

ANTÔNIO ALDO MELO FILHO

**EFEITO DA FUNDOPLICATURA PARCIAL SOBRE O
ESVAZIAMENTO DE LÍQUIDOS E COMPLACÊNCIA
GÁSTRICOS - Estudo experimental em ratos**

CAMPINAS

2005

ANTÔNIO ALDO MELO FILHO

**EFEITO DA FUNDOPLICATURA PARCIAL SOBRE O
ESVAZIAMENTO DE LÍQUIDOS E COMPLACÊNCIA
GÁSTRICOS - Estudo experimental em ratos**

*Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção do título de
Doutor em Cirurgia, área de concentração Cirurgia*

ORIENTADOR: Prof. Dr. Joaquim Murray Bustorff Silva

CAMPINAS

2005

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

M491e Melo Filho, Antônio Aldo
 Efeito da fundoplicatura parcial sobre o esvaziamento de líquidos e
 complacência gástricos – estudo experimental em ratos. / Antônio Aldo
 Melo Filho. Campinas, SP : [s.n.], 2005.

 Orientador: Joaquim Murray Bustorff Silva
 Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
 Ciências Médicas.

 1. Fundoplicatura. 2. Esvaziamento gástrico. 3. Complacência. 4.
 Ratos. I. Silva, Joaquim Murray Bustorff. II. Universidade Estadual de
 Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III Título.

(Slp/fcm)

Banca Examinadora da Tese de Doutorado

Orientador: Prof. Dr. Joaquim Murray Bustorff Silva _____

Membros:

Profa. Dra. Maria Aparecida Coelho de Arruda Henry _____

Prof. Dr. José Luiz Martins _____

Prof. Dr. Lourenço Sbragia Neto _____

Profa. Dra. Elizete Aparecida Lomazi da Costa Pinto _____

Curso de Pós-Graduação em Cirurgia, área de Concentração Cirurgia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas

Data da defesa: 17 de novembro de 2005

*A Deus,
Senhor de todas as coisas.*

*À minha mãe e a meu pai,
que edificaram cada alicerce deste trabalho.*

*À minha esposa, Aline, e filhos, Guilherme e Vinícius,
que trazem à vida o sabor da felicidade.*

Ao Prof. Dr. Joaquim Murray Bustorff Silva, que acreditou ser possível este trabalho, orientando-me com desvelo e oferecendo-me todas as ferramentas para que eu o desenvolvesse.

Ao Prof. Dr. Edgard Ferro Colares, que, com irradiante sapiência, me conduziu em seu laboratório para que este trabalho se concretizasse.

Ao Prof. Dr. Lourenço Sbragia Neto, responsável direto pela escolha de minha sub-especialidade e grande incentivador nos caminhos da pesquisa.

À Adriana Mendes Vinagre e aos que compõem o Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental - FCM - UNICAMP, cuja colaboração técnica foi imprescindível para a realização deste trabalho.

Ao Dr. Daniel Guimarães Bittencourt (UNICAMP) pelo valioso apoio e companheirismo.

À minha querida esposa, Aline, cuja compreensão, incentivo e amor foram fermentos indispensáveis no cotidiano deste trabalho.

Aos meus pais, Aldo e Teresinha, e irmãs, Juliana e Sabrina, que sempre me estimularam a fazer do sonho o prefácio da realidade.

Ao Prof. Dr. Ronaldo de Albuquerque Ribeiro (FM-UFC), que me alfabetizou em pesquisa, ensinando-me a tratá-la com respeito e ética.

Ao Prof. Dr. Armênio Aguiar dos Santos (FM-UFC), Prof. Dr. Orlando de Castro e Silva Júnior (FMRP-USP), Prof. Dr. Fernando de Queiroz Cunha (FMRP-USP), Prof. Dr. José Huygens Parente Garcia (FM-UFC), Prof. Dr. Carlos Alberto Flores, *in memoriam* (FM-UFC), e à Profa. Dra. Glória Emílio Petto de Souza (FCFRP-USP) que, em importantes ocasiões, ao longo dos últimos dez anos, contribuíram, de modo significativo, em minha formação científica e, portanto, para este precioso momento de minha vida.

A um Poeta

Longe do estéril turbilhão da rua,
Beneditino, escreve! No aconchego
Do claustro, na paciência e no sossego,
Trabalha, e teima, e lima, e sofre, e sua!

Mas que na forma se disfarce o emprego
Do esforço; e a trama viva se construa
De tal modo, que a imagem fique nua
Rica, mas sóbria, como um templo grego.

Não se mostre na fábrica o suplício
Do mestre. E, natural, o efeito agrade,
Sem lembrar os andaimes do edifício:

Porque a Beleza, gêmea da Verdade,
Arte pura, inimiga do artifício,
É a força e a graça na simplicidade.

Olavo Bilac.

	<i>Pág.</i>
RESUMO.....	<i>xxv</i>
ABSTRACT.....	<i>xxix</i>
1- INTRODUÇÃO.....	<i>33</i>
2- OBJETIVOS.....	<i>45</i>
3- MATERIAIS E MÉTODOS.....	<i>49</i>
4- RESULTADOS.....	<i>69</i>
5- DISCUSSÃO.....	<i>79</i>
6- CONCLUSÕES.....	<i>91</i>
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	<i>95</i>
8- APÊNDICES.....	<i>113</i>

LISTA DE ABREVIATURAS

%RG	Percentagem de retenção gástrica em 10 minutos
CG	Complacência gástrica
DRGE	Doença do refluxo gastro-esofágico
EEI	Esfíncter esofágico inferior
EG	Esvaziamento gástrico
EPM	Erro padrão médio
FP	Funduplicatura parcial
FT	Funduplicatura total
NO	Óxido nítrico
PIG	Pressão intragástrica
RG	Retenção gástrica
RtEEI	Relaxamentos transitórios do esfíncter esofágico inferior
SPECT	Tomografia computadorizada por emissão de fóton único
VG	Volume gástrico
VIP	Peptídeo intestinal vasoativo

LISTA DE TABELAS

	<i>Pág.</i>
Tabela 1 Efeitos da FP e FT sobre o volume gástrico (ml/100g do peso do rato a PIG de 10mmHg), no grupo R e T.....	75
Tabela 2 Efeitos da FP e FT sobre a complacência gástrica (ml/mmHg), no grupo R e T.....	75

	<i>Pág.</i>
Figura 1 Injeção endovenosa de solução de sulfato de atropina ou salina, antes do estudo de EG.....	54
Figura 2 Detalhe do isolamento do esôfago distal para confecção de fundoplicatura.....	55
Figuras 3a/b Detalhes da fundoplicatura parcial.....	56
Figuras 4a/b Detalhes de aspecto tardio da fundoplicatura total.....	57
Figura 5 Técnica de tubagem. Introdução de sonda de metal acoplada a cateter de polietileno, com animal imobilizado por um auxiliar, em decúbito dorsal horizontal, mantendo cabeça e corpo alinhados.....	59
Figura 6 Refeição de prova: solução salina com vermelho fenol como marcador.....	59
Figura 7 Técnica de tubagem. Infusão da refeição de prova por gravidade, através da sonda orogástrica.	60
Figura 8 Anestesia do animal em campânula com éter, para aferição do esvaziamento gástrico.	61
Figura 9 Aspiração do conteúdo gástrico por cateter, sob visualização direta da víscera.	62
Figura 10 Volume B: resíduo gástrico e volume de lavagens (gástricas e instrumental).....	62
Figura 11 Adição de 2 ml do volume total recuperado (Volume B) para balão volumétrico de 10ml com solução de fosfato trissódico.....	64

Figura 12	Resíduos gástricos preparados a serem lidos em espectrofotômetro.....	64
Figura 13	Animal a ser aferido a complacência gástrica. Presença de traqueostomia, sonda orogástrica e incisão abdominal para ligadura do piloro e fixação da sonda no esôfago distal.....	66
Figura 14	Monitor de pressão para aferição de alterações da pressão intragástrica.....	67

LISTA DE GRÁFICOS

	<i>Pág.</i>
Gráfico 1 Efeitos da FP e FT sobre a retenção gástrica (%) em 10 minutos, no grupo R, pré-tratados com salina (controle) ou atropina.....	73
Gráfico 2 Efeitos da FP e FT sobre a retenção gástrica (%) em 10 minutos, no grupo T, pré-tratados com salina (controle) ou atropina.	74
Gráfico 3 Efeitos da FP e FT sobre curvas de pressão-volume obtidas após instilação intragástrica de volumes progressivos de salina, no grupo R.....	76
Gráfico 4 Efeitos da FP e FT sobre curvas de pressão-volume obtidas após instilação intragástrica de volumes progressivos de salina, no grupo T.....	77

RESUMO

Objetivo: A finalidade deste estudo foi avaliar os efeitos da fundoplicatura parcial (FP), comparando com a total (FT), sobre o esvaziamento gástrico (EG) e volume (VG) e complacência gástrica (CG) em ratos. **Materiais e métodos:** Cento e cinquenta e nove ratos machos Wistar foram submetidos à operação simulada, FP e FT. Eles foram randomicamente divididos em grupo recente (R) e tardio (T), ao serem avaliados no 7º e 28º dias pós-operatórios, respectivamente. Os estudos de EG e VG/ CG empregaram metodologias *in vivo*. A avaliação do EG foi realizada com e sem indução aguda prévia de retarde do EG, consoante administração ou não de atropina. **Resultados:** Estudos de EG: No grupo R, em ratos sem retarde de EG, FP e FT não alteraram de modo significativo o EG, quando comparadas com operação simulada. Por outro lado, nos animais com retarde, a FT mas não a FP acelerou significativamente o EG. No grupo T, nem FP nem FT produziram alterações no EG. Estudos de VG e CG: No grupo R, apenas FT reduziu significativamente o volume gástrico (VG), mas tanto FP quanto FT causaram um decréscimo significativo na CG. Uma tendência para a normalização da CG e VG foi percebida no grupo T. A FP não alterou a resposta da PIG no grupo R e no T. Contudo, a FT aumentou a PIG significativamente no grupo R, embora esta diferença tenha desaparecido no 28º dia pós-operatório. **Conclusões:** A FP induz menos alteração na fisiologia motora gástrica que a FT. Estes achados podem colaborar na compreensão de algumas diferenças entre o curso pós-operatório da FP e da FT.

ABSTRACT

Background/Purpose: The aim of this study was to evaluate the early and late effects of partial fundoplication (PFp), comparing with the total technique (TFp) on gastric emptying (GE) and on gastric volume (GV) and compliance (GC) in rats. **Methods:** One hundred and fifty-nine male Wistar rats underwent sham operation, PFp or TFp. They were randomly divided in early (E) and late (L) groups, evaluated in the 7th and 28th postoperative days, respectively. GE and GV/ GC studies applied *in vivo* methods. Evaluation of GE was performed with and without previous acute induction of GE delay, according to atropine administration or not. **Results:** GE studies: In the E group, in rats with GE delay, PFp and TFp did not change significantly GE, when compared to sham operation. On the other hand, in rats without delay, PFp but not TFp accelerated significantly GE. In the L group, neither PFp nor TFp produced changes in GE. GV/GC studies: In group E, only TFp reduced significantly gastric volume (GV), but both PFp and TFp caused a significant decrease in GC. A trend towards normalization of GV and GC was perceived in group L. PFp did not change the IGP response either in the E or in the L group. However, TFp increased the IGP significantly in the E group, although this difference had disappeared on the 28th post-operative day. **Conclusions:** PFp induces less change in gastric motor physiology than TFp. These findings provide background to better understanding about some differences between the postoperative course of PFp and TFp.

1- INTRODUÇÃO

Há tempos, o fenômeno da motilidade gástrica tem sido relatado e investigado. Galeno¹ em seu livro “Sobre as Faculdades Naturais” relatou:

De modo similar, também o estômago, quando, como freqüentemente ocorre, é irritado pela acidez, livra-se do alimento, embora ainda não digerido, antes que o apropriado; ou ainda, quando oprimido pela quantidade de seus conteúdos, ou desordenado da coexistência de ambas as condições, ele tem um ataque de diarreia. O vômito também é uma afecção da parte superior do estômago análogo à diarreia, e ele ocorre quando o estômago é sobrecarregado ou não está apto a manter a qualidade do alimento ou substâncias excedentes que ele contém (*apud* STEVENSON, 2000).

No entanto, com o tempo, a simplicidade da afirmação acima foi digerida por dúvidas sobre como a fisiologia motora do estômago é regulada. Ademais, as alterações na motilidade gástrica causadas por afecções ou procedimentos cirúrgicos diversos ainda não estão de todo esclarecidas.

Consecutivos estudos têm demonstrado que as funções do trato gastrointestinal são produto de intrincada coordenação entre o sistema nervoso extrínseco (simpático e parassimpático) e intrínseco (sistema nervoso entérico). Neste sentido, diversos mediadores têm sido envolvidos, como acetilcolina, norepinefrina, NO, VIP e taquicinas (e.g. substância P) (WEISBRODT, 1997a).

O estômago, particularmente, apresenta duas áreas motoras distintas que se interagem: a região proximal (fundo e terço cranial do corpo gástrico) e a região distal (2/3 caudais do corpo, antro e piloro). Ambas possuem atividades contrátil e mioelétrica distintas, sendo responsáveis por duas funções principais: acomodação do material ingerido e regulação do EG. A primeira função é notadamente atribuída ao estômago proximal, enquanto ambas as regiões participam da regulação do EG (WEISBRODT, 1997b).

São identificados dois padrões de motilidade gástrica que ocorrem em situações distintas: durante o jejum e pós-prandial.

Durante o jejum, a atividade motora é altamente organizada em uma seqüência de eventos recorrente de modo cíclico e distinto: o complexo motor migratório.

¹<http://classics.mit.edu/Galen/natfac.3.three.html>

No estômago, os padrões desta atividade interdigestiva iniciam e terminam simultaneamente em todas as regiões ao invés de se propagar, como observado no intestino delgado. Acredita-se que ele é regulado por inervação extrínseca (notadamente vagal) e fatores hormonais (e.g. motilina e grelina) (PEETERS, 2003; QUIGLEY, 2002).

Por outro lado, após ingestão de alimento, ocorre abolição do complexo motor migratório, iniciando uma atividade motora com contrações intensas e aleatórias. A este tempo, o objetivo é acomodar a refeição, triturá-la e esvaziá-la ao duodeno (QUIGLEY, 2002). Neste sentido, após a deglutição, há uma fase de acomodação gástrica (relaxamento receptivo) que transforma o estômago em reservatório alimentar. A seguir, suas contrações tônicas mantidas elevam a PIG e atuam notadamente no EG de líquidos. Por sua vez, a porção distal, com sua intensa atividade mioelétrica cíclica e baixa distensibilidade, detém importante papel na digestão e EG de sólidos (CULLEN & KELLY, 1993; EAGON & SOPER, 1993).

O esvaziamento global do estômago para refeição sólida é caracterizado por uma curva bifásica, consistindo de uma fase de retarde do EG (“lag phase”) inicial seguida por uma taxa constante de EG. Tal fase de retarde corresponde ao período em que ocorre o movimento do alimento sólido do estômago proximal para o distal e ao tempo para sua trituração (SIEGEL *et al.*, 1988).

Com o emprego de métodos mais acurados, tem sido demonstrado que o estômago distal também contribui no EG de líquidos e o proximal, no EG de sólidos (SCHWIZER *et al.*, 1996). No que diz respeito à distribuição intragástrica dos alimentos, há relato de uma área de atividade reduzida (banda de contração transversa). Ela seria responsável por uma retenção dos sólidos no fundo gástrico, enquanto os líquidos a ultrapassariam, distribuindo-se por todo o estômago (COLLINS *et al.*, 1991).

A influência do vago no EG é bastante conhecida. A vagotomia proximal aumenta o EG de líquidos, enquanto na troncular a igual denervação do estômago distal produz efeito adicional de retarde no EG de sólidos (WILBUR & KELLY, 1973). Contudo, a regulação do EG é evento bem mais complexo, sendo dependente da organização da atividade motora no estômago proximal, antro, piloro e duodeno, bem como forças passivas geradas pelo VG e gravidade. Neste sentido, estuda-se o papel de diversos

mediadores, como o fator liberador de corticotrofina, o peptídeo liberador de gastrina, a grelina e o NO (QUIGLEY, 2002; DEPOORTERE *et al.*, 2005; SUN *et al.*, 1998).

Um exemplo desta regulação multifatorial é o EG de líquidos. Ele ocorre em duas fases: uma inicial rápida, volume-dependente, durante e imediatamente após o enchimento gástrico, e uma fase subsequente mais lenta que depende de características e concentração do nutriente, modulada por “feedback” duodenal (MORAN *et al.*, 1999). Assim, solução salina e carboidratos chegam ao duodeno mais rapidamente que proteínas e gorduras. Por outro lado, refeições de mesma densidade calórica apresentam EG similar, independente de sua composição (CULLEN & KELLY, 1993). A colecistocinina é importante hormônio na mediação de tais reflexos enterogástricos (RAMKUMAR & SCHULZE, 2003). Infusão de nutrientes no intestino delgado está associada com supressão da motilidade fúndica e antral e do fluxo tranpilórico, através da inibição da coordenação antropiloroduodenal e estimulação de ondas de pressão tônicas e fásicas no piloro (MORAN *et al.*, 1999; SUN *et al.*, 1998; QUIGLEY, 2002).

Em recém-nascidos, observa-se que a motilidade gástrica apresenta maturação progressiva consoante a idade gestacional. Em neonatos pré-termos de 28-32 semanas, identifica-se uma atividade elétrica gástrica anormal e retarde do EG. Com 32-36 semanas, a atividade elétrica torna-se rítmica e o EG torna-se similar aos recém-nascidos a termo (RIEZZO *et al.*, 2000). Por sua vez, a coordenação antropilorórica já se encontra bem desenvolvida em neonatos de 30 semanas pós-conceituais (HASSAN *et al.*, 2002).

Distúrbios de EG são observados em várias situações clínicas. A hiperglicemia e a neuropatia autonômica por diabetes mellitus, por exemplo, ocasionam diminuição do tônus do estômago proximal com conseqüente esvaziamento desordenado (HEBBARD *et al.*, 1996; SAMSOM *et al.*, 1998).

A acomodação gástrica é a redução do tônus e aumento na complacência gástrica que ocorre após ingestão de uma refeição. Após a deglutição e distensão gástrica inicial, ocorre o relaxamento receptivo do estômago proximal, permitindo-o armazenar volumes progressivos, sem aumento significativo na PIG (KELLY, 1980). O tônus fúndico é gerado por contração muscular mantida da parede gástrica e reflete um balanço entre via colinérgica (excitatória) e nitrérgica (inibitória), sendo que, durante o jejum,

a ação colinérgica prevalece (AZPIROZ & MALAGEDA, 1987; COULIE *et al.*, 1999). Com a ingestão de alimento, a distensão da parede gástrica estimula mecanorreceptores locais que ativam vias aferentes e eferentes vagais, com a participação do núcleo do trato solitário e das projeções do núcleo motor dorsal do vago (ROGERS *et al.*, 1999). As fibras eferentes fazem sinapse com neurônios intrínsecos inibitórios não-adrenérgicos não-colinérgicos, cujo neurotransmissor específico é motivo de intenso debate. Os principais candidatos são o NO (via nitrérgica), o VIP (via peptidérgica) e o ATP (via purinérgica) (DESAI *et al.*, 1991; MATHARU & HOLLINGSWORTH, 1992). O NO parece ser o mais importante, embora possa ocorrer ação conjunta entre eles (KUIKEN *et al.*, 2002a; COULIE *et al.*, 1999; GLASGOW *et al.*, 1998; KRANTIS *et al.*, 1998). Estimulação elétrica do estômago proximal é também capaz de induzir relaxamento gástrico, em situação de jejum, provavelmente por ativação da mesma via inibitória (XING *et al.*, 2003).

Com o intuito de corroborar o papel do vago na motilidade gástrica, a atropina pode ser utilizada. Ela representa um antagonista muscarínico não-específico que cruza a barreira hemato-encefálica. AZPIROZ & MALAGELADA observaram que o bloqueio colinérgico conferido pela atropina produz relaxamento gástrico, em cães, sob condições basais (consciente, em jejum e em repouso), demonstrando o papel excitatório vagal sobre o tônus gástrico (1987). Em humanos, a atropina também inibe significativamente a CG proximal em jejum e a recuperação do tônus gástrico proximal pós-prandial (LIDUMS *et al.*, 2000). Por outro lado, ela não tem efeito no grau de relaxamento gástrico pós-prandial, haja vista que tal evento seria mediado por neurônios inibitórios não-adrenérgicos não-colinérgicos vagais (DESAI *et al.*, 1991).

Diversos métodos são propostos para a avaliação clínica da acomodação gástrica. O uso do barostato gástrico é o mais bem estabelecido, com a inconveniência de ser invasivo e poder interferir na distribuição intra-gástrica da refeição e exagerar o relaxamento gástrico por ação direta do balão (SCHWIZER *et al.*, 2002). Através do barostato, são avaliados dois parâmetros de CG: a complacência específica, em situação de jejum, e o relaxamento pós-prandial ou acomodação gástrica (relaxamento receptivo). Técnicas outras não invasivas têm sido igualmente propostas, como a ultrassonografia, o SPECT e a ressonância nuclear magnética. Esta última tem sido defendida como de

acurácia similar ao barostato, mas capaz de prover informações adicionais sobre as contrações gástricas (DE ZWART *et al.*, 2002).

Diversas situações clínicas têm sido relacionadas com alterações de CG, como dor abdominal recorrente em crianças e neuropatia vagal diabética (SCHWIZER *et al.*, 2002; LIAO *et al.*, 2005). Déficit na acomodação gástrica, por exemplo, é observado em neonatos a termo, ao nascer, o que parece explicar a saciedade precoce nesta idade. Ao longo dos primeiros três dias de vida, o estômago ganha complacência e desenvolve maior relaxamento receptivo (ZANGEN *et al.*, 2001).

A dispepsia funcional é afecção com uma variedade de sintomas relacionados ao trato gastrointestinal superior (e.g. náuseas, saciedade precoce e 'bloating'), notadamente pós-prandial, sem evidência óbvia de doença orgânica. Igualmente, tal quadro clínico parece ter sua origem em alterações de CG e EG. Estudos têm revelado aumento da CG em jejum, mas, em situação pós-prandial, redução do relaxamento e retenção diminuída do alimento no estômago proximal, ou seja, transtorno na acomodação gástrica (SALET *et al.*, 1998; TRONCON *et al.*, 1994, 1995).

A fisiopatologia da DRGE é por demais complexa, sendo influenciada por fatores genéticos, ambientais, anatômicos, hormonais e neurogênicos (VANDENPLAS & HASSALL, 2002). Particularmente, a literatura é muito profícua na discussão do papel do EG na DRGE. Resultados muitas vezes dissonantes ocorrem pelas dissimilaridades na metodologia para aferição do EG (MADDERN *et al.*, 1985a; JOLLEY *et al.*, 1987a; SCHWIZER *et al.*, 1989; CUNNINGHAM *et al.*, 1991; KESHAVARZIAN *et al.*, 1991). Há diversidade quanto ao tipo de refeição empregada (sólida, líquida ou mista), técnica para avaliação do EG (US, cintilografia, testes respiratórios) e parâmetro de quantificação do EG ($T_{1/2}$ - tempo necessário para redução em 50% da radioatividade na área gástrica - ou tempo total para EG) (BENINI *et al.*, 1996). Em crianças, entre 37-50% com DRGE apresentam retardo de EG sem obstrução mecânica demonstrável radiologicamente (FONKALSRUD & AMENT, 1996).

Estudos mais recentes buscaram resolver tal questão, analisando por cintilografia a distribuição intragástrica do bolo alimentar. Observou-se que, não o estômago globalmente, mas sua porção proximal possui relação direta com índices de refluxo (STACHER *et al.*, 2000; PENAGINI *et al.*, 1998).

Na gênese da DRGE, é bem definido o papel dos RtEEI. Estudo clássico de HOLLOWAY *et al.* demonstrou que a distensão do estômago por volumes crescentes infundidos em balão intragástrico desencadeava aumento progressivo no número de RtEEI (1985). Isto ocorreria pela ativação de mecanorreceptores aferentes vagais que estimulariam o núcleo do trato solitário no tronco cerebral e subsequentemente o núcleo dorsal motor do vago (KAHRILAS & PANDOLFINO, 2002). Em pacientes com DRGE, foi demonstrado que o relaxamento gástrico pós-prandial é mais pronunciado que em indivíduos normais (ZERBIB *et al.*, 1999). Isto sugere que o retarde do EG em pacientes com DRGE possa induzir, por maior distensão gástrica, maior número de RtEEI (SALVIA *et al.*, 2001). Comprovação indireta desta teoria ocorreu também em estudo de SIFRIM *et al.* que comparou indivíduos com e sem DRGE, após administração de sumatriptano (agonista serotoninérgico – 5HT₁ – que induz relaxamento acentuado do fundo gástrico) (1999). Observou-se que o número de RtEEI, após uso da droga, aumentou significativamente em pacientes com DRGE comparados com o grupo controle.

O estômago proximal parece ainda exercer outro papel na patogênese da DRGE. Trabalhos associando pHmetria com impedanciometria ou manometria para avaliação de refluxo demonstraram que os RtEEI não são o único fator causal da DRGE. A intensidade de ácido no material refluído é maior entre os pacientes com DRGE (SIFRIM *et al.*, 2001; DAVIDSON, 2003). Neste sentido, alguns autores evidenciaram, inclusive por técnicas de SPECT, que, em indivíduos normais, o ácido intragástrico apresenta-se em maior concentração na região do estômago proximal (FLETCHER *et al.*, 2001; KUIKEN *et al.*, 2002b). Desta forma, pode-se inferir que o relaxamento fúndico pós-prandial prolongado, observado em pacientes com DRGE, seria fator contributivo para maior oferta de material ácido a ser refluído.

Crianças com déficit neurológico, como as com paralisia cerebral, possuem reconhecida maior incidência de DRGE (FONKALSRUD & AMENT, 1996; SUBRAMANIAM & DICKSON, 2000). Neste grupo, observa-se também maior incidência de retarde do EG (MAXSON *et al.*, 1994; OKADA *et al.*, 2005). Tal associação pode ser idiopática ou devido a causas como predominância da posição supina, distúrbio de deglutição, função motora esofágica alterada, dismotilidade antro-pilórica, convulsões e drogas (MAXSON *et al.*, 1994). Afecções do sistema nervoso central, como a doença de

Parkinson, são, de fato, capazes de influir na motilidade gástrica (PFEIFFER, 2003). Experimentalmente, a elevação da pressão intracraniana eleva significativamente a amplitude das contrações gástricas em ratos, através de mediação vagal (LIVINGSTON *et al.*, 1991).

A DRGE, em geral, apresenta excelente resposta ao tratamento clínico. Assim sendo, a abordagem cirúrgica fica reservada aos pacientes com falência daquela conduta ou aos que não desejam utilizar as medicações por longo prazo. O tratamento cirúrgico da DRGE consiste na fundoplicatura *per se* associada à hiatoplastia, seja por via aberta ou laparoscópica. O objetivo é restaurar a competência da barreira anti-refluxo, pela correção de hérnia de hiato esofágico e elevação da pressão de repouso do EEI (KAHRILAS & PANDOLFINO, 2002; DI LORENZO & ORENSTEIN, 2002). Ademais, no pós-operatório, há redução no número total de RtEEI assim como naqueles associados a refluxo, seja em período de jejum como pós-prandial (STRAATHOF *et al.*, 2001; LINDEBOOM *et al.*, 2003a; CHRYSOS *et al.*, 2004). Acredita-se que isto ocorra devido à redução do volume e do relaxamento pós-prandial do estômago proximal (WIJNHOFEN *et al.*, 1998; VU *et al.*, 1999). Apesar de seus benefícios, a operação não é isenta de complicações, como disfagia, “gas-bloating”, “retching”, deiscência da fundoplicatura com recidiva do refluxo, hérnia paraesofágica, obstrução intestinal, entre outros (BUSTORFF-SILVA, 1998; DI LORENZO & ORENSTEIN, 2002). O “bloating” refere-se à dificuldade de eructação e o “retching”, a desconforto causado por tentativa de vômito sem sucesso.

Descrita originalmente por Rudolf Nissen², em 1956, a fundoplicatura de 360° (total; FT) tornou-se procedimento cirúrgico padrão para tratamento da DRGE (*apud* STYLOPOULOS & RATTNER, 2005). Aprimoramentos por outros autores possibilitaram a redução da extensão da válvula dos originais 4-5 cm para 1-2 cm, sem prejuízo de seu mecanismo anti-refluxo. Criou-se o que se convencionou chamar de Nissen frouxo (“Floppy Nissen”), com o intuito de reduzir complicações pós-operatórias como a disfagia (DONAHUE³ *apud* STYLOPOULOS & RATTNER, 2005; RICHARDSON & HUNTER, 1999).

²NISSEN, R. Eine einfache operation zur beeinflussung der refluxeosophagitis. **Schweiz Med Wochenschr**, 86: 590-2, 1956.

³DONAHUE, P.E.; LARSON, G.M.; STEWARDSON, R.H.; BOMBECK, C.T. Floppy Nissen fundoplication. **Rev Surg**, 34: 223-4, 1977.

Estudos têm demonstrado bons resultados quanto ao alívio de sintomas em cerca de 90% dos pacientes submetidos à FT (ANVARI & ALLEN, 2003; ROTHENBERG, 2005; LIMPET & NAUNHEIM, 2005). Fonkalsrud et al, estudando 7467 pacientes menores que 18 anos, descreveram índice de 94% de sucesso pós-operatório (FONKALSRUD *et al.*, 1998). O mesmo grupo, avaliando 110 neonatos operados antes dos três meses de vida, obteve resolução dos sintomas em 79% (FONKALSRUD *et al.*, 1999). Recente estudo analisou 1048 crianças submetidas à FT laparoscópica, nos últimos 10 anos, revelando 4% de complicações pós-operatórias e 7,1% de recorrência do refluxo associado invariavelmente com deiscência ou migração da válvula (ROTHENBERG, 2005).

No manejo da DRGE, outra alternativa cirúrgica é a FP (e.g. 180° e 270°) seja anterior (e.g. Boix-Ochoa, Thal, Dor) ou posterior (e.g. Toupet). Este princípio foi recomendado nos anos 60, inicialmente por Dor *et al.*⁴ e André Toupet⁵, no sentido de minimizar os sintomas após funduplicatura (*apud* STYLOPOULOS & RATTNER., 2005). Sucessivas publicações, notadamente após o advento da laparoscopia, têm demonstrado eficácia satisfatória das técnicas parciais (ASHCRAFT *et al.*, 1981; WATSON, 1998; WEBER, 1999; LIMPET & NAUNHEIM, 2005). BLISS *et al.*, por exemplo, publicaram excelentes resultados em crianças: 83% clinicamente assintomáticos e 66% sem refluxo por testes fisiológicos (1994).

Há intenso debate na literatura sobre qual o melhor tipo de funduplicatura: total ou parcial. Analisando diversos trabalhos, notadamente os randomizados, observa-se que a FP possui eficácia similar à FT no controle da DRGE, sendo discutível se tal efeito se mantém a longo prazo (BAIGRIE *et al.*, 2005; LUDEMANN *et al.*, 2005; LIMPET & NAUNHEIM, 2005). Embora não haja consenso, há quem a indique para crianças com acometimento neurológico, onde a taxa de recidiva é alta mesmo após FT (BLISS *et al.*, 1994). KAMOLZ *et al.*, empregando índice de qualidade de vida e avaliação do grau de satisfação do paciente, observaram que não há diferença estatisticamente significativa entre FT e FP (Toupet), mesmo após cinco anos de seguimento pós-operatório (2002).

⁴DOR, J.; HUMBERT, P.; DOR, V.; FIGARELLA, J. L'interet de la technique modifiée la prevention du reflux apres cardiomyotomie extra muqueuse de Heller. **Mem Acad Chir**, 88: 881-3, 1962.

⁵TOUPET, A. Technique d'oesophago-gastroplastie avec phreno-gastropexie appliquée dans la cure radicale des hernies hiatales et comme complément l'operation de Heller dans les cardiospasmes. **Mem Acad Chir**, 89: 384-9, 1963.

Mais recentemente, uma técnica de funduplicatura mista (Nissen modificada) tem sido proposta, no intuito de combinar os benefícios de ambos os tipos de válvulas anti-refluxo (LOPES *et al.*, 2001).

Estudos com manometria têm revelado que a FP resulta em pressões do EEI em repouso e residual pós-relaxamento menores que a FT (ANDERSON *et al.*, 1998; WATSON *et al.*, 1999). Deste modo, além de preservar a capacidade de vômito e eructação, em situações fisiológicas, ela permitiria melhor esvaziamento esofágico (WATSON *et al.*, 1999). Isto se torna importante em situações onde a motilidade esofágica é ineficaz. WETSCHER *et al.*, empregando FP laparoscópica, obtiveram até melhora significativa da contratilidade esofágica neste subgrupo de pacientes com DRGE (1998). Assim, muitos defendem o uso da FP quando há grave distúrbio de motilidade esofágica como, por exemplo, em DRGE após correção de atresia de esôfago, acalasia pós-miotomia e esclerodermia (SNYDER *et al.*, 1997; WATSON, 1998; LIMPET & NAUNHEIM, 2005).

Avaliando complicações pós-operatórias, observa-se menor incidência de “bloating” e de sensação de plenitude pós-prandial após FP que FT (WATSON, 1998; HAGEDORN *et al.*, 2002; CHRYSOS *et al.*, 2003; WATSON *et al.*, 2004). Acredita-se que a explicação para tais sintomas resida no entendimento da motilidade gástrica após a funduplicatura (CHRYSOS *et al.*, 2004). Entre as hipóteses figuram anormalidades da motilidade antroduodenal, incluindo ausência de complexo motor migratório e hipomotilidade pós-prandial, deficiência na acomodação do estômago proximal e hipersensibilidade gástrica (DI LORENZO *et al.*, 1991; VU *et al.*, 1999; DI LORENZO & ORENSTEIN, 2002). Neste sentido, a FT é capaz de alterar de modo significativo o EG e a CG, em animais e em humanos (BUSTORFF-SILVA *et al.*, 1995, 1999a; MADDERN & JAMIESON, 1985b). Tais mudanças podem favorecer sintomas dispépticos e mesmo recidiva do refluxo no pós-operatório (VU *et al.*, 1999; BUSTORFF-SILVA *et al.*, 1999b).

Embora as alterações da fisiologia gástrica após FT estejam bem documentadas (MADDERN & JAMIESON, 1985; BUSTORFF-SILVA *et al.*, 1995, 1999a; WIJNHOFEN *et al.*, 1998; VU *et al.*, 1999), pouco é conhecido sobre os efeitos após

FP (BROWN *et al.*, 1997; VU *et al.*, 2000; LINDEBOOM *et al.*, 2003b). Na avaliação dos resultados da FP, há dúvidas sobre seu efeito em relação ao EG e CG. Considerando que há menor mobilização do estômago proximal, é discutível se ela, de fato, induz aumento do EG e qual a sua ação sobre a CG. Estas informações seriam de grande relevância para o entendimento do efeito da FP sobre a motilidade gástrica e, conseqüentemente, úteis na discussão de sua indicação em pacientes com DRGE.

2- OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo foram:

1- Geral

Avaliação do efeito da FP sobre o EG de líquidos, o VG e a CG em ratos.

2- Específicos

Avaliação do efeito motor da FP, após 7 e 28 dias, sobre estômago de ratos, com ou sem retardo do EG, comparando com o efeito da FT.

Avaliação do efeito da FP, após 7 e 28 dias, sobre o VG e a CG em estômago de ratos, comparando com o efeito da FT.

3- MATERIAIS E MÉTODOS

A- MATERIAIS

1- Delineamento experimental

O estudo experimental foi dividido em duas etapas:

1ª Etapa: Avaliação dos efeitos precoce e tardio da FP e FT sobre o EG de salina em ratos, com ou sem retarde do EG. Este retarde foi induzido pela aplicação de atropina endovenosa, imediatamente antes do estudo de EG.

2ª Etapa: Avaliação dos efeitos precoce e tardio da FP e FT sobre o VG e CG em ratos.

Os grupos recente (R) e tardio (T) foram avaliados no 7º e 28º dias pós-operatórios, respectivamente.

Este estudo está em consonância com os Princípios Éticos para Pesquisa Animal, estabelecidos pelo Colégio Brasileiro para Experimentação Animal (COBEA). Ele foi aprovado pelo Comitê Institucional para Ética em Pesquisa Animal (UNICAMP) em 05/04/2001 (protocolo número 246-1).

2- Animais

Cento e cinquenta e nove ratos Wistar, com seis a oito semanas de idade e pesando entre 150g e 250g, oriundos do Biotério Central da Unicamp, foram empregados. Eles foram acomodados em condições padrões e, após jejum durante noite anterior e água *ad libitum*, foram submetidos à operação simulada (*sham*), FP e FT, como descrito adiante.

Os animais foram distribuídos para estudos de EG ou VG/CG.

Cento e oito ratos foram submetidos a estudos de EG. Estes foram divididos nos grupos R (60 animais) e T (48 animais), anteriormente descritos, e subdivididos de acordo com a indução ou não de retarde e EG. Isto foi realizado através da injeção endovenosa de 0,3ml/100g de peso ou de solução salina de sulfato de atropina (1mg/ml) ou salina somente, 60 minutos antes do estudo de EG (Figura 1). Os animais foram subdivididos conforme abaixo:

Grupo R (pós-operatório recente)

RC (recente - operação simulada - controle): n = 10

RFPC (recente - FP - controle): n = 10

RFTC (recente - FT - controle): n = 10

RA (recente - operação simulada - atropina): n = 10

RFPA (recente - FP - atropina): n = 10

RFTA (recente - FT - atropina): n = 10

Grupo T (pós-operatório tardio):

TC (tardio - operação simulada - controle): n = 8

TFPC (tardio - FP - controle): n = 8

TFTC (tardio - FT - controle): n = 8

TA (tardio - operação simulada - atropina): n = 8

TFPA (tardio - FP - atropina): n = 8

TFTA (tardio - FT - atropina): n = 8

Cinquenta e um ratos foram submetidos a estudos de VG e CG. Estes foram divididos em grupo R (27 animais) e T (24 animais). Os animais foram subdivididos conforme abaixo:

Grupo R (pós-operatório recente)

RS (recente - operação simulada): n = 9

RFP (recente - FP): n = 9

RFT (recente - FT): n = 9

Grupo T (pós-operatório tardio):

TS (tardio - operação simulada): n = 8

TFP (tardio - FP): n = 8

TFT (tardio - FT): n = 8

3- Instrumental

3.1- Espectrofotômetro para estudo de retenção gástrica utilizando vermelho fenol.

3.2- Bomba de infusão, modelo LF 2001, Lifemed, com infusão em velocidade variada consoante o peso do animal.

3.3- Transdutor de pressão conectado a um monitor de pressão, Biomonitor BESE, com dois canais, sendo um para linha de base e outro para registro da pressão intragástrica.

B- MÉTODOS

1- Técnica operatória

Após jejum na noite anterior, recebendo apenas água *ad libitum*, os animais foram pesados e randomicamente alocados para operação simulada, FP e FT. Sob anestesia geral com tiopental intraperitoneal (75 mg/Kg), foi administrada solução antibiótica (derivados de penicilina com estreptomicina dehidroestreptomicina; 0,3ml por animal intramuscular) e a parede abdominal foi lavada e preparada com solução iodada. Uma incisão mediana abdominal de 2 a 2,5cm foi confeccionada e o ligamento gastro-hepático identificado e seccionado. O esôfago distal foi isolado e, por dissecação romba, uma abertura retroesofágica realizada (Figura 2). Através desta abertura, o fundo gástrico foi, então, passado atrás do esôfago, sem ligadura de vasos curtos. A FP foi confeccionada com

circunferência de 180° posterior, com dois pontos de prolene 5.0, suturando o estômago com estruturas laterais do esôfago (Figuras 3a e 3b). Alternativamente, uma FT frouxa foi construída com circunferência de 360°, com um ponto suturando o fundo gástrico com parede anterior gástrica (Figuras 4a e 4b). O estômago foi, então, recolocado em sua posição inicial e a síntese do abdome realizada em duas camadas com sutura contínua, não absorvível. As operações simuladas (*sham*) foram feitas seguindo os mesmos passos acima descritos, exceto pela sutura para confecção da fundoplicatura; ao contrário, o fundo gástrico foi retornado a sua posição original.



Figura 1- Injeção endovenosa de solução de sulfato de atropina ou salina, antes do estudo de EG.

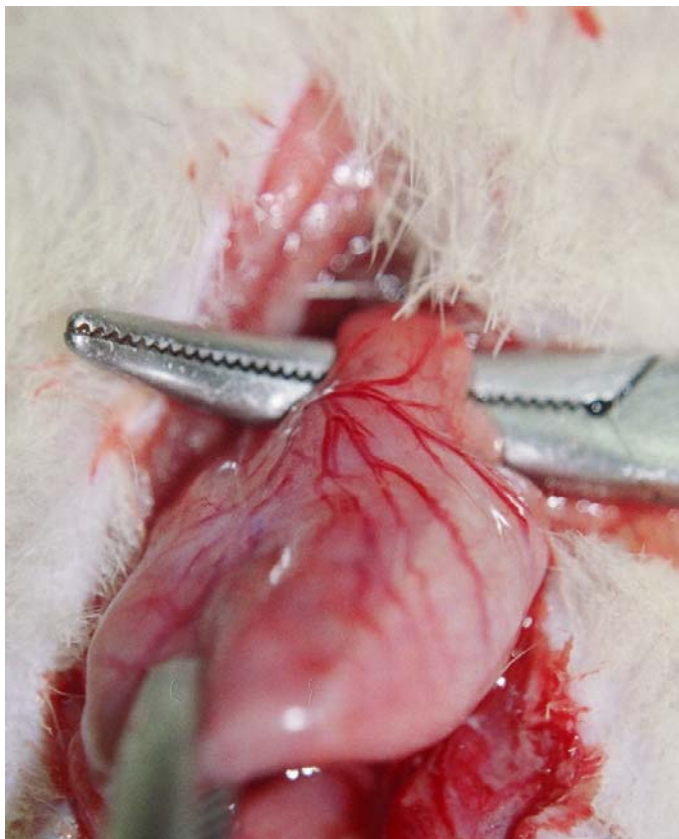
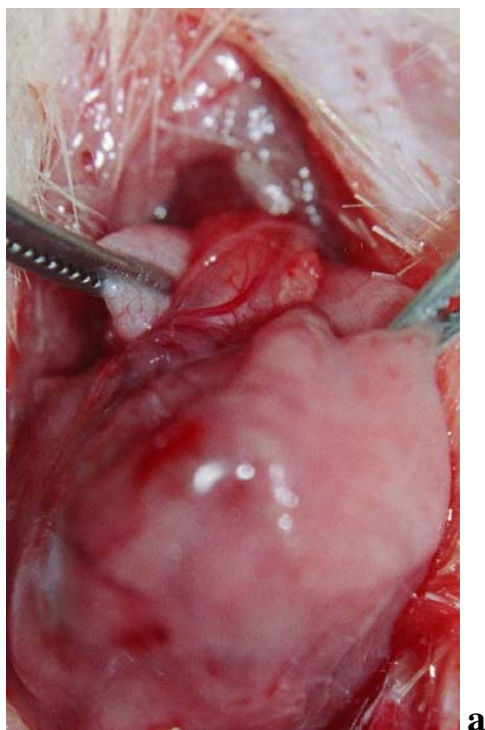
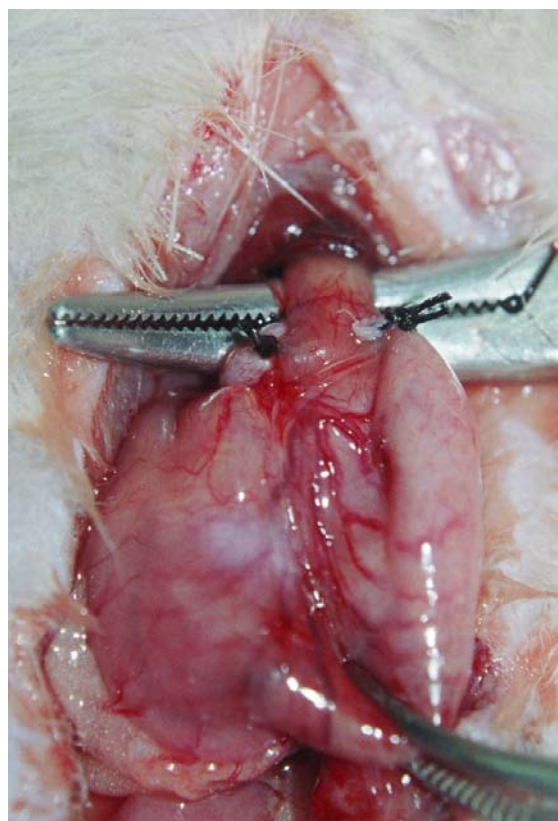


Figura 2- Detalhe do isolamento do esôfago distal para confecção de fundoplicatura.

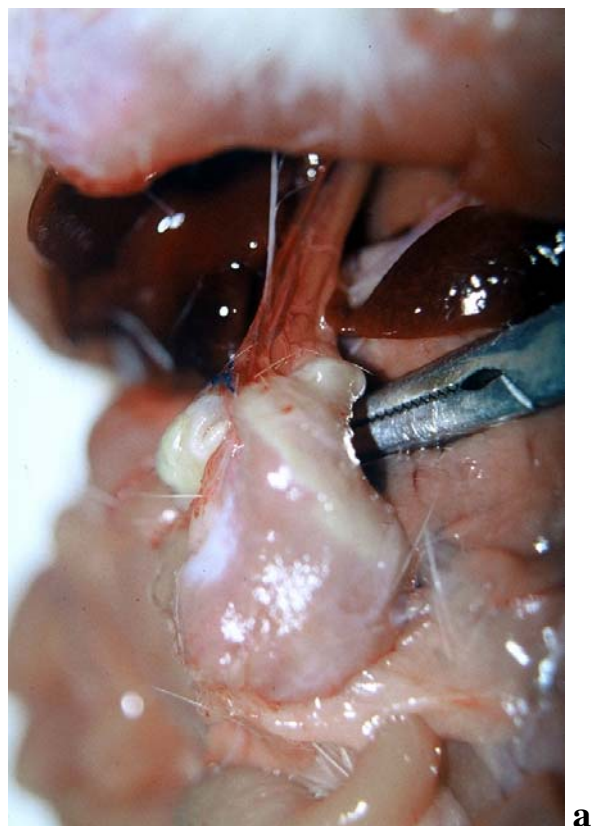


a

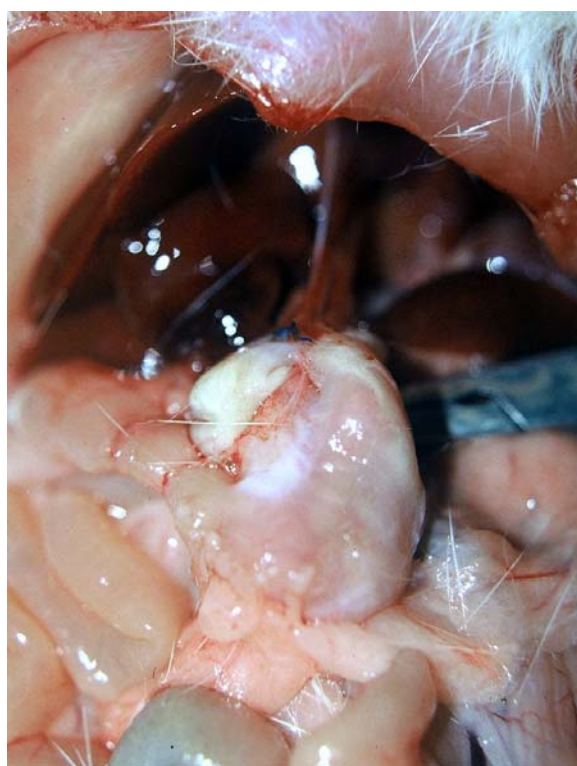


b

Figuras 3a e 3b- Detalhes da confecção da fundoplicatura parcial.



a



b

Figuras 4a e 4b- Detalhes de aspecto tardio da fundoplicatura total.

2- Esvaziamento gástrico

Os estudo de EG foram realizados segundo método desenvolvido por BELANGERO & COLLARES (1991).

2.1- Preparo do Animal

Todos os procedimentos foram realizados após 22 horas de jejum alimentar, com os animais recebendo apenas água *ad libitum*. A partir do início do procedimento, foi suspensa também a ingestão hídrica.

2.2- Técnica de tubagem

Uma refeição de prova de salina foi escolhida por ausência de conteúdo calórico, permitindo a investigação da função motora gástrica isolada, sem interferência nos mecanismos de feedback metabólicos. A refeição de prova foi infundida por gravidade, através de sonda orogástrica. Esta sonda consiste de uma haste de metal provida de luz central e com oliva multiperfurada na extremidade distal, acoplada a cateter de polietileno de calibre nº 6, do tipo usado para tubagem nasogástrica, tendo o conjunto 52 cm de comprimento. O animal foi imobilizado por um auxiliar, em decúbito dorsal horizontal, através da fixação da região interauricular, das patas traseiras e da cauda, mantendo cabeça e corpo alinhados. A sonda foi, então, introduzida até o estômago, confirmado pela rápida queda de resistência à passagem do cárdia (Figura 5). A refeição de prova consistiu de 2ml/100g de peso do animal de solução salina contendo 6mg/100ml de vermelho fenol como marcador (Figura 6). Esta foi infundida por gravidade, em aproximadamente 10 segundos, com o animal em posição vertical (Figura 7).



Figura 5- Técnica de tubagem. Introdução de sonda de metal acoplada a cateter de polietileno, com animal imobilizado por um auxiliar, em decúbito dorsal horizontal, mantendo cabeça e corpo alinhados.



Figura 6- Refeição de prova: solução salina com vermelho fenol como marcador.



Figura 7- Técnica de tubagem. Infusão da refeição de prova por gravidade, através da sonda orogástrica.

2.3- Prova de esvaziamento gástrico

Após a administração das refeições de prova, a sonda foi retirada e o animal retornou à sua gaiola onde permaneceu por 8,5 minutos.

Neste momento, o animal foi colocado em campânula com éter etílico, por 60 segundos (Figura 8). Uma vez anestesiado, o cateter orogástrico foi re-introduzido e o abdome foi aberto no sentido longitudinal, sendo o piloro clampeado com pinça hemostática, exatamente 10 minutos após o fim da infusão orogástrica.

Todas as etapas foram cronometradas. O resíduo gástrico foi aspirado e, a seguir, foram feitas quatro lavagens com 2ml de água destilada por vez, tomando-se o cuidado de se aspirar sempre com a mesma seringa. Por visualização direta da víscera, foi confirmado seu total esvaziamento (Figura 9). A sonda foi, então, retirada sob pressão negativa e o animal sacrificado.

Este volume (resíduo gástrico mais volume de lavagens) foi transferido para proveta graduada de 25ml e os instrumentos de aspiração (sonda e seringa) foram lavados três vezes, com 1ml de água por vez, e o volume também acrescentado à proveta. O volume total obtido foi anotado (Volume B; Figura 10).



Figura 8- Anestesia do animal em campânula com éter, para aferição do esvaziamento gástrico

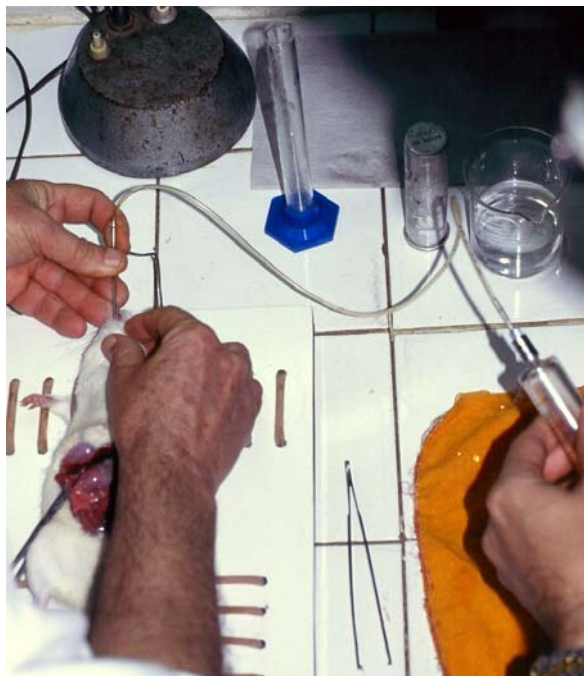


Figura 9- Aspiração do conteúdo gástrico por cateter, sob visualização direta da víscera.

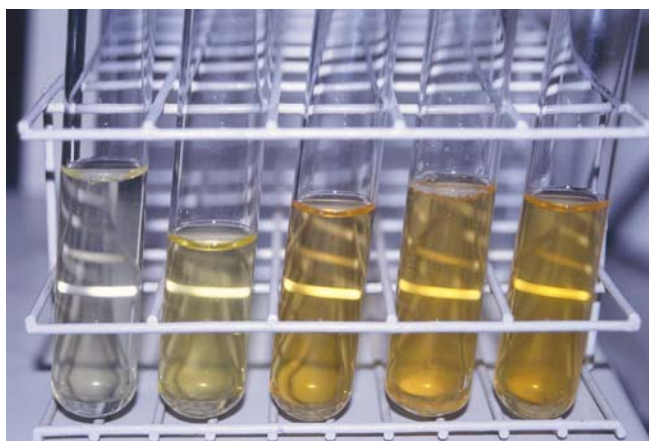


Figura 10- Volume B: resíduo gástrico e volume de lavagens (gástricas e instrumental).

2.4- Determinação da Retenção Gástrica

A determinação da RG foi efetuada pela técnica descrita por GUPTA & BRANS (1978). Para isto foram utilizados 0,5 ml da refeição de prova (Volume A) e 2 ml do volume total recuperado e transferidos, em duplicata, para balões volumétricos

distintos, de 10ml, aos quais foram adicionados 5 ml de solução de fosfato trissódico, na concentração de 27,5 mg/ml e água destilada no sentido de se obter volume final de 10ml (Figuras 11 e 12). As leituras foram feitas em espectrofotômetro com comprimento de onda de 560nm.

Para o cálculo da porcentagem de RG em 10 minutos, foi utilizada a seguinte fórmula:

$$\%RG_{10} = \frac{B \times b \times 100}{A \times a \times 4}, \text{ onde}$$

A = Volume da refeição de prova

B = Volume total recuperado

a = Leitura espectrofotométrica da refeição de prova

b = Leitura espectrofotométrica do resíduo gástrico



Figura 11- Adição de 2 ml do volume total recuperado (Volume B) para balão volumétrico de 10ml com solução de fosfato triassódico.



Figura 12- Resíduos gástricos preparados a serem lidos em espectrofotômetro.

3- Volume e complacência gástrica

Aferições da CG foram realizadas sob anestesia geral. Esta foi obtida através da injeção intra-peritoneal de ketamina (85 mg/Kg) e xylazina (10 mg/Kg), com injeções suplementares de 1/3 da dose total de ketamina no sentido de manter nível anestésico adequado durante operação. Inicialmente, uma traqueostomia foi confeccionada, para assegurar um acesso ventilatório seguro. Realizou-se, então, uma incisão abdominal empregando técnica estéril, sendo o piloro exposto e ligado por sutura com fio de algodão 3.0. Uma sonda orogástrica 8 Fr com abertura lateral foi passada no estômago e confirmada por palpação direta. O esôfago distal foi isolado e amarrado com o cateter, mas sem envolver o vago posterior, com o intuito de evitar refluxo (Figura 13). O estômago foi lavado gentilmente por três vezes com 3ml de salina até não haver retorno significativo de conteúdo gástrico. A sonda orogástrica foi, então, conectada a uma bomba de infusão (modelo LF 2001, Lifemed) e a um transdutor de pressão conectado a um monitor de pressão (Biomonitor BESE; Figura 14), que continuamente mostrava alterações da PIG durante a infusão. Após 20 minutos de estabilização, a infusão de salina foi iniciada ao fluxo de 1,5ml/100g de peso/minuto e continuada em incrementos de 20 segundos. Após cada 20 segundos (correspondente ao volume infundido de 0,5ml/100g de peso), a infusão foi interrompida e, após um minuto de estabilização, a PIG foi avaliada. A PIG correspondente a volumes de 0,5, 1 e 1,5ml, respectivamente, foram aferidas. Após cada avaliação, o estômago foi esvaziado, deixado em repouso por 10 minutos, e o procedimento completo foi repetido. Tal procedimento foi realizado três vezes para cada rato e os resultados foram expressos como uma média destas três medidas. Todo animal foi sacrificado após a última medida. Um gráfico de alterações de pressão para VG crescentes foi construído. Uma equação de regressão linear foi determinada para cada rato, e o VG foi calculado como volume correspondente à PIG de 10mmHg. A CG foi definida como a razão entre as alterações de PIG para um volume infundido e calculada pela seguinte fórmula:

$$CG \text{ (ml/mmHg)} = 1/[(P_1 - P_0) / (V_1 - V_0)],$$

onde P_0 = PIG inicial, P_1 = PIG final, V_0 = volume inicial e V_1 = volume final.



Figura 13- Animal a ser aferido a complacência gástrica. Presença de traqueostomia, sonda orogástrica e incisão abdominal para fixação desta no esôfago distal e ligadura do piloro.



Figura 14- Monitor de pressão para aferição de alterações da pressão intragástrica.

4- Análise estatística

Os resultados foram reportados como média $\pm$ erro padrão da média (EPM). Os dados foram analisados pelo teste de ANOVA *one-way* seguido pelo teste de Tukey, sendo $p < 0,05$ considerado estatisticamente significativo.

4- RESULTADOS

ETAPA 1- ESTUDOS DE ESVAZIAMENTO GÁSTRICO

Análise dos gráficos 1 e 2 revelam que o sulfato de atropina produziu um retarde estatisticamente significativo no EG, quando comparado com subgrupos que receberam salina ($p < 0,05$).

Os estudos realizados sete dias após a operação (Grupo R), nos animais pré-tratados com salina (subgrupos RC, RFPC e RFTC), mostraram que a FP não foi capaz de alterar significativamente o EG, quando comparada com operação simulada ($18,48 \pm 2,36$ vs. $20,49 \pm 1,52$; $p > 0,05$) (Gráfico 1). Por sua vez, após FT, embora um decréscimo na %RG tenha sido observado, quando também comparada com operação simulada, tal diferença não alcançou significância estatística ($15,96 \pm 2,06$ vs. $20,49 \pm 1,52$; $p > 0,05$) (Gráfico 1).

Ainda no grupo R, entre os animais que receberam atropina (subgrupos RA, RFPA e RFTA), a FP também não modificou significativamente o EG de líquidos, quando comparado aos animais submetidos à operação simulada ($51,74 \pm 2,18$ vs. $56,61 \pm 4,29$; $p > 0,05$). Por outro lado, a FT promoveu redução da %RG de modo estatisticamente significativo, quando comparada à operação simulada ($36,76 \pm 2,79$ vs. $56,61 \pm 4,29$; $p < 0,05$) e à FP ($36,76 \pm 2,79$ vs. $51,74 \pm 2,18$; $p < 0,05$) (Gráfico 1).

Vinte e oito dias após a operação (Grupo T), a %RG foi similar em todos os subgrupos de animais, seja entre os que receberam salina (TC, TFPC e TFTC; $p > 0,05$), como atropina (TA, TFPA e TFTA; $p > 0,05$). Na realidade, animais submetidos à FT demonstraram retorno da %RG aos valores dos animais submetidos à operação simulada (Gráfico 2).

ETAPA 2- ESTUDOS DE VOLUME E COMPLACÊNCIA GÁSTRICA

A tabela 1 expressa que, no grupo R, a FP e a FT reduziram o VG, quando comparadas à operação simulada (RFP e RFT vs. RS; a taxas de 18,4 % e 30,4 %, respectivamente). Contudo, significância estatística foi observada apenas nos animais

submetidos à FT ($1,44 \pm 0,09$ vs. $2,07 \pm 0,09$; $p < 0,05$). Por sua vez, entre os animais do grupo T (subgrupos TS, TFP e TFT), foi percebida uma tendência à normalização do VG, quando comparados aos animais submetidos à operação simulada ($p > 0,05$).

Padrão similar de resultados foi também identificado nos valores de CG (Tabela 2). No grupo R, a FP e a FT causaram um decréscimo de 21% e 31%, respectivamente, quando comparadas à operação simulada. Ambas as diferenças, no entanto, foram estatisticamente significantes ($0,32 \pm 0,01$ e $0,28 \pm 0,02$ vs. $0,40 \pm 0,03$; $p < 0,05$). Em animais do grupo T, a CG foi também semelhante entre os três subgrupos (TS, TFP e TFT; $p > 0,05$).

Os gráficos 3 e 4 demonstram as curvas de pressão-volume obtidas durante progressiva distensão do estômago secundária a sucessivos volumes de salina. Após FP, não houve diferença na PIG, quando comparado ao subgrupo de operação simulada, seja no período pós-operatório recente (R) seja no tardio (T). Por outro lado, após FT, a PIG aumentou significativamente, quando o VG atingiu níveis de 1 e 1,5ml/100g de peso do animal, no grupo R, comparado aos mesmos períodos após operação simulada ($7,7 \pm 0,4$ vs. $5,6 \pm 0,2$ e $10,7 \pm 0,6$ vs. $7,5 \pm 0,3$; $p < 0,05$). Consecutivamente, tais diferenças desapareceram no 28º dia pós-operatório (grupo T; $p > 0,05$).

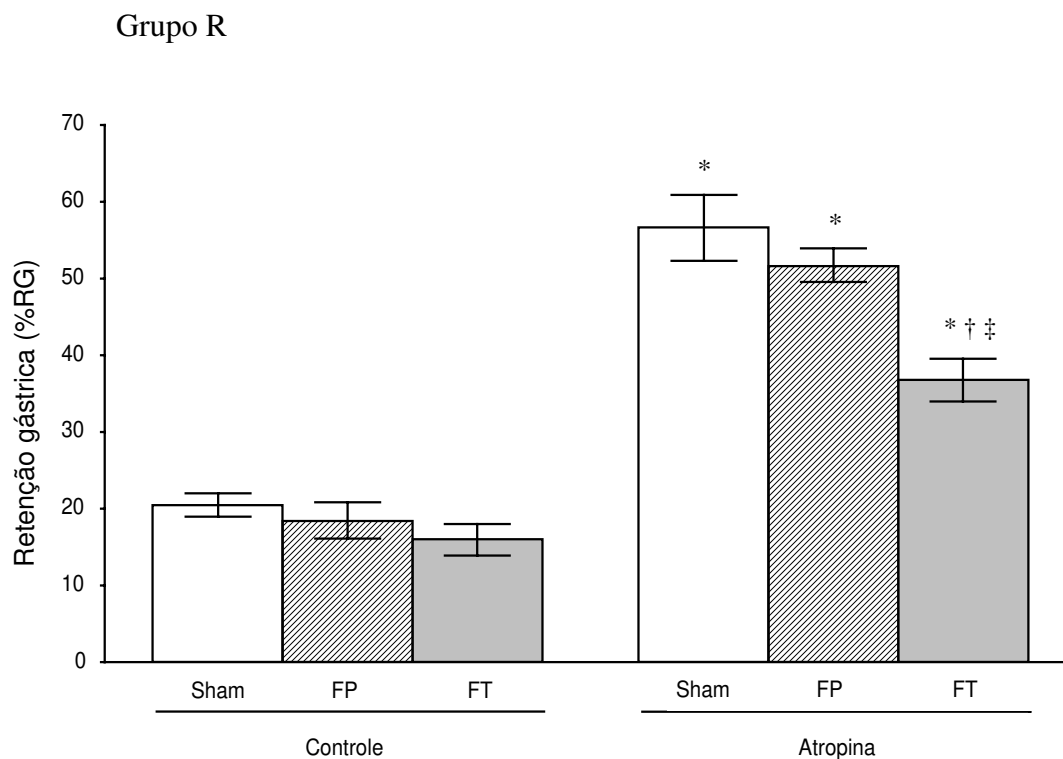


Gráfico 1- Efeitos da FP e FT sobre a retenção gástrica (%) em 10 minutos, no grupo R (pós-operatório recente), pré-tratados com salina (controle) ou atropina. Os resultados expressam a média $\pm$ EPM, $n=10$. * $p < 0,05$ comparado aos animais controle; † $p < 0,05$ comparado ao subgrupo operação simulada-atropina; ‡ $p < 0,05$ comparado ao subgrupo FP-atropina; ANOVA, teste de Tukey.

Grupo T

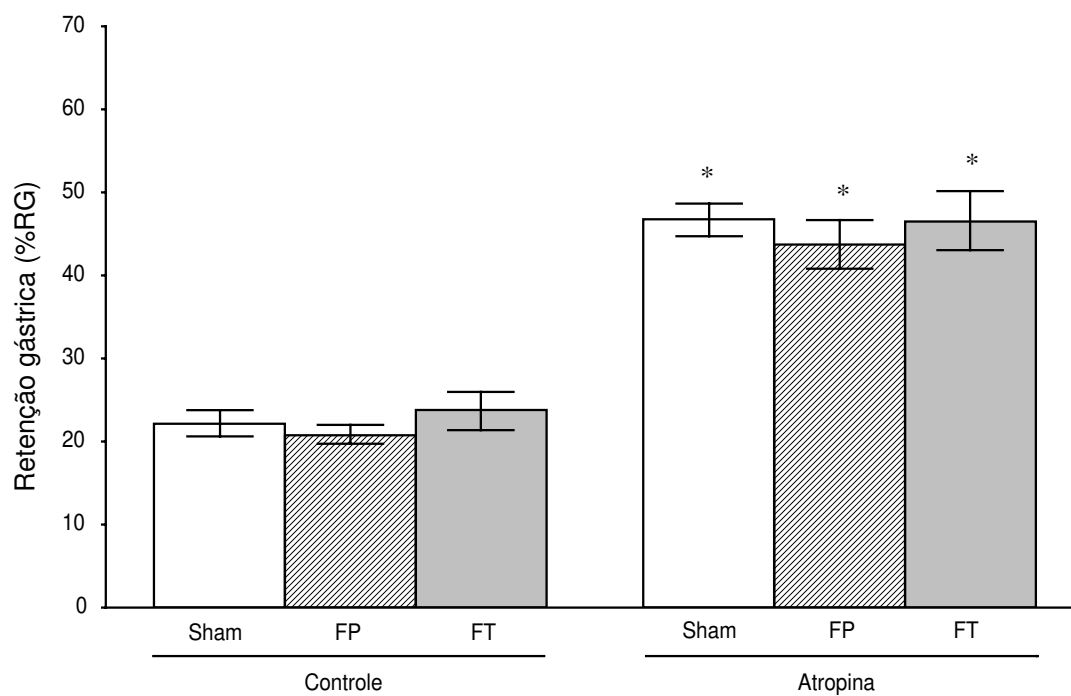


Gráfico 2- Efeitos da FP e FT sobre a retenção gástrica (%) em 10 minutos, no grupo T (pós-operatório tardio), pré-tratados com salina (controle) ou atropina. Os resultados expressam a média $\pm$ EPM, $n=8$. * $p < 0,05$ comparado aos animais controle; ANOVA, teste de Tukey.

ESTUDOS DE VOLUME GÁSTRICO

(ml/100g de peso) a PIG de 10mmHg

Tabela 1- Efeitos da FP e FT sobre o volume gástrico (ml/100g do peso do rato a PIG de 10mmHg), no grupo R (pós-operatório recente; n = 9 por subgrupo) e T (pós-operatório tardio; n = 8 por subgrupo). Valores expressos como média $\pm$ EPM. *p < 0,05 comparado ao subgrupo R-operação simulada; ANOVA, teste de Tukey.

	Operação Simulada	FP	FT
	Média $\pm$ EPM	Média $\pm$ EPM	Média $\pm$ EPM
Grupo R	2,07 $\pm$ 0,09	1,69 $\pm$ 0,12	1,44 $\pm$ 0,09*
Grupo T	2,04 $\pm$ 0,25	1,88 $\pm$ 0,14	1,91 $\pm$ 0,15

ESTUDOS DE COMPLACÊNCIA GÁSTRICA

Tabela 2- Efeitos da FP e FT sobre a complacência gástrica (ml/mmHg), no grupo R (pós-operatório recente; n = 9 por subgrupo) e T (pós-operatório tardio; n = 8 por subgrupo). Valores expressos como média $\pm$ EPM. *p < 0,05 comparado ao subgrupo R-operação simulada; ANOVA, teste de Tukey.

	Operação Simulada	FP	FT
	Média $\pm$ EPM	Média $\pm$ EPM	Média $\pm$ EPM
	(ml/mmHg)	(ml/mmHg)	(ml/mmHg)
Grupo R	0,40 $\pm$ 0,03	0,32 $\pm$ 0,01*	0,28 $\pm$ 0,02*
Grupo T	0,65 $\pm$ 0,05	0,65 $\pm$ 0,04	0,66 $\pm$ 0,04

Grupo R

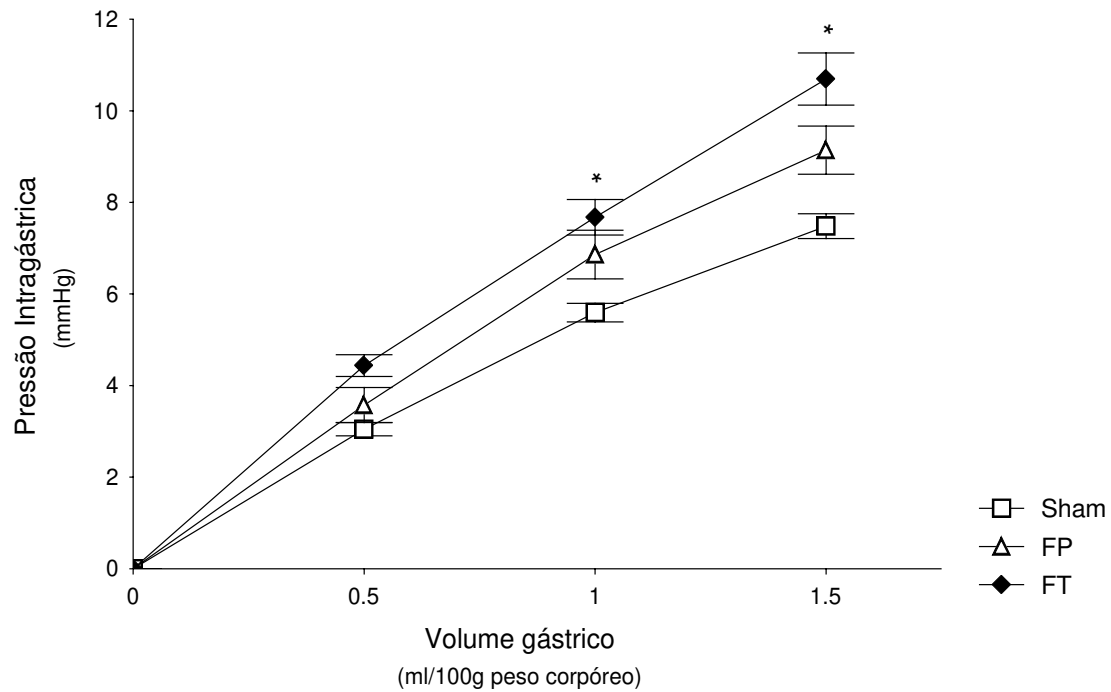


Gráfico 3- Efeitos da FP e FT sobre curvas de pressão-volume obtidas após instilação intragástrica de volumes progressivos de salina, no grupo R (pós-operatório recente; $n = 9$ por subgrupo). Os resultados expressam a média $\pm$ EPM. * $p < 0,05$ comparado aos animais do grupo operação simulada (sham); ANOVA, teste de Tukey.

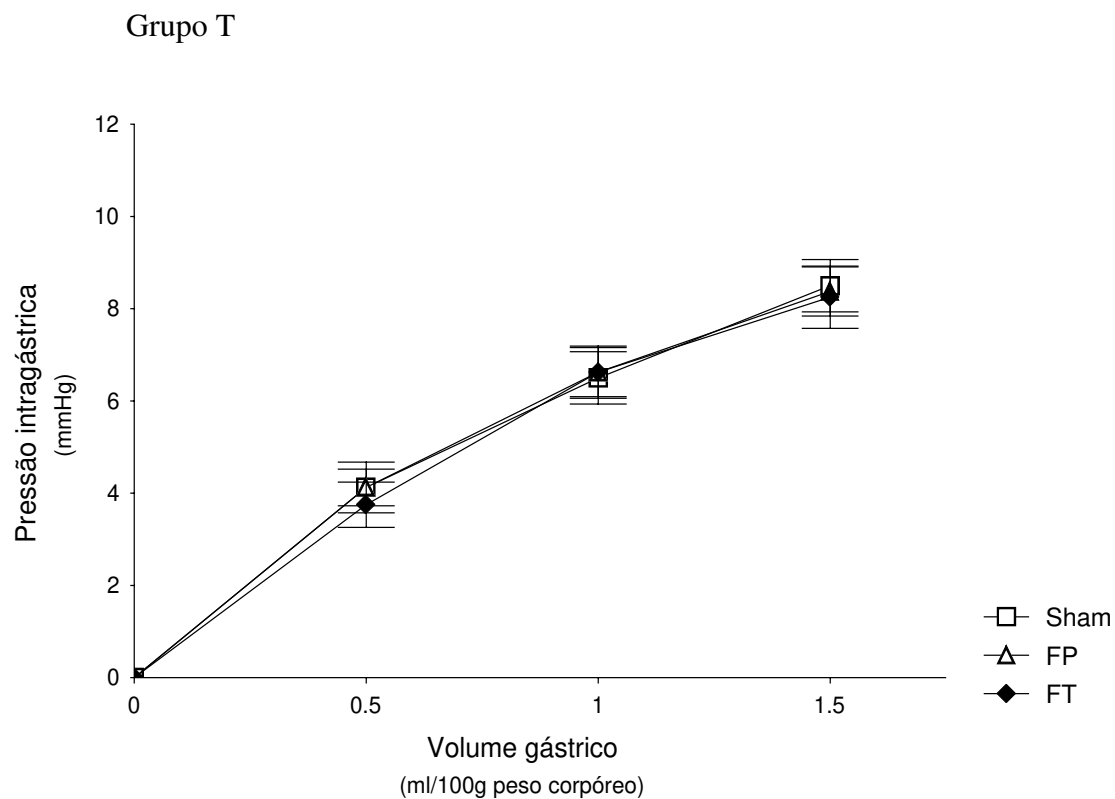


Gráfico 4- Efeitos da FP e FT sobre curvas de pressão-volume obtidas após instilação intragástrica de volumes progressivos de salina, no grupo T (pós-operatório tardio; n = 8 por subgrupo). Os resultados expressam a média $\pm$ EPM.

5- DISCUSSÃO

No intuito de alcançar os objetivos propostos, o presente estudo empregou técnica operatória em ratos similar à utilizada em humanos, no tratamento cirúrgico da DRGE. As fundoplicaturas confeccionadas foram de pequena extensão, sem ligadura de vasos gástricos e, considerando a integridade da crura diafragmática do animal, sem adição da hiatoplastia. Por ocasião dos estudos de EG e VG/ CG, as fundoplicaturas foram sempre revistas, no sentido de descartar animais com eventual deiscência das mesmas.

A anatomia da junção esofagogástrica do rato é externamente muito similar à dos humanos. O segmento intra-abdominal do esôfago é proporcionalmente mais longo e o cárdia localiza-se mais distalmente na pequena curvatura, deixando um amplo fundo gástrico (MONTEDONICO *et al.*, 1999a). Análises da arquitetura muscular e manometria da junção esofagogástrica do rato revelaram também papel conjunto do EEI e crura diafragmática em seu mecanismo anti-refluxo (MONTEDONICO *et al.*, 1999a). Acredita-se que tal barreira seja talvez mais sólida que em humanos (MONTEDONICO *et al.*, 1999b). Com tais particularidades anatômicas, o rato tem sido amplamente empregado para pesquisa experimental em diversas situações que facilitam a DRGE em humanos, como hérnia diafragmática congênita (QI *et al.*, 1997), esôfago curto (MONTEDONICO *et al.*, 1999c) ou obstrução de vias aéreas superiores (WANG *et al.*, 1993).

A FT em ratos é modelo igualmente factível, seja por via aberta ou laparoscópica (MENDOZA-SAGAON *et al.*, 2001). Ela possibilita incremento da pressão e comprimento do EEI, assim como observado em humanos (SOTO BEAUREGARD *et al.*, 1998; ANDERSON *et al.*, 1998; ANVARI & ALLEN, 1998). Experimentos em coelhos demonstraram que tais alterações ocorrem também após consecução da FP, mas sem diferença significativa com a FT (OLIVEIRA *et al.*, 2004). De modo contrário, estudo prospectivo, duplo cego e randomizado em 32 pacientes com DRGE revelou que a fundoplicatura a Nissen eleva significativamente perfis pressóricos do EEI comparados com a FP anterior (ANDERSON *et al.*, 1998). Ainda, em ratos, URSCHER & PETRELLI realizaram estudo comparativo entre FT e FP (1998). Empregando metodologia *in vivo* e *ex vivo*, ambas necessitaram de PIG similar para que a deiscência de válvula ocorresse.

No presente trabalho, os animais foram estudados em período pós-operatório recente e tardio, respectivamente, sete e 28 dias após a operação. Para melhor compreensão dos resultados, há de se registrar que não existe relação direta entre um período de vida do rato e um de humanos. O rato, por exemplo, adquire sua maturidade sexual com seis semanas de idade e vive, em média, dois a três anos¹. Os animais empregados neste trabalho possuíam de seis a oito semanas de idade. A avaliação realizada após 28 dias da operação não equivale, portanto, ao mesmo período, em humanos, para fins de inferência experimental.

Na primeira etapa deste trabalho, foi avaliado o EG de líquidos através de leitura espectrofotométrica do resíduo gástrico. Esta metodologia fora descrita e já empregada em estudos prévios, com boa reprodutibilidade (BELANGERO & COLLARES, 1991; BUSTORFF-SILVA *et al.*, 1995). Outros métodos para a aferição do EG, como a cintilografia utilizando refeição marcada com tecnécio ou testes respiratórios, também podem ser utilizados em animais (BUSTORFF-SILVA *et al.*, 1999a; UCHIDA *et al.*, 2005). O tipo de refeição, como outrora discutido, é fator também a considerar na interpretação dos resultados. O estudo em questão fez uso de refeição líquida, embora a refeição sólida ou mista também possa ser utilizada em modelos experimentais (BUSTORFF-SILVA *et al.*, 1995, 1999a). Também foi empregada solução salina como refeição, pela sua ausência de conteúdo calórico. Isto permite uma investigação da função motora gástrica sem interferência dos mecanismos de “feedback” metabólicos.

Com a intenção de mimetizar experimentalmente a situação clínica de retarde do EG encontrada, por exemplo, em crianças neuropatas ou recém-nascidos prematuros, a atropina foi empregada como ferramenta farmacológica em subgrupos pré-definidos de animais, promovendo um bloqueio muscarínico não-específico. Existem cinco tipos de receptores muscarínicos (M₁-M₅), que são encontrados em locais específicos do cérebro, sistema nervoso periférico e tecidos não-neuronais (e.g. musculatura lisa). Destes, três deles - M₁, M₂ e M₃ - estão bem caracterizados (RANG *et al.*, 2003). Estudo analisou o papel dos mesmos no tônus gástrico e CG em cães. Os resultados sugeriram que o receptor M₂ não possui efeito no tônus gástrico basal, enquanto o M₁ exerce função inibitória,

¹<http://www.ratbehavior.org>

provavelmente em via não-adrenérgica não-colinérgica. Por sua vez, emprego de antagonista seletivo de M_3 mimetizou o efeito da atropina, reforçando a idéia de que tal receptor possua papel preponderante no tônus vagal colinérgico (MORO *et al.*, 2005). Deste modo, a atropina causaria relaxamento do fundo gástrico notadamente por ação em receptores M_3 .

A atropina induz retarde significativo do EG, tanto por ação no estômago proximal quanto no distal. A droga amplia a fase de retarde do EG (“lag phase”) e reduz a inclinação da parte terminal da curva de EG. Ademais, ocasiona diminuição da amplitude das contrações antrais e da contratilidade global pós-prandial aferidas por cintigrafia dinâmica e manometria antral, respectivamente (PARKMAN *et al.*, 1999). A atropina possui ação central e periférica. Baseado na sua capacidade de reduzir o tônus gástrico proximal, seria esperado que ela aumentasse a taxa de RtEEI. Contudo, estudos revelam que, na realidade, a atropina reduz o número de RtEEI, sugerindo uma ação central que integraria mecanismos no tronco cerebral (FANG *et al.*, 1999). A atropina também é capaz de reduzir significativamente os níveis plasmáticos em jejum de grelina: peptídeo estimulador da motilidade gástrica (MAIER *et al.*, 2004).

No presente estudo, a atropina reduziu de modo estatisticamente significante o EG de líquidos, em ratos. Mesmo nos animais submetidos à fundoplicatura (i.e. com redução do estômago proximal), este efeito pôde ser observado, corroborando a capacidade da droga em atuar também no estômago distal.

O presente estudo confirmou que a FT, em tempo pós-operatório recente, aumenta o EG de líquidos em animais pré-tratados ($p < 0,05$) ou não ($p > 0,05$) por atropina (BUSTORFF-SILVA *et al.*, 1995). Esta droga, por sua vez, claramente enfatizou o efeito motor da FT, indicando que as alterações podem ser melhor percebidas quando o retarde do EG está presente. Estes achados sugerem ainda a participação de vias não-colinérgicas no EG de líquidos, através do desencadeamento de atividade antral.

Em humanos, diversos autores descreveram o acelerar do EG após FT, a partir de avaliação com refeição sólida ou líquida, seis a 18 meses pós-operatórios (MADDERN & JAMIESON, 1985b; VILJAKKA *et al.*, 1999; VU *et al.*, 1999). Este efeito foi também observado após fundectomia em cães (WILBUR *et al.*, 1974).

Em tais situações, o mecanismo pode ser relacionado à lei de Laplace: uma redução no raio resulta em desproporcionalmente menos tensão na parede necessária para criar uma maior pressão intra-luminal (e.g. PIG).

Por sua vez, a avaliação da FP demonstrou resultado distinto: ela não alterou o EG de líquidos, em avaliação pós-operatória recente, seja em animais pré-tratados ou não com atropina. Diferente da FT, há escassa literatura acerca do efeito motor da FP, principalmente comparando-a com a primeira, em um mesmo estudo.

BROWN *et al.*, empregando leite de formula marcado com tecnécio, estudaram o EG, em média, quatro meses após procedimento de Boix-Ochoa (1997). Eles não detectaram qualquer aumento no EG em 50 crianças com EG pré-operatório normal. Contudo, a FP normalizou o EG em 15 de 17 crianças com EG retardado documentado no pré-operatório.

Mais recentemente, VU *et al.*, estudaram o EG em 11 adultos, seis meses após consecução de FP laparoscópica (2000). Não foi identificada mudança na retenção de líquidos após 15 a 90 minutos, por cintilografia, no período pós-operatório. Por outro lado, foi observada duração mais curta da “lag phase” do EG para sólidos, embora a taxa de EG (% por hora) e o tempo de EG médio ($T_{1/2}$) não tenham apresentado diferença. Posteriormente, o mesmo grupo publicou novos resultados com 41 pacientes, corroborando seus resultados anteriores, exceto por também identificar redução no $T_{1/2}$ (LINDEBOOM *et al.*, 2004). A análise foi feita três a seis meses após FP, e, mesmo nos quatro pacientes que apresentaram lesão do vago pós-operatória, houve aumento do EG. Em um terceiro momento, ainda os mesmos autores organizaram o único estudo, até então, comparando o efeito motor da FP com a FT (LINDEBOOM *et al.*, 2003b). Analisando 26 adultos, houve redução da “lag phase” e aumento da taxa de EG para sólidos, em ambos os procedimentos realizados por via laparoscópica, sem diferença entre eles. O EG de líquidos, desta feita, não foi documentado. Como relatado outrora, resultados dissonantes de EG podem ser reflexo da variação de técnica para aferição do EG, parâmetro de quantificação bem como tipo de refeição empregada (BENINI *et al.*, 1996).

Na segunda etapa deste trabalho, procedeu-se à avaliação do VG e CG. Para este fim, vários métodos são descritos em ratos, entre eles aferições *in vitro* (MATHARU & HOLLINGSWORTH, 1992; LIAO *et al.*, 2005), *ex vivo* (VELASCO SANCHEZ & TOVAR LARRUCEA, 2002) e *in vivo* (e.g. uso de barostato, pletismógrafo ou infusão intragástrica direta) (ROMER *et al.*, 2005; GRAÇA *et al.*, 2000; BUSTORFF-SILVA *et al.*, 1999a). Nos experimentos deste estudo, foi utilizado método *in vivo*, com infusão de salina intragástrica a fluxo constante e aferições da PIG em tempos determinados. A infusão direta no estômago por sonda, embora suprima os mecanismos de relaxamento induzidos por deglutição, mantém ativos os desencadeados pela distensão gástrica inicial. Ao contrário da simulação do barostato no rato, ela permite melhor distribuição da “refeição” no pequeno estômago do animal, notadamente após confecção de uma funduplicatura, sem eventual interferência de um balão na motilidade gástrica. OUYANG & CHEN, em estudo com ultrassonografia e barostato em cães, observou, por exemplo, que a presença deste é capaz de superestimar o VG pós-prandial (2005). Ademais, por ser *in vivo*, a presente avaliação conserva possíveis interações do estômago com o sistema nervoso central na mediação do tônus gástrico.

O presente estudo confirmou que, em ratos, a FT foi capaz de reduzir o VG e a CG, elevando, portanto, a PIG (BUSTORFF-SILVA *et al.*, 1999a). Este achado foi também encontrado em estudos em humanos. Após uma funduplicatura a Nissen, tem sido demonstrado que o relaxamento pós-prandial do estômago proximal se reduz, notadamente devido a decréscimo da capacidade fúndica (WIJNHOFEN *et al.*, 1998; VU *et al.*, 1999). O VG pós-operatório reduzido provavelmente acelera a distribuição do alimento no estômago distal, causando sensação de plenitude pós-prandial (WIJNHOFEN *et al.*, 1998; VU *et al.*, 1999). Também, a conseqüente elevação na PIG favorece o aumento do EG após FT.

As aferições de CG e VG também demonstraram que a FP induz menos alterações marcantes que a FT, nos mesmos períodos de avaliação. Embora o VG e a CG tenham diminuído após ambas as funduplicaturas, as curvas de pressão-volume mostraram um aumento menos pronunciado da PIG em animais submetidos à FP. Os dados sugerem que a FP causa uma alteração intermediária entre às observadas nos grupos controle e FT.

Aparentemente, quanto mais o estômago proximal se reduz, menor será a CG, maior a PIG e mais rápido o EG.

Assim, os resultados do estudo em questão podem explicar a menor incidência de sintomas, como “bloating” e de sensação de plenitude pós-prandial, após FP que FT (WATSON, 1998; HAGEDORN *et al.*, 2002; CHRYSOS *et al.*, 2003; WATSON *et al.*, 2004). Neste raciocínio, a fisiopatologia de tais queixas estaria relacionada à acomodação gástrica ou CG deficiente: fato detectado com maior intensidade após FT que FP.

VELASCO SANCHEZ & TOVAR LARRUCEA publicaram estudo *ex vivo* da CG pós-operatória imediata secundária a operação simulada, FT, FP anterior e FP posterior, em ratos (2002). Eles observaram que os três tipos de funduplicatura foram capazes de reduzir significativamente a CG. Contudo, não houve diferença estatística entre a CG após FT e FP anterior. Por sua vez, a FP posterior foi a que menos reduziu a acomodação gástrica ($p < 0,05$ comparado à FT). Tais conclusões, entretanto, contêm as limitações previamente descritas por não empregar método *in vivo*. A grosso modo, comparando este trabalho *ex vivo* com outro *in vivo* de igual metodologia do presente trabalho (BUSTORFF-SILVA *et al.*, 1999a), identifica-se importante variação das curvas pressão-volume após FT. No primeiro trabalho, maior volume (8,33 ml vs. 4,5 ml) foi necessário para se obter a mesma pressão de 20mmHg, em ratos de 300 gramas. Isto pode representar prejuízo na modulação do tônus gástrico, possibilitando falsear os resultados de CG nas técnicas *ex vivo* e *in vitro*.

Em humanos, figuram apenas dois trabalhos de um mesmo grupo holandês que objetivaram analisar a CG após FP laparoscópica, sem descrever se técnica anterior ou posterior, em adultos (VU *et al.*, 2000; LINDEBOOM *et al.*, 2003b). Ambos contrariam os achados do estudo experimental em questão. O primeiro relatou deficiência no relaxamento gástrico pós-prandial após FP em 11 pacientes, sem lesão de vago (VU *et al.*, 2000). Por sua vez, o segundo, comparando a FP com a FT, em 26 pacientes (13 em cada grupo), ratificou o anterior. Adicionalmente, ele não revelou diferença estatisticamente significativa entre os dois procedimentos, seja no relaxamento pós-prandial seja na sensação de plenitude gástrica (LINDEBOOM *et al.*, 2003b).

Por outro lado, corroborando os resultados do presente estudo, CHRYSOS *et al.* analisaram 24 pacientes após FT e FP anterior (12 em cada grupo; três a cinco meses pós-operatórios) por via laparoscópica (2004). A FT ocasionou elevação estatisticamente significativa da PIG pós-operatória, após distensão gástrica, quando comparada à FP ($p = 0,04$). Os autores igualmente defendem que tal elevação possa justificar a maior incidência de sintomas pós-fundoplicatura secundários à FT que FP. As diferenças entre os estudos descritos podem estar relacionadas à metodologia empregada, incluindo relevância do tamanho das amostras. Estudos posteriores, portanto, são necessários para tentar resolver tal controvérsia, buscando identificar quais pacientes seriam mais beneficiados com cada tipo de operação.

Além da redução do VG, o fato de a FP não causar aumento da pressão do EEI comparável à FT (ANDERSON *et al.*, 1998; CHRYSOS *et al.*, 2003) pode representar, em humanos, outra possível explicação para a não elevação drástica da PIG na FP. O EEI com menor pressão, além de facilitar a eructação, seria uma válvula de escape para permitir a redução da PIG. Os achados do presente estudo não trazem sustentação a esta hipótese, haja vista que sua metodologia determinou que o esôfago distal fosse isolado e amarrado com o cateter a ser utilizado para aferição da PIG. Ou seja, a pressão na região do cárdia foi equivalente em todos os animais, independente do tipo de fundoplicatura confeccionada.

Vários autores afirmam que distúrbios do EG podem interferir nos resultados da fundoplicatura (JOLLEY *et al.*, 1987b; HINDER *et al.*, 1989; ALEXANDER *et al.*, 1997; BUSTORFF-SILVA *et al.*, 1999b). HINDER *et al.* relataram que a maioria dos pacientes com sintomas pós-FT apresentam EG alterado (1989). É consenso na literatura que a incidência de refluxo pós-operatório é maior em crianças neuropatas (FONKALSRUD *et al.*, 1998; HASSALL, 2005). Neste grupo, a recidiva da DRGE relaciona-se freqüentemente com deiscência da válvula ou fraqueza da musculatura crural e usualmente ocorre nos primeiros 18 meses após a operação (KAWAHARA *et al.*, 2002; SUBRAMANIAN & DICKSON, 2000; ROTHENBERG, 2005; DIAZ *et al.*, 2005). Crianças neuropatas apresentam, caracteristicamente, também maior incidência de retardo do EG (SUBRAMANIAN & DICKSON, 2000; OKADA *et al.*, 2005). Acredita-se que, após FT, a combinação de PIG aumentada e importante retardo do EG, no período

pós-operatório recente, podem criar um regime de hipertensão intragástrica que favoreceria deiscência da válvula. No sentido de evitar tal complicação, a avaliação pré-operatória do EG e a indicação seletiva de piloroplastia têm sido recomendadas, notadamente em crianças neuropatas (PAPAILA *et al.*, 1989; ALEXANDER *et al.*, 1997; FONKALSRUD *et al.*, 1998; BUSTORFF-SILVA *et al.*, 1999b; FARRELL *et al.*, 2001). Um estudo prévio demonstrou que crianças com DRGE associada ao retarde de EG, em que um procedimento de EG não foi realizado, têm risco duas vezes maior de desenvolver refluxo recorrente pós-Nissen (BUSTORFF-SILVA *et al.*, 1999b). Uma das teorias supõe que as terminações nervosas vagais no esôfago possam estar envolvidas neste evento: elas seriam “irritadas” por ocasião de refluxo secundário ao retarde do EG, ocasionando rápido aumento nos níveis de prostaglandinas teciduais e piloroespasmo (VANDENPLAS & HASSALL, 2002). Por outro lado, autores outros há que discordam daquela opinião, considerando a piloroplastia e mesmo o estudo de EG pré-operatório procedimentos desnecessários (MAXSON *et al.*, 1994; JOHNSON *et al.*, 1998; BAIS *et al.*, 2001). Um dos temores em realizá-la seria a possibilidade de aumentar o refluxo duodeno-gástrico com secundária lesão da mucosa do estômago (PELLEGRINI, 2001). Assim, há quem defenda o manejo de tal condição com o uso de procinéticos (ESPOSITO *et al.*, 2003).

Ao revelar que a FP não eleva a PIG tão drasticamente como a FT, os resultados do presente estudo sugerem que, de qualquer modo, a associação de piloroplastia não seria necessária para prevenir deiscência de FP, em pacientes com retarde de EG. Deste modo, a recorrência de DRGE pós-FP não seria relacionada à PIG aumentada, contrariamente ao observado pós-FT. SUBRAMANIAN & DICKSON relataram que a fraqueza da musculatura crural parece ser fator determinante na recidiva de refluxo após FP a Boix-Ochoa (2000). Tal pobreza muscular facilitaria a migração da válvula pelo hiato esofágico, bem como a perda de sua posição ancorada ao diafragma, desarranjando o ângulo de Hiss. Adicionalmente, LINDEBOOM *et al.* compararam grupo de pacientes com e sem recidiva de DRGE após FP laparoscópica (2003a). Eles observaram que ambos apresentavam similar redução no número de RtEEI por hora e na percentagem de RtEEI associados a refluxo. A única diferença encontrada foi a maior duração dos episódios de refluxo no grupo com recidiva: fato sem explicação plausível.

O fato de a FP reduzir com menor intensidade o VG que a FT estimula também o emprego daquela em situações clínicas onde há microgastria (i.e. neonatos com atresia de esôfago) (VELASCO SANCHEZ & TOVAR LARRUCEA, 2002). Tal conduta evitaria regimes de hipertensão intragástrica e seus efeitos deletérios acima descritos.

Os resultados da avaliação pós-operatória tardia confirmam que as alterações na fisiologia gástrica que ocorreram após FT retornaram aos níveis controle (BUSTORFF-SILVA *et al.*, 1995). Esta observação revela a capacidade do estômago em se adaptar à sua anatomia modificada. Com o tempo, o aumento na PIG dilata o estômago e o VG, a CG e o EG gradualmente retornam aos valores pré-operatórios. Este aumento no VG pode ser secundário ao aumento no tamanho ou número de fibras musculares gástricas. Experimentalmente, em ratos, a associação de piloroplastia à FT permite escape para a PIG aumentada, retardando tal adaptação. Um mês após FT associada à piloroplastia, o EG e VG ainda permanecem nos níveis do período pós-operatório precoce (BUSTORFF-SILVA *et al.*, 2000).

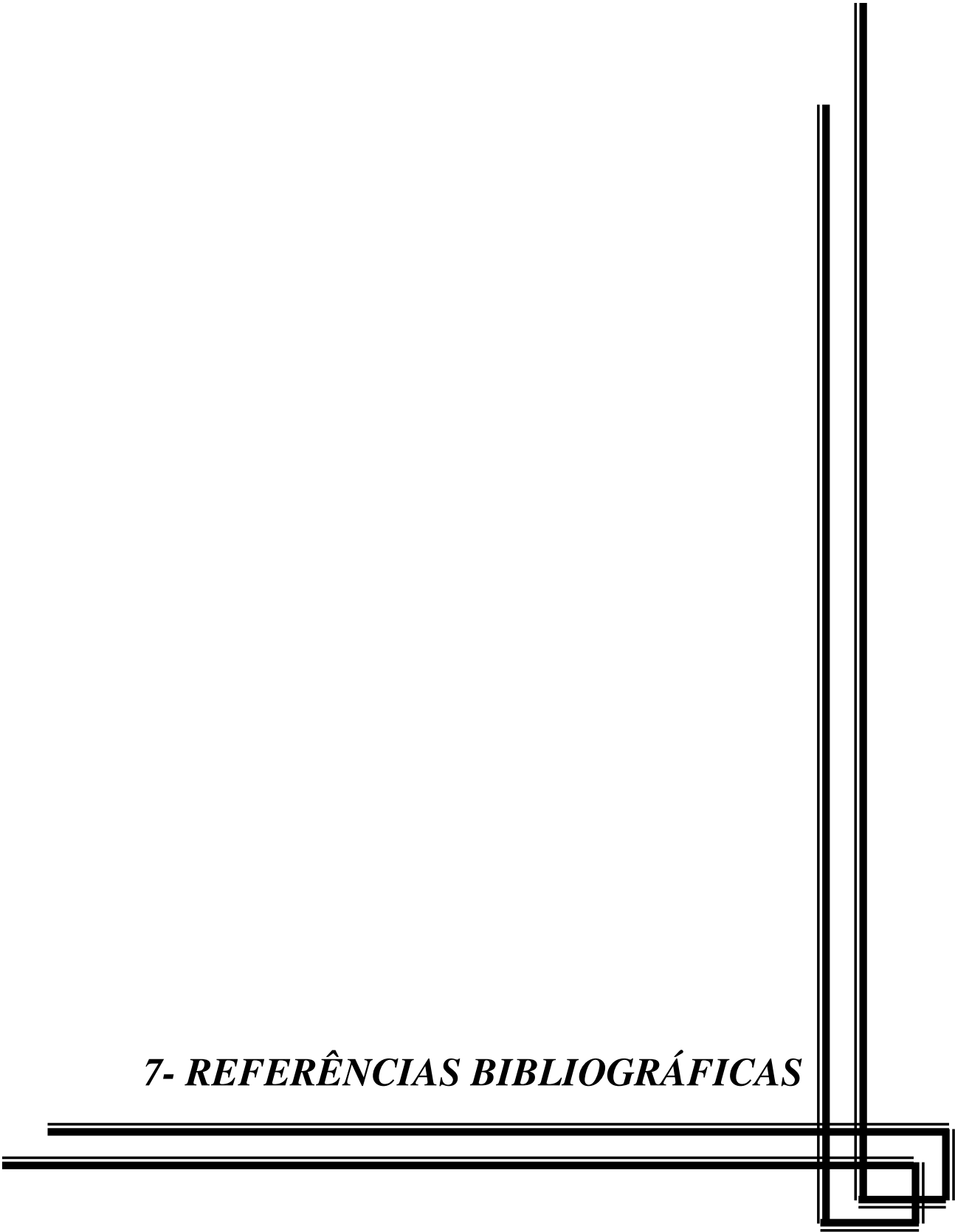
De modo interessante, as alterações que ocorrem precocemente após FP, tais como aquelas identificadas na CG, também retornam aos limites dos animais controles. No grupo de FP, tão rápida adaptação não seria esperada, considerando que um aumento significativo na PIG não ocorreu, assim como após FT. É possível que outros mecanismos que não apenas a PIG possam estar envolvidos nesta adaptação gástrica.

6- CONCLUSÕES

Neste estudo experimental em ratos, podemos concluir que:

- A FP não altera o EG de líquidos, após período pós-operatório recente (7 dias), sobre estômago de ratos, com ou sem retarde do EG.
- A FT acelera o EG de líquidos, após período pós-operatório recente (7 dias), sobre estômago de ratos, particularmente nos animais com retarde do EG.
- A FP e a FT cursam com normalização do EG de líquidos, após período pós-operatório tardio (28 dias), sobre estômago de ratos, com ou sem retarde do EG.
- A FP não altera o VG, mas reduz a CG, após período pós-operatório recente (7 dias), em estômago de ratos.
- A FT reduz o VG e a CG, após período pós-operatório recente (7 dias), em estômago de ratos.
- A FP, ao contrário da FT, não eleva significativamente a PIG, após período pós-operatório recente (7 dias), em estômago de ratos.
- A FP e a FT cursam com normalização dos valores de VG, CG e PIG, após período pós-operatório tardio (28 dias), em estômago de ratos.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS



ALEXANDER, F.; WYLLIE, R.; JIROUSEK, K.; SECIC, M.; PORVASNIK, S. Delayed gastric emptying affects outcome of Nissen fundoplication in neurologically impaired children. **Surgery**, 122: 690-7, 1997.

ANDERSON, J.A.; MYERS, J.C.; WATSON, D.I.; GABB, M.; MATHEW, G.; JAMIESON, G.G. Concurrent fluoroscopy and manometry reveal differences in laparoscopic Nissen and anterior fundoplication. **Dig Dis Sci**, 43: 847-53, 1998.

ANVARI, M.; ALLEN, C. Esophageal and lower esophageal sphincter pressure profiles 6 and 24 months after laparoscopic fundoplication and their association with postoperative dysphagia. **Surg Endosc**, 12: 421-6, 1998.

ANVARI, M.; ALLEN, C. Five-year comprehensive outcomes evaluation in 181 patients after laparoscopic Nissen fundoplication. **J Am Coll Surg**, 196: 51-7, 2003.

ASHCRAFT, K.W.; HOLDER, T.M.; AMOURY, R.A. Treatment of gastroesophageal reflux in children by Thal fundoplication. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 82: 706-12, 1981.

AZPIROZ, F.; MALAGELADA, J.R. Importance of vagal input in maintaining gastric tone in the dog. **J Physiol**, 384: 511-24, 1987.

BAIGRIE, R.J.; CULLIS, S.N.; NDHLUNI, A.J.; CARIEM, A. Randomized double-blind trial of laparoscopic Nissen fundoplication versus anterior partial fundoplication. **Br J Surg**, 92: 819-23, 2005.

BAIS, J.E.; SAMSOM, M.; BOUDESTEIJN, E.A.; VAN RIJK, P.P.; AKKERMANS, L.M.; GOOSZEN, H.G. Impact of delayed gastric emptying on the outcome of antireflux surgery. **Ann Surg**, 234: 139-46, 2001.

BELANGERO, V.M.S.; COLLARES, E.F. Esvaziamento gástrico e acidose metabólica I. Estudo de um modelo experimental em ratos empregando uma solução de cloreto de amônio por via orogástrica. **Arq Gastroenterol São Paulo**, 28: 145-50, 1991.

BENINI, L.; SEMBENINI, C.; CASTELLANI, G.; CALIARI, S.; FIORETTA, A.; VANTINI, I. Gastric emptying and dyspeptic symptoms in patients with gastroesophageal reflux. **Am J Gastroenterol**, 91: 1351-4, 1996.

BLISS, D.; HIRSCHL R.; OLDHAM, K.; CHEY, J.; CILLEY, R.; BLANE, C.; OLSON, A.; SHULKIN, B.; CORAN, A. Efficacy of anterior gastric fundoplication in the treatment of gastroesophageal reflux in infants and children. **J Pediatr Surg**, 29: 1071-4, 1994.

BROWN, R.A.; WYNCHANK, S.; RODE, H.; MILLAR, A.J.W.; MANN, M.D. Is a gastric drainage procedure necessary at the time of antireflux surgery? **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, 25: 377-80, 1997.

BUSTORFF-SILVA, J.M.; RISSATO DE OLIVEIRA, E.; COLLARES, E.F.; LEONARDI, L.S. Effect of fundoplication on the gastric emptying of liquids. **J Pediatr Surg**, 30: 781-5, 1995.

BUSTORFF-SILVA, J. Tratamento cirúrgico do refluxo gastroesofágico na infância. In: LIMA, A.J. **Pediatria Essencial**, 5^a. edição. São Paulo: Editora Atheneu, 1998. p. 448-51.

BUSTORFF-SILVA, J.; PEREZ, C.A.; FONKALSRUD, E.W.; HOH, C.; RAYBOULD, H.E. Gastric emptying following fundoplication is dependent on changes in gastric volume and compliance. **J Pediatr Surg**, 34: 1232-5, 1999a.

BUSTORFF-SILVA, J.; FONKALSRUD, E.W.; PEREZ, C.A.; QUINTERO, R.; MARTIN, L.; VILLASENOR, E.; ATKINSON, J.B. Gastric emptying procedures decrease the risk of postoperative recurrent reflux in children with delayed gastric emptying. **J Pediatr Surg**, 34: 79-83, 1999b.

BUSTORFF-SILVA, J.; FONKALSRUD, E.W.; PEREZ, C.A.; HOH, C.; RAYBOULD, H.E.; ATKINSON, J.B. Pyloroplasty improves long-term gastric emptying in rats undergoing fundoplication. **J Pediatr Surg**, 35: 1087-90, 2000.

CHRYSSOS, E.; TSIAOUSSIS, J.; ZORAS, O.J.; ATHANASAKIS, E.; MANTIDES, A.; KATSAMOURIS, A.; XYNOS, E. Laparoscopic surgery for gastroesophageal reflux disease patients with impaired esophageal peristalsis: total or partial fundoplication? **J Am Coll Surg**, 197: 8-15, 2003.

CHRYSSOS, E.; ATHANASAKIS, E.; PECHLIVANIDES, G.; TZORTZINIS, A.; MANTIDES, A.; XYNOS, E. The effect of total and anterior partial fundoplication on antireflux mechanisms of the gastroesophageal junction. **Am J Surg**, 188: 39-44, 2004.

COLLINS, P.J.; HOUGHTON, L.A.; READ, N.W.; HOROWITZ, M.; CHATTERTON, B.E.; HEDDLE, R.; DENT, J. Role of the proximal and distal stomach in mixed solid and liquid meal emptying. **Gut**, 32: 615-9, 1991.

COULIE, B.; TACK, J.; SIFRIM, D.; ANDRIOLI, A.; JANSSENS, J. Role of nitric oxide in fasting gastric fundus tone and in 5-HT₁ receptor-mediated relaxation of gastric fundus. **Am J Physiol**, 276(2 Pt 1): G373-7, 1999.

CULLEN, J.J.; KELLY, K.A. Gastric motor physiology and pathophysiology. **Surg Clin North Am**, 73: 1145-60, 1993

CUNNINGHAM, K.M.; HOROWITZ, M.; RIDDELL, P.S.; MADDERN, G.J.; MYERS, J.C.; HOLLOWAY, R.H.; WISHART, J.M.; JAMIESON, G.G. Relations among autonomic nerve dysfunction, oesophageal motility, and gastric emptying in gastro-oesophageal reflux disease. **Gut**, 32: 1436-40, 1991.

DAVIDSON, G. The role of lower esophageal sphincter function and dysmotility in gastroesophageal reflux in premature infants and in the first year of life. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, 37: S17-22, 2003.

DE ZWART, I.M.; MEARADJI, B.; LAMB, H.J.; EILERS, P.H.; MASCLÉE, A.A.; DE ROOS, A.; KUNZ, P. Gastric motility: comparison of assessment with real-time MR imaging or barostat measurement initial experience. **Radiology**, 224: 592-7, 2002.

DEPOORTERE, I.; DE WINTER, B.; THIJIS, T.; DE MAN, J.; PELCKMANS, P.; PEETERS, T. Comparison of the gastroprokinetic effects of ghrelin, GHRP-6 and motilin in rats in vivo and in vitro. **Eur J Pharmacol**, 515: 160-8, 2005.

DESAI, K.M.; SESSA, W.C.; VANE, J.R. Involvement of nitric oxide in the reflex relaxation of the stomach to accommodate food or fluid. **Nature**, 351: 477-9, 1991.

DI LORENZO, C.; FLORES, A.; HYMAN, P.E. Intestinal motility in symptomatic children with fundoplication. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, 12: 169-73, 1991.

DI LORENZO, C.; ORENSTEIN, S. Fundoplication: friend or foe? **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, 34: 117-24, 2002.

DIAZ, D.M.; GIBBONS, T.E.; HEISS, K.; WULKAN, M.L.; RICKETTS, R.R.; GOLD, B.D. Antireflux surgery outcomes in pediatric gastroesophageal reflux disease. **Am J Gastroenterol**, 100: 1844-52, 2005.

EAGON, J.C.; SOPER, N.J. Gastrointestinal pacing. **Surg Clin North Am**, 73: 1161-72, 1993.

ESPOSITO, C.; VAN DER ZEE, D.C.; SETTIMI, A.; DOLDO, P.; STAIANO, A.; BAX, N.M. Risks and benefits of surgical management of gastroesophageal reflux in neurologically impaired children. **Surg Endosc**, 17: 708-10, 2003.

FANG, J.C.; SAROSIEK, I.; YAMAMOTO, Y.; LIU, J.; MITTAL, R.K. Cholinergic blockade inhibits gastro-oesophageal reflux and transient lower oesophageal sphincter relaxation through a central mechanism. **Gut**, 44: 603-7, 1999.

FARRELL, T.M.; RICHARDSON, W.S.; HALKAR, R.; LYON, C.P.; GALLOWAY, K.D.; WARING, J.P.; SMITH, C.D.; HUNTER, J.G. Nissen fundoplication improves gastric motility in patients with delayed gastric emptying. **Surg Endosc**, 15: 271-4, 2001.

FLETCHER, J.; WIRZ, A.; YOUNG, J.; VALLANCE, R.; MCCOLL, K.E. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. **Gastroenterology**, 121: 775-83, 2001.

FONKALSRUD, E.W.; AMENT, M.E. Gastroesophageal reflux in childhood. **Curr Probl Surg**, 33: 1-70, 1996.

FONKALSRUD, E.W.; ASHCRAFT, K.W.; CORAN, A.G.; ELLIS, D.G.; GROSFELD, J.L.; TUNELL, W.P.; WEBER, T.R. Surgical treatment of gastroesophageal reflux in children: a combined hospital study of 7467 patients. **Pediatrics**, 101: 419-22, 1998.

FONKALSRUD, E.W.; BUSTORFF-SILVA, J.; PEREZ, C.A.; QUINTERO, R.; MARTIN, L.; ATKINSON, J.B. Antireflux surgery in children under 3 months of age. **J Pediatr Surg**, 34: 527-31, 1999.

GLASGOW, I.; MATTAR, K.; KRANTIS, A. Rat gastroduodenal motility in vivo: involvement of NO and ATP in spontaneous motor activity. **Am J Physiol**, 275: G889-96, 1998.

GRAÇA, J.R.; LEAL, P.R.; GONDIM, F.A.; ROLA, F.H.; SANTOS, A.A. A plethysmometric method for gastric compliance studies in anesthetized rats. **J Pharmacol Toxicol Methods**, 43: 25-30, 2000.

GUPTA, M.; BRANS, Y.W. Gastric retention in neonates. **Pediatrics**, 62: 26-9, 1978.

HAGEDORN, C.; LONROTH, H.; RYDBERG, L.; RUTH, M.; LUNDELL, L. Long-term efficacy of total (Nissen-Rossetti) and posterior partial (Toupet) fundoplication: results of a randomized clinical trial. **J Gastrointest Surg**, 6: 540-5, 2002.

HASSALL, E. Decisions in diagnosing and managing chronic gastroesophageal reflux disease in children. **J Pediatr**, 146: S3-12, 2005.

HASSAN, B.B.; BUTLER, R.; DAVIDSON, G.P.; BENNINGA, M.; HASLAM, R.; BARNETT, C.; DENT, J.; OMARI, T.I. Patterns of antropyloric motility in fed healthy preterm infants. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, 87: F95-9, 2002.

HEBBARD, G.S.; SUN, W.M.; DENT, J.; HOROWITZ, M. Hyperglycaemia affects proximal gastric motor and sensory function in normal subjects. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, 8: 211-7, 1996.

HINDER, R.A.; STEIN, H.J.; BREMNER, C.G.; DEMEESTER, T.R. Relationship of a satisfactory outcome to normalization of delayed gastric emptying after Nissen fundoplication. **Ann Surg**, 210: 458-64, 1989.

HOLLOWAY, R.H.; HONGO, M.; BERGER, K.; MCCALLUM, R.W. Gastric distention: a mechanism for postprandial gastroesophageal reflux. **Gastroenterology**, 89: 779-84, 1985.

JOHNSON, D.G.; REID, B.S.; MEYERS, R.L.; FRY, M.A.; NORTMANN, C.A.; JACKSON, W.D.; MARTY, T.L. Are scintiscans accurate in the selection of reflux patients for pyloroplasty? **J Pediatr Surg**, 33: 573-9, 1998.

JOLLEY, S.G.; LEONARD, J.C.; TUNELL, W.P. Gastric emptying in children with gastroesophageal reflux. I. An estimate of effective gastric emptying. **J Pediatr Surg**, 22: 923-6, 1987a.

JOLLEY, S.G.; TUNELL, W.P.; LEONARD, J.C.; HOELZER, D.J.; SMITH, E.I. Gastric emptying in children with gastroesophageal reflux. II. The relationship to retching symptoms following antireflux surgery. **J Pediatr Surg**, 22: 927-30, 1987b.

KAHRILAS, P.J.; PANDOLFINO, J.E. Gastroesophageal reflux disease and its complications, including barrett's metaplasia. In FELDMAN, M.: **Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease**, 7a. edição. Pennsylvania: Ed. Elsevier, 2002. p. 599-622.

KAMOLZ, T.; GRANDERATH, F.A.; BAMMER, T.; WYKYPIEL JR, H.; POINTNER, R. "Floppy" Nissen vs. Toupet laparoscopic fundoplication: quality of life assessment in a 5-year follow-up (part 2). **Endoscopy**, 34: 917-22, 2002.

KAWAHARA, H.; NAKAJIMA, K.; YAGI, M.; OKUYAMA, H.; KUBOTA, A.; OKADA, A. Mechanisms responsible for recurrent gastroesophageal reflux in neurologically impaired children who underwent laparoscopic Nissen fundoplication. **Surg Endosc**, 16: 767-71, 2002.

KELLY, K.A. Gastric emptying of liquids and solids: roles of proximal and distal stomach. **Am J Physiol**, 239: G71-6, 1980.

KESHAVARZIAN, A.; BUSHNELL, D.L.; SONTAG, S.; YEGELWEL, E.J.; SMID, K. Gastric emptying in patients with severe reflux esophagitis. **Am J Gastroenterol**, 86: 738-42, 1991

KRANTIS, A.; MATTAR, K.; GLASGOW, I. Rat gastroduodenal motility in vivo: interaction of GABA and VIP in control of spontaneous relaxations. **Am J Physiol**, 275: G897-903, 1998.

KUIKEN, S.D.; VERGEER, M.; HEISTERKAMP, S.H.; TYTGAT, G.N.; BOECKXSTAENS, G.E. Role of nitric oxide in gastric motor and sensory functions in healthy subjects. **Gut**, 51: 212-8, 2002a.

KUIKEN, S.; VAN DEN ELZEN, B.; TYTGAT, G.; BENNINK, R.; BOECKXSTAENS, G. Evidence for pooling of gastric secretions in the proximal stomach in humans using single photon computed tomography. **Gastroenterology**, 123: 2157-8, 2002b.

LIAO, D.; ZHAO, J.; GREGERSEN, H. Three-dimensional geometry analysis of the stomach in type II diabetic GK rats. **Diabetes Res Clin Pract**, 2005 (publicação eletrônica prévia à impressão).

LIDUMS, I.; HEBBARD, G.S.; HOLLOWAY, R.H. Effect of atropine on proximal gastric motor and sensory function in normal subjects. **Gut**, 47: 30-6, 2000.

LIMPERT, P.A.; NAUNHEIM, K.S. Partial versus complete fundoplication: is there a correct answer? **Surg Clin North Am**, 85: 399-410, 2005.

LINDEBOOM, M.A.; RINGERS, J.; STRAATHOF, J.W.; VAN RIJN, P.J.; NEIJENHUIS, P.; MASCLÉE, A.A. Effect of laparoscopic partial fundoplication on reflux mechanisms. **Am J Gastroenterol**, 98: 29-34, 2003a.

LINDEBOOM, M.Y.; VU, M.K.; RINGERS, J.; VAN RIJN, P.J.J.; NEIJENHUIS, P.; MASCLÉE, A.A.M. Function of the proximal stomach after partial versus complete laparoscopic fundoplication. **Am J Gastroenterol**, 98: 284-90, 2003b.

LINDEBOOM, M.Y.; RINGERS, J.; VAN RIJN, P.J.; NEIJENHUIS, P.; STOKKEL, M.P.; MASCLÉE, A.A. Gastric emptying and vagus nerve function after laparoscopic partial fundoplication. **Ann Surg**, 240: 785-90, 2004.

LIVINGSTON, E.H.; PASSARO JR, E.P.; GARRICK, T. Elevated intracranial pressure stimulates gastric contractility in the rat. **J Surg Res**, 50: 106-10, 1991.

LOPES, L.R.; BRANDALISE, N.A.; ANDREOLLO, N.A.; LEONARDI, L.S. Tratamento cirúrgico videolaparoscópico da doença do refluxo gastroesofágico: técnica de Nissen modificada - resultados clínicos e funcionais. **Rev Ass Med Brasil**, 47: 141-8, 2001.

LUDEMANN, R.; WATSON, D.I.; JAMIESON, G.G.; GAME, P.A.; DEVITT, P.G. Five-year follow-up of a randomized clinical trial of laparoscopic total versus anterior 180 degrees fundoplication. **Br J Surg**, 92: 240-3, 2005.

MADDERN, G.J.; CHATTERTON, B.E.; COLLINS, P.J.; HOROWITZ, M.; SHEARMAN, D.J.; JAMIESON, G.G. Solid and liquid gastric emptying in patients with gastro-oesophageal reflux. **Br J Surg**, 72: 344-7, 1985a.

MADDERN, G.J.; JAMIESON G.G. Fundoplication enhances gastric emptying. **Ann Surg**, 201: 296-9, 1985b.

MAIER, C.; SCHALLER, G.; BURANYI, B.; NOWOTNY, P.; GEYER, G.; WOLZT, M.; LUGER, A. The cholinergic system controls ghrelin release and ghrelin-induced growth hormone release in humans. **J Clin Endocrinol Metab**, 89: 4729-33, 2004.

MATHARU, M.S.; HOLLINGSWORTH, M. Purinoceptors mediating relaxation and spasm in the rat gastric fundus. **Br J Pharmacol**, 106: 395-403, 1992.

MAXSON, R.T.; HARP, S.; JACKSON, R.J.; SMITH, S.D.; WAGNER, C.W. Delayed gastric emptying in neurologically impaired children with gastroesophageal reflux: the role of pyloroplasty. **J Pediatr Surg**, 29: 726-9, 1994.

MENDOZA-SAGAON, M.; KUTKA, M.F.; TALAMINI, M.A.; POULOSE, B.K.; HERREMAN-SUQUET, K.; DE MAIO, A.; PAIDAS, C.N. Laparoscopic Nissen fundoplication with carbon dioxide pneumoperitoneum preserves cell-mediated immunity in an immature animal model. **J Pediatr Surg**, 36: 1564-8, 2001.

MONTEDONICO, S.; GODOY, J.; MATE, A.; POSSOGEL, A.K.; DIEZ-PARDO, J.A.; TOVAR, J.A. Muscular architecture and manometric image of gastroesophageal barrier in the rat. **Dig Dis Sci**, 44: 2449-55, 1999a.

MONTEDONICO, S.; DIEZ-PARDO, J.A.; TOVAR, J.A. Gastroesophageal reflux after combined lower esophageal sphincter and diaphragmatic crural sling inactivation in the rat. **Dig Dis Sci**, 44: 2283-9, 1999b.

MONTEDONICO, S.; DIEZ-PARDO, J.A.; POSSOGEL, A.K.; TOVAR, J.A. Effects of esophageal shortening on the gastroesophageal barrier: an experimental study on the causes of reflux in esophageal atresia. **J Pediatr Surg**, 34: 300-3, 1999c.

MORAN, T.H.; WIRTH, J.B.; SCHWARTZ, G.J.; MCHUGH, P.R. Interactions between gastric volume and duodenal nutrients in the control of liquid gastric emptying. **Am J Physiol**, 276: R997-1002, 1999.

MORO, E.; CREMA, F.; DANDOLO, C.; DE PONTI, F.; FRIGO, G. Effect of muscarinic receptor blockade on canine gastric tone and compliance in vivo. **Pharmacol Res**, 51: 289-96, 2005.

OKADA, T.; SASAKI, F.; ASAKA, M.; KATO, M.; NAKAGAWA, M.; TODO, S. Delay of gastric emptying measured by ¹³C-acetate breath test in neurologically impaired children with gastroesophageal reflux. **Eur J Pediatr Surg**, 15: 77-81, 2005.

OLIVEIRA, W.K.; HENRY, M.A.C.A.; LERCO, M.M. Avaliação manométrica do esfíncter inferior do esôfago de coelhos submetidos a fundoplicatura total e parcial. **Acta Cir Bras**, 19: 555-64, 2004.

OUYANG, H.; CHEN, J.D. Assessment of gastric volume changes with sonometry compared with barostat. **Neurogastroenterol Motil**, 17: 447-52, 2005.

PAPAILA, J.G.; WILMOT, D.; GROSFELD, J.L.; RESCORLA, F.J.; WEST, K.W.; VANE, D.W. Increased incidence of delayed gastric emptying in children with gastroesophageal reflux. A prospective evaluation. **Arch Surg**, 124: 933-6, 1989.

PARKMAN, H.P.; TRATE, D.M.; KNIGHT, L.C.; BROWN, K.L.; MAURER, A.H.; FISHER, R.S. Cholinergic effects on human gastric motility. **Gut**, 45: 346-54, 1999.

PEETERS, T.L. Central and peripheral mechanisms by which ghrelin regulates gut motility. **J Physiol Pharmacol**, 54: 95-103, 2003.

PELLEGRINI, C.A. Delayed Gastric Emptying in Patients with Abnormal Gastroesophageal Reflux. **Ann Surg**, 234: 147-8, 2001.

PENAGINI, R.; HEBBARD, G.; HOROWITZ, M.; DENT, J.; BERMINGHAM, H.; JONES, K.; HOLLOWAY, R.H. Motor function of the proximal stomach and visceral perception in gastro-oesophageal reflux disease. **Gut**, 42: 251-7, 1998.

PFEIFFER, R.F. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. **Lancet Neurol**, 2: 107-16, 2003.

QI, B.; SOTO, C.; DIEZ-PARDO, J.A.; TOVAR, J.A. An experimental study on the pathogenesis of gastroesophageal reflux after repair of diaphragmatic hernia. **J Pediatr Surg**, 32: 1310-3, 1997.

QUIGLEY, E.M.M. Gastric motor and sensory function, and motor disorders of the stomach. In FELDMAN, M.: **Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease**, 7a. edição. Pennsylvania: Ed. Elsevier, 2002. p. 691-713.

RAMKUMAR, D.; SCHULZE, K.S. Gastroduodenal motility. **Curr Opin Gastroenterol**, 19: 540-5, 2003.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; MOORE, P.K. **Farmacologia**, 5a. edição. Rio de Janeiro: Ed. Elsevier, 2003. p. 153-60.

Rat Behavior and Biology. c.2003-2004. Disponível em < <http://www.ratbehavior.org>>. Acesso em: 28 ago. 2005.

RICHARDSON, W.S.; HUNTER, J.G. The "floppy" Nissen fundoplication is a completely competent antireflux valve. **Surg Endosc**, 13: 142-5, 1999.

RIEZZO, G.; INDRIO, F.; MONTAGNA, O.; TRIPALDI, C.; LAFORGIA, N.; CHILOIRO, M.; MAUTONE, A. Gastric electrical activity and gastric emptying in term and preterm newborns. **Neurogastroenterol Motil**, 12: 223-9, 2000.

ROGERS, R.C.; HERMANN, G.E.; TRAVAGLI, R.A. Brainstem pathways responsible for oesophageal control of gastric motility and tone in the rat. **J Physiol**, 514: 369-83, 1999.

ROMER, M.; PAINSIPP, E.; SCHWETZ, I.; HOLZER, P. Facilitation of gastric compliance and cardiovascular reaction by repeated isobaric distension of the rat stomach. **Neurogastroenterol Motil**, 17: 399-409, 2005.

ROTHENBERG, S.S. The first decade's experience with laparoscopic Nissen fundoplication in infants and children. **J Pediatr Surg**, 40: 142-6, 2005.

SALET, G.A.; SAMSOM, M.; ROELOFS, J.M.; VAN BERGE HENEGOUWEN, G.P.; SMOUT, A.J.; AKKERMANS, L.M. Responses to gastric distension in functional dyspepsia. **Gut**, 42: 823-9, 1998.

SALVIA, G.; DE VIZIA, B.; MANGUSO, F.; IULA, V.D.; TERRIN, G.; SPADARO, R.; RUSSO, G.; CUCCHIARA, S. Effect of intragastric volume and osmolality on mechanisms of gastroesophageal reflux in children with gastroesophageal reflux disease. **Am J Gastroenterol**, 96: 1725-32, 2001.

SAMSOM, M.; ROELOFS, J.M.; AKKERMANS, L.M.; VAN BERGE HENEGOUWEN, G.P.; SMOUT, A.J. Proximal gastric motor activity in response to a liquid meal in type I diabetes mellitus with autonomic neuropathy. **Dig Dis Sci**, 43: 491-6, 1998.

SCHWIZER, W.; HINDER, R.A.; DEMEESTER, T.R. Does delayed gastric emptying contribute to gastroesophageal reflux disease? **Am J Surg**, 157: 74-81, 1989.

SCHWIZER, W.; FRASER, R.; BOROVICKA, J.; ASAL, K.; CRELIER, G.; KUNZ, P.; BOESIGER, P.; FRIED, M. Measurement of proximal and distal gastric motility with magnetic resonance imaging. **Am J Physiol**, 271: 217-22, 1996.

SCHWIZER, W.; STEINGOTTER, A.; FOX, M.; ZUR, T.; THUMSHIRN, M.; BOSIGER, P.; FRIED, M. Non-invasive measurement of gastric accommodation in humans. **Gut**, 51: 59-62, 2002.

SIEGEL, J.A.; URBAIN, J.L.; ADLER, L.P.; CHARKES, N.D.; MAURER, A.H.; KREVSKY, B.; KNIGHT, L.C.; FISHER, R.S.; MALMUD, L.S. Biphasic nature of gastric emptying. **Gut**, 29: 85-9, 1988.

SIFRIM, D.; HOLLOWAY, R.H.; TACK, J.; ZELTER, A.; MISSOTTEN, T.; COULIE, B.; JANSSENS, J. Effect of sumatriptan, a 5HT₁ agonist, on the frequency of transient lower esophageal sphincter relaxations and gastroesophageal reflux in healthy subjects. **Am J Gastroenterol**, 94: 3158-64, 1999.

SIFRIM, D.; HOLLOWAY, R.; SILNY, J.; XIN, Z.; TACK, J.; LERUT, A.; JANSSENS, J. Acid, nonacid, and gas reflux in patients with gastroesophageal reflux disease during ambulatory 24-hour pH-impedance recordings. **Gastroenterology**, 120: 1588-98, 2001.

SNYDER, C.L.; RAMACHANDRAN, V.; KENNEDY, A.P.; GITTES, G.K.; ASHCRAFT, K.W.; HOLDER, T.M. Efficacy of partial wrap fundoplication for gastroesophageal reflux after repair of esophageal atresia. **J Pediatr Surg**, 32: 1089-92, 1997.

SOTO BEAUREGARD, C.; BAOQUAN, Q.; DIEZ-PARDO, J.; TOVAR LARRUCEA, J.A. Manometric study of the effects of experimental fundoplication in rats. **Rev Esp Enferm Dig**, 90: 487-98, 1998.

STACHER, G.; LENGlinger, J.; BERGMANN, H.; SCHNEIDER, C.; HOFFMANN, M.; WOLFL, G.; STACHER-JANOTTA, G. Gastric emptying: a contributory factor in gastro-oesophageal reflux activity? **Gut**, 47: 661-6, 2000.

STEVENSON, D.C. **The Internet Classics Archive**. Web Atomics, 1994-2000. Disponível em: <<http://classics.mit.edu/Galen/natfac.3.three.html>>. Acesso em: 30 ago. 2005.

STRAATHOF, J.W.; RINGERS, J.; MASCLEE, A.A. Prospective study of the effect of laparoscopic Nissen fundoplication on reflux mechanisms. **Br J Surg**, 88: 1519-24, 2001.

STYLOPOULOS, N.; RATTNER, D.W. The history of hiatal hernia surgery: from Bowditch to laparoscopy. **Ann Surg**, 241: 185-93, 2005.

SUBRAMANIAM, R.; DICKSON, A.P. Long-term outcome of Boix-Ochoa and Nissen fundoplication in normal and neurologically impaired children. **J Pediatr Surg**, 35: 1214-6, 2000.

SUN, W.M.; DORAN, S.; JONES, K.L.; OOI, E.; BOECKXSTAENS, G.; HEBBARD, G.S.; LINGENFELSER, T.; MORLEY, J.E.; DENT, J.; HOROWITZ, M. Effects of nitroglycerin on liquid gastric emptying and antropyloroduodenal motility. **Am J Physiol**, 275: G1173-8, 1998.

TRONCON, L.E.; BENNETT, R.J.; AHLUWALIA, N.K.; THOMPSON, D.G. Abnormal intragastric distribution of food during gastric emptying in functional dyspepsia patients. **Gut**, 35: 327-32, 1994.

TRONCON, L.E.; THOMPSON, D.G.; AHLUWALIA, N.K.; BARLOW, J.; HEGGIE, L. Relations between upper abdominal symptoms and gastric distension abnormalities in dysmotility like functional dyspepsia and after vagotomy. **Gut**, 37: 17-22, 1995.

UCHIDA, M.; ENDO, N.; SHIMIZU, K. Simple and Noninvasive Breath Test Using (13) C-Acetic Acid to Evaluate Gastric Emptying in Conscious Rats and Its Validation by Metoclopramide. **J Pharmacol Sci**, 98: 388-95, 2005.

URSCHEL, J.D.; PETRELLI, N.J. Fundoplication wrap disruption: an experimental study in rats. **Dis Esophagus**, 11: 236-8, 1998.

VANDENPLAS, Y.; HASSALL, E. Mechanisms of gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, 35: 119-36, 2002.

VELASCO SANCHEZ, B.; TOVAR LARRUCEA, J.A. Modificaciones de la distensibilidad gástrica en función del tipo de fundoplicatura. Modelo experimental en ratas. **Cir Pediatr**, 15: 21-4, 2002.

VILJAKKA, M.; SAALI, K.; KOSKINEN, M.; KARHUMÄKI, L.; KÖSSI, J.; LUOSTARINEN, M.; TEERENHOVI, O.; ISOLAURI, J. Antireflux surgery enhances gastric emptying. **Arch Surg**, 134: 18-21, 1999.

VU, M.K.; STRAATHOF, J.W.; V.D. SCHAAR, P.J.; ARNDT, J.W.; RINGERS, J.; LAMERS, C.B.; MASCLEE, A.A. Motor and sensory function of the proximal stomach in reflux disease and after laparoscopic Nissen fundoplication. **Am J Gastroenterol**, 94: 1481-9, 1999.

VU, M.K.; RINGERS, J.; ARNDT, J.W.; LAMERS, C.B.H.W.; MASCLEE, A.A.M. Prospective study of the effect of laparoscopic hemifundoplication on motor and sensory function of the proximal stomach. **Br J Surg**, 87: 338-43, 2000.

WANG, W.; TOVAR, J.A.; EIZAGUIRRE, I.; ALDAZABAL, P. Airway obstruction and gastroesophageal reflux: an experimental study on the pathogenesis of this association. **J Pediatr Surg**, 28: 995-8, 1993.

WATSON, A. Update: Total versus partial laparoscopic fundoplication. **Dig Surg**, 15: 172-80, 1998.

WATSON, D.I.; JAMIESON, G.G.; PIKE, G.K.; DAVIES, N.; RICHARDSON, M.; DEVITT, P.G. Prospective randomized double-blind trial between laparoscopic Nissen fundoplication and anterior partial fundoplication. **Br J Surg**, 86: 123-30, 1999.

WATSON, D.I.; JAMIESON, G.G.; LALLY, C.; ARCHER, S.; BESSELL, J.R.; BOOTH, M.; CADE, R.; CULLINGFORD, G.; DEVITT, P.G.; FLETCHER, D.R.; HURLEY, J.; KIROFF, G.; MARTIN, C.J.; MARTIN, I.J.; NATHANSON, L.K; WINDSOR, J.A. Multicenter, prospective, double-blind, randomized trial of laparoscopic nissen vs anterior 90 degrees partial fundoplication. **Arch Surg**, 139: 1160-7, 2004.

WEBER, T.R. Toupet fundoplication for gastroesophageal reflux in childhood. **Arch Surg**, 134: 717-20, 1999.

WEISBRODT, N.W. Regulation: nerves and smooth muscle. In: JOHNSON, L.R. **Gastrointestinal physiology**, 5a. edição. Missouri: Ed. Mosby, 1997a. p. 15-22.

WEISBRODT, N.W. Swallowing. In: JOHNSON, L.R. **Gastrointestinal physiology**, 5a. edição. Missouri: Ed. Mosby, 1997b. p. 23-31.

WETSCHER, G.J.; GLASER, K.; GADENSTÄTTER, M.; WIESCHEMEYER, T.; PROFANTER, C.; KLINGER, P. Laparoscopic partial posterior fundoplication improves poor oesophageal contractility in patients with gastrooesophageal reflux disease. **Eur J Surg**, 164: 679-84, 1998.

WIJNHOFEN, B.P.L.; SALET, G.A.M.; ROELOFS, J.M.M.; SMOUT, A.J.P.M.; AKKERMANS, L.M.A.; GOOSZEN, H.G. Function of the proximal stomach after Nissen fundoplication. **Br J Surg**, 85: 267-71, 1998.

WILBUR, B.G.; KELLY, K.A. Effect of proximal gastric, complete gastric, and truncal vagotomy on canine gastric electric activity, motility, and emptying. **Ann Surg**, 178: 295-303, 1973.

WILBUR, B.G.; KELLY, K.A.; CODE, C.F. Effect of gastric fundectomy on canine gastric electrical and motor activity. **Am J Physiol**, 226: 1445-9, 1974.

XING, J.H.; BRODY, F.; BRODSKY, J.; LARIVE, B.; PONSKY, J.; SOFFER, E. Gastric electrical stimulation at proximal stomach induces gastric relaxation in dogs. **Neurogastroenterol Motil**, 15: 15-23, 2003.

ZANGEN, S.; DI LORENZO, C.; ZANGEN, T.; MERTZ, H.; SCHWANKOVSKY, L.; HYMAN, P.E. Rapid maturation of gastric relaxation in newborn infants. **Pediatr Res**, 50: 629-32, 2001.

ZERBIB, F.; DES VARANNES, S.B.; ROPERT, A.; LAMOULIATTE, H.; QUINTON, A.; GALMICHE, J.P. Proximal gastric tone in gastro-oesophageal reflux disease. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, 11: 511-5, 1999.

8- APÊNDICES

Apêndice 1- Valores individuais, média aritmética e erro padrão da média dos pesos de véspera e dia do estudo de EG (g), volumes da refeição de prova (ml; A) e do resíduo gástrico recuperado (ml; B), média das leituras espectrofotométricas da refeição de prova (a) e do resíduo gástrico recuperado (b) e porcentagem de retenção gástrica em 10 min (%RG₁₀) do subgrupo RC.

Número animal	Peso véspera (g)	Peso pós-jejum (g)	Volume refeição de prova (ml) (A)	Volume resíduo gástrico (ml) (B)	Leitura refeição de prova (a)	Leitura resíduo gástrico (b)	Retenção gástrica %RG ₁₀
1	193	192	3,8	16,8	461,5	86,0	20,60
2	242	216	4,4	15,4	462,5	84,0	15,89
3	244	215	4,2	16,2	462,5	94,0	19,60
4	240	210	4,2	15,4	463,5	110,0	21,75
5	256	220	4,4	11,8	482,5	139,5	19,38
6	250	215	4,2	12,6	495,0	86,5	13,11
7	236	210	4,2	14,6	502,5	106,5	18,42
8	255	230	4,6	15,4	502,5	141,0	23,48
9	210	190	3,8	15,8	455,9	136,7	31,17
10	210	185	3,6	16,0	455,9	88,3	21,52
Média	233,6	208,3	4,1	15,0	474,4	107,3	20,49
EPM	6,8	4,6	0,1	0,5	6,1	7,5	1,52

Apêndice 2- Valores individuais, médias aritméticas e erro padrão da média dos pesos de véspera e dia do estudo de EG (g), volumes da refeição de prova (ml; A) e do resíduo gástrico recuperado (ml; B), média das leituras espectrofotométricas da refeição de prova (a) e do resíduo gástrico recuperado (b) e porcentagem de retenção gástrica em 10 min (%RG₁₀) do subgrupo RFPC.

Número animal	Peso véspera (g)	Peso pós-jejum (g)	Volume refeição de prova (ml) (A)	Volume resíduo gástrico (ml) (B)	Leitura refeição de prova (a)	Leitura resíduo gástrico (b)	Retenção gástrica %RG10
1	205	195	3,8	15,6	461,5	50,0	11,12
2	266	234	4,6	17,0	462,5	73,5	14,68
3	280	245	4,8	13,2	462,5	99,5	14,79
4	215	195	3,8	14,2	482,5	90,0	17,43
5	250	215	4,2	13,6	482,5	73,0	12,25
6	310	266	5,4	14,0	495,0	165,5	21,67
7	320	285	5,6	13,2	495,0	87,0	10,36
8	215	193	3,8	16,8	502,5	131,5	28,92
9	197	175	3,4	16,4	455,9	121,5	32,14
10	210	180	3,6	16,4	455,9	85,7	21,41
Média	246,8	218,3	4,3	15,0	475,6	97,7	18,48
EPM	14,3	11,9	0,2	0,5	5,7	10,6	2,36

Apêndice 3- Valores individuais, média aritmética e erro padrão da média dos pesos de véspera e dia do estudo de EG (g), volumes da refeição de prova (ml; A) e do resíduo gástrico recuperado (ml; B), média das leituras espectrofotométricas da refeição de prova (a) e do resíduo gástrico recuperado (b) e porcentagem de retenção gástrica em 10 min (%RG₁₀) do subgrupo RFTC.

Número animal	Peso véspera (g)	Peso pós-jejum (g)	Volume refeição de prova (ml) (A)	Volume resíduo gástrico (ml) (B)	Leitura refeição de prova (a)	Leitura resíduo gástrico (b)	Retenção gástrica %RG10
1	225	217	4,4	17,2	461,5	67,0	14,19
2	227	216	4,4	17,0	461,5	83,0	17,37
3	246	230	4,6	15,4	462,5	166,0	30,04
4	214	185	3,6	14,2	482,5	58,0	11,85
5	260	220	4,4	14,2	482,5	90,0	15,05
6	260	220	4,4	14,4	495,0	78,0	12,89
7	225	197	4,0	13,6	502,5	77,5	13,11
8	240	213	4,2	13,8	502,5	56,5	9,24
9	170	140	2,8	15,8	455,9	79,4	24,57
10	227	202	4,0	15,2	455,9	54,0	11,25
Média	229,4	204,0	4,1	15,1	476,2	80,9	15,96
EPM	8,2	8,2	0,2	0,4	6,0	10,2	2,06

Apêndice 4- Valores individuais, média aritmética e erro padrão da média dos pesos de véspera e dia do estudo de EG (g), volumes da refeição de prova (ml; A) e do resíduo gástrico recuperado (ml; B), média das leituras espectrofotométricas da refeição de prova (a) e do resíduo gástrico recuperado (b) e porcentagem de retenção gástrica em 10 min (%RG₁₀) do subgrupo RA.

Número animal	Peso véspera (g)	Peso pós-jejum (g)	Volume refeição de prova (ml) (A)	Volume resíduo gástrico (ml) (B)	Leitura refeição de prova (a)	Leitura resíduo gástrico (b)	Retenção gástrica %RG ₁₀
1	190	185	4,6	18,0	461,5	181,5	38,47
2	250	225	4,4	16,2	462,5	341,5	67,96
3	270	245	4,8	15,2	462,5	227,5	38,94
4	235	200	4,0	14,2	482,5	338,0	62,17
5	240	210	4,2	18,0	482,5	351,5	78,05
6	310	270	5,4	15,8	495,0	416,0	61,47
7	250	221	4,4	16,4	502,5	322,0	59,71
8	255	227	4,6	16,0	502,5	241,0	41,70
9	195	170	3,4	16,0	455,9	196,5	50,71
10	207	183	3,6	15,6	455,9	281,5	66,89
Média	240,2	213,6	4,3	16,1	476,3	289,7	56,61
EPM	11,5	9,7	0,2	0,4	6,0	24,2	4,29

Apêndice 5- Valores individuais, média aritmética e erro padrão da média dos pesos de véspera e dia do estudo de EG (g), volumes da refeição de prova (ml; A) e do resíduo gástrico recuperado (ml; B), média das leituras espectrofotométricas da refeição de prova (a) e do resíduo gástrico recuperado (b) e porcentagem de retenção gástrica em 10 min (%RG₁₀) do subgrupo RFPA.

Número animal	Peso véspera (g)	Peso pós-jejum (g)	Volume refeição de prova (ml) (A)	Volume resíduo gástrico (ml) (B)	Leitura refeição de prova (a)	Leitura resíduo gástrico (b)	Retenção gástrica %RG10
1	205	200	4,0	16,6	461,5	256,5	57,66
2	215	194	3,8	15,6	462,5	235,0	52,15
3	246	216	4,4	14,4	462,5	292,5	51,74
4	215	185	3,6	16,2	482,5	216,5	50,48
5	266	220	4,4	15,2	482,5	235,0	42,06
6	235	206	4,2	14,6	495,0	230,0	40,38
7	276	235	4,6	15,4	495,0	281,5	47,60
8	213	190	3,8	16,4	502,5	274,5	58,94
9	214	190	3,8	17,0	502,5	274,5	61,10
10	215	191	3,8	17,8	455,9	215,4	55,33
Média	230,0	202,7	4,0	15,9	480,2	251,1	51,74
EPM	7,8	5,1	0,1	0,3	5,8	8,9	2,18

Apêndice 6- Valores individuais, média aritmética e erro padrão da média dos pesos de véspera e dia do estudo de EG (g), volumes da refeição de prova (ml; A) e do resíduo gástrico recuperado (ml; B), média das leituras espectrofotométricas da refeição de prova (a) e do resíduo gástrico recuperado (b) e porcentagem de retenção gástrica em 10 min (%RG₁₀) do subgrupo RFTA.

Número animal	Peso véspera (g)	Peso pós-jejum (g)	Volume refeição de prova (ml) (A)	Volume resíduo gástrico (ml) (B)	Leitura refeição de prova (a)	Leitura resíduo gástrico (b)	Retenção gástrica %RG10
1	225	220	4,4	15,8	461,5	173,0	33,65
2	248	220	4,4	13,6	462,5	244,0	40,77
3	260	234	4,6	16,6	462,5	179,5	35,01
4	265	230	4,6	16,4	463,5	257,5	49,52
5	260	230	4,6	14,6	495,0	149,0	23,88
6	270	234	4,6	15,0	495,0	207,0	34,09
7	230	203	4,0	15,6	502,5	240,0	46,57
8	234	206	4,2	14,6	502,5	137,0	23,69
9	186	170	3,4	15,8	455,9	139,1	35,45
10	210	186	3,8	15,0	455,9	207,6	44,94
Média	238,8	213,3	4,3	15,3	475,7	193,4	36,76
EPM	8,5	6,9	0,1	0,3	6,4	14,1	2,79

Apêndice 7- Valores individuais, média aritmética e erro padrão da média dos pesos de véspera e dia do estudo de EG (g), volumes da refeição de prova (ml; A) e do resíduo gástrico recuperado (ml; B), média das leituras espectrofotométricas da refeição de prova (a) e do resíduo gástrico recuperado (b) e porcentagem de retenção gástrica em 10 min (%RG₁₀) do subgrupo TC.

Número animal	Peso véspera (g)	Peso pós-jejum (g)	Volume refeição de prova (ml) (A)	Volume resíduo gástrico (ml) (B)	Leitura refeição de prova (a)	Leitura resíduo gástrico (b)	Retenção gástrica %RG ₁₀
1	280	250	5,0	17,0	485,5	146,5	25,65
2	300	275	5,4	16,6	492,0	157,0	24,52
3	330	300	6,0	19,4	492,0	156,0	25,63
4	320	290	5,8	16,6	494,0	163,0	23,61
5	340	310	6,2	17,6	494,0	186,5	26,79
6	370	330	6,6	17,2	494,0	109,5	14,44
7	310	280	5,6	13,6	497,5	150,5	18,37
8	360	325	6,4	14,8	497,5	160,0	18,59
Média	326,3	295,0	5,9	16,6	493,3	153,6	22,20
EPM	10,7	9,5	0,2	0,6	1,3	7,6	1,58

Apêndice 8- Valores individuais, média aritmética e erro padrão da média dos pesos de véspera e dia do estudo de EG (g), volumes da refeição de prova (ml; A) e do resíduo gástrico recuperado (ml; B), média das leituras espectrofotométricas da refeição de prova (a) e do resíduo gástrico recuperado (b) e porcentagem de retenção gástrica em 10 min (%RG₁₀) do subgrupo TFPC.

Número animal	Peso véspera (g)	Peso pós-jejum (g)	Volume refeição de prova (ml) (A)	Volume resíduo gástrico (ml) (B)	Leitura refeição de prova (a)	Leitura resíduo gástrico (b)	Retenção gástrica %RG10
1	295	266	5,4	17,4	492,0	109,5	17,93
2	305	277	5,6	16,6	492,0	163,5	24,63
3	340	306	6,2	17,4	492,0	184,0	26,24
4	280	255	5,0	13,4	494,0	155,0	21,02
5	320	286	5,8	16,8	494,0	117,5	17,22
6	360	325	6,4	16,2	494,0	141,0	18,06
7	290	260	5,2	14,0	497,5	155,0	20,97
8	310	280	5,6	14,6	497,5	159,5	20,90
Média	312,5	281,9	5,7	15,8	494,1	148,1	20,87
EPM	9,4	8,4	0,2	0,6	0,8	8,7	1,14

Apêndice 9- Valores individuais, média aritmética e erro padrão da média dos pesos de véspera e dia do estudo de EG (g), volumes da refeição de prova (ml; A) e do resíduo gástrico recuperado (ml; B), média das leituras espectrofotométricas da refeição de prova (a) e do resíduo gástrico recuperado (b) e porcentagem de retenção gástrica em 10 min (%RG₁₀) do subgrupo TFTC.

Número animal	Peso véspera (g)	Peso pós-jejum (g)	Volume refeição de prova (ml) (A)	Volume resíduo gástrico (ml) (B)	Leitura refeição de prova (a)	Leitura resíduo gástrico (b)	Retenção gástrica %RG10
1	250	220	4,4	15,8	477,0	149,5	28,14
2	250	215	4,2	13,8	477,0	66,0	11,37
3	280	255	5,0	17,4	477,0	96,0	17,51
4	305	260	5,2	17,4	477,0	164,5	28,85
5	240	220	4,4	15,6	497,5	132,5	23,61
6	250	220	4,4	15,6	497,5	170,5	30,38
7	250	225	4,4	17,2	497,5	138,5	27,21
8	290	260	5,2	18,2	497,5	127,0	22,34
Média	264,4	234,4	4,7	16,4	487,3	130,6	23,67
EPM	8,4	7,1	0,1	0,5	3,9	12,4	2,30

Apêndice 10- Valores individuais, média aritmética e erro padrão da média dos pesos de véspera e dia do estudo de EG (g), volumes da refeição de prova (ml; A) e do resíduo gástrico recuperado (ml; B), média das leituras espectrofotométricas da refeição de prova (a) e do resíduo gástrico recuperado (b) e porcentagem de retenção gástrica em 10 min (%RG₁₀) do subgrupo TA.

Número animal	Peso véspera (g)	Peso pós-jejum (g)	Volume refeição de prova (ml) (A)	Volume resíduo gástrico (ml) (B)	Leitura refeição de prova (a)	Leitura resíduo gástrico (b)	Retenção gástrica %RG10
1	280	250	5,0	18,0	485,5	202,0	37,45
2	280	250	5,0	19,6	485,5	271,5	54,80
3	340	315	6,2	15,2	489,5	400,0	50,08
4	290	270	5,4	15,0	494,0	336,5	47,30
5	300	275	5,4	17,8	494,0	251,5	41,95
6	305	280	5,6	18,6	494,0	308,0	51,77
7	321	293	5,8	15,0	497,5	345,5	44,90
8	370	337	6,8	16,0	497,5	383,0	45,29
Média	310,8	283,8	5,7	16,9	492,2	312,3	46,69
EPM	11,1	10,7	0,2	0,6	1,7	23,9	1,97

Apêndice 11- Valores individuais, média aritmética e erro padrão da média dos pesos de véspera e dia do estudo de EG (g), volumes da refeição de prova (ml; A) e do resíduo gástrico recuperado (ml; B), média das leituras espectrofotométricas da refeição de prova (a) e do resíduo gástrico recuperado (b) e porcentagem de retenção gástrica em 10 min (%RG₁₀) do subgrupo TFPA.

Número animal	Peso véspera (g)	Peso pós-jejum (g)	Volume refeição de prova (ml) (A)	Volume resíduo gástrico (ml) (B)	Leitura refeição de prova (a)	Leitura resíduo gástrico (b)	Retenção gástrica %RG ₁₀
1	270	245	4,8	18,6	485,5	293,5	58,56
2	310	280	5,6	18,4	485,5	311,0	52,62
3	365	325	6,4	15,0	489,5	335,0	40,10
4	270	235	4,6	16,6	494,0	214,0	39,08
5	340	305	6,0	16,0	494,0	293,5	39,61
6	450	320	6,4	19,4	494,0	304,0	46,63
7	340	307	6,2	14,6	497,5	338,5	40,06
8	375	340	6,8	16,0	497,5	281,0	33,22
Média	340,0	294,6	5,9	16,8	492,2	296,3	43,74
EPM	21,0	13,4	0,3	0,6	1,7	13,7	2,94

Apêndice 12- Valores individuais, média aritmética e erro padrão da média dos pesos de véspera e dia do estudo de EG (g), volumes da refeição de prova (ml; A) e do resíduo gástrico recuperado (ml; B), média das leituras espectrofotométricas da refeição de prova (a) e do resíduo gástrico recuperado (b) e porcentagem de retenção gástrica em 10 min (%RG₁₀) do subgrupo TFTA.

Número animal	Peso véspera (g)	Peso pós-jejum (g)	Volume refeição de prova (ml) (A)	Volume resíduo gástrico (ml) (B)	Leitura refeição de prova (a)	Leitura resíduo gástrico (b)	Retenção gástrica %RG10
1	270	240	4,8	20,8	477,0	205,0	46,56
2	275	240	4,8	18,4	477,0	252,0	50,63
3	280	244	4,8	17,6	477,0	204,5	39,30
4	300	260	5,2	17,0	477,0	249,0	42,66
5	265	235	4,6	18,0	485,5	267,0	53,80
6	275	250	5,0	17,2	492,0	219,0	38,28
7	235	210	4,2	16,8	497,5	176,5	35,48
8	245	225	4,4	17,2	497,5	336,5	66,10
Média	268,1	238,0	4,7	17,9	485,1	238,7	46,60
EPM	7,2	5,4	0,1	0,5	3,3	17,5	3,56

Apêndice 13- Valores individuais, média aritmética e erro padrão da média do peso do dia do estudo de CG (g), média das pressões intragástricas (mmHg) correspondentes a volumes de 0,5, 1 e 1,5ml/ 100g de peso do animal, volume gástrico (ml/100g de peso) a pressão intragástrica de 10mmHg e complacência gástrica (ml/mmHg) do subgrupo RC.

Número animal	Peso pós-jejum (g)	Pressão intra-gástrica (mm/Hg) em volume gástrico (ml/100g peso)			Volume gástrico (ml/100g de peso) a PIG de 10mmHg	Complacência gástrica (ml/mmHg)
		0,5	1	1,5		
1	195	3,3	6,0	8,3	1,82	0,39
2	225	3,0	6,3	8,0	1,84	0,45
3	140	2,8	4,5	6,3	2,57	0,40
4	215	2,8	5,3	6,5	2,38	0,57
5	190	2,3	5,8	7,8	1,86	0,35
6	165	2,3	5,0	7,0	2,11	0,35
7	155	3,0	5,3	7,0	2,23	0,39
8	150	3,3	6,0	8,5	1,78	0,29
9	160	3,8	6,0	7,8	2,04	0,40
Média	177,2	2,9	5,6	7,5	2,07	0,40
EPM	10,0	0,2	0,2	0,3	0,09	0,03

Apêndice 14- Valores individuais, média aritmética e erro padrão da média do peso do dia do estudo de CG (g), média das pressões intragástricas (mmHg) correspondentes a volumes de 0,5, 1 e 1,5ml/ 100g de peso do animal, volume gástrico (ml/100g de peso) a pressão intragástrica de 10mmHg e complacência gástrica (ml/mmHg) do subgrupo RFP.

Número animal	Peso pós-jejum (g)	Pressão intra-gástrica (mm/Hg) em volume gástrico (ml/100g peso)			Volume gástrico (ml/100g de peso) a PIG de 10mmHg	Complacência gástrica (ml/mmHg)
		0,5	1	1,5		
1	230	3,7	7,0	9,7	1,54	0,38
2	185	3,7	6,7	9,7	1,56	0,31
3	120	1,5	4,0	5,5	2,60	0,30
4	215	4,8	9,0	10,7	1,31	0,36
5	205	3,8	6,8	9,5	1,58	0,36
6	175	3,8	7,0	9,5	1,57	0,30
7	160	3,5	6,5	9,3	1,62	0,28
8	160	2,0	5,3	8,0	1,82	0,27
9	160	4,5	7,3	9,5	1,58	0,32
Média	178,9	3,5	6,6	9,0	1,69	0,32
EPM	11,3	0,4	0,5	0,5	0,12	0,01

Apêndice 15- Valores individuais, média aritmética e erro padrão da média do peso do dia do estudo de CG (g), média das pressões intragástricas (mmHg) correspondentes a volumes de 0,5, 1 e 1,5ml/ 100g de peso do animal, volume gástrico (ml/100g de peso) a pressão intragástrica de 10mmHg e complacência gástrica (ml/mmHg) do subgrupo RFT.

Número animal	Peso pós-jejum (g)	Pressão intra-gástrica (mm/Hg) em volume gástrico (ml/100g peso)			Volume gástrico (ml/100g de peso) a PIG de 10mmHg	Complacência gástrica (ml/mmHg)
		0,5	1	1,5		
1	200	4,7	8,0	12,3	1,22	0,26
2	200	4,0	6,3	8,7	1,79	0,43
3	130	4,8	9,3	12,3	1,20	0,17
4	235	3,8	8,0	11,0	1,30	0,32
5	220	5,8	9,5	13,3	1,10	0,29
6	140	4,0	6,3	8,8	1,80	0,29
7	145	4,0	7,5	10,8	1,38	0,21
8	130	5,3	7,5	10,5	1,43	0,25
9	145	3,8	6,8	8,8	1,72	0,29
Média	171,7	4,4	7,7	10,7	1,44	0,28
EPM	13,9	0,2	0,4	0,6	0,09	0,02

Apêndice 16- Valores individuais, média aritmética e erro padrão da média do peso do dia do estudo de CG (g), média das pressões intragástricas (mmHg) correspondentes a volumes de 0,5, 1 e 1,5ml/ 100g de peso do animal, volume gástrico (ml/100g de peso) a pressão intragástrica de 10mmHg e complacência gástrica (ml/mmHg) do subgrupo TC.

Número animal	Peso pós-jejum (g)	Pressão intra-gástrica (mm/Hg) em volume gástrico (ml/100g peso)			Volume gástrico (ml/100g de peso) a PIG de 10mmHg	Complacência gástrica (ml/mmHg)
		0,5	1	1,5		
1	325	4,7	8,3	9,3	1,55	0,70
2	340	4,7	7,3	9,7	1,56	0,68
3	265	4,0	6,8	8,5	1,80	0,59
4	300	0,5	3,0	4,8	2,71	0,71
5	253	4,5	6,8	8,5	1,85	0,63
6	255	3,3	6,0	8,0	1,89	0,53
7	250	4,5	8,0	9,8	1,49	0,44
8	230	2,0	3,3	4,7	3,50	0,96
Média	277,3	3,5	6,2	7,9	2,04	0,65
EPM	14,0	0,5	0,7	0,7	0,25	0,05

Apêndice 17- Valores individuais, média aritmética e erro padrão da média do peso do dia do estudo de CG (g), média das pressões intragástricas (mmHg) correspondentes a volumes de 0,5, 1 e 1,5ml/ 100g de peso do animal, volume gástrico (ml/100g de peso) a pressão intragástrica de 10mmHg e complacência gástrica (ml/mmHg) do subgrupo TFP.

Número animal	Peso pós-jejum (g)	Pressão intra-gástrica (mm/Hg) em volume gástrico (ml/100g peso)			Volume gástrico (ml/100g de peso) a PIG de 10mmHg	Complacência gástrica (ml/mmHg)
		0,5	1	1,5		
1	325	5,0	7,8	9,3	1,63	0,76
2	285	5,3	6,3	9,0	1,85	0,78
3	297	2,3	5,3	6,5	2,25	0,70
4	290	4,8	8,0	10,0	1,46	0,55
5	270	4,8	7,5	9,0	1,69	0,64
6	280	2,5	4,8	6,3	2,47	0,75
7	255	5,5	8,0	10,3	1,44	0,54
8	205	2,0	4,8	6,5	2,24	0,46
Média	275,9	4,0	6,5	8,3	1,88	0,65
EPM	12,4	0,5	0,5	0,6	0,14	0,04

Apêndice 18- Valores individuais, média aritmética e erro padrão da média do peso do dia do estudo de CG (g), média das pressões intragástricas (mmHg) correspondentes a volumes de 0,5, 1 e 1,5ml/ 100g de peso do animal, volume gástrico (ml/100g de peso) a pressão intragástrica de 10mmHg e complacência gástrica (ml/mmHg) do subgrupo TFT.

Número animal	Peso pós-jejum (g)	Pressão intra-gástrica (mm/Hg) em volume gástrico (ml/100g peso)			Volume gástrico (ml/100g de peso) a PIG de 10mmHg	Complacência gástrica (ml/mmHg)
		0,5	1	1,5		
1	305	4,3	6,3	9,0	1,74	0,65
2	315	4,3	6,3	8,0	2,03	0,86
3	330	4,8	7,8	9,5	1,56	0,69
4	260	3,3	6,0	7,3	2,13	0,65
5	255	5,3	8,8	10,5	1,35	0,49
6	260	4,8	7,8	9,3	1,61	0,58
7	265	3,0	5,8	7,0	2,19	0,66
8	265	1,3	3,8	5,3	2,65	0,66
Média	281,9	3,9	6,6	8,2	1,91	0,66
EPM	10,5	0,5	0,5	0,6	0,15	0,04

Apêndice 19- Publicação referente à Tese de Doutorado. MELO-FILHO, A.A.; VINAGRE, A.M.; COLLARES, E.F.; BUSTORFF-SILVA, J.M. Effect of different types of fundoplication on the gastric emptying of liquids and gastric compliance in rats. **J Pediatr Surg**, 40: 1551-6, 2005.