hiperemiada e tingida por bile. Desde então, os endoscopistas têm confirmado repetidamente as observações de Schindler sobre a hiperemia da mucosa gástrica e estimam que ela ocorra em 36 a 77% dos pacientes sintomáticos após cirurgia gástrica (Kasugai e cols.,<sup>157</sup> Hirschowitz & Luketic,<sup>158</sup> Wessels<sup>159</sup> e Cotton e cols.<sup>8</sup>).

Hoare e cols.,<sup>160</sup> comparando a aparência endoscópica da mucosa gástrica em pacientes submetidos à vagotomia de células parietais e vagotomia com antrectomia, observaram que a hiperemia mucosa é comum nessa última e rara na primeira, o que corresponde a maior incidência de refluxo quando há ressecção pilórica.

A hiperemia mucosa está geralmente associada ao refluxo enterogástrico. Num estudo retrospectivo, Hoare e cols.<sup>58</sup> encontraram hiperemia difusa na mucosa gástrica de todos os pacientes em que o refluxo medido pela dosagem de ácidos biliares no suco gástrico era maior que 120 uMol por hora. Esta hiperemia mucosa regride após a derivação biliar do estômago (Joseph e cols.,<sup>161</sup> Herrington e cols.<sup>72</sup> e Hoare e cols.<sup>57</sup>) em Y de Roux.

Paralelamente à investigação endoscópica dos pacientes com refluxo, os estudos histopatológicos da mucosa gástrica foram tomando vulto a partir do aperfeiçoamento das técnicas de biópsia, inicialmente cega e posteriormente dirigida por visão direta.

Em 1956, Siuralla & Tawast<sup>111</sup> sugeriram uma correlação entre refluxo biliar e gastrite crônica atrófica. Os sais biliares, medidos pela técnica de Gmelin, que avalia a presença de substâncias que reduzem a tensão superficial do muco gástrico, eram mais frequentemente encontrados nos pacientes com gastrite crônica atrófica que nos pacientes normais.

Du Plessis<sup>68</sup> examinou 75 pacientes portadores de úlcera gástrica que, posteriormente, foram submetidos à gastrectomia. Encontrou pré-operatoriamente, concentrações mais elevadas de sais biliares no suco gástrico desses pacientes que nos normais ou com úlcera duodenal, e, posteriormente, nas peças de gastrectomia, as úlceras gástricas situadas sempre em área de gastrite crônica. Concluiu que a úlcera gástrica e a gastrite crônica eram causadas pelo refluxo biliar. A associação entre gastrite, úlcera gástrica e refluxo foi posteriormente confirmada por Rhodes e cols.<sup>40</sup> utilizando ácidos biliares marcados por radioatividade.

Experimentalmente, muitas tentativas foram feitas em modelos animais para determinar a atuação do refluxo enterogástrico sobre a mucosa do estômago. Houve divergência nas conclusões.

Byers & Jordan<sup>162</sup> implantaram enxertos totais de grande curvatura gástrica na vesícula biliar de cães. Não encontraram nenhuma alteração histopatológica nos enxertos, apesar da exposição à bile vesicular.

Belowsky<sup>43</sup> drenou bile pura, suco pancreático puro e uma combinação de ambos no estômago intacto de cães. Encontrou mínimas

alterações na área de anastomose.

Dragsted e cols.<sup>52</sup> drenaram o suco duodenal no estômago de cães. Também não encontraram alterações histopatológicas significativas.

Por outro lado, Lawson,<sup>17</sup> realizando em cães cirurgias favorecedoras de refluxo enterogástrico, como gastrectomias BI e BII, notou alterações histopatológicas na mucosa gástrica, como hiperplasia epitelial com alongamento das fovéolas, substituição das glândulas gástricas e aumento do número de mitoses das células do colo glandular. Essas alterações eram mais acentuadas no antro gástrico e regrediam completamente quando o suco duodenal era desviado do estômago.<sup>69</sup>

As verificações experimentais de Lawson foram confirmadas posteriormente por Menguy & Max<sup>32</sup> e Delaney e cols.,<sup>46,49</sup> que adicionaram um aumento do infiltrado inflamatório e cistificação glandular às suas observações no exame microscópico da mucosa gástrica.

Além disso, a regressão das alterações histopatológicas após a derivação biliar do estômago descrita por Lawson foi encontrada clinicamente por Pyrtek & Barthus<sup>62</sup> e Capper e cols.,<sup>70</sup> embora não o tenha sido por Hoare e cols.<sup>56</sup>

Essa evidente diferença de resultados de análise histopatológica da mucosa gástrica revela uma flagrante divergência de critérios interpretativos das alterações encontradas. Esses cri-

térios vêm sendo estabelecidos há mais de 100 anos, porém, com certa subjetividade dos autores, e muitas vezes não coincidem tornando nebulosa a definição de gastrite e sua correlação clínica.

Em verdade, os primeiros estudos sobre inflamação crônica da mucosa gástrica foram feitos por Broussais,<sup>178</sup> entre 1808 e 1831, examinando soldados mortos na guerra napoleônica. Descreveu a gastrite crônica que ele denominou "gastritides" e relacionou-a a sintomas gastrointestinais, como a sensação de calor no estômago — "anorexia apirética".

Muitos creditaram os achados de Broussais à decomposição cadavérica e alterações post-mortem, visto que eram constatações de necrópsia. Apesar disso, Cruveiller<sup>179</sup> da mesma forma descreveu a associação entre úlcera e gastrite, em 1830; Handfield<sup>180</sup> e Fox,<sup>181</sup> em 1858, e Brinton,<sup>182</sup> em 1959, relataram a forma difusa ou segmentar da gastrite e Fenwick,<sup>183</sup> em 1880, relacionou atrofia gástrica e anemia.

Tendo em mente as críticas a esses achados, Faber,<sup>184, 185</sup> em 1927 e 1935 optou por injetar formalina na cavidade peritoneal logo após a morte dos pacientes, com isso fixando as estruturas e evitando sua decomposição. Agindo desse modo, deu subsídio aos achados de Broussais e definiu a entidade histológica gastrite crônica, isto é, inflamação da mucosa gástrica com ou sem destruição glandular e complementando que essas alterações eram mais significativas no antro gástrico. Persistiam, no entanto, dúvidas quanto ao fato de essas alterações não terem sido provo-



cadavres por fenômenos agônicos.

Um passo adiante na compreensão das alterações inflamatórias da mucosa gástrica foi a utilização e análise de peças de gastrectomia, principalmente por Konjetzny,<sup>186</sup> que confirmou as observações de Cruveiller sobre a associação entre úlcera e gastrite. Houve, a partir de então, inúmeros trabalhos utilizando peças de gastrectomia, com a ressalva, no entanto de Schindler e cols.<sup>5</sup> que afirmaram a possibilidade de serem criados artefatos pelo manuseio cirúrgico do estômago que interfeririam na análise histológica.

Paralelamente a esses fatos, desde 1868 se faziam tentativas de visualização da mucosa gástrica utilizando-se, a princípio, aparelhos rudimentares rígidos, com luz externa (Kussmaul<sup>187</sup>). A partir daí, houve aperfeiçoamentos principalmente no sistema de iluminação e no sistema óptico, até que, em 1932, Schindler,<sup>164</sup> em colaboração com Wolf,<sup>188</sup> na Alemanha, lançaram o gastroscópio semiflexível que teve grande difusão. Com ele, Schindler estabeleceu as bases e os critérios visuais do diagnóstico endoscópico de gastrite.

Utilizando o gastroscópio de Schindler, Benedict<sup>87</sup> adicionou um canal para colocação de fórceps para biópsia, possibilitando dessa maneira a retirada de fragmentos de mucosa sob visão direta. Um ano mais tarde, em 1949, Wood e cols.,<sup>86,163</sup> ao realizarem uma tubagem duodenal, aspiraram um fragmento de mucosa gástrica e dessa forma idealizaram um aparelho que retirava fragmentos sob sucção, porém "às cegas". Essas duas técnicas tornaram



possível finalmente retratar fielmente as alterações da mucosa gástrica sem interferência de artefatos, como os provocados pela lise tecidual post-mortem ou pelo manuseio cirúrgico.

Essa seqüência cronológica de fatos é importante para se entender as diversas classificações de gastrite. Com o advento da gastroscopia e a grande aceitação do gastroscópio de Schindler, houve muita euforia quanto ao diagnóstico endoscópico de gastrite. Schindler<sup>164</sup> classificou as gastrites crônicas idiopáticas em três grupos: gastrite superficial, atrófica e hipertrófica. Suas características visuais eram as seguintes: na gastrite superficial havia muco gástrico aderente à mucosa, áreas de hiperemia focais e edema que dava um aspecto de "mucosa aquosa". Além disso, eram descritas erosões e sangramento de contato na mucosa; na gastrite atrófica vislumbrava-se uma mucosa acinzentada, delgada e visualizavam-se os vasos sangüíneos da submucosa, além de nódulos, pregas mucosas afiladas e raras erosões; na gastrite hipertrófica o aspecto da mucosa era aveludado, semelhante ao da esponja. As descrições eram muito figurativas, para reforçar a imagem visual.

Naquela ocasião, o autor relatou uma grande concordância diagnóstica com os achados histopatológicos das peças cirúrgicas estudadas. Benedict & Mallory<sup>97</sup> encontraram 88,2% de correlação parcial ou total. No entanto, posteriormente, e principalmente após a utilização das biópsias endoscópicas, verificou-se que isso não era totalmente verdade. O próprio Benedict<sup>88</sup> publicou uma série de casos em que havia discordância do diagnóstico gastroscópico com o histopatológico de fragmentos obtidos através do seu

gastroscópio. A partir de então, à medida que a experiência ia se acumulando, inúmeros autores publicavam suas estatísticas sobre a correlação endoscópico-histopatológica.

Gear e cols.<sup>1</sup> encontraram correlação de 90% para a forma mista (superficial + atrófica) e também 90% para o diagnóstico endoscópico de gastrite atrófica. No entanto, quando gastrite superficial era diagnosticada endoscopicamente, em 50% dos casos havia gastrite atrófica histopatológica. Acharam que o sangramento de contato na mucosa era um bom indício de gastrite, não diferenciando porém a superficial da atrófica.

Cotton e cols.<sup>8</sup> comparando, em estômagos operados, áreas de hiperemia na anastomose e no corpo gástrico com os achados histopatológicos de biópsias das mesmas áreas, encontraram pouca correlação.

Benedict<sup>12</sup> examinando também estômagos operados encontrou correlação diagnóstica para normal em 12% dos casos e para gastrite em 44%. Em 44% houve discordância. Acha que na gastrite superficial diagnosticada endoscopicamente não há correspondência histológica para a hiperemia e o edema.

Goldner & Boyce<sup>14</sup> relataram correlação em 42% dos normais e 87% quando do diagnóstico endoscópico de gastrite superficial. A correlação do diagnóstico endoscópico de gastrite atrófica com o histopatológico foi muito baixa devido à superficialidade das biópsias e à dificuldade de julgar atrofia nesses casos.

Ylvisaker e cols.<sup>29</sup> assinalaram concordância diagnóstica em 60% dos casos para normal e 90% para gastrite.

Miren & Senck-Hansen<sup>79</sup> referiram acuidade do diagnóstico endoscópico quando comparado com o histopatológico em 70% para normal, 66% para gastrite superficial e 80% para gastrite atrófica.

Já Joske e cols.,<sup>94</sup> utilizando biópsia cega, não encontraram correlação com o diagnóstico endoscópico.

Também Kobayashy e cols.,<sup>96</sup> biopsiando mucosa de estômagos operados sob visão direta, encontraram discordância em vários casos com o diagnóstico endoscópico.

Em suma, existe muita controvérsia quanto à correlação entre o diagnóstico endoscópico e o histopatológico de gastrite. Além disso, a utilização dos mesmos termos para a análise visual e a histopatológica tem causado confusão. Daí, a gastrite superficial endoscópica raramente corresponde à gastrite superficial histopatológica, e os pacientes com gastrite hipertrófica geralmente mostram mucosa normal na biópsia. Quando o gastroscopista denomina a mucosa de normal não raramente há gastrite superficial ou atrófica na biópsia. Para contornar essa confrontação diagnóstica, Hoare e cols.<sup>106</sup> sugeriram que o diagnóstico de gastrite deveria ser somente feito pela histopatologia, devendo o endoscopista ater-se à descrição das alterações encontradas, como hiperemia ou vasos submucosos visíveis, por exemplo.

No entanto, o próprio diagnóstico histopatológico é contraditório. Isso levou MacDonald & Rubin<sup>21</sup> a afirmarem que o diagnóstico e a classificação de gastrite crônica permaneciam insatisfatórios. A primeira dificuldade encontra-se em estabelecer os critérios de normalidade histológica, principalmente quanto ao infiltrado inflamatório, já que as variações são muito amplas. Pensando nisso, Benedict & Mallory<sup>97</sup> adotaram o termo paradoxal "gastrite fisiológica" para abranger todas essas variações da normalidade. Entretanto, foi graças aos estudos de Palmer<sup>6</sup> que se estabeleceram os critérios de normalidade da mucosa gástrica. Ele partiu da premissa de que os fragmentos de mucosa gástrica de pacientes sem sintomas gastrointestinais deveriam ser considerados normais. Assim sendo, descreveu a normalidade da mucosa corporal, da mucosa antral e da mucosa do cardia quanto aos aspectos histológicos da *muscularis mucosae*, das glândulas, do colo glandular, das fovéolas, do epitélio de revestimento, e do interstício interfoveolar e interglandular.<sup>112</sup>

Inúmeras classificações de gastrite crônica foram publicadas.

Magnus,<sup>93</sup> analisando peças de gastrectomia, dividiu em gastrite aguda e crônica erosiva pilórica, gastrite crônica atrófica pilórica, gastrite aguda e crônica difusa e gastrite crônica atrófica difusa.

Motteram<sup>189</sup> subdividiu gastrite crônica em gastrite superficial com atrofia mínima, gastrite atrófica com atrofia moderada ou severa e atrofia gástrica.

Williams e cols.<sup>101</sup> classificaram em gastrite crônica superficial, gastrite crônica atrófica, atrofia gástrica, gastrite hipertrófica e alterações mucosas mínimas.

Shiner & Doniach<sup>27</sup> dividiram em gastrite sem atrofia severa, gastrite atrófica parcial e atrofia gástrica subtotal.

Wood<sup>163</sup> subdividiu em gastrite superficial, gastrite atrófica e atrofia gástrica.

Joske e cols.<sup>94</sup> dividiram em gastrite superficial discreta, moderada ou severa, gastrite superficial sem atrofia, gastrite atrófica, gastrite atrófica severa e atrofia gástrica.

Palmer<sup>112</sup> classificou em gastrite hipertrófica, gastrite crônica superficial e gastrite crônica atrófica.

Todas essas classificações eram de mucosa corporal, baseadas em fragmentos obtidos por biópsias cegas da grande curvatura do corpo gástrico, sob controle fluoroscópico.

Schrager e cols.,<sup>26</sup> analisando as alterações mucosas do antro gástrico, graduou em A1, A2, B1, B2 e B3 levando em conta o infiltrado inflamatório e a destruição de glândulas pilóricas.

Whitehead,<sup>165</sup> após biópsia dirigida que abrangueu toda a mucosa, dividiu quanto ao tipo de mucosa, ao grau de gastrite crônica, à atividade da gastrite e à presença de metaplasia intestinal, critérios estes que serão abordados mais adiante.

Strickland & Mackay<sup>190</sup> designaram gastrite tipo A a associada à anemia perniciosa, em que ocorriam anticorpos anticélula parietal, diminuição acentuada da secreção ácida e da absorção de vitamina B12. Havia envolvimento difuso do corpo gástrico poupando o antro, com atrofia gástrica, sem sinais inflamatórios. Na gastrite tipo B havia evidência de destruição epitelial, caracterizada pela presença de polimorfonucleares com envolvimento mais acentuado do antro e, quando severa, se estendia para o corpo gástrico e fundo de maneira focal. Ocorria geralmente associada à úlcera péptica.

Além de se estabelecer sua classificação, houve necessidade de estudar a extensão e a uniformidade das alterações inflamatórias da mucosa gástrica, através da análise de fragmentos obtidos de diversas áreas do estômago.

Williams e cols.<sup>101</sup> encontraram uniformidade em 85% dos casos; Joske e cols.<sup>94</sup> em 73,8%; Roland e cols.<sup>100</sup> em 94%; Pullimood e cols.<sup>25</sup> em 78%; e Aukee & Krohn<sup>11</sup> em 90%. O material foi obtido através de biópsias cegas, geralmente dois fragmentos, provavelmente de áreas adjacentes.

Gear e cols.,<sup>1</sup> em biópsias dirigidas, retirando 8 fragmentos de diversas áreas do estômago encontraram somente 6% de uniformidade nas biópsias.

A biópsia dirigida de múltiplos locais do estômago confirmou a focalidade da gastrite que é mais acentuada no antro e pequena curvatura.<sup>29</sup>

A etiologia da gastrite crônica é pouco compreendida. Não parece evoluir a partir de surtos repetidos de gastrite aguda, como na intoxicação pelo álcool, por exemplo.<sup>30,112</sup> É mais comum em indivíduos idosos<sup>20,27,29,94,101</sup> e tem caráter progressivo,<sup>1,10</sup> evoluindo de gastrite superficial para atrófica num espaço de 17 a 19 anos.<sup>2</sup> Essa progressão foi confirmada por outros autores.<sup>95,112,164</sup> Está associada a diversos fatores, entre outros o uso de certas drogas como o ácido acetilsalicílico,<sup>33</sup> à ingestão de bebidas quentes,<sup>3</sup> à radioterapia,<sup>95</sup> à toxinfecção alimentar por estafilococos,<sup>95</sup> ao câncer gástrico<sup>9</sup> e à úlcera péptica.

Nas úlceras gástricas altas (tipo I de Menguy<sup>166</sup>) as alterações inflamatórias são mais difusas, acometendo o corpo e antro gástricos. Nas úlceras gástricas tipo II ou pré-pilóricas, e nas duodenais, as alterações são mais acentuadas no antro gástrico. Assim, na úlcera duodenal havia gastrite corporal em 16% e gastrite antral em 65%; na úlcera gástrica e acometimento do corpo era de 74% e, do antro, de 94%.<sup>24</sup> Outras estatísticas confirmam esses dados.<sup>11,94</sup>

É interessante citar que, após o tratamento cirúrgico, apesar da cicatrização da úlcera, houve "piora" histológica e acometimento mais difuso da mucosa gástrica,<sup>1,11,25</sup> o que não ocorria quando havia úlcera recorrente;<sup>16</sup> nesse caso as biópsias mostravam mucosa gástrica normal.

A acentuação, ou o aparecimento, de alterações inflamatórias na mucosa gástrica de estômagos operados foi descrita por muitos autores com o nome de gastrite pós-operatória. No entan-





to, Benedict<sup>12,83</sup> posicionou-se corretamente ao afirmar que essa denominação era errada visto que a gastrite pós-operatória não possuía qualquer característica histopatológica própria que a diferenciasse de outras formas de gastrite.

Não obstante isso, progride mais rapidamente que em estômagos não operados<sup>11,19</sup> e não parece estar vinculada a fenômenos auto-imunes, já que nos pacientes não se demonstra sensibilização linfocitária aos antígenos gástricos<sup>45</sup> nem plasmócitos IGG, característicos da anemia perniciosa.<sup>44</sup>

Sua incidência varia de acordo com o tipo de cirurgia realizada. Nas gastrectomias varia em torno de 88% (20), sendo mais comum naquelas em que a reconstituição do trânsito é feita por gastroenteroanastomose do que por gastroduodenoanastomose.<sup>28,104,106</sup> Nas gastroenteroanastomoses sem ressecção sua incidência é menor, provavelmente devido à preservação do antro gástrico produtor de gastrina, sabidamente um hormônio com efeito trófico sobre a mucosa,<sup>21</sup> e também de muco gástrico com seu efeito protetor sobre a mucosa gástrica.<sup>67</sup>

As alterações histopatológicas são decorrentes de fenômenos degenerativos associados a regenerativos,<sup>164</sup> sendo mais frequentes na camada superficial da mucosa: necrobiose do colo glandular com degeneração de grupos de células mostrando cariólise e dissolução citoplasmática associada a regeneração hiperativa simultânea, cilindros de células parietais e principais na luz foveolar, tortuosidade foveolar (*corkscrew*), interstício infiltrado por células mononucleares e polimorfonucleares e alterações no e-

pitélio de revestimento como erosões, transformação em pseudoescamoso, formações sinciciais e leucopedese transepitelial.<sup>7</sup> Alterações atróficas são menos comuns,<sup>21</sup> assim como metaplasia intestinal, embora esta seja duas vezes mais frequente que em estômagos não operados.<sup>1</sup>

São mais comumente encontradas junto à anastomose<sup>21,94,96</sup> embora ocorram também no fundo gástrico.<sup>19,25</sup>

Essas alterações são comuns em todos os tipos de cirurgia em que é criada uma fístula gastrointestinal, ou seja, condições que propiciem refluxo enterogástrico.<sup>112</sup> No entanto, alguns autores acreditam que sejam devidas à continuação de processo pré-operatório<sup>7</sup> (são mais frequentes após cirurgia para úlcera gástrica do que para úlcera duodenal<sup>106</sup>), ou devido à perda de estímulos tróficos, como após vagotomia e antrectomia.<sup>16</sup>

Após vagotomia ocorreu, em animais de experimentação, diminuição da espessura da mucosa gástrica em 19% e de células pépticas em 33%, não se alterando o número de células parietais.<sup>13</sup> Já isso não foi confirmado na experiência clínica, ou seja, não houve alterações histopatológicas após vagotomias,<sup>78,96</sup> embora Meikle e cols.<sup>99</sup> as tenha demonstrado após vagotomia de células parietais.

Após antrectomia houve diminuição da espessura da mucosa gástrica e do número de células parietais e principais.<sup>22</sup>

Endoscopicamente, a mucosa de estômagos operados frequen-

temente aparece hiperemiada, edematosa, com muco aderente e sangramento de contato.<sup>112</sup> Essas alterações são mais comuns na área da anastomose,<sup>8</sup> onde pôde ocorrer também a formação de pseudopólipos,<sup>164</sup> principalmente após as gastrectomias.

Após as vagotomias, há perda do tônus gástrico, necessitando-se uma grande quantidade de ar para inflá-lo, inatividade peristáltica e rigidez pilórica.<sup>164</sup>

Apesar de todas essas alterações serem relativamente frequentes, a quantidade de pacientes sintomáticos é pequena.

Essa afirmação é fruto de um longo e controvertido debate sobre a correlação das alterações inflamatórias da mucosa gástrica, vistas endoscópica ou histologicamente com suas manifestações clínicas.

Schindler,<sup>92</sup> ao abordar o assunto do ponto de vista endoscópico, escreveu que os sintomas de gastrite crônica são intermitentes, muito embora o quadro anatômico permaneça estático. Sugeriu alguma vinculação do fato ao estado emocional ou limiar alérgico dos pacientes.

Em verdade, desde que a gastroscopia foi incorporada ao armamentário clínico, sua utilização no estudo das manifestações da gastrite crônica foi intensa.

Historicamente, pode-se dividir em três períodos os estudos que procuravam demonstrar correlação da gastrite endoscópica

com sintomas: no primeiro, os autores demonstravam uma nítida correlação. Cole,<sup>191</sup> em 1933, mostrou que a gastrite hipertrófica tinha manifestações clínicas semelhantes às da úlcera péptica; Benedict,<sup>192</sup> em 1935, associou a gastrite crônica à dor epigástrica, sensação de plenitude, náuseas e vômitos; Schindler e cols.<sup>193</sup> em 1937, afirmaram que todos os pacientes com gastrite crônica sofriam de dor abdominal, geralmente epigástrica; Bank & Renshaw<sup>194</sup> em 1934, relataram dor epigástrica em 74% dos seus pacientes com gastrite crônica superficial; Carey,<sup>195</sup> em 1940, escreveu que seus pacientes com gastrite crônica superficial frequentemente tinham crises de dor epigástrica pós-prandial.

No segundo período, as impressões foram antagônicas às do primeiro, ou seja, a maioria dos autores sugeriu não haver nenhuma correlação dos achados endoscópicos com as manifestações clínicas dos pacientes. Maimon & Palmer,<sup>196</sup> em 1946, foram taxativos ao afirmar que não havia correlação dos sintomas com a impressão gastroscópica; também Halsted e cols.<sup>197</sup> tiveram a mesma impressão.

O terceiro período foi caracterizado pelo estudo de pacientes assintomáticos, em 40% dos quais foram encontrados sinais sugestivos de gastrite endoscópica.<sup>84</sup>

Mais recentemente, Atkins e cols.,<sup>10</sup> analisando pacientes com dispepsia não ulcerosa, encontraram sinais sugestivos de gastrite endoscópica em 78% dos casos. Não havia grupo de controle assintomático.

A parte a impressão endoscópica, os estudos que envolveram a análise histológica de fragmentos de mucosa gástrica acompanharam a evolução dos métodos de coleta do material.

Magnus,<sup>93</sup> estudando peças de gastrectomia de seus pacientes, afirmou que a gastrite aguda erosiva pilórica tinha manifestações clínicas semelhantes às da úlcera péptica.

Com o advento das biópsias "cegas" *in loco* muitos pesquisadores publicaram suas impressões sobre a correlação da gastrite diagnosticada histologicamente e suas manifestações clínicas.

Wood e cols.<sup>86,163</sup> acreditavam que as lesões difusas da mucosa gástrica (gastrite superficial e atrófica) produziam sintomas intermitentes, que denominaram de dispepsia flatulenta.

Williams e cols.,<sup>101</sup> ao biopsiarem 200 pacientes portadores de dispepsia não ulcerosa, encontraram ao exame histológico 45% de normais, 36% com alterações mínimas, 4,5% com gastrite superficial e 14,5% com gastrite crônica atrófica. Concluíram não haver correlação dos achados histológicos com as manifestações clínicas. A mesma impressão tiveram Siuralla & Vuorinen,<sup>95</sup> Shiner & Doniach,<sup>27</sup> Davidson & Markson<sup>90</sup> e Joske e cols.<sup>94</sup>

Russel e cols.<sup>89</sup> biopsiaram pacientes assintomáticos e encontraram nos fragmentos de fundo gástrico alteração em 45% enquanto que no antro alcançava a 95%.

Palmer<sup>73</sup> afirmou que não se pode estabelecer qualquer cor-

relação entre gastrite crônica e sintomas. Podem ocorrer tanto manifestações clínicas atribuíveis à gastrite sem alterações histológicas, como diagnóstico histopatológico de gastrite crônica em pacientes assintomáticos.

Ylvisaker e cols.,<sup>29</sup> realizando biópsias sob visão direta, retirando de 1 a 4 fragmentos, não encontraram nenhum sintoma característico de pacientes com mucosa alterada comparados aos de mucosa normal.

Também Atkins e cols.,<sup>10</sup> realizando biópsias endoscópicas em pacientes com sintomas atribuíveis à gastrite crônica, encontraram alterações histológicas somente em 29% dos casos.

Não menos controvertido foi o estudo de estômagos operados, quando se procurou comprovar se havia um correspondente endoscópico ou histopatológico aos sintomas referidos pelos pacientes após as cirurgias. É bem verdade que existe muita dificuldade na avaliação criteriosa de dados extremamente subjetivos, como os sintomas referidos pelos pacientes.

Whitlock,<sup>110</sup> abordando as conseqüências psicológicas das gastrectomias, verificou que havia um aumento de sintomas psiconeuróticos após a cirurgia.

Apesar disso, não é possível deixar de considerá-los na avaliação de pacientes operados e em qualquer estudo sobre possíveis efeitos indesejáveis produzidos cirurgicamente.

Joske e cols.,<sup>94</sup> analisando biópsias gástricas, descreveram alterações inflamatórias na zona de anastomose, que ele denominou de "estomatite gástrica", julgando ser responsável por sintomas que o paciente apresentasse após a cirurgia. O mesmo acreditava Eusterman.<sup>85</sup>

No entanto, Lees & Granjean,<sup>18</sup> biopsiando "às cegas" pacientes assintomáticos após cirurgia gástrica, encontraram alterações inflamatórias severas na maioria deles. É bem verdade que os autores consideraram certos sintomas como leve desconforto epigástrico como normais.

Johnston,<sup>16</sup> por sua vez, com a mesma técnica de coleta de fragmentos, também não encontrou correlação entre sintomas e achados histopatológicos da mucosa gástrica.

Benedict<sup>12</sup> também não conseguiu correlacionar sintomas com achados histológicos nem endoscópicos da mucosa gástrica.

Um estudo criterioso foi realizado por Hoare e cols.<sup>106</sup> comparando pacientes sintomáticos com grupo de controle assintomático após cirurgia gástrica. Os sintomas considerados eram dor epigástrica relacionada ou não à alimentação, desconforto epigástrico, náuseas e vômitos. Construíram um escore endoscópico baseado na severidade e extensão da hiperemia gástrica, presença de mucosa granular, refluxo biliar, muco impregnado de bile, erosões, sangramento de contato e veias visíveis na submucosa. Na avaliação histológica consideraram gastrite superficial se as alterações afetavam somente o epitélio de revestimento, fovéola e lâmina

própria; e gastrite atrófica quando a camada glandular era atingida. Além disso, incluíram atividade da gastrite quando havia intensa infiltração por polimorfonucleares no epitélio. Os fragmentos foram obtidos mediante biópsias sob visão direta de três zonas: junto à anastomose, do antro e fundo gástricos. Encontraram correlação dos sintomas com seu escore endoscópico para hiperemia severa difusa, mucosa granular, refluxo biliar e muco impregnado de bile e ainda com maior atividade histológica dos fragmentos do fundo gástrico.

O mesmo grupo, entretanto, mais tarde, reconsiderou que houvesse alguma característica histológica que fosse mais comum nos pacientes sintomáticos.<sup>56</sup>

### 1.1 - Objetivos

Baseados nesses conhecimentos e, tendo em vista o interesse despertado pelo estudo da correlação das alterações inflamatórias da mucosa gástrica, vistas micro ou macroscopicamente, com possíveis manifestações clínicas, procuramos demonstrar se havia correlação entre os sintomas de refluxo enterogástrico em pacientes operados por úlcera péptica, e os achados gastroscópicos e histopatológicos da mucosa gástrica.

Na análise histológica, levando-se em consideração o fato de que as alterações inflamatórias da mucosa gástrica são focais e que a maioria dos estudos utilizava biópsias não dirigidas ou poucos fragmentos retirados sob visão direta, resolvemos aumentar



o número de biópsias, espelhando dessa forma mais fielmente o conjunto de alterações focais da mucosa do estômago e evitando assim o erro de amostragem<sup>21</sup> acusado pelas discrepâncias entre os estudos que envolvem histopatologia da mucosa gástrica.



## 2 - MATERIAL E MÉTODOS

### 2.1 - Casuística

No serviço de Cirurgia Geral do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, foram entrevistados pelo autor 35 pacientes operados por úlcera péptica. A entrevista constou da avaliação de sintomas de refluxo enterogástrico, quais sejam, dor epigástrica exacerbada pela alimentação, sensação de plenitude gástrica pós-prandial, náuseas, vômitos amarelo-esverdeados, regurgitação e queimação retroesternal.

Foi constituído um escore sintomático à semelhança de Keighley e cols.,<sup>103</sup> somando-se os valores individuais de cada sintoma quanto à intensidade (leve-moderada-severa) e à frequência (nunca; ocasional: 1x/mês - 1x/semana e frequente: diariamente ou quase todos os dias) em que ocorriam. Para isso foi utilizada uma ficha padrão (Anexo 1).

Deve-se salientar que alguns pacientes eram totalmente assintomáticos e, tendo concordado com a investigação, foram arrolados como parte do grupo de controle.

Para analisar os sintomas com os achados endoscópicos e histopatológicos, os pacientes foram divididos em dois grupos (A e B) de igual tamanho. Para isso, a mediana foi utilizada como ponto divisor da curva de distribuição do escore sintomático. Assim, pacientes com escore sintomático abaixo da mediana constituíam o grupo assintomático (A) e os com escore acima da mediana formavam o grupo sintomático (B).

Além desse enfoque, os pacientes foram também divididos exclusivamente quanto ao sintoma dor, avaliado em sua frequência. Assim, constituíram outros dois grupos: o grupo dos pacientes sem dor (X) e dos pacientes com dor (Y).

Após reavaliação dos sintomas e preenchimento da ficha padrão, cada paciente foi submetido a um estudo radiológico contrastado da vesícula biliar (colecistograma oral ou colangiografia endovenosa) e do esôfago, estômago e duodeno.

Foram afastados todos aqueles em que foi radiologicamente constatada colelitíase ou coledocolitíase, úlcera recorrente, refluxo gastroesofágico e alterações nas alças aferente ou eferente, quando presentes.

Além disso, pacientes portadores de afecções graves, como carcinoma de próstata, por exemplo, também foram afastados, assim como os que se recusaram à investigação.

Por esses motivos, 15 pacientes foram excluídos do estudo e 20 prosseguiram na investigação.

Eram 17 pacientes do sexo masculino e 3 do sexo feminino, cujas idades variavam entre 23 e 68 anos, sendo maior o número de pacientes da terceira década.

Originalmente, 2 eram portadores de úlcera gástrica, 1 de úlcera gástrica associada à úlcera duodenal, e 17 de úlcera duodenal. As indicações cirúrgicas foram as clássicas, principalmente intratabilidade clínica e hemorragia, e as cirurgias realizadas foram vagotomia troncular com piloroplastia (12), vagotomia troncular com gastroenteroanastomose (3), gastrectomia BII (4) e gastrectomia BI (1). Na época da entrevista, o período pós-operatório era em média de 5 anos (Anexo 2).

## 2.2 - Exames clínicos

Todos os pacientes foram submetidos à esofagogastroscoopia com aparelho Olympus BK, atentando-se para os seguintes aspectos: hiperemia difusa da mucosa gástrica (presente ou não), refluxo enterogástrico visualizado durante o exame, muco gástrico impregnado de bile, ou outros detalhes da mucosa gástrica, como granulidade e erosões.

## 2.3 - Exames histopatológicos

Foram retirados ao todo 10 fragmentos da mucosa gástrica por biópsia dirigida das seguintes zonas (divididas arbitrariamente pelo autor): zona 1, anastomose (piloroplastia, gastroduo-

denostomia ou gastroenterostomia), dois fragmentos; zona 2 (2 - 3 cm a montante medidos pelo gastroscópio na pequena curvatura gástrica), três fragmentos; e zona 3 (fundo gástrico), cinco fragmentos (Fig. 1).

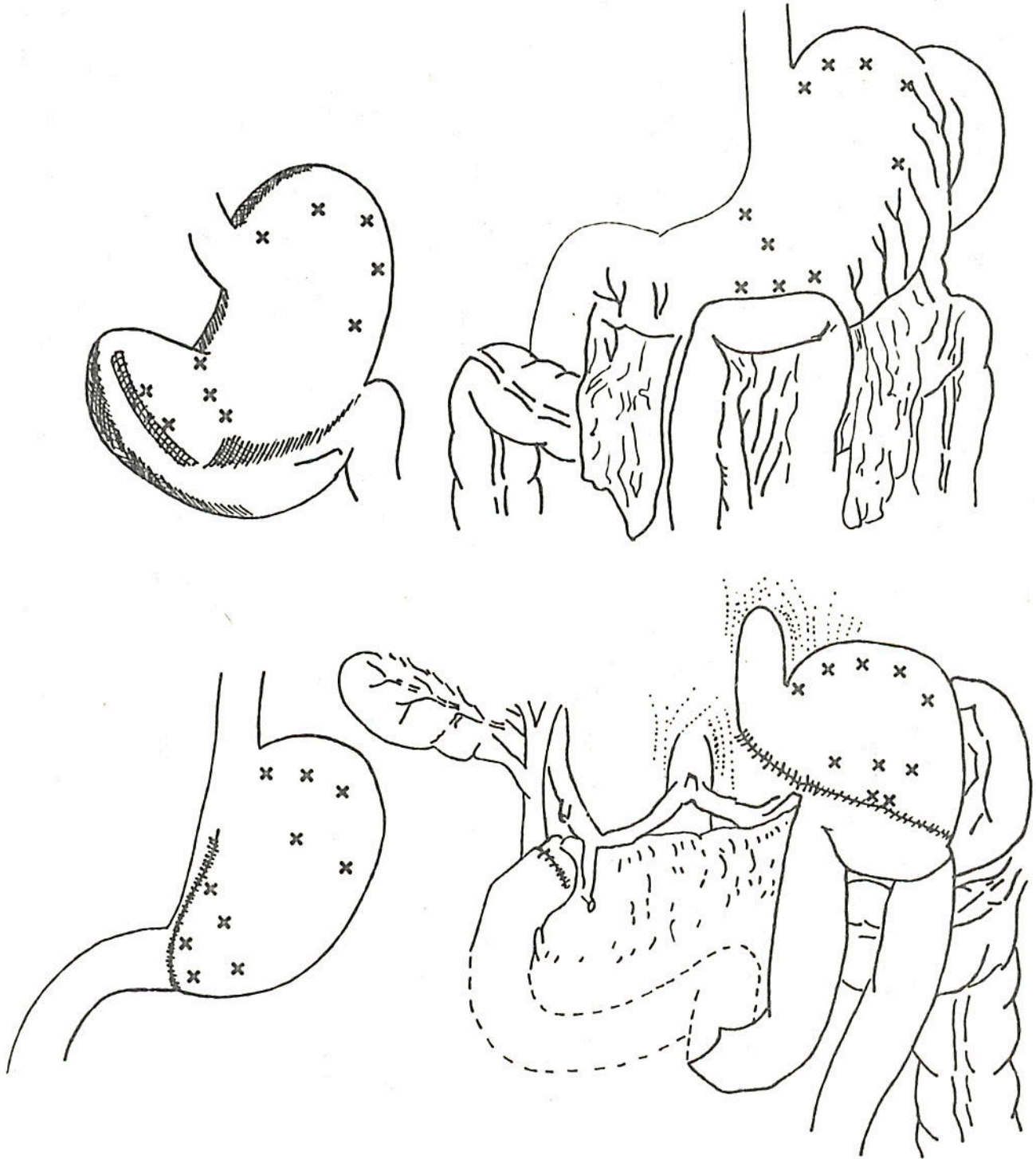


Fig. 1 - Representação anatômica esquemática dos tipos de cirurgia realizadas e dos locais de coleta de fragmentos da mucosa gástrica dos pacientes estudados.

Os fragmentos eram orientados sobre tela de raio com a mucosa para cima, fixados em formalina a 10%, incluídos em parafina e corados pela HE.

O critério histológico de interpretação utilizado foi o de Whitehead,<sup>165</sup> ou seja, levando-se em consideração o tipo de mucosa (pilórica, corporal, cárdica, juncional ou indeterminada), o grau de gastrite crônica (superficial ou atrófica), a atividade da gastrite e a presença e o tipo de metaplasia (intestinal ou pseudopilórica).

Na avaliação da gastrite crônica, não foi possível considerar-se o componente de atrofia dos fragmentos devido à superficialidade das biópsias por fórceps. Daí, nos restringimos a avaliar o infiltrado inflamatório crônico e a descrevê-lo como discreto, moderado ou severo, atribuindo-lhe um valor determinado de 1, 2 e 3 respectivamente, sendo 0 para mucosa normal. A soma do valor de cada um dos fragmentos constituiu o índice inflamatório da gastrite, já descrito por Meikle e cols.<sup>99</sup> (Anexos 3 e 4).

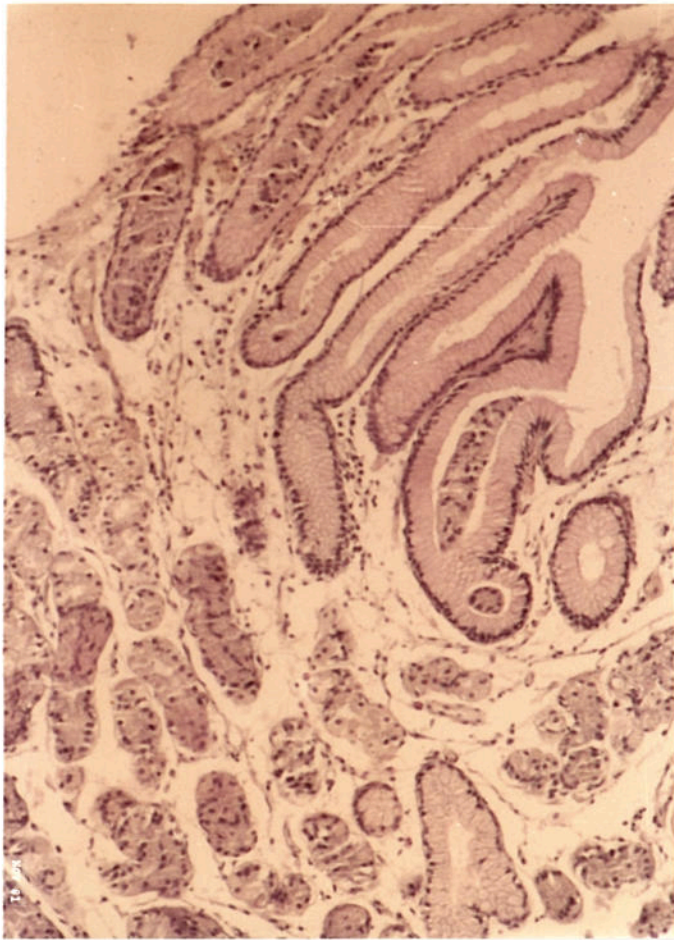


Fig. 2 - Mucosa gástrica antral dentro dos limites de normalidade (HE; 250x).

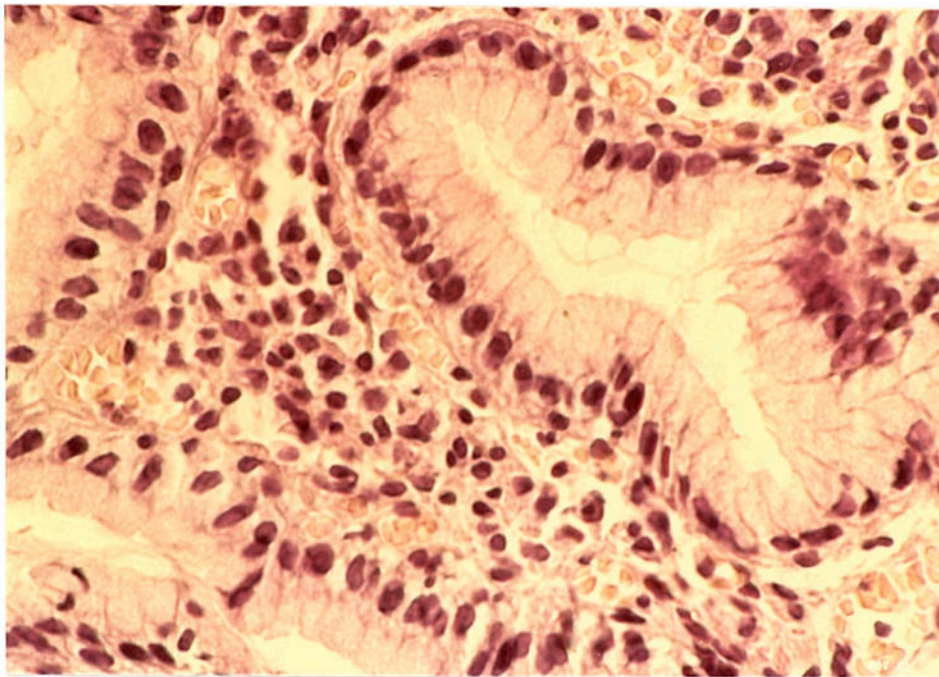


Fig. 3 - Mucosa gástrica antral com inflamação crônica discreta (HE; 400x).

Fig. 4 - Mucosa gástrica antral com inflamação crônica moderada (HE; 65x).

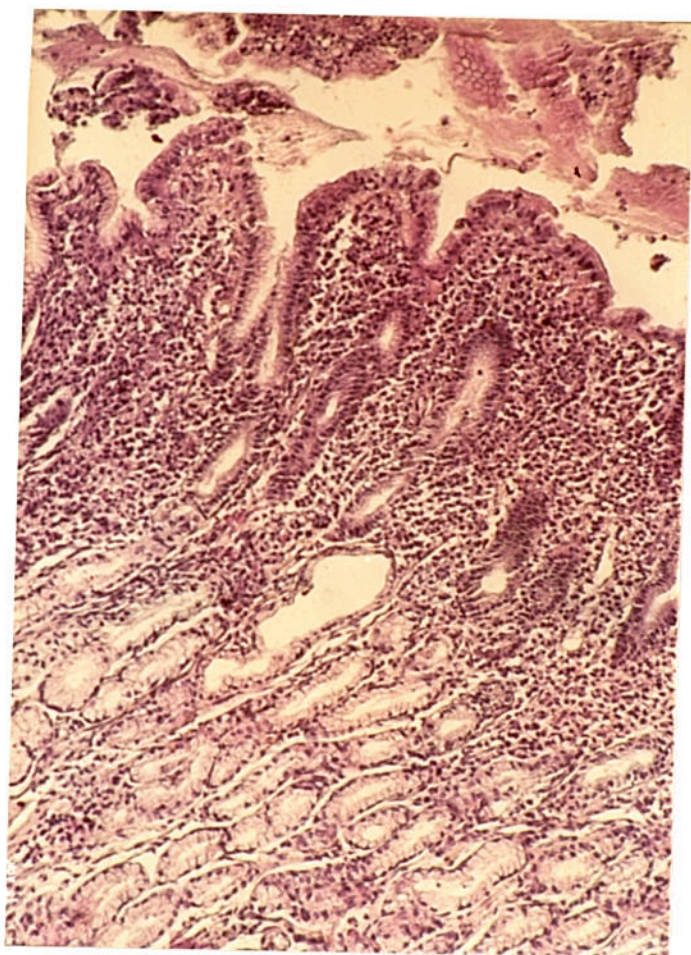
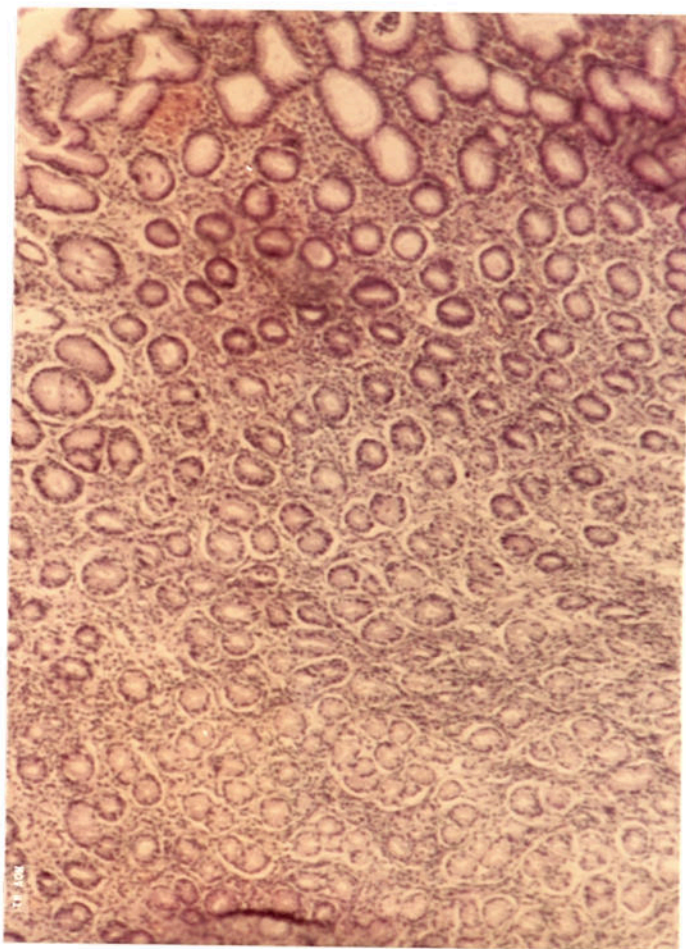


Fig. 5 - Mucosa gástrica antral com inflamação crônica severa (HE; 100x).



A atividade da gastrite é avaliada pela observação do infiltrado de polimorfonucleares em elementos epiteliais da mucosa gástrica. Também aqui, optamos por graduar a atividade em discreta ou acentuada, referindo-nos logicamente à infiltração discreta ou maciça de polimorfonucleares nos elementos epiteliais da mucosa gástrica associada a alterações degenerativas. Atribuímos-lhe arbitrariamente valores 1 e 2, sendo 0 para ausência de atividade. A soma do valor de cada um dos fragmentos constituiu o índice de atividade da gastrite (índice total), ao passo que dentro de cada zona a soma constituiu os índices parciais (A1, A2 e A3). O mesmo vale para o índice inflamatório (I1, I2 e I3) (Anexos 5 e 6).

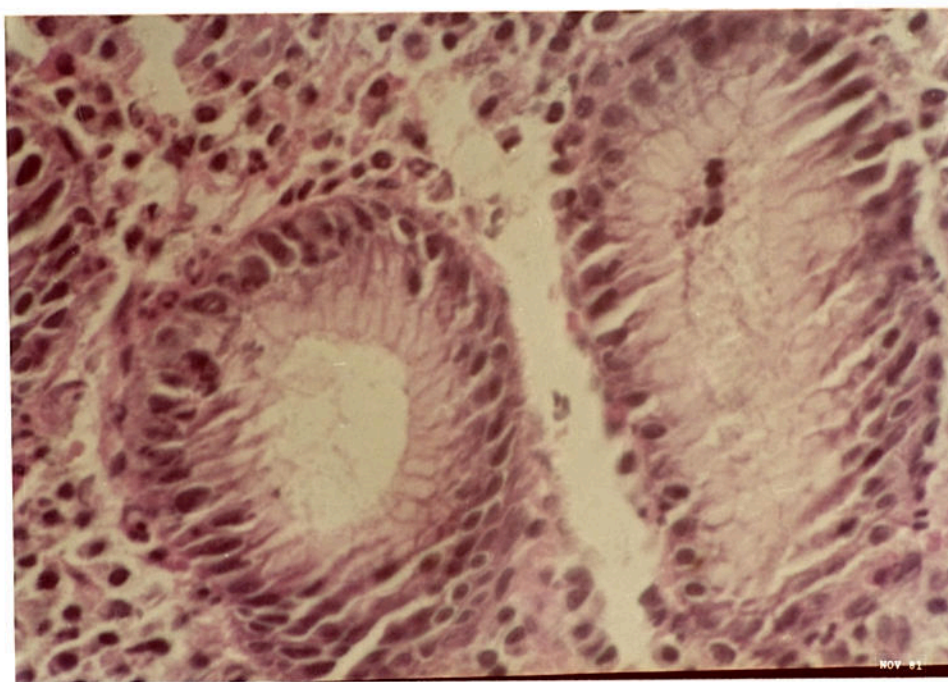


Fig. 6 - Mucosa gástrica antral com atividade discreta (HE; 400x).

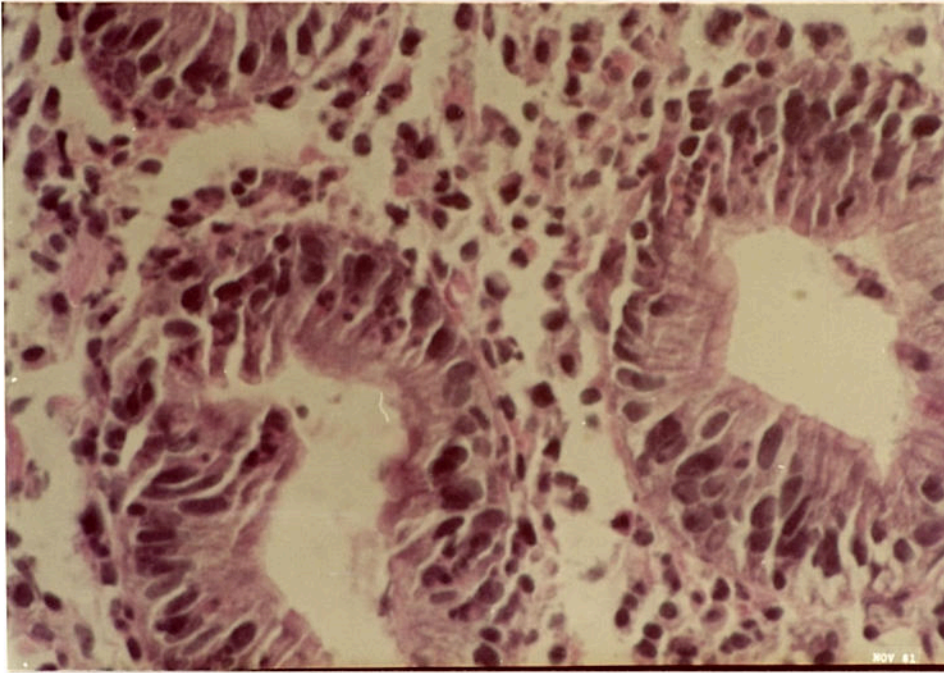


Fig. 7 - Mucosa gástrica antral com atividade acentuada (HE; 400x).

O estudo foi cego para o histologista e para o endoscopista, já que não sabiam se o paciente era sintomático ou não.

#### 2.4 - Análise estatística dos dados de observação

Os dados do presente trabalho resultaram de observações em duas amostras de pacientes: o grupo sintomático, constituído de 10 pacientes e o grupo assintomático, também de 10 pacientes. Quando se analisou somente a dor epigástrica entre os sintomas, os grupos ficaram constituídos de 7 e 13 pacientes, respectivamente.

Embora tratando-se de amostras pequenas, o que dificulta a comprovação de efeitos de pequena intensidade, as comparações entre grupos foram efetuadas mediante testes estatísticos adequados.

Assim, para testar hipóteses de associação entre variáveis qualitativas, foi utilizado o teste exato de Fisher.<sup>199</sup> Na comparação de escores sobre atividade histológica e sobre inflamação crônica dos fragmentos da mucosa gástrica, entre os dois grupos, foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney.<sup>199</sup> Para comparar a proporção de fragmentos alterados, dos 10 fragmentos de mucosa gástrica observados em cada paciente, entre os dois grupos, primeiramente foi feita a transformação arcoseno destas proporções (200) e as séries resultantes comparadas mediante o teste t de Student-Fischer. Nas decisões sobre a significância das diferenças, foi adotado 0,05 para nível de significância.



### 3 - RESULTADOS

#### 3.1 - Sintomas

Os grupos A (assintomático) e B (sintomático), divididos pela mediana do escore sintomático, eram constituídos pelo mesmo número de pacientes (Fig. 8).

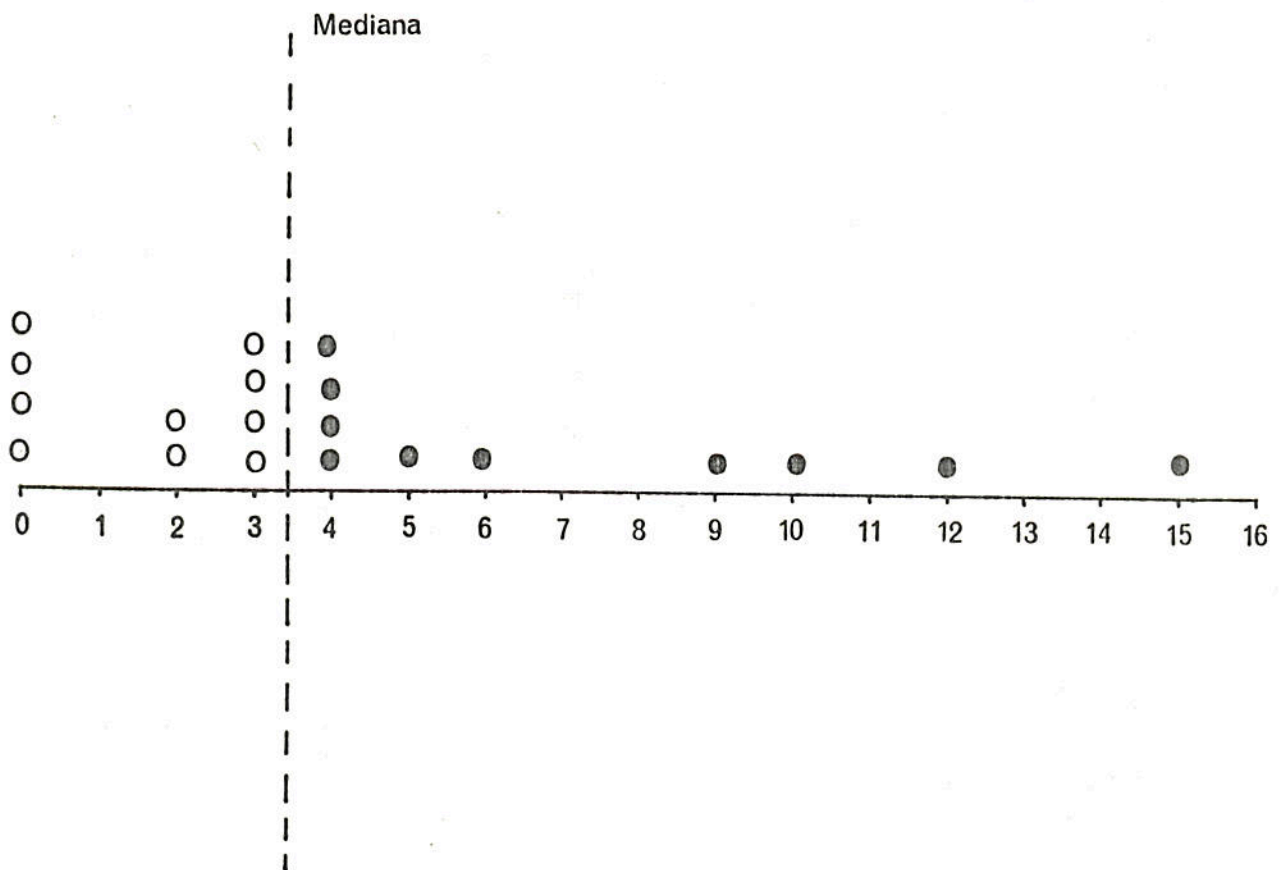


Fig. 8 - Representação gráfica da distribuição de freqüências dos escores sintomáticos no grupo de pacientes estudados.

Já os grupos X e Y, divididos exclusivamente quanto à ausência ou presença de dor epigástrica, eram de 13 e 7 pacientes, respectivamente (Anexo 7).

### 3.1.1 - Correlação dos sintomas com os achados gastrocôpicos

A hiperemia difusa da mucosa gástrica foi mais frequentemente encontrada no grupo sintomático que no assintomático ( $p=0,065$  - Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes segundo a presença de sintomas e de hiperemia

H i p e r e m i a	P a c i e n t e s			
	Assintomáticos (A)		Sintomáticos (B)	
	Casos	%	Casos	%
Ausente	5	50	1	10
Presente	5	50	9	90
Total	10	100	10	100

Teste de Fischer:  $p = 0,065$ .

O refluxo enterogástrico endoscópico foi mais frequentemente visualizado no grupo assintomático que no grupo sintomático ( $p = 0,027$  - Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição dos pacientes segundo a presença de sintomas e de refluxo enterogástrico

R e f l u x o	P a c i e n t e s			
	Assintomáticos (A)		Sintomáticos (B)	
	Casos	%	Casos	%
Ausente	1	10	6	60
Presente	9	90	4	40
Total	10	100	10	100

Teste de Fischer:  $p = 0,027$ .

### 3.1.2 - Correlação dos sintomas com os achados histopatológicos

Na análise da correlação dos sintomas com os achados histopatológicos dos fragmentos da mucosa gástrica, foram comparados os índices inflamatórios e de atividade (total e parciais) dos pacientes do grupo A (assintomático) com os pacientes do grupo B (sintomático).

Os grupos A e B foram comparados quanto ao grau de inflamação crônica não sendo encontrada diferença significativa. Também entre o grau de atividade destes dois grupos não foi observada uma diferença significativa (Tabela 3). Portanto, os grupos A e B não mostraram diferenças significativas em relação aos achados histopatológicos.



Tabela 3 - Valores de U do teste de Mann-Whitney\* calculados na comparação entre os índices de atividade e de inflamação dos dois grupos estudados

Comparação entre Índices dos grupos A e B	Zona 1	Zona 2	Zona 3	Total
Índice de atividade	49,5	41,0	46,5	42,5
Índice de inflamação	41,0	45,5	43,0	44,5

\*As comparações mostram que os índices não foram significativamente diferentes em cada zona entre os grupos A e B.

Quando os pacientes foram dispostos nos grupos X (sem dor epigástrica) e Y (com dor epigástrica), não foi encontrada diferença significativa tanto entre o grau de inflamação crônica como entre o grau de atividade dos fragmentos de mucosa gástrica. Observe-se que nesta análise foram grupados os fragmentos normais e os discretamente alterados, em um grupo, e, no outro grupo, os moderados e os severamente alterados (Fig. 9 e 10).

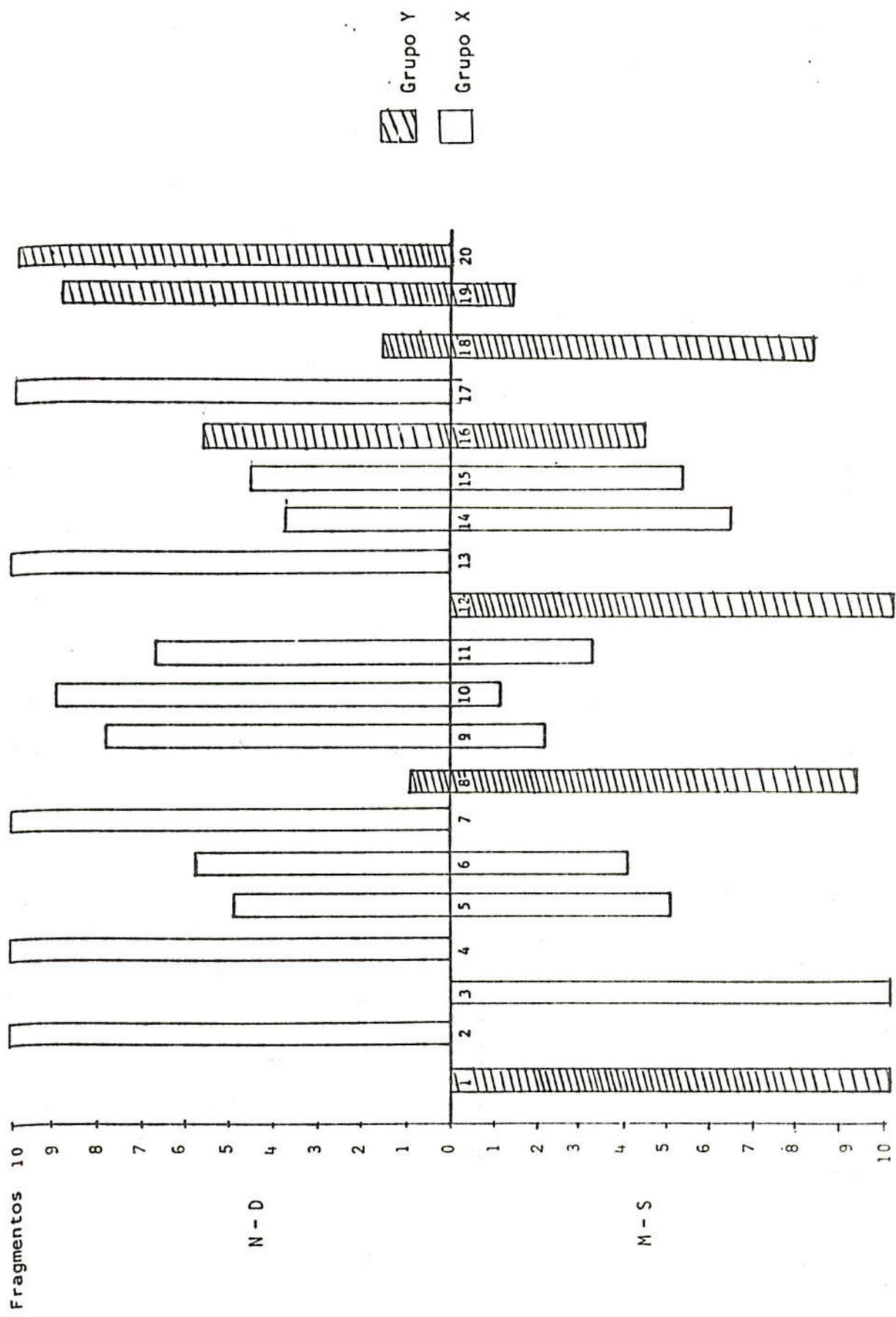


Fig. 9 - Representação gráfica da distribuição de fragmentos de mucosa gástrica normais (N-D) e alterados (M-S), quanto à inflamação crônica nos pacientes dos grupos X e Y.



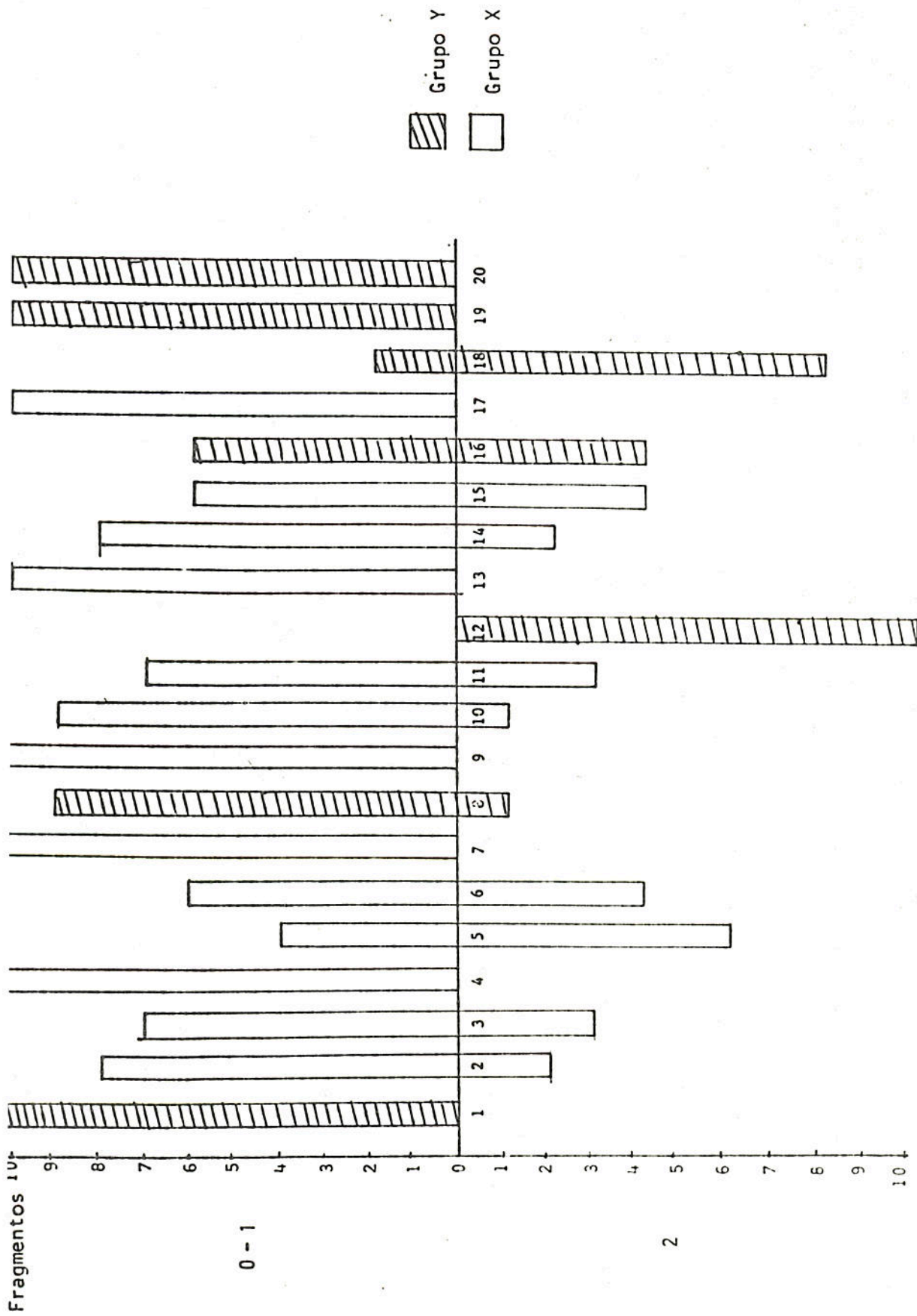


Fig. 10 - Representação gráfica da distribuição de fragmentos de mucosa gástrica normais (0-1) e alterados (2), quanto à atividade nos pacientes dos grupos X e Y.

#### 4 - DISCUSSÃO

A avaliação endoscópica é subjetiva, porém, para manter a uniformidade de análise, todas as gastroscopias foram realizadas pelo mesmo operador, sem conhecimento prévio dos sintomas dos pacientes.

Também a análise histológica foi realizada pelo mesmo patologista que viu as lâminas em duas oportunidades diversas, emitindo seu parecer se houvesse concordância nos dois diagnósticos. O patologista também não tinha conhecimento das queixas dos pacientes.

Os sintomas apresentados pelos pacientes, muito embora tenham sido descritos como relacionados ao refluxo enterogástrico<sup>106</sup> não são de forma alguma exclusivos e podem ocorrer em uma série de outras situações, mais comumente úlcera recorrente, refluxo gastroesofágico e colelitíase. Para excluí-las, foi utilizado o método radiológico, de acordo com a maioria dos autores.<sup>71,72,77</sup> Apesar do estudo contrastado do estômago operado ser reconhecidamente de difícil interpretação, os casos duvidosos eram esclarecidos pela gastroscopia.

A utilização de um escore sintomático é criticável, pois consiste num procedimento que visa atribuir valores numéricos proporcionais a diferentes intensidades de sintomas. O escore é então a soma dos valores que são atribuídos a sintomas diferentes. No entanto, essa dificuldade é inerente aos estudos que envolvem avaliação e quantificação de sintomas. Por isso, acreditamos que o escore sintomático descrito por Keighley e cols.<sup>103</sup> é útil na medida em que é aplicado da mesma maneira a todos os pacientes, possibilitando assim a comparação entre escores de grupos diferentes. Além disso valorizamos dados mais quantificáveis como, por exemplo, frequência da dor, mais do que sua intensidade.

Escore semelhante, como o índice de Apgar, transmitem ao indivíduo interessado uma idéia mais ou menos objetiva quanto ao estado do paciente e possibilitam a comparação entre séries amostrais.

Não utilizamos marcadores de refluxo, como a maioria dos autores;<sup>59,71</sup> por isso, fez-se necessário excluir outras situações mimetizantes dos mesmos sintomas. Acreditamos que, com a sistematização da avaliação dos marcadores do refluxo, o diagnóstico deixará de ser de exclusão.

Quanto à correlação dos sintomas com os achados endoscópicos, a alta incidência de hiperemia difusa na mucosa gástrica, encontrada nos pacientes sintomáticos, está de acordo com a maior parte dos autores.

Hoare e cols.,<sup>106</sup> por exemplo, apesar de ressaltarem que não

há característica endoscópica dos pacientes sintomáticos, encontraram significativa incidência de hiperemia severa e difusa na mucosa gástrica, muco impregnado de bile e refluxo enterogástrico durante o exame desses pacientes.

Paradoxalmente, na nossa série, houve maior incidência de refluxo enterogástrico durante o exame nos pacientes assintomáticos. Essa discrepância reflete a duvidosa eficácia da avaliação endoscópica do refluxo enterogástrico, fato este já referido por Tolín e cols.<sup>42</sup>

Berardi e cols.,<sup>64</sup> analisando 40 pacientes operados por úlcera péptica (vagotomia + piloroplastia e ressecção), encontraram refluxo enterogástrico, avaliado endoscopicamente em 95% dos pacientes, sintomáticos e assintomáticos.

Por outro lado, Meyer<sup>59</sup> considerou a presença de bile no estômago durante o exame, condição fundamental para o diagnóstico da síndrome, além da constatação de gastrite endoscópica e histopatológica no estômago proximal.

Herrington e cols.<sup>72</sup> e Van Heerden e cols.<sup>71</sup> descreveram ainda a presença de erosões na mucosa gástrica, com friabilidade e sangramento de contato.

Encontramos somente um caso de friabilidade e sangramento de contato nos pacientes sintomáticos. Hoare e cols.<sup>106</sup> não encontraram incidência mais elevada desses achados nos pacientes sintomáticos do que nos assintomáticos.



Cotton e cols.,<sup>8</sup> examinando 177 pacientes com queixas diversas após cirurgia para úlcera péptica, afirmaram que a hiperemia da mucosa gástrica era um achado frequente, particularmente junto à anastomose. Não examinou grupo de controle assintomático.

Palmer<sup>112</sup> mostrou que, após a cirurgia gástrica em que há favorecimento de refluxo enterogástrico, por um período de 2 a 4 semanas, desenvolve-se edema de mucosa, com áreas de hiperemia e exsudato. A partir daí, pode haver regressão ou manutenção do quadro endoscópico. Não relacionou com sintomas.

Benedict<sup>12</sup> não encontrou correlação entre sintomas e achados endoscópicos ou histopatológicos da mucosa gástrica em 50 pacientes operados, não referindo quais sintomas ou tipos de cirurgia.

Keighley e cols.<sup>103</sup> encontraram correlação entre hiperemia difusa da mucosa gástrica e sintomas de refluxo enterogástrico.

Quanto ao estudo histopatológico da mucosa gástrica, devemos ressaltar que optamos pela classificação de Whitehead<sup>165</sup> por achá-la mais completa e mais abrangente.

Na avaliação do grau de gastrite crônica persistiu, basicamente, a classificação da maioria dos autores: gastrite superficial e gastrite atrófica. Na primeira, as alterações estão restritas à camada superficial da mucosa, ou seja, epitélio de revestimento, fovéolas e sua lâmina própria. O envolvimento mais profundo, com inflamação e destruição glandular, caracteriza a

gastrite atrófica.

No entanto, como Ylvisaker e cols.<sup>29</sup> e Goldner & Boyce,<sup>14</sup> não podemos julgar o componente atrófico glandular mais profundo pela superficialidade das biópsias por fórceps.

A inclusão do grau de atividade feita por Whitehead foi por acreditar que, quando há destruição epitelial associada à infiltração por polimorfonucleares, isto é reflexo de um estágio ativo da inflamação e deve ser ressaltado.

A divisão do estômago em três áreas foi arbitrária. Embora sabendo das alterações morfológicas provocadas pela cirurgia, a zona 1 sempre foi a área de mucosa gástrica mais próxima da anastomose e com maior contato com o líquido refluído. Assim, sucessivamente, a zona 2 era 2 a 3 cm proximal à zona 1, e a zona 3 era o fundo gástrico, ou seja, a área de mucosa gástrica mais distal ao refluxo.

A retirada de 10 fragmentos também foi arbitrária e baseou-se na hipótese de que, sendo focais as alterações histopatológicas da mucosa gástrica, o aumento do número de biópsias poderia se correlacionar melhor com os sintomas dos pacientes.

Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao grau de inflamação crônica ou de atividade entre os pacientes sintomáticos e os assintomáticos.

Apesar de Joske e cols.<sup>94</sup> afirmarem que, após ressecções

gástricas ou gastroenteroanastomoses, as alterações inflamatórias da mucosa gástrica — que eram mais frequentes na anastomose — são responsáveis por uma série de sintomas raramente reconhecidos, e de Eusterman<sup>85</sup> acreditar que havia correlação entre os sintomas pós-gastrectomia e as alterações histopatológicas da mucosa gástrica, isso não se confirmou na nossa série.

Também Lees & Grandjean,<sup>18</sup> analisando 41 pacientes assintomáticos pós-gastrectomia, só encontraram um com aspecto histológico totalmente normal.

Da mesma forma, Johntson<sup>16</sup> não encontrou correlação entre as alterações inflamatórias da mucosa gástrica e sintomas.

Apesar de Meyer<sup>59</sup> e Van Heerden e cols.<sup>71</sup> incluírem a gastrite histopatológica como parte integrante da definição da síndrome, Bernardi e cols.<sup>64</sup> encontraram alterações histopatológicas nos fragmentos de biópsia gástrica em 92,5% dos pacientes operados, sintomáticos e assintomáticos.

Hoare e cols.<sup>106</sup> encontraram maior incidência de gastrite ativa no estômago proximal dos pacientes sintomáticos. Na nossa série, não houve diferença significativa quanto ao grau de atividade no estômago proximal (zona 3) entre os pacientes sintomáticos e os assintomáticos.

Keighley e cols.<sup>103</sup> também não encontraram diferença significativa quanto ao grau de atividade e de inflamação crônica entre os pacientes sintomáticos e os assintomáticos.

Benedict<sup>12</sup> acentou que as alterações visuais endoscópicas se correlacionam melhor com os sintomas do que as histopatológicas, porque não há correspondente histopatológico para a hiperemia e o edema visualizados, concordando com os nossos achados.

Apesar disso, a hiperemia difusa da mucosa gástrica é um achado inespecífico no sentido da perfeita caracterização da síndrome. Sua própria denominação "gastrite alcalina de refluxo" merece críticas porque nem histologicamente nem endoscopicamente ela se distingue de outras formas de gastrite. Parece fazer parte da "reação crônica da mucosa gástrica" a agentes irritantes como bem denominaram Du Plessis & Lawson.<sup>31</sup> Existem inúmeras evidências de que o refluxo enterogástrico, também chamado alcalino, constitui um desses agentes irritantes. O que realmente é muito discutido é sua correlação com sintomas, ou seja, somente em pacientes sintomáticos é que se postula a existência da síndrome. No entanto, também em pacientes assintomáticos o refluxo enterogástrico é constatado. Essa discrepância pode ter sido criada pela dificuldade na própria avaliação do refluxo. O método mais correto, qual seja, a avaliação endoscópica, é falho e tem sido amplamente usado como argumento de que o refluxo ocorre tanto nos sintomáticos como nos assintomáticos. Entretanto, quando a avaliação é feita por um método mais confiável, como a técnica cintilográfica de Tolin,<sup>42</sup> verifica-se flagrante diferença quanto ao refluxo entre os sintomáticos e os assintomáticos, em termo de quantidade. Outra hipótese é de que no material refluído, nos pacientes sintomáticos, houvesse predominância de agentes mais lesivos à mucosa gástrica, como os ácidos biliares secundários.<sup>108</sup>



Porém, a própria lesão da mucosa gástrica não implica correlação com sintomas daí decorrentes. É bem sabida a existência de pacientes com úlcera péptica cuja primeira manifestação é a hemorragia digestiva. As alterações histopatológicas da mucosa gástrica de pacientes com úlcera péptica são evidentes quando da constatação da úlcera. Parece que há realmente uma "piora" histológica com o decorrer do tempo, piora essa que é mais acentuada nos pacientes operados.<sup>1</sup> Como se sabe das alterações histopatológicas provocadas pelo refluxo enterogástrico, que é facilitado pela cirurgia, inferiu-se que houvesse uma relação causa-efeito. No entanto, essa relação não está clara, e as alterações que se seguem à cirurgia podem corresponder à persistência de processo desencadeante pré-operatório, como bem sugeriu Palmer.<sup>7</sup>

Por isso, na caracterização dos pacientes sintomáticos, parece-nos que a evidência de alterações inflamatórias na mucosa gástrica, constatadas histologicamente, não é significativa já que elas também ocorrem nos pacientes assintomáticos.

Portanto, achamos desnecessária a realização de biópsias para complementação de investigação.



## 5 - CONCLUSÕES

- I - A frequência de hiperemia difusa da mucosa gástrica foi maior nos pacientes sintomáticos.
  
- II - O refluxo enterogástrico avaliado endoscopicamente parece não ser um bom critério para caracterizar os pacientes sintomáticos.
  
- III - Não houve diferença estatisticamente significativa quanto às alterações histopatológicas da mucosa gástrica entre os pacientes sintomáticos e os assintomáticos.

## 6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - GEAR, M.W.L.; TRUELOVE, S.C. & WHITEHEAD, R. Gastric ulcer and gastritis. *Gut*, 12:639-45, 1971.
- 2 - SIURALA, M. & SALMI, H.J. Long term follow up of subjects with superficial gastritis or a normal gastric mucosa. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 6:459-63, 1971.
- 3 - EDWARDS, F. C. & EDWARDS, J.H. Tea drinking and gastritis. *Lancet*, 543-45, 15 Sept. 1956.
- 4 - DAVENPORT, H.W. The proper study. *Gastroenterology*, 58(4): 590-91, 1970.
- 5 - SCHINDLER, R.; NECHELES, H. & GOLD, R.L. Surgical gastritis. A study on the genesis of gastritis found in resected stomachs with particular reference to the so called "antral gastritis" associated with ulcer. *Surgery, Gynaecology and Obstetrics*, 69:281-86, 1939.
- 6 - PALMER, E.D. Histology of the normal gastric mucosa: an investigation in to the state of normalcy of the stomachs of persons without upper gastrointestinal complaints. *Gastroenterology*, 21:12-23, 1952.
- 7 - PALMER, E.D. Further observations on postoperative gastritis: histopathologic aspects with a note on jejunitis. *Gastroenterology*, 25:405-15, 1953.
- 8 - COTTON, P.B.; ROSENBERG, M.T.; AXON, A.T.R.; DAVIS, M.; PIERCE, J.W.; PRICE, A.B.; STEVENSON, G.W. & WALDRAM, R. Diagnostic yield of fibre-optic endoscopy in the operated stomach. *British Journal of Surgery*, 60(8):629-32, august 1973.
- 9 - BRITO, T.; MONTENEGRO, M.R.; LEITE, O.C.; BERQUÓ, E. & VASCONCELOS, E. The relations between gastritis, peptic ulcers and gastric carcinoma in surgically resected stomachs. *Gastroenterology*, 95:341-51, 1961.
- 10 - ATKINS, L.; BENEDICT, E.B. & DREYFUSS, J.R. Correlation of symptoms with gastroscopic findings, X-ray findings and

gastroscopic biopsy in gastritis. *Gastroenterology*, 33(3): 385-88, Sept. 1957.

- 11 - AUKEE, S. & KROHN, K. Occurrence and progression of gastritis in patients operated on for peptic ulcer. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 7:541-46, 1972.
- 12 - BENEDICT, E.B. A gastroscopic biopsy of 50 postoperative stomachs. *Gastroenterology*, 38(2):207-08, Feb. 1960.
- 13 - CREAN, G.P.; GUNN, A.A. & RUMSEY, R.D.E. The effects of vagotomy on the gastric mucosa of the rat. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 4:675-80, 1969.
- 14 - GOLDNER, F.H. & BOYCE, H.W. Relationship of bile in the stomach to gastritis. *Gastrointestinal Endoscopy*, 22(4):197-99, 1976.
- 15 - COOPERMAN, A.M. Postoperative alkaline reflux gastritis. *The Surgical Clinics of North America*, 56(6):1445-59, Dec. 1976.
- 16 - JOHNSTON, D.H. A biopsy study of the gastric mucosa in postoperative patients with and without marginal ulcer. *The American Journal of Gastroenterology*, 46(2):103-18, Aug. 1966.
- 17 - LAWSON, H.H. Effect of duodenal contents on the gastric mucosa under experimental conditions. *Lancet*, 469-72, 29 Feb. 1964.
- 18 - LEES, R. & GRANDJEAN, L.C. The gastric and jejunal mucosae in healthy patients with partial gastrectomy. *A.M.A. Archives of Internal Medicine*, 101:943-51, May 1958.
- 19 - NIELSEN, J.A.; HESS THAYSEN, E.; OLESEN, H. & RICHTER NIELSEN, A. Fundal gastritis after Billroth-II-type resection in patients with duodenal ulcer. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 7:337-43, 1972.
- 20 - VALENCIA-PARPACÉN, J. & RÖMER, H. Gastritis: a study of 1000 consecutive gastric biopsies. *American Journal of Digestive Diseases*, 8(10):798-815, 1963.
- 21 - MACDONALD, W.C. & RUBIN, C.E. Gastric biopsy - a critical evaluation. *Gastroenterology*, 53(1):143-70, 1967.
- 22 - MARTIN, F.; MACLEOD, I.B. & SIRCUS, W. Effects of antrectomy on the fundic mucosa of the rat. *Gastroenterology*, 59(3): 437-44, 1970.
- 23 - DUPLESSIS, D.J. Gastric mucosal changes after operations on the stomach. *South African Medical Journal*, 471-78, 16 Jun. 1962.
- 24 - SALUPERE, V. Gastric biopsy in peptic ulcer: a follow-up study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 4:537-43, 1969.

- 25 - PULIMOOD, B.M.; KNUDSEN, A. & COGHILL, N.F. Gastric mucosa after partial gastrectomy. *Gut*, 17:463-70, 1976.
- 26 - SCHRAGER, J.; SPINK, R. & MITRA, S. The antrum in patients with duodenal and gastric ulcers. *Gut*, 8:497-508, 1967.
- 27 - SHINER, M. & DONIACH, I. A study of X-ray negative dyspepsia with reference to histologic changes in gastric mucosa. *Gastroenterology*, 32(2):313-24, Feb. 1957.
- 28 - SIMON, L.; FIGUS, A.I. & BAJTAI, A. Chronic gastritis following resection of the stomach. *American Journal of Gastroenterology*, 60:477-87, Nov. 1973.
- 29 - YLVISAKER, R.S.; CAREY, J.B.; MYHRE, J. & CAREY Jr., J. B. Biopsy studies of the gastric mucosa. *Gastroenterology*, 28(1):88-102, Jan. 1955.
- 30 - WHITEHEAD, R. Gastritis and duodenitis. In: NYHUS, L.M. & WASTELL, C. *Surgery of the Stomach and Duodenum*. Boston, Little, Brown and Company, 1977. cap. 7, p. 163-86.
- 31 - DuPLESSIS, D.J. & LAWSON, H.H. Alkaline reflux gastritis. In: NYHUS, L.M. & WASTELL, C. *Surgery of the Stomach and Duodenum*. Boston, Little, Brown and Company, 1977. cap.7. p. 186-89.
- 32 - MENGUY, R. & MAX, M.H. Influence of bile on the canine-antral mucosa. *The American Journal of Surgery*, 119:117-82, Feb. 1970.
- 33 - DAVENPORT, H.W. Physiological parameters of the gastric mucosal barrier. *Digestive Diseases*, 21(2):141-43, Feb. 1976.
- 34 - BLACK, R.B.; HOLE, D. & RHODES, J. Bile damage to the gastric mucosal barrier: the influence of pH and bile acid concentration. *Gastroenterology*, 61(2):178-84, Aug. 1971.
- 35 - DAVENPORT, H.W. Why the stomach does not digest itself. *Science Amer*, 226:87-93, 1972.
- 36 - DAVENPORT, H.W. Destruction of the gastric mucosal barrier by detergents and urea. *Gastroenterology*, 54(2):175 - 81, Feb. 1968.
- 37 - IVEY, K.J. Gastric mucosal barrier. *Gastroenterology*, 61(2):247-57, Aug. 1971.
- 38 - IVEY, K.J.; DENBESTEN, L. & CLIFTON, J.A. Effect of bile salts on ionic movement across the human gastric mucosa. *Gastroenterology*, 59(5):683-90, Nov. 1970.
- 39 - NAHRWOLD, D.L. Bile as a gastric secretory stimulant. *Surgery*, 71(2):157-60, Feb. 1972.
- 40 - RHODES, J.; BARNARDO, D.E.; PHILLIPS, S.F.; ROVELSTAD, R.A. & HOFMANN, A.F. Increased reflux of bile into the stomach in patients with gastric ulcer. *Gastroenterology*, 57

(3):241-52, 1969.

- 41 - SILEN, W. Malevolent gall. *Surgery*, 71(2):311-2, Feb. 1972.
- 42 - TOLIN, R.D.; MALMUD, L.S.; STELZER, P.; MENIN, R.; MAKLER, Jr., P.T.; APPLGATE, G. & FISHER, R.S. Enterogastric reflux in normal subjects and patients with Billroth II gastroenterostomy. *Gastroenterology*, 77(5):1027-33, 1979.
- 43 - BELOWSKI, H. Does the duodenal content exert a harmful effect on the gastric mucosa? *Gastroenterologia*, 98:233-8, 1962.
- 44 - CHAPEL, H.M. & HOARE, A.M. A study of the aetiology of gastritis following gastric surgery. I Immunofluorescent studies of the gastric mucosa. *Clinical and Experimental Immunology*, 37(3):441-44, Sept. 1979.
- 45 - CHAPEL, H.M. & HOARE, A.M. A study of the aetiology of gastritis following gastric surgery. II Studies of cell-mediated immunity. *Clinical and Experimental Immunology*, 37(3):445-47, Sep. 1979.
- 46 - DELANEY, J.P.; BUTLER, B.A.; CHENG, J.W.B.; BRANDIE, T.A. & RITCHIE, Jr. W.P. Gastritis induced by intestinal juices. *Bulletin de la Società Internationale de Chirurgie*, 31(3):1972.
- 47 - BLACK, R.D.; ROBERTS, G. & RHODES, J. The effect of healing on bile reflux in gastric ulcer. *Gut*, 12:552-57, 1971.
- 48 - COCKING, J.B. & GRECH, P. Pyloric reflux and the healing of gastric ulcer. *Gut*, 14:555-57, 1973.
- 49 - DELANEY, J.P.; BROADIE, T.A. & ROBBINS, P.L. Pyloric reflux gastritis: the offending agent. *Surgery*, 77(6):764-72, Jun. 1975.
- 50 - KEIGHLEY, M.R.B.; ASQUITH, P.; EDWARDS, J.A.C. & ALEXANDER-WILLIAMS, J. The importance of an innervated and intact antrum and pylorus in preventing postoperative duodenogastric reflux and gastritis. *British Journal of Surgery*, 62:854-49, 1975.
- 51 - JANOWITZ, H.D. Bile in the stomach. *Gastroenterology*, 57:(3):356-57, 1969.
- 52 - DRAGSTED, L.R.; WOODWARD, E.R.; SEITO, T.; ISAZA, J.; RODRIGUEZ, J.R. & SAMILAN, R. The question of bile regurgitation as a cause of gastric ulcer. *Annals of Surgery*, 174(4):548-59, Oct. 1971.
- 53 - FISHER, R.S. & COHEN, S. Pyloric-sphincter dysfunction in patients with gastric ulcer. *The New England Journal of Medicine*, 288(6):273-76, 8 Feb. 1973.
- 54 - WORMSLEY, K.G. Aspects of duodeno-gastric reflux in man. *Gut*, 13:243-50, 1972.

- 55 - JOHNSON, A.G. Pyloric dysfunction and gall-stone dyspepsia. *British Journal of Surgery*, 59(6):449-54, Jun. 1972.
- 56 - HOARE, A.M.; McLEISH, A.; THOMPSON, H. & ALEXANDER-WILLIAMS, J. Selection of patients for bile diversion surgery: use of bile acid measurement in fasting gastric aspirates. *Gut*, 19:163-5, 1978.
- 57 - HOARE, A.M.; KEIGHLEY, M.R.B.; STARKEY, B. & ALEXANDER-WILLIAMS, J. Measurement of bile acids in fasting gastric aspirates: an objective test for bile reflux after gastric surgery. *Gut*, 19:166-69, 1978.
- 58 - HOARE, A.M.; CHAPEL, H.M. & ALEXANDER-WILLIAMS, J. Aetiology of gastritis occurring after surgery for peptic ulcer. *Gut*, 18(11):995, Nov. 1977. (Abstract).
- 59 - MEYER, J.H. Reflections on reflux gastritis. *Gastroenterology*, 77(5):1143-44, Nov. 1979.
- 60 - TOYE, D.K.M. & ALEXANDER-WILLIAMS, J. Post-gastrectomy bile vomiting. *Lancet*:524-26, 11 Sep. 1965.
- 61 - GRIFFITHS, J.M.T. The features and course of bile vomiting following gastric surgery. *British Journal of Surgery*, 61:617-22, 1974.
- 62 - PYRTEK, L.J. & BARTUS, S.A. Reflux bile gastritis. *The American Journal of Surgery*, 125:408-12, Apr. 1973.
- 63 - DRAPANAS, T. & BETHEA, M. Reflux gastritis following gastric surgery. *Annals of Surgery*, 179(5):618-27, May 1974.
- 64 - BERARDI, R.S.; SIROOSPOUR, D.; RUIZ, R.; CARNES, W.; DEVAIAH, K.A.; PETERSON, C.; BECKNELL Jr., W.E. & OLIVENCIA, J. Alkaline reflux gastritis, A study of forty postoperative duodenal ulcer patients. *The American Journal of Surgery*, 132:552-57, Nov. 1976.
- 65 - BERARDI, R.S.; MURAKAMI, K.; KEONIN, Y. & RUIZ, R. Alkaline reflux gastritis associated with abnormalities of the gastrojejunostomy. *International Surgery*, 64(3):55-60, 1979.
- 66 - ECKSTAM, E.E.; SCUDAMORE, H.H.; FENCIL, W.J. & JARAMILO, C. A. Bile reflux gastritis. Results of surgical therapy with Roux-en-Y gastrojejunostomy. *Wisconsin Medical Journal*, 73:75-78, July 1974.
- 67 - DuPLESSIS, D.J. The importance of pyloric antrum in peptic ulceration. *South African Journal of Surgery*, 1(1):3-11, Jan-March 1963.
- 68 - DuPLESSIS, D.J. Pathogenesis of gastric ulceration. *Lancet*: 974-78, 8 May 1965.
- 69 - LAWSON, H.H. The reversibility of postgastrectomy alkaline reflux gastritis by a Roux-en-Y loop. *British Journal of*



*Surgery*, 59(1):13-15, Jan. 1972.

- 70 - CAPPER, W.M.; BUTLER, T.J. & KILBY, J.O. Reversal of non-addisonian achlorhydria by a Roux-en-Y loop. *Gut*, 8:612-13, 1967.
- 71 - VAN HEERDEN, J.A.; PHILLIPS, S.F.; ADSON, M.A. & McILRATH, D.C. Postoperative reflux gastritis. *The American Journal of Surgery*, 129:82-88, Jan. 1975.
- 72 - HERRINGTON, J.L.; SAWYERS, J.L. & WHITEHEAD, W.A. Surgical management of reflux gastritis. *Annals of Surgery*, 180(4):526-37, Oct. 1974.
- 73 - PALMER, E.D. The clinical significance of non-specific gastritis. *American Journal of Digestive Diseases*, 10(1):93-97, 1965.
- 74 - BEELEY, M. & GRECH, P. Pyloric incompetence in chronic non-specific lung disease. *Gut*, 12:102-06, 1971.
- 75 - DAVIDSON, E.D. & HERSH, T. Bile reflux gastritis. Contribution of inadequate gastric emptying. *The American Journal of Surgery*, 130:514-18, Nov. 1975.
- 76 - MELROSE, A.G.; RUSSEL, R.I. & DICK, A. Gastric mucosal structure and function after vagotomy. *Gut*, 5:546-49, 1964.
- 77 - MACKMAN, S.; LEMMER, K.E. & MORRISSEY, J.F. Postoperative reflux alkaline gastritis and esophagitis. *The American Journal of Surgery*, 121:694-97, Jun. 1971.
- 78 - CAPPER, W.M.; BUTLER, T.J.; KILBY, J.O. & GIBSON, M.J. Gallstones, gastric secretion and flatulent dyspepsia. *Lancet*:413-15, 25 Feb. 1967.
- 79 - MYREN, J. & SERCK-HANSSON, A. The gastroscopic diagnosis of gastritis with particular reference to mucosal reddening and mucus covering. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 9:457-62, 1974.
- 80 - MESHKINPOUR, H.; MARKS, J.W.; SCHOENFIELD, L.J.; BONNORIS, G.G. & CARTER, S. Reflux gastritis syndrome: mechanism of symptoms. *Gastroenterology*, 79(6):1283-87, Dec. 1980.
- 81 - MALAGELADA, J.R.; PHILLIPS, S.F.; HIGGINS, J.A.; SHORTER, R.G.; VAN HEERDEN, J.A. & ADSON, M.A. A prospective evaluation of alkaline reflux gastritis: bile acid binding agents and Roux-Y diversion. *Gastroenterology*, 76(5):1192, 1979. (Abstract).
- 82 - DONOVAN, I.A.; KEIGHLEY, M.R.B.; GRIFFIN, D.W.; HARDING, L.K. & ALEXANDER-WILLIAMS, J. The coexistence of dumping and duodenogastric reflux. *British Journal of Surgery*, 62:154, 1975. (Abstract).
- 83 - BENEDICT, E.B. Gastritis - a plea for rational nomenclature



- based on pathologic findings. *Gastroenterology*, 37(2):215, Aug. 1959.
- 84 - HORNER, J.L. The symptomatology of chronic gastritis. *Gastroenterology*, 8:607-11, May 1947.
- 85 - EUSTERMAN, G.B. Chronic nonspecific gastritis: significance as a clinical entity. *Gastroenterology*, 1:54-61, Jan. 1943.
- 86 - WOOD, I.J.; DOIG, R.K.; MOTTERAM, R. & HUGHES, A. Gastric biopsy. Report on fifty-five biopsies using a new flexible gastric biopsy tube. *Lancet*:18-21, 1 Jan. 1949.
- 87 - BENEDICT, E.B. An operating gastroscope. *Gastroenterology*, 11(3):281-83, Sept. 1948.
- 88 - BENEDICT, E.B. Value of gastric biopsy specimens obtained through the flexible operating gastroscope. *Archives of Pathology*, 49:538-44, May 1950.
- 89 - RUSSEL, P.K.; AZIZ, M.A.; AHMAD, N.; KENT, T.H. & GANGAROSA, E. Enteritis and gastritis in young asymptomatic pakistani men. *American Journal of Digestive Diseases*, 11(4):296 - 306, 1966.
- 90 - DAVIDSON, W.M.B. & MARKSON, J.L. The gastric mucosa in iron-deficiency anemia. *Lancet*:639-43, 24 Sept. 1955.
- 91 - LAMBLING, M.M.A. & GOSSET, J.H. Les reflux des sécrétions alcalines duodéno-pancréatico-biliares en physio-pathologie gastrique. Étude critique, clinique et expérimentale de la théorie de Boldyreff. *Archives Maladie Appareil Digestif*, 36(11-12):533-46, nov-dec 1947.
- 92 - SHINDLER, R. On chronic epigastric distress and its role in chronic gastritis: an analysis of the problem. *Gastroenterology*, 1:44-53, 1943.
- 93 - MAGNUS, H.A. The pathology of simple gastritis. *Journal of Pathology*, 58:431-39, 1946.
- 94 - JOSKE, R.A.; FINCKH, E.S. & WOOD, I.J. Gastric Biopsy. A study of 1000 consecutive successful gastric biopsies. *Quarterly Journal of Medicine*, 24(95):269-93, July 1955.
- 95 - SIURALA, M. & VUORINEN, Y. Follow-up studies of patients with superficial gastritis and patients with a normal gastric mucosa. *Acta Medica Scandinavica*, 173(1):45-52, 1963.
- 96 - KOBAYASHI, S.; PROLLA, J.C. & KIRSNER, J.B. Late gastric carcinoma developing after surgery for benign conditions. Endoscopic and histologic studies of the anastomosis and diagnostic problems. *Digestive Diseases*, 15(10):905-12, Oct. 1970.
- 97 - BENEDICT, E.B. & MALLORY, T.B. Correlation of gastroscopic and pathological findings in gastritis. *Surgery, Gynaecology*

- and Obstetrics*, 76(2):129-35, Feb. 1943.
- 98 - KIRSNER, J.B.; HUMPHREYS, E.M.; DRAGSTED, L.R. & PALMER, W. L. Gastrosopic and histologic appearance of the gastric mucosa before and after vagotomy for peptic ulcer. *Archives of Internal Medicine*, 84(2):199-216, Aug. 1949.
- 99 - MEIKLE, D.D.; TAYLOR, K.B.; TRUELOVE, S.C. & WITHEHEAD, R. Gastritis, duodenitis and circulating levels of gastrin in duodenal ulcer, before and after vagotomy. *Gut*, 17: 719-28, 1976.
- 100 - ROLAND, M.; BERSTAD, A. & LIAVAG, I. Histological study of gastric mucosa before and after proximal vagotomy in duodenal ulcer patients. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 10:181-86, 1975.
- 101 - WILLIAMS, A.W.; EDWARDS, F.; LEWIS, T.H.C. & COGHILL, N. F. Investigation of non-ulcer dyspepsia by gastric biopsy. *British Medical Journal*:372-77, 16 Feb. 1957.
- 102 - BEDI, B.S.; DEBAS, H.T.; GILLESPIE, G. & GILLESPIE, I. E. Effect of bile salts on antral gastrin release. *Gastroenterology*, 60(2):256-62, Feb. 1971.
- 103 - KEIGHLEY, M.R.B.; ASQUITH, P. & ALEXANDER-WILLIAMS, J. Duodeno-gastric reflux: a cause of gastric mucosal hiperemia and symptoms after operations for peptic ulceration. *Gut*, 16:28-32, 1975.
- 104 - WALL, A.J.; UNGAR, B.; BAIRD, C.W.; LANGFORD, I.M. & MACKAY, I.R. Malnutrition after partial gastrectomy. Influence of site of ulcer and type of anastomosis and role of gastritis. *American Journal of Digestive Diseases*, 12(11): 1077-86, Nov. 1967.
- 105 - GOLIGHER, J.C.; PULVERTAFT, C.N.; DOMBAL, F.T.; CLARCK, C. G.; CONYERS, J.H.; DUTHIE, H.L.; FEATHER, D.B.; LACHTMORE, A.J.C.; MATHESON, T.S.; HARROP-SHOESMITH, J.; SMIDDY, F. G. & WILLSON-PEPPER, J. Clinical comparison of vagotomy and pyloroplasty with other forms of elective surgery for duodenal ulcer. *British Medical Journal*:787-89, 29 Jun. 1968.
- 106 - HOARE, A.M.; JONES, E.L.; ALEXANDER-WILLIAMS, J. & HAWKINS, C.F. Symptomatic significance of gastric mucosal changes after vagotomy for peptic ulcer. *Gut*, 18:295-300, 1977.
- 107 - BARTLETT, M.K. & BURRINGTON, J.D. Biliary vomiting after gastric surgery. Experience with a modified Roux-y loop for relief. *Archives of Surgery*, 97:34-39, July 1968.
- 108 - GADACZ, T.R. & ZUIDEMA, G.D. Bile acid composition in patients with and without symptoms of postoperative reflux gastritis. *The American Journal of Surgery*, 135:48 - 52, Jan. 1978.

- 109 - BROOKE-COWDEN, G.L.; BRAASCH, J.W.; PETER, G.S.; HAGGITT, R.C. & McDERMOTT, W.V. Post-gastrectomy syndromes. *The American Journal of Surgery*, 131:464-70, Apr. 1976.
- 110 - WHITLOCK, F.A. Some psychiatric consequences of gastrectomy. *British Medical Journal*:1560-64, 3 Jun. 1961.
- 111 - SIURALA, M. & TAWAST, M. Duodenal regurgitation and the state of gastric mucosa with special reference to the occurrence of surface lowering factors in the gastric contents of cases with chronic atrophic gastritis. *Acta Medica Scandinavica*, 153(6):451-58, 1956.
- 112 - PALMER, E.D. Gastritis - a revaluation. *Medicine*, 33:199-290, Sept. 1954.
- 113 - VON RYDIGER. *Dtsch Ges, Chir*, 10:28, 1881. Apud: BLALOCK, J.B. History and evolution of peptic ulcer surgery. *The American Journal of Surgery*, 141:317-22, Mar. 1981.
- 114 - PEAN, J.E. *Gaz. Hôp*, 52:473, 1879. In: NYHUS, L.M. & WASTELL, C. *Surgery of the stomach and duodenum*. Boston, Little Brown and Company, 1977. Cap. 1, p.7.
- 115 - BILLROTH, T. Offenes Schreiben an herrn Dr. L. Wittelshöfer. *Wiener Medizinschrift*, 31:161, 1881. In: NYHUS, L.M. & WASTELL, C. *Surgery of the stomach and duodenum*. Boston, Little Brown and Company, 1977. Cap. 1, p.32.
- 116 - WÜLFER, A. Gastroenterostomia. *Zentrabl. Chir.*, 8 : 705, 1881. In: NYHUS, L.M. & WASTELL, C. *Surgery of the stomach and duodenum*. Boston, Little Brown and Company, 1977. Cap. 1, p.33.
- 117 - LEWISOHN, R. The frequency of gastrojejunal ulcers. *Surgery, Gynaecology and Obstetrics*, 40:70, 1925.
- 118 - DRAGSTED. L.R. & OWENS Jr., F.M. Supradiaphragmatic section of the vagus nerves in the treatment of duodenal ulcer. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 53:152, 1943.
- 119 - DRAGSTED, L.R. Vagotomy for gastroduodenal ulcer. *Annals of Surgery*, 122:973, 1945.
- 120 - BRODIE, B.C. Experiments and observations on the influence of the nerves of the eight pair on the secretion of the stomach. *Philos. Trans.*, 104:102, 1814. In: NYHUS, L.M. & WESTELL, C. *Surgery of the stomach and duodenum*. Boston, Little Brown and Company, 1977. Cap. 1, p.33.
- 121 - LATARJET, A. Résection des nerfs de l'estomac. Technique opératoire. Résultats cliniques. *Bull. Acad. Natl. Med. Paris*, 87:681, 1922. In: NYHUS, L.M. & WASTELL, C. *Surgery of the stomach and duodenum*. Boston Little Brown and Company, 1977. Cap. 1, p.34.
- 122 - LATARJET, A. & WERTHEIMER, P. Quelques résultats de l'ener-

- vation gastrique. *Press Medicale*, 2:993, 1923. In: NYHUS, L.M. & WASTELL, C. *Surgery of the stomach and duodenum*. Boston, Little Brown and Company, 1977. Cap. 1, p.34.
- 123 - MIKULICZ, J. Zur operativen behandlung des stenosierenden magengeschwüres. *Arch. Klin. Chir.*, 37:79, 1881. In: NYHUS, L.M. & WASTELL, C. *Surgery of the stomach and duodenum*. Boston, Little Brown and Company, 1977. Cap. 28, p.741.
- 124 - WEINBERG, J.A. Vagotomy and pyloroplasty in the treatment of duodenal ulcer. *The American Journal of Surgery*, 105:347, 1963.
- 125 - JABOULAY, M. La gastroënterostomia, la jëjunoduodënostomia, la resection du pylore. *Arch. Prov. Chir. Paris*, 1:1,1892. In: NYHUS, L.M. & WASTELL, C. *Surgery of the stomach and duodenum*. Boston, Little Brown and Company, 1977. Cap. 28, p.740.
- 126 - FINNEY, J.M.T. A new method of pyloroplasty. *Bull. John Hopkins Hospital*, 13:155, 1902. In: NYHUS, L.M. & WASTELL, C. *Surgery of the stomach and duodenum*. Boston, Little Brown and Company, 1977. Cap. 28, p.740.
- 127 - GRIFFITH, C.A. & KARKINS, H.N. Partial gastric vagotomy: an experimental study. *Gastroenterology*, 32:96, 1957.
- 128 - AMDRUP, E. & JENSEN, H.E. Selective vagotomy of the parietal cell mass preserving innervation of the undrained antrum. *Gastroenterology*, 59:522, 1970.
- 129 - JOHNSTON, D. & WILKINSON, A.R. Highly selective vagotomy without a drainage procedure in the treatment of duodenal ulcer. *British Journal of Surgery*, 57:289, 1970.
- 130 - FRANKSON, C. Selective abdominal vagotomy. *Acta Chirurgica Scandinavica*, 96:409, 1948.
- 131 - JACKSON, R.G. Anatomic study of the vagus nerves with a technique of transabdominal selective gastric vagus resection. *Archives of Surgery*, 57:333, 1948.
- 132 - PRIBRAM. Die gastro-enterostomie als krankheit. *Klin Wochenschr*, 2:1542, 1923. Apud: BUSKIN, F.L. & WOODWARD, E.R. Postgastroectomy syndromes. *Major Problems of Clinical Surgery*, 20:11, 1976.
- 133 - VISICK, A.H. A study of the failures after gastrectomy. *Annals of the Royal College of Surgeons*, 3:266, 1948.
- 134 - HERTZ, A.F. The cause and treatment of certain unfavorable after effects of gastroenterostomy. *Annals of Surgery*, 58:466, 1913.
- 135 - MIX, C.L. Dumping following gastroenterostomy. *Surgical Clinics of North America*, 2:617, 1922.



- 136 - ROUX, G.; PEDOUSSANT, R. & MARCHAL, G. Le syndrome de l'anse afferente des gastrectomies. *Lyon Chirurgicale*, 45:773, 1950.
- 137 - WELLS, C.A. & WELBOURN, R. Postgastrectomy syndromes. *British Medical Journal*, 1:546, 1951.
- 138 - AUGUSTE, C. & GUERRIN, F. Examen radiologique de l'anse afferente. Technique et intérêt. *Presse Medicale*, 69:1139, 1961.
- 139 - FISCHER, R.S. & COHEN, S. Physiological characteristics of human pyloric sphincter. *Gastroenterology*, 64:6, 1973.
- 140 - CAPPER, W.M.; AIRTH, G.R. & KILBY, J.O. A test for pyloric regurgitation. *Lancet*, 2:621-23, 1966.
- 141 - VAN HEERDEN, J.A.; PRIESTLEY, J.T.; FARROW, G.M. & PHILLIPS, S.F. Postoperative alkaline reflux gastritis. Surgical implications. *The American Journal of Surgery*, 118:427-33, Sept. 1969.
- 142 - BUSHKIN, F.L. & WOODWARD, E.R. Postgastrectomy syndromes. *Major Problems in Clinical Surgery*, 20:1-167, 1976.
- 143 - JOHNSON, L.R.; AURES, D. & YVEN, L. Pentagastrin-induced stimulation of protein synthesis in gastrointestinal tract. *American Journal of Physiology*, 217:251, 1969.
- 144 - WENGER, J. Absorption of bile by aluminium hydroxide. *Journal of Clinical Pharmacology*, 14:163-65, 1974.
- 145 - WIRTZ, C.W. & CANTAROW, A. A study of the excretion of bromosulphthalein in the bile. *American Journal of Digestive Diseases*, 9:101-06, 1942.
- 146 - KHAYAT, M.H. & CHRISTOPHE, J. In vitro inactivation of pancreatic enzymes in washings of the rat small intestine. *American Journal of Physiology*, 217:923-29, 1969.
- 147 - FABER, R.G.; RUSSEL, R.C.G.; ROYSTON, C.M.S.; WHITFIELD, P. & HOBBSLEY, M. Duodenal reflux during insulin-stimulated secretion. *Gut*, 15:880-84, 1974.
- 148 - THORFINNSEN, P.C. Reflux bile gastritis. *Journal of the Canadian Association of Radiology*, 25:263, 1974.
- 149 - TEORELL, T. Untersuchungen über die Magensaftsekretion. *Scandinavian Archives of Physiology*, 66:225-30, 1933. Apud: IVEY, K.J. Gastritis. *Medical Clinics of North America*, 58(6):1289-1304, Nov. 1974.
- 150 - GEAL, M.G.; PHILLIPS, S.E. & SUMMERSKILL, W.H. The profile of gastric potential difference in man: effects of aspirin, alcohol, bile and endogenous acid. *Gastroenterology*, 58:437-43, 1970.

- 151 - RUDICK, J.; WERTHER, J.L. & CHAPMAN, M.L. Hydrogen permeability of canine gastric antral and fundic mucosa following exposure to pancreatic juice. *Journal of Surgical Residency*, 2:72-76, 1972.
- 152 - DAVENPORT, H. Gastric mucosal injury by fatty and acetylsalicylic acids. *Gastroenterology*, 46:245-53, 1964.
- 153 - NYHUS, L.M. & WASTELL, C. *Surgery of the stomach and duodenum*. Boston, Little, Brown and Company, 1977. 788p.
- 154 - GRANT, R.; GROSSMAN, M.I. · WANG, K.J. & IVY, A.C. The cytotoxic action of some gastrointestinal secretion and enzymes on the epithelial cells of the gastric and duodenal mucosa. *J. Cell. Comp. Physiology*, 37:137-61, 1951.
- 155 - BALL, P.A.J. & JAMES, A.H. The histological background to gastric ulcer. *Lancet*, 1:1365-67, 24 Jun. 1961.
- 156 - SCHINDLER, R. Gastroscopic observations in resected stomachs. *American Journal of Digestive Diseases*, 7:505-07, 1940.
- 157 - KASUGAI, T.; KATO, H.; TAKOSE, T.; TSUBOUCHI, M.; YAGI, M.; YAMAOKA, Y.; ISHIBASHI, Y.; HATTORI, T.; NAKAZAWA, S. & KOBAYASHI, S. The endoscopic diagnosis and treatment of the pathological changes in resected stomach. *Proceedings of the Congress of the International Society of Endoscopy*, 307-09, 1966.
- 158 - HIRSCHOWITZ, B.I. & LUKETIC, G.C. Endoscopy in the post-gastrectomy patient. An analysis of 580 patients. *Gastrointestinal Endoscopy*, 18:27-30, 1971.
- 159 - WESSELS, L.M. Gastroscopy of the operated stomach. *South African Medical Journal*, 45:685, 1971.
- 160 - HOARE, A.M.; DONOVAN, I.A. & ALEXANDER-WILLIAMS, J. Effects of proximal gastric vagotomy and truncal vagotomy and antrectomy on gastritis, bile reflux and acid output. *Gut*, 18:950, 1977. (Abstract).
- 161 - JOSEPH, W.L.; RIVERS, R.A.; O'HIEFFE, D.A.; GEELHOED, G.W. & McCUNE, W.S. Management of postoperative alkaline reflux gastritis. *Annals of Surgery*, 177(6):655-59, Jun. 1973.
- 162 - BYERS, F.M. & JORDAN Jr., P.H. Effect of bile upon gastric mucosa. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 110:864, 1962.
- 163 - WOOD, I.J. Value of gastric biopsy in the study of chronic gastritis and pernicious anemia. *British Medical Journal*: 823-25, 6 Oct. 1951.
- 164 - SCHINDLER, R. *Gastroscopy. The endoscopic study of gastric pathology*. Chicago, The University of Chicago Press, 1950. 433p.
- 165 - WHITEHEAD, R. Mucosal biopsy of the gastrointestinal tract.

*Major Problems in Pathology*, 3:1.202, 1973.

- 166 - MENGUY, R. Surgery of peptic ulcer. *Major problems in Clinical Surgery*, 18:1-297, 1976.
- 167 - EXALTO, J. Ulcus jejuno nach gastroenterostomie. *Mitt. Grenzgeb. Med. Chir.*, 23:13, 1911. and *Nederl. Tijdschr. Geneesk*, 5:469, 1911. Apud: DRAGSTED, L.R.; WOODWARD, E.R.; SEITO, T.; ISAZA, J.; RODRIGUEZ, J.R. & SAMILAN, R. The question of bile regurgitation as a cause of gastric ulcer. *Annals of Surgery*, 174(4):548-59, Oct. 1971.
- 168 - MANN, F.C. & WILLIAMSON, L.S. The experimental production of peptic ulcer. *Annals of Surgery*, 77:409, 1923.
- 169 - BOLDYREFF, W. The self regulation of the acidity of the contents and the real acidity of the gastric juice. *Quart. J. Ex. Physiol.*, 7:1-12, 1914. Apud: LAMBLING, A. & GOSSET, J.R. Le reflux des sécrétions alcalines duodéno-pancreatico-biliares en physio-pathologie gastrique. *Archives Mal. App. Digestif.*, 36(11-12):533-46, nov-dec 1947.
- 170 - HICKS Jr., C.J. & VISHER, J.W. Contributions to the physiology of the stomach. XXVII The mechanism of regurgitation of duodenal contents into the stomach. *American Journal of Physiology*, 39:1-8, 1915. Apud: WORMSLEY, K.G. Aspects of duodeno-gastric reflux in man. *Gut*, 13:243-50, 1972.
- 171 - SPENCER, W.H.; MAYER, G.P.; REHFUSS, M.E. & HAWK, P.B. Gastrointestinal studies. XII Direct evidence of duodenal regurgitation and its influence upon the chemistry and function of the normal human stomach. *American Journal of Physiology*, 39:459-79, 1916. Apud: WORMSLEY, K.G. Aspects of duodeno-gastric reflux in man. *Gut*, 13:243-50, 1972.
- 172 - BOLTON, C. & GOODHART, G.W. Duodenal regurgitation into the stomach during gastric digestion. *Lancet*, 1:420-25, 1922. Apud: WORMSLEY, K.G. Aspects of duodeno-gastric reflux in man. *Gut*, 13:243-50, 1972.
- 173 - ELMAN, R. Probable influence of pancreatic juice in the regulation of gastric acidity. *Archives of Surgery*, 16:1256-65, 1928. Apud: WORMSLEY, K.G. Aspects of duodeno-gastric reflux in man. *Gut*, 13:243-50, 1972.
- 174 - BRAITHWAITE, L.R. The role of bile in duodenal regurgitation. *British Journal of Surgery*, 31:3-13, 1943.
- 175 - EUDERLEIN. Apud: LAMBLING, A. & GOSSET, J.R. Le reflux des sécrétions alcalines duodéno-pancreatico-biliares en physio-pathologie gastrique. *Arch. Mal. App. Digestif*, 36(11-12):533-46, 1947.
- 176 - MACLEAN, H. & GRIFFITHS, W.J. The factors influencing the concentration of hydrochloric acid during gastric diges-

- tion. *J. Physiol. (Lond.)*, 65:63-76, 1928. APUD: WORMSLEY, K.G. Aspects of duodeno-gastric reflux in man. *Gut*, 13:243-50, 1972.
- 177 - SHAY, H.; KATZ, A.B. & SHLOSS, E.M. Experimental studies in gastric physiology: evaluation of the role of duodenal regurgitation in the control of gastric acidity in man (Boldyreff theory). *Arch. Intern. Med.*, 50:605-20, 1932. Apud: WORMSLEY, K.G. Aspects of duodeno-gastric reflux in man. *Gut*, 13:243-50, 1972.
- 178 - BROUSSAIS, F.J.V. Histoire des phlegmasies ou inflammations chroniques. In: *Nouvelles Observations de Clinique et D'anatomie Pathologique*, Gabon et Crochard, V.2, 2nd Ed. Paris, 1816. Apud: VALENCIA-PARPACEN, J. & RÜMER, H. Gastritis: a study of 1000 consecutive gastric biopsies. *American Journal of Digestive Diseases*, 8(10):798 - 815, 1963.
- 179 - CRUVEILHER, J. Anatomie pathologique du corps humain, ou description avec figures lithographiées et colorées des diverses altérations morbides dont le corps humain est susceptible. Vol.2, Baillière, Paris, 1835-1842. Apud: VALENCIA-PARPACEN, J. & RÜMER, H. Gastritis: a study of 1000 consecutive gastric biopsies. *American Journal of Digestive Diseases*, 8(10):798-815, 1963.
- 180 - HANDFIELD, J. Manual of pathologic anatomy, London, 1854. Apud: VALENCIA-PARPACEN, J. & RÜMER, H. Gastritis: a study of 1000 consecutive gastric biopsies. *American Journal of Digestive Diseases*, 8(10):798-815, 1963.
- 181 - FOX, W. Contributions of the pathology of the glandular structures of the stomach. *Med. Chir. Tr.*, 41:361, 1858. Apud: VALENCIA-PARPACEN, J. & RÜMER, H. Gastritis: a study of 1000 consecutive gastric biopsies. *American Journal of Digestive Diseases*, 8(10):798-815, 1963.
- 182 - BRINTON, W. The diseases of the stomach. Lectures delivered at St. Thomas Hospital. Churchill, London, 1859. Apud: VALENCIA-PARPACEN, J. & RÜMER, H. Gastritis: a study of 1000 consecutive gastric biopsies. *American Journal of Digestive Diseases*, 8(10):798-815, 1963.
- 183 - FENWICK, S. Atrophy of the stomach. *Lancet*, july 1877. Apud: VALENCIA-PARPACEN, J. & RÜMER, H. Gastritis: a study of 1000 consecutive gastric biopsies. *American Journal of Digestive Diseases*, 8(10):798-815, 1963.
- 184 - FABER, K. *Lancet*, 2:901, 1977. Apud: JOSKE, R.A.; FINCKH, E.S. & WOOD, I.J. Gastric biopsy. A study of 1000 consecutive successful gastric biopsies. *Quarterly Journal of Medicine*, 24(95):269-93, July 1955.
- 185 - FABER, K. Gastritis and its consequences. London, 1935. Apud: JOSKE, R.A.; FINCKH, E.S. & WOOD, I.J. Gastric biopsy. A study of 1000 consecutive successful gastric biopsies. *Quarterly Journal of Medicine*, 24(95):269-93, July 1955.



- 186 - KONJETZNY, G.E. Die chronische gastritis tles ulcusmagen. *Zentralbl. Chir.*, 50:1026, 1923. Apud: VALENCIA-PARPACEN, J. & RÖMER, H. Gastritis: a study of 1000 consecutive gastric biopsies. *American Journal of Digestive Diseases*, 8(10): 798-815, 1963.
- 187 - KUSSMAUL. In: SCHINDLER, R. *Gastroscopy. The endoscopic study of gastric pathology*. Chicago, The University of Chicago Press, 1950. p.3.
- 188 - WOLF, G. In: SCHINDLER, R. *Gastroscopy. The endoscopic study of gastric pathology*. Chicago, The University of Chicago Press, 1950. p.11.
- 189 - MOTTERAM, R. A biopsy study of chronic gastritis and gastric atrophy. *J. Path. Bact.*, 63:389-94, 1951.
- 190 - STRICKLAND, R.G. & MACKAY, I.R. A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. *American Journal of Digestive Diseases*, 18:426, 1973.
- 191 - COLE, L.G. *Med. Clinics of North America*, 17:1, 1933. Apud: HORNER, J.L. The symptomatology of chronic gastritis. *Gastroenterology*, 8:607-11, May 1947.
- 192 - BENEDICT, E.B. *New England Journal of Medicine*, 217:468, 1935. Apud: HORNER, J.L. The symptomatology of chronic gastritis. *Gastroenterology*, 8:607-11, May 1947.
- 193 - SCHINDLER, R.; ORTMAYER, M. & RENSCHAW, J.F. *Arch. Int. Med.*, 60:143, 1937. Apud: HORNER, J.L. The symptomatology of chronic gastritis. *Gastroenterology*, 8:607-11, 1947.
- 194 - BANK, J, & RENSCHAW, J.F. *JAMA*, 112:214, 1939. Apud: HORNER, J.L. The symptomatology of chronic gastritis. *Gastroenterology*, 8:607-11, May 1947.
- 195 - CAREY, J.B. *American Journal of Digestive Diseases*, 7:160, 1940. Apud: HORNER, J.L. The symptomatology of chronic gastritis. *Gastroenterology*, 8:607-11, May 1947.
- 196 - MAIMON, S.N. & PALMER, W.L. *Gastroenterology*, 6:511, 1946. Apud: HORNER, J.L. The symptomatology of chronic gastritis. *Gastroenterology*, 8:607-11, May 1947.
- 197 - HALSTED, J.A. *Gastroenterology*, 7:177, 1946. Apud: HORNER, J.L. The symptomatology of chronic gastritis. *Gastroenterology*, 8:607-11, May 1947.
- 198 - MOURA, M.A. Medida de diferença de potencial elétrico da mucosa gástrica - Suas variações conforme local, histologia e alterações inflamatórias. Dissertação de Mestrado em Gastroenterologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, agosto 1979.
- 199 - SIEGEL, S. *Nonparametric statistics fot the behavioral Sciences*. New York, McGraw-Hill Book Company, 1956. 312p.

200 - SNEDECOR, G.W. & COCHRAN, W.G. *Statistical methods*. Ames,  
The Iowa State University Press, 1967. 703p.

7 - ANEXOS

## Anexo 1

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
 MESTRADO EM GASTROENTEROLOGIA  
 TESE DE MESTRADO "REFLUXO ENTEROGÁSTRICO"  
 Dr. FERNANDO DE OLIVEIRA SOUZA

Folha 1: Avaliação do paciente (coleta de dados)

Nome: \_\_\_\_\_ Reg.: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Cirurgia: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Indicação: \_\_\_\_\_

Sintomas pré-cirúrgicos:

Sintomas atuais:	0 Nunca	1 Leve/ ocasional	2 Mod.	3 Severa/ frequente
A. Dor epigástrica pós-prandial				
B. Sensação de plenitude gástrica p/p				
C. Queimação retro-esternal				
D. Náusea				
E. Vômitos amarelo-esverdeados				
F. Regurgitação				

Escore sintomático: \_\_\_\_\_

Observação: \_\_\_\_\_

Grupo de paciente: \_\_\_\_\_



Anexo 2 - Dados de identificação dos pacientes observados neste trabalho

nº pac.	Registro	Iniciais paciente	Sexo	Idade (anos)	Patologia	Cirurgia	mês/ano
01	164568	JEB	M	45	U. gástrica	VT + P	2/68
02	077945	ITD	F	35	U. duodenal	VT + P	11/78
03	132315	DVP	F	68	U. duodenal	Gastrec. BII	4/53
04	015887	MIR	M	58	U. gástrica	VT + P	6/76
05	125225	EP	M	54	U. duodenal	VT + P	5/79
06	031445	JAO	M	65	U. duodenal	VT + G-E	7/76
07	028418	OGO	M	32	U. duodenal	VT + G-E	7/73
08	166546	FTS	M	31	U. duodenal	VT + G-E	7/71
09	075972	ALF	M	38	U. duodenal	VT + P	5/76
10	163654	TRM	F	27	U. duodenal	VT + P	11/79
11	106347	JBM	M	23	U. duodenal	VT + P	2/78
12	045719	LDA	M	44	U. duodenal	VT + P	2/77
13	158885	LF	M	41	U. duodenal	Gastrec. BII	7/78
14	121902	JFS	M	57	U. gástrica + U. duodenal	VT + P	5/78
15	102221	ICS	M	26	U. duodenal	VT + P	5/77
16	055549	ASL	M	39	U. duodenal	Gastrec. BII	7/75
17	083441	ATVC	M	50	U. duodenal	Gastrec. BI	11/78
18	170669	OBC	M	31	U. duodenal	VT + P	8/79
19	109135	DLC	M	38	U. duodenal	VT + P	11/78
20	173431	AIL	M	49	U. duodenal	Gastrec. BII	7/67

OBS: VT = vagotomia troncular; P = piloroplastia; G-E = gastroenteroanastomose; Gastrec. = gastrectomia.

Anexo 3 - Escore sintomático e índice inflamatório nas 3 zonas gástricas de cada paciente do grupo A

Paciente nº	Escore sintomático	Índice inflamatório			
		Zona 1	Zona 2	Zona 3	Total
03	3	4	6	10	20
05	0	2	3	10	15
06	2	1	6	6	13
07	0	2	3	5	10
10	3	1	2	5	8
12	3	6	9	10	25
13	0	0	0	0	0
14	2	4	7	6	17
17	0	2	0	0	2
18	3	2	6	14	22

Anexo 4 - Escore sintomático e índice inflamatório nas 3 zonas gástricas de cada paciente do grupo B

Paciente nº	Escore sintomático	Índice inflamatório			
		Zona 1	Zona 2	Zona 3	Total
01	5	4	6	10	20
02	12	2	3	5	20
04	6	2	3	3	8
08	15	4	6	10	20
09	4	4	3	3	10
11	4	2	6	5	13
15	4	6	4	7	17
16	10	2	3	8	13
19	9	2	3	6	11
20	4	0	0	0	0

Anexo 5 - Escore sintomático e índice de atividade nas 3 zonas gástricas de cada paciente do grupo A

Paciente nº	Escore sintomático	Índice de atividade			
		Zona 1	Zona 2	Zona 3	Total
03	3	2	3	8	13
05	0	1	3	10	14
06	2	1	6	2	9
07	0	2	0	0	2
10	3	0	2	0	2
12	3	4	6	10	20
13	0	0	0	0	0
14	2	2	4	2	8
17	0	0	0	0	0
18	3	2	6	10	18

Anexo 6 - Escore sintomático e índice de atividade nas 3 zonas gástricas de cada paciente do grupo B

Paciente nº	Escore sintomático	Índice de atividade			
		Zona 1	Zona 2	Zona 3	Total
01	5	2	3	5	10
02	12	2	3	7	12
04	6	0	0	0	0
08	15	2	3	5	10
09	4	2	3	3	8
11	4	0	6	0	6
15	4	4	1	4	9
16	10	2	3	8	13
19	9	0	0	1	1
20	4	0	0	0	0

Anexo 7 - Proporção de fragmentos normais ou discretos quanto ao índice de inflamação ou de atividade, observados nos 10 fragmentos da amostra gástrica de cada pacientes dos grupos X e Y.

Grupo	Paciente nº	Índice de inflamação		Índice de atividade	
		Proporção de fragmentos N ou D	%	Proporção de fragmentos 0 ou 1	%
Sem dor (grupo X)	2	10/10	100	/10	80
	3	0/10	0	/10	70
	4	10/10	100	/10	100
	5	5/10	50	/10	40
	6	6/10	60	/10	60
	7	10/10	100	/10	100
	9	8/10	80	/10	100
	10	9/10	90	/10	90
	11	7/10	70	/10	70
	13	10/10	100	/10	100
	14	4 /10	40	/10	80
	15	5 /10	50	/10	60
	17	10/10	100	/10	100
	Com dor (grupo Y)	1	0/10	0	/10
8		1/10	10	/10	90
12		0/10	0	/10	0
16		6/10	60	/10	60
18		2/10	20	/10	20
19		9/10	90	/10	100
20		10/10	100	/10	100



E R R A T A

Página	Linha	Onde se lê:	Leia-se:
v	8	formarmos	formamos
v	11	via	vias
vi	10	assintomático	assintomáticos
2	21-22	a qual	o que
5	11	colo	coto
7	5	frustante	frustrante
8	7	Well	Wells
15	18-19	obteve	obtiveram
19	14	demonstrou	demonstraram
20	10	postulou	postularam
20	15-16	citológica	citolítica
23	2	drenou	drenaram
23	3	encontrou	encontraram
23	18	hi topatológicas	histopatológicas
25	2	adiante	adiante
25	23-24	realizar	realizarem
25	24	aspirou	aspiraram
25	25	idealizou	idealizaram
28	4	acomparado	comparado
34	2	transepitelial	transepitelial
36	17	teve	tiveram
37	10	acreditava	acreditavam
37	12	denominou	denominaram
37	13	biópsiar	biópsiarem
38	6	encontrou	encontraram
38	10-11	encontrou	encontraram
39	1	descreveu	descreveram
39	7	encontrou	encontraram
39	20	construiu	construíram
39	24	considerou	consideraram
40	2	incluiu	incluiram
40	5	Encontrou	Encontraram
51	10	as	a
53	3	-	(Anexo 7)
58	3	gastrocopias	gastroscopias
59	3	sontomas	sintomas
69	22	<i>American</i>	<i>American</i>
69	31	Dest7uction	Destruction
70	4	Enterogastrix	Enterogastric
70	18	indexed	induced
70	42	WORMELEY	WORMSLEY
71	27	il	of
72	38	(Abstrect).	(Abstract).
74	3	histologis	histologic
74	15	dyspepsis	dyspepsia
76	27	dreinage	drainage
77	2	gastrextomies	gastrectomies
78	23	LUKET?C	LUKETIC
79	39	BRAITHMAITE	BRAITHWAITE
80	17	Anatomia	Anatomie
80	19	diveres	diverses
80	31	gastiic	gastric
81	29	<i>Journal</i>	<i>Journal</i>
81	43	SIEGUEL	SIEGEL

