

17

CAPÍTULO

MOTILIDADE DO TRATO GASTRINTESTINAL

Armenio Aguiar dos Santos
Pedro Jorge Caldas Magalhães
Ricardo de Freitas Lima

17.1 MOTILIDADE GASTRINTESTINAL

A ingestão de alimentos e a exoneração dos resíduos digestivos em condições normais são atos deliberados que se passam pelas extremidades do sistema digestório graças à atividade da musculatura estriada. Já o tubo de permeio é dotado de musculatura lisa cuja atividade motora se desenrola autonomamente.

A motilidade do tubo digestivo mostra características notáveis. Em primeiro lugar, exibe grande variabilidade do comportamento motor nos diversos segmentos e, em cada segmento, em variados momentos. Isso decorre mais por mudanças no estado funcional da musculatura lisa do que por eventuais diferenças morfológicas. Em segundo lugar, a motilidade gastrointestinal, embora automática, está longe de ser caótica. De fato, o exame da motilidade revela padrões típicos, diferentes conforme o órgão e as condições, sugerindo coordenação dos conjuntos musculares, quando das retrações e distensões. E, finalmente, o trato gastrointestinal (TGI) é sede de distúrbios motores com importante influxo na prática médica.

17.1.1 BASES CELULARES DA MOTILIDADE GASTRINTESTINAL

O TGI é composto desde o lúmen pelas camadas mucosa, submucosa, muscular e serosa. A fina mucosa compreende epitélio, lâmina própria e a muscular da mucosa. Na submucosa, vê-se tecido conectivo frouxo com nervos, vasos e células linfoides. A camada mais espessa é a muscular, formada, exceto no terço superior do esôfago, por células musculares lisas, dispostas de modo ortogonal. A musculatura circular, mais interna, tem disposição circunferencial que, ao se retrair, ocasiona, em cada segmento, contração anelar. A longitudinal, embora mais delgada, forma túnica contínua, abrangendo toda a parede ao longo do comprimento do tubo digestivo — exceto no cólon, restrita às *Teniae coli*. A contratilidade longitudinal afeta o comprimento da víscera. Por via da camada serosa passam a inervação extrínseca e os vasos sanguíneos. As camadas longitudinal e circular são separadas pelo plexo nervoso mioentérico e o plexo nervoso submucoso separa a circular da muscular da mucosa (*vide cap. tal*).

O miócito liso gastrointestinal exibe a forma de fuso e dispõe de miofilamentos aderidos a elementos do citoesqueleto. Embora detenha actina e miosina em maior proporção (15:1), não exibe troponina nem os miofilamentos têm a forma de sarcômeros, conferindo ao tubo digestivo à visão microscópica o aspecto livre de estrias. Rodeados de tecido conectivo, os miócitos se agrupam em feixes musculares. Fato notório nas cólicas abdominais, a musculatura gastrointestinal atua como sincício, mercê das junções intercelulares (“Gap junctions”), sítios de baixa resistência elétrica pelos quais a despolarização atinge rapidamente as células ao redor, sem carecer de sistema especial de condução. Estas junções intercelulares são formadas por canais transmembrana, as conexinas, que permitem a passagem de íons, metabolitos e pequenas moléculas (> 1000 Da), incluindo os segundos mensageiros AMPc e IP3. Tais conexões entre os miócitos fazem do feixe muscular uma unidade contrátil. Há, todavia, perda eletrotônica da despolarização, sendo necessário à amplificação do sinal para garantir a unidade da contração do feixe muscular.

Ao revés dos músculos esqueléticos cuja placa mioneural é bem definida e tem neurotransmissor único (colinérgico e excitatório), nem todo miócito gastrintestinal é inervado, sendo liberado pelos nervos extra e intramurais diversos neurotransmissores que se difundem ao largo e apresentam atributos diversos, seja quanto à fisiologia (excitatórios, inibitórios) ou à farmacologia (adrenérgico, colinérgico, não adrenérgico não colinérgico).

Em comparação ao músculo esquelético, há menor expressão das correntes retificadores de K^+ no músculo liso do TGI, gerando um potencial de membrana (V_m) menos negativo (-40 a $-70mV$) que o potencial de equilíbrio para o K^+ ($V_K \sim -90mV$) devido. Tal fato é relevante, pois comporta dupla modulação: na direção despolarizante ou hiperpolarizante. Ao contrário do miócito esquelético (V_m estável em repouso), o músculo liso exhibe, exceto no corpo esofagiano, flutuações periódicas espontâneas. Tal fenômeno cíclico é chamado de **ritmo elétrico básico** ou **ondas lentas**. Caso ultrapassem um potencial limiar, surgem **espículas**, oscilações rápidas no V_m , ensejando a contração muscular. As ondas lentas ditam, portanto, o ritmo e a frequência máxima de contrações de um segmento gastrintestinal. Evidências recentes indicam serem geradas pelas **células intersticiais de Cajal (ICC)**. Em meio de cultura, tais células exibem atividade espontânea, do tipo marca-passo, capaz de abalar miócitos. No plexo mioentérico as ICC atuam como marca-passo, enquanto as ICC intramusculares mediarão a sinalização autonômica para as células musculares. Os eventos geradores das ondas lentas ainda são controversos, mas é aceito o fato de que canais de Ca^{++} tipo T e oscilações na concentração intracelular do Ca^{++} desempenhem papel essencial na automaticidade das ICC. As oscilações da concentração do Ca^{++} podem decorrer via canais catiônicos não seletivos, canais voltagem-dependente e canais ativados por ligantes, bem como da liberação pela mitocôndria e/ou pelo retículo endoplasmático via receptor de IP_3 e receptor de rianodina do tipo 3 (também conhecido como canal para cálcio ativado por Ca^{++}).

Camundongos mutantes com deleção dos genes envolvidos na orientação neuronal da crista neural para o tubo digestivo não exibem tais células, nem ondas lentas, e desenvolvem megalias e distúrbios na motilidade. Embora o ritmo elétrico básico seja inerente a cada segmento gastrintestinal, o metabolismo tissular exerce notável influência; assim, a tireotoxicose acelera o trânsito enquanto o hipotireoidismo o retarda. Já o inotropismo é bastante variável; neurotransmissores e hormônios modulam a motilidade gastrintestinal ao modificarem o número de espículas e a tensão gerada pelo miócito: a norepinefrina, p. ex., esmaece as espículas enquanto a acetilcolina as intensifica. Como a atividade do músculo liso é lenta, contrações isoladas não produzem abalos mas temporalmente se somam, sob tensão crescente. Entre as salvas de potencial de ação, a tensão gerada pelo

musculatura gastrointestinal até decai, sem ser abolida. Essa tensão em repouso é chamada de **tônus basal**.

A contratilidade do músculo liso gastrointestinal é mais complexa que a do esquelético. No acoplamento excitação-contração, os neurotransmissores promovem a abertura de canais dependentes de voltagem na membrana celular com influxo de Ca^{++} , mas também pode haver liberação de Ca^{++} dos estoques citoplasmáticos, via fosfatidilinositol. Assim, mesmo sob potencial de membrana estável, ativadores da proteína G liberam Ca^{++} (acoplamento farmacomecânico). Pela ideia prevalente, com a formação no citoplasma do complexo Ca^{++} -calmodulina, é ativada a miosina-cinase, que, por sua vez, fosforila a cadeia leve da miosina e potencia a capacidade da actina em ativar a miosina-Mg-ATPase hidrolisar o ATP ligado à cabeça da miosina, fazendo deslizar os miofilamentos. Por outro lado, os níveis citosólicos de Ca^{++} são subtraídos pela bomba Ca^{++} ATPase (transferindo o Ca^{++} para fora da célula ou de volta aos estoques intracelulares) bem como pela própria repolarização (inibindo o influxo de Ca^{++} , via canais operados por voltagem). A miosina é então desfosforilada, interrompendo a interação miofilamentar e permitindo o relaxamento muscular. Sabe-se que as ICC e os miócitos do trato gastrointestinal apresentam canais iônicos mecanossensíveis, e que a distensão da parede intestinal eleva a amplitude e frequência das ondas lentas e, por consequência, a contração. Tais canais contribuem para elevar no miócito a amplitude das correntes de Ca^{++} , via canais operados por voltagem.

O curso temporal dos movimentos ao longo do TGI é bem heterogêneo. Músculos do corpo do esôfago, antrogastrico e intestino delgado retraem-se em segundos (contrações **fásicas**). Já os esfíncteres esofagiano inferior, íleocecal e anal interno ou o fundo gástrico exibem contrações sustentadas; por horas, até, de duração (contrações **tônicas**). Embora a latência da contratilidade esquelética seja menor, a gastrointestinal produz grau similar de tensão por área de secção transversal.

O arranjo espacial e temporal da motilidade afeta o trânsito dos conteúdos no tubo digestivo. Com o advento da radiologia, Walter Cannon descreveu as **contrações de segmentação**, síncronas, nas quais o quimo pouco se desloca entre segmentos vizinhos (favorecendo a mistura do bolo alimentar com as enzimas digestivas e a exposição dos nutrientes à superfície absorptiva do intestino), e a propulsão do quimo mediante a contração consecutiva de segmentos vizinhos, ou **peristalse**.

17.1.2 REGULAÇÃO DA MOTILIDADE GASTRINTESTINAL

Diverso do sistema cardiovascular, cuja bomba única propela o sangue na mesma direção, o TGI manipula ao mesmo tempo conteúdos sólido, líquido e gasoso, em órgãos distintos, gerando trânsito oroanal embora haja até retropul-

são. No período pós-prandial, enquanto o esôfago permanece quase imóvel, o estômago se esvazia, o intestino delgado propõe lentamente o quimo e os cólons acomodam resíduos fecais, proeza factível mercê da rica inervação, extrínseca e intrínseca, além das dezenas de hormônios disponíveis no trato gastrointestinal.

Foi após o TGI que Bayliss e Starling descreveram em 1902 o primeiro hormônio, a secretina. Hoje sabemos ser o TGI o principal órgão endócrino, secretando dezenas de hormônios, que afetam a motilidade do tubo digestivo, seja ao nível dos neurônios aferentes sensoriais ou dos próprios miócitos. Aliás, a liberação hormonal ao longo do tubo digestivo é bem peculiar; alguns restritos ao estômago e duodeno (p.ex., gastrina), outros confinados ao intestino grosso (p.ex., peptídeo YY). Tomando a homologia estrutural para agrupar hormônios possivelmente originários de genes ancestrais comuns, identificam-se cinco famílias: peptídeos opióides; neurotensina/substância P; neuropeptídeo Y/peptídeo pancreático/peptídeo YY; gastrina/colecistocinina; e secretina/glucagon/peptídeo intestinal vasoativo/peptídeo ativador da adenil ciclase da pituitária/polipeptídeo inibitório gástrico.

O TGI dispõe de cem milhões de neurônios, mesma magnitude encontrada em toda a medula espinhal! Na deriva evolutiva humana, o tubo digestivo manteve “cérebro” próprio, a curta distância, livrando espaço no encéfalo para neurônios com funções “superiores”. Os corpos celulares dos neurônios entéricos agrupam-se em gânglios nos plexos intramurais, **submucoso** e **mioentérico**, com ampla interconexão. O plexo mioentérico provê, ao longo do TGI, inervação motora às camadas circular e longitudinal bem como secretomotora à mucosa. Outras projeções atingem gânglios na vesícula e pâncreas e mesmo os gânglios simpáticos. O plexo submucoso se condensa no intestino delgado, innervando, além do epitélio glandular, a muscular da mucosa, células linfóides e vasos sanguíneos. Plexo afim ocorre na vesícula, nos ductos cístico e hepatocolédoco, bem como no pâncreas. Gânglios entéricos exibem ainda inúmeras **células da glia** (similares aos astrócitos), que liberam interleucinas e expressam antígenos do complexo maior de histocompatibilidade da classe II ao serem estimuladas por citocinas, fenômeno relevante na inflamação gastrointestinal.

O TGI dispõe dos elementos essenciais ao arco reflexo: neurônios aferentes, interneurônios e motores. De fato, segmentos isolados do tubo digestivo conseguem expelir em sentido aboral o conteúdo luminal. Langley propôs assim o sistema nervoso autônomo em ramos simpático, parassimpático e entérico. Quanto à morfologia, Dogiel classificou os neurônios entéricos em tipos I (dendritos curtos, axônio único e longo) e II (dendritos de tamanho variável e extensa ramificação). Em termos biofísicos, neurônios entéricos são ditos de tipos S (alta excitabilidade: múltiplos disparos na despolarização) e AH (baixa excitabilidade: disparo único seguido de longa hiperpolarização).

Na neurotransmissão entérica, é notável a variedade de agentes, excitatórios e inibitórios. Ao divulgar o conceito do sistema nervoso autônomo, Dale limitou-o as vias adrenérgica e colinérgica, considerando os nervos entéricos meros relés. Via técnicas histoquímicas, Hallarp notou ser escassa a inervação simpática direta no miócito gastrointestinal. Com o advento dos fármacos antiadrenérgicos, Jansson notou que a estimulação vagal dilata o estômago de gatos anestesiados mesmo se pré-tratados com atropina e guanetidina. Estudos posteriores revelaram que purinas, feito o ATP, aminoácidos, como o gama-aminobutírico (GABA), e peptídeos, como o intestinal vasoativo (VIP), afetam o músculo gastrointestinal. A literatura mais recente identifica como miorelaxantes os gases óxido nítrico (NO), monóxido de carbono (CO) e o sulfeto de hidrogênio (H₂S). No total, cerca de 20 tipos de neurotransmissores ocorrem no TGI. Agentes excitatórios, como acetilcolina (ACh) e taquicininas (substância P), elevam o Ca⁺⁺ citosólico e/ou inibem a formação dos nucleotídeos cíclicos. Agentes inibitórios, como VIP e NO, em geral elevam os níveis intracelulares de nucleotídeos cíclicos, AMPc ou GMPc respectivamente. Estímulos mais potentes liberam peptídeos de efeitos mais prolongados em geral. Já opioides e norepinefrina agem de modo indireto, modulando a liberação de neurotransmissores ou hormônios. Ampliando os domínios operacionais, o mesmo neurônio libera mais de um mediador e o mesmo neurônio pode mudar de estrutura e função — fenômeno dito de **plasticidade neural**.

Neurônios primários aferentes (tipo II/AH) nos plexos intramurais monitoram o ambiente do tubo digestivo. Abalos sutis da mucosa, variação na temperatura ou composição química luminal e a distensão radial da víscera despolarizam terminais aferentes, liberando, direta ou indiretamente, serotonina (5-hidroxitriptamina, ou 5-HT) e interleucinas. Células enteroendócrinas e linfóides operam como “papilas gustativas” do tubo digestivo. A hiperpolarização subsequente inibe excitação adicional, mas a própria excitabilidade dos neurônios aferentes pode variar, via lentos potenciais juncionais inibitórios. Mediante sinapses com outros neurônios aferentes, constituem rede com projeção radial até interneurônios e neurônios efetores de plexos circunvizinhos, onde liberam ACh e taquicininas. Além da peristalse, estariam implicados nas respostas a agentes irritantes luminiais e no fenômeno da hipersensibilidade visceral na dispepsia.

De permeio aos neurônios aferentes e neurônios secretomotores ou motores há interneurônios (tipo S) que se projetam tanto em direção oral como anal. A via ascendente é excitatória, atuando a ACh em receptores nicotínicos, enquanto a via descendente é inibitória, tendo o NO ou ATP como prováveis neurotransmissores. Mediante de múltiplas sinapses, interneurônios também modulam a distância a propagação de ondas peristálticas ao longo do TGI.

Neurônios motores (tipo I/S) se projetam nas camadas longitudinal e circular e para a muscular da mucosa. O agente excitatório é a ACh, atuando sobre

receptores muscarínicos. Sob estímulos potentes, tais neurônios também liberam taquicininas (substância P e neurocininas). Já os neurônios inibitórios liberam em projeção caudal neurotransmissor do tipo **não adrenérgico, não colinérgico (NANC)**. Na maioria dos segmentos, o NO é o principal agente, variando a contribuição do VIP, ATP ou PACAP.

Embora o sistema digestório opere até desconectado do sistema nervoso central, há extensas interconexões cujas implicações funcionais se notam claramente nas situações de estresse, na forma de diarreia, vômito ou dor abdominal. A **inervação extrínseca** do TGI compreende corpos neuronais situados fora do tubo digestivo com projeções até suas entranhas. Segundo a localização dos corpos celulares e os trajetos dos nervos, foram agrupados em sistema nervoso **simpático** ou **parasimpático**. Tal separação, no entanto, é incompleta: alguns nervos toraco-lombares se distribuem junto do nervo vago e outros penetram com os nervos pélvicos a partir dos gânglios pré-vertebrais.

A conexão parassimpática do neuroeixo com o TGI se dá ao nível tectal e sacral, via nervos vago e pélvico, nesta ordem. Corpos celulares dos eferentes vagais se situam nos núcleos motor e dorsal do vago e ambíguo, os quais formam com a área postrema e o núcleo do trato solitário no bulbo raquidiano o complexo vagal. Daí o nervo vago passa bilateralmente para o esôfago, estômago e intestinos. Já os corpos celulares dos nervos pélvicos se situam na medula sacral donde atingem o cólon distal e o reto. As fibras pré-ganglionares são colinérgicas e ativam neurônios intrínsecos, via receptores nicotínicos, ou inibem o plexo mioentérico, via NO e VIP. Em geral, as fibras excitatórias exibem baixo limiar de excitação, enquanto as inibitórias são de alto limiar. Diferente dos demais segmentos, a inervação parassimpática do intestino delgado se concentra nos poucos conjuntos de neurônios mioentéricos que atuam como centros geradores de padrão. O efeito mais evidente da vagotomia é o retarde no esvaziamento gástrico e o da terapia anticolinérgica é a constipação colônica.

A inervação simpática gastrointestinal tem corpos celulares situados no corno intermediolateral da medula toracolombar. Da raiz ventral emergem fibras eferentes pré-ganglionares com sinapse inicial nos gânglios pré-vertebrais celíaco e mesentéricos (superior e inferior). Daí, por sua vez, as fibras pós-ganglionares projetam axônios ao TGI, onde estabelecem sinapse com neurônios entéricos, além de inervar vasos sanguíneos, mucosa e musculatura esfíncteriana. Se a transmissão pré-ganglionar é nicotínica, o principal mediador pós-ganglionar é a norepinefrina, atuando nos plexos entéricos em receptores dois pré-sinápticos. A ativação simpática gastrointestinal desvia o fluxo sanguíneo da circulação esplâncnica para a sistêmica durante o estresse, tolhendo a digestão e propulsão dos alimentos.

Por outro lado, as vísceras gastrintestinais dispõem de extensa aferência para o sistema nervoso central. Cerca de 75% das fibras existentes nos nervos vagos,

pélvicos e esplâncnicos são, na verdade, aferentes, ainda que tenhamos normalmente pouca consciência das sensações viscerais.

Com terminais entranhados no tubo digestivo, neurônios aferentes vagais (não mielinizados) possuem corpos celulares nos gânglios nodoso e jugular, donde partem, preservando a viscerotopia, ao núcleo do trato solitário. Dos segmentos distais do intestino grosso, outros terminais partem via fibras não mielinizadas junto dos nervos pélvicos para a medula sacral entre S2 e S4. Os corpos celulares das fibras aferentes sacrais situados no gânglio da raiz dorsal se projetam até o bulbo. Dadas as conexões do complexo motor dorsal com mesencéfalo, hipotálamo, sistema límbico e tálamo, a ativação de núcleos sub-corticais permitiria os estímulos viscerais despertarem emoções. Terminais aferentes extrínsecos nos músculos longitudinal e circular têm baixo limiar e atuam como receptores de tensão (em série), disparando quando da distensão mecânica ou contração contínua da víscera. Terminais aferentes vagais na mucosa são sensíveis à concentração luminal de glicose, aminoácidos ou ácidos graxos de cadeia longa e outros respondem a acidez ou temperatura. Mediadores químicos liberados por células endócrinas da mucosa agiram na transdução de sinais em aferentes vagais. Assim, a liberação excessiva de serotonina pelas células enterocromafim da mucosa gastrointestinal danificada após pulsos de quimioterapia pode induzir vômitos intensos.

Neurônios aferentes primários esplâncnicos têm terminais na parede do tubo digestivo e corpos celulares nos gânglios da raiz dorsal. Os terminais aferentes são geralmente multimodais, respondendo a estímulos mecânicos, térmicos e químicos com potencial lesivo. Muitos contêm receptores para o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e alguns também para a substância P. Expresso difusamente no TGI, em especial nas fibras delgadas ao redor dos gânglios intramurais, há também o receptor **vaniloide** (VRI). Em um canal catiônico não-seletivo, ativado por temperatura, acidez e capsaicina (substância ativa da pimenta). A eventual ativação de tais vias é implicada na hipersensibilidade visceral encontrada na dispepsia funcional, síndrome do intestino irritável e doença intestinal inflamatória.

Eferentes simpáticos participam de vários reflexos autonômicos que em geral inibem a atividade gastrointestinal, notadamente de segmentos distantes da origem da estimulação. A via aferente de tais reflexos seria neurônios entéricos ou extrínsecos intestino-fugais, cujo eixo é o gânglio simpático pré-vertebral ou a medula espinhal.

O gânglio pré-vertebral integra vias que modulam a atividade final de eferentes simpáticos pós-ganglionares. Além de sinapses dos eferentes pré-ganglionares, os gânglios celiaco e mesentérico recebem colaterais de neurônios aferentes espinhais. Neurônios intestino-fugais oriundos do plexo mioentérico estabelecem

assim sinapse colinérgica excitatória com o corpo de neurônios simpáticos pós-ganglionares com projeção para o TGI, atuando em reflexos entero-entéricos nos quais a motilidade do tubo digestivo oral ao sítio de estimulação é inibida. Tais reflexos de retroalimentação permitem o intestino mais distal regular porções proximais, dos quais recebem efluxo. A relevância funcional desta via é descrita como “freio simpático”, cuja ablação em estados de anafilaxia e inflamação ocasiona motilidade exagerada e diarreia secretória.

Reflexos simpáticos, ao nível da medula espinhal ou no gânglio pré-vertebral (reflexos de alça curta), são relevantes na interrupção da motilidade propulsiva sob condições de injúria. O íleo adinâmico (paralítico) advindo do trauma cirúrgico parece ocorrer em duas fases. Mediada pelos reflexos simpáticos extrínsecos ou mudança no programa motor do sistema nervoso entérico, a suspensão inicial da peristalse seria resposta fisiológica de proteção do TGI frente à lesão adicional. Acaso o trauma for intenso e seguido de inflamação extensa, a interrupção motora se acentua. Tal afecção envolveria a interrupção por via neural da peristalse por inibição da excitabilidade da musculatura pelo NO produzido de forma exagerada pelos monócitos e neutrófilos infiltrados. A estase motora prolongada favorece a translocação bacteriana e eventual sepsia, com insuficiência de múltiplos órgãos.

Ademais, aferentes esplâncnicos atuam, em certas situações, direto em sistemas efetores vizinhos. Graças ao “reflexo axonal”, a ativação da alça bifurcada de um axônio propaga a excitação para neurônio colateral, via liberação de mediadores como o CGRP e a substância P. O reflexo axonal ocasionaria assim vasodilatação da submucosa, secreção duodenal de bicarbonato e degranulação dos mastócitos.

17.1.3 DESENVOLVIMENTO DA MOTILIDADE GASTRINTESTINAL NO INÍCIO DA VIDA

Nas crianças, é crucial a evolução adequada das habilidades orais, definidas como resposta motora oral durante a alimentação. São muitos os eventos críticos para a nutrição normal: coordenação da sucção com a deglutição e a respiração, regulação do esvaziamento gástrico, propagação ordenada do conteúdo pelo intestino delgado e, por fim, a eliminação fecal. Isso requer a maturação das funções secretória, absorptiva e motora, as quais dependem do desenvolvimento mioentérico e neurogênico, definidos geneticamente, mas sujeito à intervenção de fatores ambientais (intra e extrauterinos), que só se concluem nos primeiros anos de vida. Ao gerar intensa atividade muscular, o aleitamento materno promove o desenvolvimento craniofacial. Estimula a correção do retrognatismo mandibular fisiológico e posiciona corretamente a língua na região palatina dos dentes incisivos centrais. A alimentação neonatal é atividade complexa, sendo vital a coordenação

entre os processos de sucção, deglutição e respiração. Vários fatores podem nisso interferir, em especial, a idade gestacional do recém-nascido e o tipo de criação. No aleitamento natural, a sucção promove o adequado desenvolvimento dos órgãos fonoarticulatórios quanto a mobilidade, força e postura, amadurecendo a mastigação e a articulação dos sons da fala.

17.1.4 EFEITOS DE GÊNERO, IDADE E RITMO CIRCADIANO

Em comparação a homens e adultos jovens, há nas mulheres e pessoas idosas restrições na peristalse esofagiana, no esvaziamento gástrico e no trânsito colônico. Embora o estágio do ciclo menstrual não altere a atividade mioelétrica gastrintestinal, a taxa de esvaziamento gástrico, em especial de sólidos, é mais lenta em mulheres. Em geral, o envelhecimento traz dismotilidade. É notória a disfagia do presbiôfago com ondas peristálticas diminutas e lentas. A progressão do **complexo motor migratório** (CMM) também é mais lenta em idosos. É, todavia, incerto o significado de tais fenômenos, talvez pela grande reserva funcional do TGI. Ademais, a evolução do CMM tem variação circadiana, manifesta em retardo do esvaziamento gástrico, à noite.

17.1.5 MASTIGAÇÃO

Com a ingestão de alimento sólido, iniciamos a mastigação. A estimulação das papilas gustativas e epitélio olfatório respondem por muito da satisfação do ato de comer e inclusive desencadeiam a fase cefálica da digestão. Ademais, há secreção reflexa de saliva que, ao se misturar à comida, amacia o bolo alimentar. Aliás, a mastigação reduz o alimento a um volume cômodo à deglutição. Embora a mastigação seja ato voluntário, tem natureza em parte reflexa – tanto que animais descerebrados acima do mesencéfalo mastigam tão logo o alimento é posto na boca. A mastigação combina a ação de músculos estriados na mandíbula, lábios, bochechas e língua – graças ao núcleo ambíguo que coordena a atividade do V par craniano (trigêmeo).

A pressão nos dentes, gengivas, língua e palato relaxa os músculos de fechamento da maxila (principalmente os pares de masseter e temporais) enquanto ativa os músculos de abertura (digástrico e pterigoídes laterais). Graças à articulação temporomandibular, a mastigação, além de mover a maxila para cima e para baixo, também o faz para diante e para trás, bem como lateralmente, moendo o alimento sob a frequência de um ciclo/s. Apesar de a força gerada entre os molares ser necessária para triturar o alimento comum, o principal fator de eficiência mastigatória é a área de contato oclusivo. Distúrbios oclusivos (por ex.: bruxismo) podem originar quadros de cefaleia e desgaste dentário intensos.

17.1.6 DEGLUTIÇÃO

A deglutição é descrita em etapas segundo as regiões de trânsito do bolo alimentar em direção ao estômago: oral, faríngea, esofágica. Aparentemente singelo, o ato de engolir é crucial pelo risco potencial de aspiração pulmonar do material e carece de perfeita coordenação. Embora possa ser iniciada voluntariamente, a deglutição progride de maneira autônoma, sem ser interrompida. Aliás, é iniciada na maioria das vezes de modo inconsciente, independente de ingestão e inclusive ocorrendo durante o sono. Muitos dos fenômenos vigentes na deglutição aparecem na cineradiografia, após a pessoa ingerir suspensão radiopaca de bário. Mediante sondas contendo pequeninos transdutores em vários pontos do trajeto oro-faríngeo-esofágico é possível se medir as pressões vigentes durante e após a deglutição.

17.1.6.1 FASE OROFARINGEANA

Inicialmente, o alimento passa da boca, através do istmo das fauces, para a faringe. A extremidade anterior da língua, ao se lançar para cima e para trás, empurra o bolo alimentar contra o palato duro. Ao mesmo tempo, o músculo milo-hioideo se contrai rapidamente e força o bolo em direção à faringe. Daí o bolo passa rápida (~1seg) e involuntariamente da faringe ao esôfago, graças a fenômenos síncronos. A contração contínua do músculo milo-hioideo e a posição da língua evitam a regurgitação alimentar para a cavidade oral. A inspiração e o reflexo da náusea são inibidos temporariamente. O palato mole eleva-se, fechando a região nasal posterior. A elevação da laringe e a aproximação das cordas vocais fecham a glote, obstruindo a passagem para a laringe. Quando a epiglote é pressionada para baixo sobre o vestíbulo laríngeo, contribui para prevenir a entrada do alimento na via respiratória, mas a remoção da epiglote não impede a deglutição. Ao se fecharem tais válvulas e a faringe se contrair, há propulsão do bolo para o esôfago. Com efeito, a pressão no estreito faríngeo atinge 100mmHg.

17.1.6.2 FASE ESOFAGIANA

Ao unir a faringe ao estômago, o esôfago atravessa o tórax, de pressão sub-atmosférica. Esfíncteres situados nas extremidades velam o esôfago quanto aos conteúdos orofaríngeo e gástrico.

Entre as deglutições, a entrada do esôfago está obstruída pelo *esfíncter esofágico superior*. É formado basicamente por faixa de músculo estriado em forma de “U” com origens nos dois lados da cartilagem cricoide. O músculo cricofaríngeo se contrai de forma tônica entre as deglutições, relaxando só quando o *bolus* se aproxima. A seguir, retrai-se de novo e a pressão intraluminal na região atinge até 150mmHg, prevenindo o refluxo esôfago-faríngeo.

Em humanos, a gravidade favorece naturalmente o trânsito esofágico. Mas o desmame do conteúdo do órgão decorre da motilidade do tipo peristáltica. Assim, a contração anelar da camada circular evolui em onda do esôfago proximal para o distal. Esta seria precedida por outra de relaxamento, de exame difícil pois em repouso o corpo do esôfago está em geral relaxado. Ao gerar gradiente de pressão, a peristalse assegura o trânsito esofágico (~10seg). Enquanto a onda peristáltica progride distalmente, torna-se mais lenta e decai a taxa de variação da pressão intraluminal.

A peristalse é classificada em **primária** ou **secundária**. A primária tem origem na deglutição. Já a distensão mecânica ou a acidez da mucosa esofágica pode ocasionar peristalse secundária, facilitando a remoção de resíduos.

Na porção mais distal do esôfago, o *esfíncter esofágico inferior*, forma, junto com o diafragma crural, zona (2-4cm) de alta pressão (~25mmHg). Embora inexista na **junção esofagogástrica** (JEG) estrutura anatômica típica de esfíncter, com projeção luminal, nota-se contração tônica entre as deglutições. Isso decorre de propriedade miogênica ou maior sensibilidade da JEG à neurotransmissão excitatória colinérgica. Como a tensão basal da junção tende a ser 5mmHg maior que a pressão intragástrica, há prevenção de refluxo gastro-esofágico. Logo após a deglutição, a pressão na JEG cai e assim se mantém até a onda peristáltica atingir o esôfago distal, esguichando o bolo alimentar no estômago. A seguir, o esôfago distal volta a se relaxar e o esfíncter inferior a se contrair, elevando a pressão ~70mmHg além do valor basal e assim se mantendo (por uns 5seg) até retornar ao nível basal — prevenindo o refluxo gastro-esofágico.

17.1.6.2.1 A REGULAÇÃO DA DEGLUTIÇÃO & PERISTALSE

A estimulação do ramo interno do nervo laríngeo superior suscita a deglutição, envolvendo excitação e inibição consecutiva de 25 pares de músculos da boca, faringe, laringe e esôfago – de forma estereotipada. Desde Meltzer, considera-se serem a sequência e o ritmo da deglutição estabelecidos por centro gerador de padrão situado no bulbo (“**centro da deglutição**”), estimulado desde receptores oro-faríngeos.

A ativação consecutiva da peristalse esofágica é mediada por via neural: a secção transversal do órgão não afeta o esôfago distal, que ainda se contrai no tempo próprio após a deglutição. A vagotomia bilateral ao nível cervical, no entanto, o paralisa totalmente. O terço superior do esôfago humano dispõe de fibras estriadas, innervadas pelo glossofaríngeo e vago com axônios similares a de neurônios motores somáticos; terminando diretamente em placas motoras e contratilidade sujeita à inibição pelo curare. Todavia, tais fibras estriadas são funcionalmente indistinguíveis das fibras lisas; pois se contraem e se relaxam lentamente, desenvolvendo baixo

nível de tensão por 1-2. Após discreta zona de transição no terço medial do esôfago, o terço distal é composto de fibras lisas. Nos dois terços inferiores, o músculo do esôfago é innervado desde o plexo mioentérico, cuja atividade excitatória e inibitória é modulada por fibras vagais pré-ganglionares colinérgicas. Daí haver peristalse residual no esôfago distal, mesmo após a vagotomia. Já a neurotransmissão inibitória é do tipo não adrenérgica, não colinérgica, seja pela liberação de ATP, VIP ou NO.

17.1.6.2.2 ANOMALIAS NA DEGLUTIÇÃO E PERISTALSE

Distúrbios em qualquer das fases da deglutição ocasionam disfagia. Na acalasia, a peristalse esofágica inexistente, com contrações incoordenadas ou espásticas, déficit de relaxamento do esfíncter inferior após a deglutição, e dilatação do corpo esofágico em fases mais tardias da doença. A patogênese decorre por degeneração dos gânglios do plexo mioentérico, seja por origem idiopática ou sequela de reação inflamatória na doença de Chagas. Um evento importante é a diminuição da síntese de NO pelas fibras nervosas das células intersticiais de Cajal no esôfago distal.

17.1.6.2.3 ANOMALIAS DA JEG

As funções da JEG podem estar afetadas em doenças diversas. A acalasia abala a função esfíncteriana e, de forma oposta, a função de barreira está prejudicada na doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). Tanto o componente esofágico da JEG (o próprio esfíncter inferior) quanto o diafragmático (*pars crural*) podem estar afetados. Recentemente, foi percebido o papel do diafragma crural. Pacientes com esofagite de refluxo parecem ter défices anatômico e funcional do componente crural da JEG, seja pela subtração de sua espessura ou pela menor capacidade de elevar a pressão da JEG durante a inspiração. Neste sentido, a pressão inspiratória da JEG discrimina melhor os pacientes com esofagite daqueles sadios e alguns pacientes com esofagite de refluxo podem ter alívio parcial dos sintomas via treinamento muscular inspiratório.

A DRGE é a dismotilidade gastrintestinal mais comum. Em lactentes sadios, o **refluxo gastroesofágico** (RGE), ou seja, a passagem do conteúdo gástrico para o esôfago, com ou sem regurgitações ou vômitos, é fenômeno fisiológico que ocorre várias vezes ao dia, com resolução espontânea de 12 a 14 meses de idade. Nos adultos manifesta-se, em geral, com vômitos e dor epigástrica em queimação. Por vezes, ocorre de forma silente, ou RGE oculto, surgindo as complicações após longos períodos assintomáticos. A monitoração contínua do pH esofágico por 24hs (pHmetria esofágica) é o exame mais útil para avaliar a frequência e duração dos episódios de refluxo ácido (cuja definição inclui quedas do pH esofágico < 4).

Pessoas saudáveis exibem, na pHmetria esofágica, episódios frequentes de $\text{pH} < 4$ (em especial logo após as refeições), mas com tempo total de pH ácido nas 24hs inferior a 4%. Métodos mais sensíveis para detecção de RGE são a impedânciometria-pHmetria de 24 h, que mede RGE ácido e não ácido, e a pHmetria pelo método Bravo, que avalia RGE por até 48h.

17.1.7 MOTILIDADE GÁSTRICA

Além de servir de reservatório temporário para alimentos ingeridos, o estômago mistura-os às secreções gástricas e os tritura a ponto de liquefazê-los. Por fim, o quimo é esguichado no intestino delgado sob taxas apropriadas à digestão e absorção. Tudo isso advém de complexos arranjos, sob influência neuro-humoral.

17.1.7.1 RELAXAMENTO RECEPTIVO

A propriedade gástrica de acomodação foi revelada em 1904 por Cannon, via radioscopia. Em adultos sob jejum, o estômago proximal se mostra retraído, contendo volume de ar e uns 50mL de secreção gástrica. Com a ingestão da refeição há, simultâneo ao relaxamento do esfíncter esofágico inferior, breve dilatação do estômago proximal (**relaxamento receptivo**), seguida doutra mais duradoura, fruto da distensão das paredes da víscera pelo volume recém-ingerido (**relaxamento adaptativo**). Assim, o fundo e o corpo gástrico acomodam alimentos em camadas segundo a densidade, incorporando refeições até volumosas sem incremento substancial na pressão intragástrica. Embora as fibras musculares lisas tenham natureza elástica, deslizando passivamente entre si ao serem estiradas, o aumento na complacência gástrica decorre principalmente de inibição reflexa por via vagovagal da musculatura lisa do fundo e do corpo – pois abolido *ex vivo*. Tal fenômeno envolve neurotransmissão não adrenérgica não colinérgica, possivelmente do tipo NOérgica e/ou VIPérgica.

O estômago proximal também exhibe contrações fásicas que geram suave pressão, mas suficiente para mover o conteúdo luminal para o estômago distal. Essa atividade surge após as refeições, ao cessarem os estímulos de relaxamento gástrico. A duração desse processo varia segundo o volume e a composição da refeição ingerida. Além do já mencionado efeito vagal inibitório sobre a complacência gástrica, a ingestão alimentar libera hormônios, como secretina, colecistocinina (CCK) e polipeptídeo inibitório gástrico (GIP) que contribuem para a dilatação. Já as contrações do estômago proximal dependem de fibras excitatórias colinérgicas.

17.1.7.2 ESVAZIAMENTO GÁSTRICO

Embora seja víscera única, o estômago tem comportamento motor distinto nas porções proximal e distal. Segundo Cannon, a trituração do alimento envolve quase apenas a porção distal. Esse fato foi ressaltado por Alvarez, ao registrar em 1922 um **eletrogastrograma**, cujo traçado é bem estável no estômago proximal, enquanto o distal exibe despolarização cíclica. Em 1969, Code descreveu tais fenômenos com acurácia em cães acordados. De fato, há gradiente no potencial de membrana que se torna mais eletronegativo desde o corpo gástrico até o piloro. No terço superior e grande curvatura do estômago há um **marca-passo**, responsável pelo ritmo elétrico básico. À medida em que as contrações (~3x por minuto em humanos) se dirigem ao piloro, se tornam mais intensas e velozes. As espículas (expressas na forma de contrações gástricas) são vigoradas pela estimulação vagal, enquanto a estimulação simpática as enfraquecem.

Em 1822, o Dr. William Beaumont cuidou de Alexis St. Martin, ferido por tiro no hipocôndrio. De modo surpreendente, o paciente sobreviveu ao trauma, restando na parede abdominal fístula gástrica, através da qual pôde admirar pela primeira vez o esvaziamento gástrico humano. Assim observou ser o grau de dissipação do quimo no estômago determinado pela natureza do alimento ingerido: mais rápido para líquidos do que para sólidos e, mais rápido para carboidratos do que proteínas e estas do que lipídios. Em meados do século XX, o advento da técnica de intubação gástrica, de refeições-teste com corantes e a mensuração do conteúdo luminal permitiu caracterizar o esvaziamento gástrico como fenômeno reprodutível. Surgem daí relatos da influência da dimensão das partículas e do próprio volume da refeição ingerida, bem como da osmolaridade e da acidez na taxa de esvaziamento gástrico. Posteriormente, o advento e ulterior refinamento da cintilografia, combinando isótopos emissores de radiação gama, com geração e análise de imagens digitais, permitiram ampliar tais estudos, agora realizáveis não invasivamente. Embora a cintilografia seja tida o padrão-ouro para avaliar a motilidade gástrica, é técnica complexa e cara, além de expor pessoas à radiação. Recentemente, foi desenvolvido o teste respiratório (¹³C-ácido octanoico) como método indireto de cálculo do esvaziamento gástrico. Após a refeição-teste, o marcador é rapidamente expelido pelos pulmões. Amostras de ar expirado são coletadas no início do estudo e em intervalos regulares após a refeição e podem ser transportadas até serem analisadas via espectrografia. É uma técnica segura e confiável para ser usada em crianças.

Cada refeição líquida evoca padrão peculiar de esvaziamento gástrico, ao sabor das suas propriedades de volume e composição; todavia, padrões gerais estão definidos. O efluxo de soluções de baixa viscosidade dá-se tão logo sejam ingeridas, de modo exponencial e inversamente proporcional à osmolaridade, à

acidez e ao teor de ácidos graxos de cadeia longa. Soluções eletrolíticas neutras e osmolaridade similar à do plasma esvaziam-se rapidamente, enquanto as de osmolaridade ou acidez elevada, ou ricas em triglicérides ou proteínas, esvaziam-se lentamente.

Os fatores responsáveis pelos padrões de esvaziamento gástrico estão descritos na equação $F = \Delta P / R$, que traduz os fenômenos hidrodinâmicos, sendo F a taxa de esvaziamento gástrico, ΔP o gradiente de pressão entre o estômago e o intestino delgado, e R a resistência ao fluxo gastroduodenal de líquido. Em humanos sob jejum, a pressão intragástrica e intraduodenal é igual à pressão intra-abdominal (~5-10mmHg), na maioria do tempo. Embora a ingestão pouco altere a pressão intragástrica (p.ex. 2L de salina ingerida só adiciona 10mmHg à pressão intraluminal), esta já basta para esvaziar no duodeno notáveis volumes de líquido, cuja resistência ao fluxo é muito baixa: afinal o piloro se mostra relaxado no intervalo das contrações, enquanto a pressão intraduodenal se mantém em níveis basais. Considera-se ser o fundo e o terço proximal do corpo do estômago a parcela responsável pela geração da pressão intraluminal necessária à evacuação de líquido. Aliás, a fundectomia acelera o esvaziamento gástrico de líquidos sem alterar a retenção fracional de sólidos.

O esvaziamento dos sólidos, por outro lado, depende da atividade motora do estômago distal. A cada 20s surge da zona de marca-passo onda de contração (com 2-3cm de extensão), que evolui com velocidade e intensidade crescentes, passando de 0,5cm/s e suave depressão na parede do estômago proximal para alcançar o antro a 4cm/s, formando recorte profundo a ponto de ocluir o lúmen e elevar a pressão intragástrica até 150mmHg. As contrações antrais, além de impulsionarem o quimo em direção pilórica, atritam as partículas entre si ao turbilhonar o conteúdo gástrico, fragmentando-as ainda mais. Através do piloro só passam partículas pequeninas (raio < 1mm); as maiores são retidas e são alvo de retropropulsão para o corpo gástrico. Assim, os sólidos, acaso ingeridos em grandes bocados, só são esvaziados após haver suficiente solubilização; daí o lapso entre o fim da ingestão de uma refeição e o início da vazão dos elementos sólidos. No caso de refeição mista (p.ex. pão com leite), o líquido ingerido até influencia o processo; se a composição contiver, por exemplo, alto teor de gordura pode despertar reflexos enterogástricos, postergando assim o esvaziamento do sólido. Por fim, vazam do estômago as partículas indigeríveis, horas após a última refeição.

A motilidade do estômago distal já foi comparada à “bomba” cardíaca, capaz de a cada “sístole antral” esguichar o quimo para o duodeno. Graças a dados radiológicos e manométricos, a noção prevalente é atuar feito um “moedor de carne”, capaz de triturar o quimo, embora também lhe sirva de resistência. À medida que moí a massa do alimento para baixo, fragmentos solúveis se esvaziam junto da fase líquida, enquanto retêm as partículas maiores. Ademais, como o

piloro se retrai vigorosamente ao mesmo tempo ou logo depois do antro terminal, a vazão gástrica ocorre no intervalo (e não durante) das contrações antrais.

O estômago transfere o quimo para o intestino delgado a um fluxo aquém das capacidades da digestão e absorção, ajudando a máxima incorporação de nutrientes. Por sua vez, a mucosa do intestino delgado dispõe de quimiorreceptores capazes de inibir (via reflexos neuro-humorais) o esvaziamento gástrico. O efluxo gástrico tende a ativar um ou mais desses receptores de pH, osmoreceptores, receptores para glicose, lipídeo ou aminoácido. Assim, a chegada de lipídeos ao duodeno dilata o estômago proximal, reduz a amplitude das contrações do antro e a frequência de contrações propulsivas no duodeno, reduzindo o esvaziamento gástrico.

Embora seja notável marco anatômico, é discutível o papel funcional do piloro na regulação do esvaziamento gástrico, em especial dos sólidos. A excisão do piloro ou a inserção de um tubo rígido nele pouco altera a taxa de esvaziamento gástrico. Em vez do esfíncter esofágico inferior, tonicamente contraído que ao se relaxar deixa o *bolus* passar livremente, o piloro é abertura estreita, periodicamente apertada pelas retrações geradas na camada circular, donde o tamanho da abertura pilórica determina a dimensão máxima da partícula que o atravessa. O antro, o piloro e o bulbo reagem de forma síncrona à onda de contração, que, ao atingir o piloro, este se retrai e daí o bulbo duodenal. Além do piloro, o duodeno, cujo diâmetro é menor que o do antro, também resiste ao efluxo gástrico. A motilidade duodenal exerce assim resistência expressiva, segundo a intensidade e o grau de coordenação com o antro e o piloro: o quimo jorra do estômago no curto período entre a oclusão completa do piloro e a contração do bulbo duodenal. Por outro lado, a peristalse pode desaparecer do duodeno, dando lugar a contrações estacionárias ou até anti-peristálticas, ocasionando refluxo duodeno-gástrico — condição de potencial lesão à barreira da mucosa gástrica via ação biliar.

Nas crianças portadoras de DRGE, a bile no conteúdo gástrico pode ensejar refluxo alcalino para o esôfago, bastante lesivo à mucosa esofágica, além de acarretar manifestações de distúrbios das vias aéreas, associadas de modo imprecisa à DRGE na pHmetria esofágica de 24hs. O advento da impedanciometria esofágica intraluminal associada à pHmetria permitiu estabelecer a associação entre sintomas respiratórios e episódios de refluxo não ácidos ($\text{pH} \geq 4$).

17.1.7.3 REGULAÇÃO DA MOTILIDADE GÁSTRICA

Reflexos neuro-humorais afeitos à regulação da secreção gástrica também afetam a motilidade. A distensão do estômago pelo alimento ocasiona secreção de gastrina que, por sua vez, realça a força de contrações e aumenta a mistura do quimo (**reflexo gastrogástrico**). Por sua vez, cadencia o esvaziamento gástrico,

permitindo ao intestino delgado processar inteiramente a digestão e absorção do quimo, além de prevenir a regurgitação de conteúdo entérico para o estômago. Aliás, esses ambientes são bem diferentes: a mucosa gástrica é imune ao ácido mas pode ser corroída pela bile, enquanto a duodenal, resistente aos efeitos da bile, não aguenta a acidez.

É notória a inter-relação funcional do cérebro com o estômago: estudos comportamentais indicam ser o estresse, pela exposição ao frio, e as emoções, como medo e ansiedade, capaz de retardar o esvaziamento gástrico. Já a distensão mecânica da víscera adia a ingestão de alimento em animais famintos. Por outro lado, com a denervação extrínseca do estômago, a motilidade é logo abolida, mas, após a convalescença, a víscera volta a evacuar o quimo, ainda que sob significativo retarde. Em tais condições, a sequência dos fenômenos contráteis se mantém, embora débeis — indicando o papel crucial na motilidade gástrica dos nervos vagos. Aliás, estes dispõem de fibras eferentes tanto de baixo como de alto limiar: a ativação das fibras vagais de baixo limiar evoca contrações no fundo e antro-gástrico, sensíveis a atropina, indicando serem vias colinérgicas; já a estimulação das fibras vagais de alto limiar relaxa o fundo e antro-gástrico, via mediadores não adrenérgicos não-colinérgicos, VIP ou NO. Em geral, fibras pós-ganglionares simpáticas terminam em gânglios entéricos onde a norepinefrina tem ação inibitória. Aliás, a esplancnotomia aumenta a pressão intragástrica após a estimulação vagal. A autonomia residual da motilidade gástrica decorre, pois, i) plexos de Meissner e Auerbach, entranhados com o músculo liso visceral; e ii) a propriedade intrínseca da musculatura lisa de se contrair ao ser distendida (**reflexo miogênico**).

Outros fatores regulam o esvaziamento gástrico, alguns a partir dos intestinos. Normalmente o quimo alcança gradualmente o duodeno, prevenindo assim a súbita irritação química, mecânica ou osmótica da mucosa. A inibição da motilidade gástrica pelos produtos da digestão alimentar, ácidos minerais ou soluções hipertônicas no duodeno decorrem, em geral, do **reflexo entero-gástrico**. Tal fenômeno tem mediação vagal, sendo abolido parcial ou completamente pela vagotomia bilateral. O contato da gordura com o duodeno promove ainda a secreção de hormônios (enterogastrona), identificado como o polipeptídeo inibitório gástrico (GIP), embora tanto a CCK como a secretina também inibam a motilidade gástrica. Já o conteúdo luminal do estômago estimula neurônios mecanossensíveis conectados a neurônios efetores por variados interneurônios. A acetilcolina, as neurocininas (substância P) e a serotonina são agentes excitatórios enquanto os principais agentes inibitórios são NO, VIP, ATP, opioides ou somatostatina.

Embora a evacuação gástrica dependa em grande parte das condições duodenais, há influência doutras regiões do tubo digestivo. A chegada ao íleo distal

de gordura ou carboidratos complexos inibe notavelmente a motilidade do estômago e do delgado proximal (reflexo ileogástrico), sendo tal retroalimentação negativa (**freio ileal**) mediada pelo peptídeo YY. A supra-distensão dos intestinos também inibe as motilidades gástrica e entérica; é o **reflexo intestino-intestinal**. A estimulação dos nociceptores somáticos e viscerais também inibem os movimentos gástricos. Estados emocionais, como o medo e a raiva, poderiam ainda inibir a motilidade gástrica, via liberação de ACTH.

17.1.8 VÔMITO

Expulsão oral, repentina e forçada, do conteúdo gástrico e às vezes duodenal é antecedida de náusea e eructação, além de ativação autonômica: salivação copiosa, palidez, sudorese fria, hipotensão arterial e taquicardia. A respiração é interrompida por instantes enquanto a vedação da nasofaringe e laringe, impedindo a inalação de material. A principal força para a expulsão advém da contração dos músculos abdominais, mais do que das vísceras – a intoxicação pelo curare até evita a indução de vômito. Já o estômago, desde o piloro até o cárdia, torna-se flácido e a contração duodenal inverte o gradiente normal da pressão intraluminal, levando ao refluxo intestino-gástrico (ou **peristalse reversa**). Contraem-se então vigorosamente o diafragma e a parede abdominal, enquanto o esfíncter esofágico inferior se relaxa e o piloro se contrai. A crescente pressão intraluminal expulsa por fim o conteúdo gástrico. O vômito é, portanto, ato reflexo primitivo, coordenado no plano dorsal do tronco cerebral, próximo às áreas de regulação cardio-vascular e respiratória.

Embora o vômito nos proteja ao remover substâncias com potencial tóxico, quadros prolongados podem induzir hemorragias esofágicas e estado de alcalose metabólica, em razão da drenagem de ácidos do organismo.

17.1.9 MOTILIDADE DO INTESTINO DELGADO

Já parcialmente digerido pelo suco gástrico e liquefeito, o alimento atinge o intestino delgado humano (uns 4m de extensão), onde se completa a maior parte da digestão. De tão eficaz a absorção de nutrientes nos segmentos proximais do delgado, pouco sobra de alimento no íleo de pessoas sob jejum, daí os nomes de jejuno e duodeno, pela extensão de uns doze dedos.

Tal como no estômago, a motilidade intestinal tem subjacente ritmo elétrico básico. As ondas lentas se originam da região de marca-passo, ao nível do bulbo duodenal, donde se propagam, nas direções longitudinal e radial. Se a junção dos agentes elevar num dado segmento o potencial de membrana da musculatura até ao limiar, superpõem-se à onda lenta as espículas, ocasionando contração segmentar. Eventualmente, cada onda lenta se acompanha de potencial de ação e

o segmento intestinal atinge enfim a frequência contrátil máxima. Segundo Code, há um **gradiente de atividade** na frequência do ritmo elétrico básico desde o delgado proximal ao distal: no duodeno é de 12 ciclos por minuto, no jejuno dez por minuto e de oito por minuto no íleo. Os conteúdos tendem, portanto, a fluir no sentido anal e, em caso de ressecção de alças, o intestino restante mantém comportamento motor praticamente normal.

Exceto nos distúrbios metabólicos, a frequência do ritmo elétrico básico do intestino delgado se mantém sob notável constância, ante situações distintas, seja quanto ao estado alimentar ou à vigília. A força da contração associada à onda lenta é bem variável: a estimulação vagal aumenta a segmentação intestinal, enquanto a simpática a diminui ou mesmo a anula. Tais efeitos notórios decorrem da influência dos neurotransmissores, acetilcolina e noradrenalina nesta ordem, sobre o número de espículas e a consequente força das contrações.

17.1.9.1 PADRÕES DE MOTILIDADE INTESTINAL

Tal como ocorre com as secreções entéricas, a condição alimentar modula o a motilidade do intestino delgado humano: vigora um padrão sob jejum e outro no período pós-prandial.

O tempo necessário para concluir o esvaziamento gástrico, a digestão e a absorção intestinal de uma refeição varia segundo o tamanho, índice calórico e composição química – cerca de 4h para o almoço padrão de 500kcal. Ao desaparecer a refeição do lúmen, a atividade secretora e motora do TGI tende a voltar às condições basais. Sob jejum, há interrupção quase total das contrações no intestino delgado até aparecer, de início debilmente, até atingir atividade máxima. Cada ciclo, chamado de **complexo motor migratório** (CMM), é composto de três fases consecutivas. Na fase I, as ondas lentas oscilam abaixo do limiar e, assim, não geram tensão. A seguir, na fase II (~30min), proporção crescente das ondas lentas tende a atingir potenciais de ação. E culmina na fase III (de 5 a 10min), quando quase toda onda lenta culmina em despolarização e se expressa como salva de máxima atividade mecânica. Cada ciclo tem 1,5 a 2h de duração e leva uns 90min para percorrer desde o estômago até a junção ileocecal. Assim, o fim de um ciclo no íleo coincide com o início de outro ciclo no estômago. A velocidade de propagação do CMM diminui do duodeno ao íleo (de 8 a 3cm/seg), bem como ao adormecermos. A madureza da motilidade migratória intestinal é diretamente proporcional à idade gestacional. Os prematuros exibem comportamento desordenado da motilidade gastrintestinal, prorrogando bastante o trânsito intestinal.

Cada frente de atividade motora parece se seguir de aumento nas secreções gástrica, biliar e pancreática, de igual periodicidade. Como o tônus pilórico ten-

de a ser menor sob jejum, o CMM varreria assim o conteúdo gastrintestinal em rumo dos cólons, livrando o TGI dos resíduos alimentares e restos celulares. Aliás, pacientes de lenta progressão do CMM, como na doença de Chagas, apresentam proliferação bacteriana no intestino delgado.

Ao nos alimentarmos, interrompe-se o CMM e passam a vigorar as **contrações de segmentação**. À radioscopia, veem-se breves retrações e dilatações de segmentos intestinais, forçando o quimo a montante e a jusante. Tal padrão motor favorece a digestão dos alimentos ao misturar o quimo com os sucos digestivos (secretados então sob maior volume) e a absorção dos nutrientes ao expor o quimo ao contato com os enterócitos. Tais contrações envolvem segmentos adjacentes (de uns 2cm) e ocorrem quase a todo minuto, durante horas, ao sabor da refeição ingerida. Dado o gradiente de atividade, o quimo se dirige, embora lentamente, para os cólons. Nesta condição, veem-se ainda movimentos rítmicos espontâneos das vilosidades (sobretudo retrações e extensões, feito pistom, mas também pendulares) que espremam os vasos quilíferos.

17.1.9.2 REGULAÇÃO DA MOTILIDADE DO INTESTINO DELGADO

No período pós-prandial, o quimo libera do TGI vários hormônios com efeitos notáveis na motilidade. No jejum, quando o duodeno e o jejuno se tornam alcalinos, dá-se a secreção da **motilina**, peptídeo capaz de induzir de modo prematuro o CMM e cujos níveis séricos seguem em fase com o CMM. Dada a grande homologia estrutural com a motilina, a eritromicina tem assim a propriedade de gerar queixas de embaraço gastrintestinal em seus usuários. Já a exposição da mucosa duodenal à aminoácidos ou ácido oleico agita as vilosidades, fenômeno que seria mediado pela viliquina (humor de estrutura incógnita) ou, segundo a literatura recente, pela ação local de mecanismos mio gênicos ou de mediadores do plexo submucoso.

O próprio tubo digestivo dispõe dos elementos essenciais para a coordenação da motilidade. Como notaram Bayliss & Starling, a peristalse induzida pela distensão entérica por um tufo de algodão se mantém inalterada mesmo após a desnervação de alça intestinal pela aspensão de cocaína na serosa; donde sua progressão pressupor a intervenção dos plexos entéricos. A estimulação mecânica ou química pelo conteúdo luminal é o principal fator ao início e progressão da peristalse. Mesmo em alças desnervadas, a motilidade é afetada de modo evidente pela elevação da pressão intraluminal, introdução de soluções hipo ou hipertônicas, introdução de soluções ácidas ou nutritivas — efeitos inclusive abolidos pela anestesia da mucosa com cocaína, indicando as vias aferentes de tais reflexos.

O intestino delgado dispõe de dois conjuntos de neurônios sensoriais. Um, ativado por estímulos na mucosa, é intramural. O outro, ativado pelo estiramento

do músculo (ou mecanosensorio), tem corpos celulares no gânglio da raiz dorsal, sendo que aferentes vagais medeiam respostas fisiológicas em fibras de baixo limiar e aferentes espinhais medeiam respostas nociceptivas nas fibras de alto limiar (Aδ e C). Neurônios intrínsecos são essenciais à resposta fisiológica motora à alimentação, pois contatam interneurônios e motoneurônios. Células da mucosa liberam serotonina e são dotadas de receptores 5-HT₃ estimulatórios e 5-HT₄ inibitórios. Além das fibras de neurônios sensorios, os interneurônios recebem aferência das células endócrinas e dos terminais pós-ganglionares de fibras nervosas extrínsecas. Neurônios sensorios exibem conexões com a mucosa e miócitos e se concentram junto às células intersticiais de Cajal. As fibras musculares são inervadas e, portanto, ligadas ao plexo mioentérico. A camada longitudinal tem inervação excitatória, enquanto a camada circular é inervada por neurônios inibitórios e excitatórios. Fibras aferentes extrínsecas que viajam junto aos nervos autonômicos transmitem a atividade sensoria do SNE, via vago e medula espinhal, de volta ao SNC.

O **reflexo peristáltico** envolve primeiro a contração da camada longitudinal, encurtando o segmento do intestino distendido e logo a seguir a contração da musculatura circular. No intestino desnervado, a interrupção, pelo hexametônio, da transmissão nos gânglios nervosos, previne a contração circular, embora persista a contração longitudinal. Isto sugere o reflexo peristáltico envolver dois circuitos neurais: um responde a estímulos intra-luminais, sem a intervenção dos gânglios, desencadeando a peristalse pela ação na musculatura longitudinal enquanto o outro, nos quais os gânglios intervêm, auxiliaria a onda propagada a percorrer a musculatura circular. Segundo a **lei do intestino**, a peristalse percorre o intestino delgado em duas ondas: a de dilatação seguida doutra de retração, movendo assim o conteúdo em direção aboral. Embora a onda de contração seja de fácil verificação, a de relaxamento é tema ainda incerto. Em condições normais, o quimo se move lentamente (~1 a 2 cm/s) e progride por apenas 4 a 5cm. A peristalse parece inclusive envolver um circuito neural polarizado, pois ao se retirar e inverter um segmento de intestino, mas mantendo-se a continuidade do TGI, o quimo passa a se acumular e distender o segmento: ou seja, movimentos propulivos do intestino invertido progridem em direção oposta ao normal, impedindo o avanço do quimo.

Embora neurônios mioentéricos tenham aspecto heterogêneo, parecem exibir repertório homogêneo de neurotransmissores. Todos os neurônios motores excitatórios expressam acetil-transferase e uma alta proporção deles co-expressam taquicininas, seja substância P ou neurocinina. Dados obtidos pela estimulação elétrica de campo de tiras isoladas do intestino, pré-tratadas ou não com antagonistas autonômicos, indicam maior “eficácia” da via colinérgica – a ACh preponderaria assim na motilidade intestinal normal, fato confirmado pelo notá-

vel poder constipante dos anti-muscarínicos. Já os neurônios inibitórios exibem maior heterogeneidade. Embora haja maior número de neurônios que expressem NO sintase, há os que exibem receptores para VIP, ATP ou PACAP, com sobreposição variável. Há duas ideias de interação NO e VIP. Uma delas é atuarem em série, onde nervos liberam o VIP que estimularia a produção de NO tanto em células musculares lisas como de terminais neuronais, induzindo o relaxamento via ativação da guanilato-ciclase. Outra é o NO e o VIP atuarem em paralelo, sobre variados receptores, induzindo o relaxamento por mecanismos diferentes, pelas vias guanilato e adenilato-ciclase.

O papel dos nervos extrínsecos na motilidade intestinal é constatado facilmente quando dos arcos reflexos. A distensão de um dado segmento do intestino tende a inibir a motilidade do tubo restante num **reflexo intestino-intestinal**, prevenido pela secção dos nervos esplâncnicos. Fenômeno similar ocorre pela distensão de regiões até mais distantes, como a anorretal (**reflexo ano-intestinal**). No caso de trauma abdominal, a irritação do peritônio provoca o íleo paralítico, afecção potencialmente grave pelo intestino atônico ou flácido, dada a inibição intestinal reflexa. Por outro lado, a chegada de alimento ao estômago ou ao intestino aumenta a atividade de uma alça intestinal isolada, efeito abolido pela secção dos nervos extrínsecos do segmento – fenômeno conhecido como **reflexo intestino-intestinal**.

17.1.10 O SISTEMA BILIAR

A bile produzida pelos hepatócitos é liberada continuamente nos canalículos biliares. Por meio do ducto hepático, tal secreção passa à árvore biliar, daí atingindo o duodeno através da papila de Vater.

17.1.10.1 ENCHIMENTO E ESVAZIAMENTO DA VESÍCULA BILIAR

Em humanos sob jejum a bile secretada distende progressivamente a vesícula, até uns 50ml. Nestas ocasiões, embora a síntese biliar pelos hepatócitos seja contínua, quase nenhum volume de bile chega ao duodeno, indicando a existência de obstáculo à evasão da bile para o intestino delgado e o acúmulo desta na vesícula; fato crível ao se inserir cateter no **esfíncter de Oddi**, tornando contínuo o fluxo biliar. A resistência ao fluxo biliar pode ser determinada pela pressão necessária para forçar a bile através do esfíncter. Ante a resistência esfíncteriana, a bile contida na vesícula sofre importante transformação com a absorção de sais minerais e água (passando de cor marrom dourado para quase preto), fenômeno frágil ao facilitar a precipitação do soluto restante em cálculos biliares.

Quando da ingestão do alimento, dá-se o esvaziamento vesicular mediante uma série de contrações lentas. Ao chegar a 30cmH₂O, a pressão intraluminal

suplanta, em geral, a resistência esfínteriana. Ademais, a vesícula e o esfíncter atuam como unidade funcional, pois, quando aquela se contrai, este se relaxa, sob ação da mesma CCK. Aliás, a bile mina em jorros no duodeno em fase com a atividade motora, sendo o fluxo biliar interrompido nas contrações intestinais, pela compressão do ducto.

17.1.10.2 REGULAÇÃO DO ESAZIAMENTO DA VESÍCULA BILIAR

O esvaziamento da vesícula biliar se inicia ainda na fase cefálica da digestão, indicando a influência reflexa na contração da vesícula tendo como via eferente o nervo vago, embora motilidade vesicular persista normal em animais desnervados.

Em cães sujeitos à circulação cruzada, Ivy notou ser o esvaziamento vesicular dependente da ação hormonal, pois, ao injetar HCl no duodeno de um cão doador, a vesícula deste se contrai e, instantes depois, drena bile também no cão receptor. Ademais, a vesícula biliar também se contrai ao se espalhar extratos ácidos na mucosa duodenal. Surge assim a ideia do quimo, ao contatar a mucosa intestinal, liberar a colecistocinina. Ao atingir a vesícula biliar, tal hormônio estimula a contração. Notou-se depois ter a pancreozimina a mesma composição e função da CCK, ambos atuando via receptores acoplados à proteína G, e conhecidos desde então como CCK- PZ. Agentes colagogos promovem o fluxo biliar. Os principais elementos do quimo promotores da secreção de CCK pelas células I duodenais são os lipídios e seus derivados. Os protídeos também são eficazes, mas os glicídios não. Já os ácidos biliares inibem, por sua vez, a liberação de CCK pela mucosa intestinal.

17.1.11 MOTILIDADE DO CÓLON E DEFECAÇÃO

Diariamente, passa pela válvula ileocecal cerca de 1,5L de material similar à fezes diluídas, sem quase nada em termos de glicídios, proteínas e lipídios ingeridos, dada a absorção quase completa nos segmentos iniciais do delgado. Além de extrair sais minerais e água desse material, o intestino grosso armazena de modo temporário os resíduos, como celulose e restos celulares. Os cólons abrigam ainda quantidade notável de microrganismos, alguns dos quais contribuem para nosso bem-estar ao sintetizarem fatores nutricionais, como as vitaminas K e B.

17.1.11.1 ESFÍNCTER ILEOCECAL

Cerca de quatro horas após o início do esvaziamento gástrico os resíduos alcançam o íleo terminal, cujos últimos 3cm têm espessa camada muscular. É a **junção ileocecal**, zona de pressão intraluminal maior do que a do íleo e ceco adjacentes. A distensão mecânica do íleo dilata o esfíncter íleocecal, enquanto a

distensão do ceco o retrai, prevenindo o refluxo de material colônico. A peristalse, geralmente, não é muito ativa no íleo, mas aumenta com a distensão alimentar do estômago (reflexo gastro-ileal). Já a chegada ao íleo de produtos da digestão da gordura ocasiona retarde do esvaziamento gástrico (reflexo ileogástrico), fenômeno conhecido como “freio ileal” e tendo como possível mediador o peptídeo YY.

17.1.1.1.2 MOVIMENTOS DO CÓLON

O intestino grosso humano (cerca de 1,5m de extensão) também exhibe ritmo elétrico básico e movimentos vigorosos, sobretudo ao acordarmos e alimentarmos. Com a distensão do cólon proximal, surgem contrações segmentares que movimentam o conteúdo para diante e para trás, por curtas distâncias. As hausterações expõem o conteúdo à mucosa, facilitando a absorção de água e eletrólitos, restando daí massa pastosa. Embora os cólons absorvam água, são dispensáveis ao balanço hídrico – pois indivíduos submetidos a colostomia sobrevivem normalmente. Dos 8,5L de material que transita diariamente pelo TGI humano, cerca de 7L são absorvidos ao longo do intestino delgado, e dos 1,5L que ultrapassa a válvula ileocecal apenas 100ml são eliminados nas fezes em situações normais. Os cólons exibem grande reserva funcional, pois só ocorre diarreia quando o fluxo ileocecal ultrapassa 4L/dia.

Eventualmente, há contração maciça do cólon proximal a ponto de impulsionar os resíduos até o cólon distal, acumulando na porção sigmóide os materiais fecais. Descritos originalmente por radioscopia, tais **movimentos de massa** (3 - 4 vezes/dia) envolvem a contração simultânea de ampla extensão dos cólons e elevando bastante a pressão intraluminal (~100mmHg). Analgésicos opióides e anti-ácidos à base de alumínio têm ação constipante ao diminuir a frequência de tais movimentos de massa.

Geralmente, o material fecal leva cerca de 18hs após deixar o intestino delgado para chegar ao cólon distal, onde permanece (~36hs) até ser evacuado. Apesar do reto estar normalmente vazio, a contração de massa pode propeler o conteúdo fecal e a resultante distensão retal ocasionar a defecação. Ao nascimento, a grande maioria dos neonatos a termo elimina mecônio nas primeiras 48 horas de vida. Tal expulsão pode retardar por até três a sete dias, quanto mais prematuro for o bebê.

Embora ocorra automaticamente, o ato de defecar está sujeito à modulação voluntária. Tal como se dá noutros segmentos do TGI, a dilatação do músculos lisos do cólon distal e esfíncter anal interno dependem do plexo intramural, pois a agenesia de gânglios entéricos na região induz grave obstipação em neonatos com megacólon congênito. Essa ausência ganglionar, dos plexos mioentéricos e submucoso (de Meissner), decorre de falha na migração das células da crista neu-

ral durante o período embrionário. Além do déficit neuronal, há evidências de escassez e alteração das células intersticiais de Cajal no segmento agangliônico e na zona de transição.

Já o esfíncter anal externo, dotado de musculatura estriada, se relaxa voluntariamente segundo as regras sociais. Outro importante aspecto é a manobra de Valsalva, onde a expiração contra a glote fechada e a contração dos músculos abdominais pode exercer parte substancial da força na evacuação. Vale ainda salientar que o relaxamento dos músculos do assoalho pélvico tende ainda a reterificar o canal, ajudando assim a impedir o prolapso retal e anal. A coordenação desses mecanismos adquire controle voluntário a partir do terceiro ano de vida. O escape fecal – ato completo da defecação, mas em local e/ou momento inapropriado – deve ser considerado apenas em crianças com idade superior a quatro anos.

17.1.11.3 REGULAÇÃO DA MOTILIDADE DO CÓLON

É notória a influência do sistema nervoso central no comportamento motor dos cólons, em especial nas situações de estresse. Além de eritema, as atividades miolétricas dos cólons e reto aumentam, o trânsito colônico se abrevia, despertando o desejo de evacuação. Embora seja fenômeno muito complexo, em pessoas com predisposição genética, o estresse “patológico” parece realçar circuitos neurais a ponto de torná-los vulneráveis. Ademais, fatores físicos (infecções entéricas ou trauma) e/ou psicológicos (medo) podem exacerbar tais fenômenos. Relatos de renitente inflamação crônica na mucosa, com aumento na permeabilidade intestinal e hiperplasia de células enterocromafins após a erradicação de infecção entérica corroboram com a ideia de resposta fisiológica inadequada à inflamação aguda do TGI.

O cólon proximal possui alto grau de autonomia, atuando normalmente, mesmo após a desnervação vagal. Seus movimentos são provavelmente desencadeados pela distensão colônica, mas também podem ser iniciados de modo automático quando o alimento penetra no estômago ou o duodeno (ditos reflexos gastrocólico e duodeno-cólicos, nesta ordem) são, em geral, mais exuberantes logo após volumoso desjejum e são seguidos com frequência pelo desejo de defecar.

Já o cólon distal é mais dependente da inervação extrínseca: a secção de tais nervos, abole a motilidade colônica. Ainda assim, os movimentos retornam após algum tempo e surge um simulacro de defecação. Em condições normais, o ato de defecar está sob controle voluntário. Embora a estimulação de regiões do tronco cerebral ocasionem evacuação, se a medula espinhal for seccionada na região torácica, após o quadro de choque espinhal, a defecação ainda ocorre, mas sem controle voluntário. Já a secção na região sacral torna a defecação muito imperfeita. Considera-se, portanto, a medula sacral como local de coordenação reflexa da defecação. A distensão retal induz impulsos que passam às fibras aferentes dos

nervos pélvicos para a medula sacral; donde fibras parassimpáticas vão ter ao cólon distal e aos esfíncteres anais. O nervo pélvico provê fibras eferentes para o cólon distal e o esfíncter anal interno, enquanto as do esfíncter anal externo provém do nervo pudendo. Assim, a atividade parassimpática converte o fraco reflexo mioentérico em potente ato de defecar. Se a evacuação for inibida desde centros nervosos mais altos, o reto relaxa-se, dissipando o estímulo da distensão e adiando a defecação.

Tal como ocorre noutros segmentos do TGI, os nervos intrínsecos que liberam ACh ou substância P estimulam a motilidade colônica, enquanto os nervos extrínsecos que liberam purinas, VIP ou NO a inibem. Já a atividade nervosa aferente oriunda dos cólons e reto tem importante influxo funcional: a obstipação voluntária retarda o esvaziamento gástrico em voluntários sadios enquanto pacientes que sofrem de constipação crônica tendem a exibir maior limiar sensório à distensão colônica.

Na constipação crônica funcional, há desvios na fisiologia da defecação pela interação de vários fatores, como alimentares, emocionais (evacuações dolorosas) e, em particular, alteração na motilidade colônica. Mediante estudo radiológico, após a ingestão de marcadores radiopacos, os distúrbios de motilidade colônica podem ser classificados em: obstrução da via de saída, obstrução distal ou inércia colônica. Em geral, o retardo de trânsito colônico ocorre de modo especial no sigmoide e no reto, isto é, na via de saída.

Aspecto desconcertante da motilidade colônica é a eliminação diária de gases (~500ml) oriundos do ar deglutido, da neutralização da acidez gástrica e dos processos da fermentação bacteriana. Além de CO₂, O₂, H₂, CH₄ e N₂ há substâncias feitas ácidos graxos, enxofre, indol e escatol que dão o odor típico dos flatos. Embora a distensão gasosa possa facilmente estimular a motilidade dos cólons, pouco se sabe dos mecanismos envolvidos na sua continência.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AZIZ, Q.; THOMPSON, D. G. Brain-gut axis in health and disease. *Gastroenterology*. 114: 559, 1998.
- BHARUCHA, A. E.; RAO, S. S. An update on anorectal disorders for gastroenterologists. *Gastroenterology*. 146: 37, 2014.
- BROWNING, K. N.; TRAVAGLI, R. A. Central nervous system control of gastrointestinal motility and secretion and modulation of gastrointestinal functions. *Comprehensive Physiology*. 4: 1339, 2014.

- CAMILLERI, M. Integrated upper gastrointestinal response to food intake. *Gastroenterology*. 131: 640, 2006.
- CAMILLERI, M.; HASLER, W. L.; PARKMAN, H. P. *ET AL.* Measurement of gastrointestinal motility in the GI laboratory. *Gastroenterology*. 115: 747, 1998.
- CAVALCANTE, M. B.; DE LIMA, F. J.; OKOBA, W.; OLIVEIRA-FILHO, F. J.; SBRAGIA, L. *ET AL.* Gastric contractility in experimental gastroschisis. *J. Pediatr. Surg.* 48: 326-32, 2013.
- DIAZ, P. F.; VALDEBENITO, M. R. The transition from tube to nipple in the premature newborn. *Newborn Infant. Nurs. Rev.* 7: 114-9, 2007.
- FIELD, D. G.; HILLEMEIER, A. C. Fetal and neonatal intestinal motility. In: POLIN, R. A.; FOX, W. W.; ABMAN, S. H. (eds). *Fetal and neonatal physiology*. 4 ed. Philadelphia: Saunders, 2010.
- FURNESS, J. B.; CALLAGHAN, B. P.; RIVERA, L. R.; CHO, H. J. The enteric nervous system and gastrointestinal innervation: integrated local and central control. *Adv. Exp. Med. Biol.* 817: 39, 2014.
- HASSAN, B. B.; BUTLER, R.; DAVIDSON, G. P.; BENNIGNA, M.; HASLAM, R.; BARNETT, C. *ET AL.* Patterns of antropyloric motility in fed healthy preterm infants. *Arch. Dis. Child.* (Fetal Neonatal Ed) 87: F95-9, 2002.
- HIBBS, A. M. Maturation of motor function in the preterm infant and gastroesophageal reflux. In: NEU, J. (ed). *Gastroenterology and Nutrition: neonatology questions and controversies*. 2 ed. Philadelphia: Saunders, 2012.
- LE RÉVÉREND, B. J. D.; EDELSON, L. R.; LORET, C. Anatomical, functional, physiological and behavioural aspects of the development of mastication in early childhood. *Br. J. Nutr.* 111: 403-14, 2014.
- NOBRE E SOUZA, M. Â.; LIMA, M. J.; MARTINS, G. B.; NOBRE, R. A.; SOUZA, M. H.; *ET AL.* Inspiratory muscle training improves antireflux barrier in GERD patients. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 305: G862-7, 2013.
- PANDOL, S. J.; RAYBOULD, H. E.; YEE, H. Physiology of Gastric Motility and Gastric Emptying. In: PODOLSKY, D. K.; CAMILLERI, M. *ET AL.* (eds). *Textbook of Gastroenterology*. 6 ed. Oxford, UK: Blackwell Publishing; 2016.

- SANDERS, K. M.; HWANG, S. J.; WARD, S. M. Neuroeffector apparatus in gastrointestinal smooth muscle organs. **J. Physiol.** 588: 4621, 2010.
- SARNA, S. K. Myoelectric and contractile activities of the gastrointestinal tract. In: SCHUSTHER, M. H.; CROWELL, M. D.; KOCH, K. L. (eds.). **Atlas of Gastrointestinal Motility in Health and Disease**. 2 ed. London: Hamilton, 2002.
- SHIN, M. S. Esophageal pH and combined impedance-pH monitoring in children. **Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.** 17: 13-22, 2014.
- SOUZA, M. H. L. P.; OLIVEIRA, R. B. Esvaziamento gástrico. In: CASTRO, L. P.; COELHO, L. G. V. (eds). **Gastroenterologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
- STAIANO, A.; BOCCIA, G. Development of motility. In: HERNELL, O.; SCHMITZ, J. (eds.). Feeding during late infancy and early childhood: impact on health. **Nestle Nutr. Workshop Ser. Pediatr. Program.** 56: 85-98, 2005.
- STEEGE, R, W.; KOLKMAN, J. J. The pathophysiology and management of gastrointestinal symptoms during physical exercise, and the role of splanchnic blood flow. **Aliment. Pharmacol. Ther.** 35: 516, 2012.
- SZURSZEWSKI, J. H. A 100-year perspective on gastrointestinal motility. **Am. J. Physiol.** 274: G447-53, 1998.
- TACK, J. Neurophysiologic mechanisms of gastric reservoir function. In: JOHNSON, L. R (ed). **Physiology of the Gastrointestinal Tract**. 4 ed. Amsterdam: Elsevier, 2006.

