

UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE
CAMPINAS

BC/3227
IB/80425

MESTRADO

INSTITUTO DE BIOLOGIA

1979

MARIA LUCIA FURLAN WADA 42

ESTUDO QUANTITATIVO DOS NEURÔNIOS GANGLIONARES
DO ESÔFAGO HUMANO EM RELAÇÃO A IDADE

6m

Tese apresentada ao Instituto de
Biologia da Universidade Estadual
de Campinas - UNICAMP - como um
dos requisitos para a obtenção do
Título de Mestre em Biologia

Orientador: Prof. Dr. Francisco Gomes de Alcântara

Departamento de Morfologia

Setor - Histologia

Campinas-S.P.

1979

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

Classif.	I
Autor	W 1172
V.	Ex.
Ex.	
Tombo BC/	3227 / 10/372

IB/20425

BU/3227

À meus pais

Anna T. Furlan

Constante Furlan (in memoriam)

Agradecimentos

Aos professores

Fritz Koberle
Francisco Gomes de Alcântara
Sineli Rita da Silveira
Walter August Hadler
Sônia Vieira
Ernesto José Dottaviano
pela orientação e sugestões apresentadas

Ao meu marido, Ronaldo Seichi Wada, pela análise estatística e pela confecção dos gráficos.

Às professoras Sonia Minervino de Paiva e Nora Teixeira Mendes Nosé Sakamoto, pela revisão do manuscrito.

À sra Anna Gagliardi, pela revisão da bibliografia.

Aos professores do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, pela colaboração na aquisição do material.

À srta Evanise Furlan, responsável pela datilografia do presente trabalho.

Aos amigos e colegas que direta ou indiretamente contribuíram para a elaboração desta tese.

ÍNDICE

	Página
1 - Introdução	1
2 - Material e Métodos	11
3 - Resultados	14
4 - Discussão	32
5 - Resumo e Conclusões	47
6 - Referências Bibliográficas	49
7 - Anexo 1	59

1 - INTRODUÇÃO

A população celular e sua constância ou declínio durante a vida do indivíduo, tem interesse no processo de envelhecimento, principalmente quando a célula estudada é o neurônio, devido à sua importância na manutenção da vida do indivíduo e pelo fato de que quando estas células são perdidas, não são repostas pela divisão das células remanescentes.

O processo de envelhecimento leva à morte celular. Se o indivíduo tivesse uma vida suficientemente longa, a perda parcial de células vitais o levaria à morte por um fenômeno normal. Este tipo de morte, no entanto, é de ocorrência rara, devido à interferência que outros fatores podem desempenhar na duração da vida. Segundo VOGT & VOGT (1946), os fatores que podem acelerar ou retardar o processo de envelhecimento, são:

1 - Mutações, cujos efeitos são restritos a determinados tipos celulares como, por exemplo, a morte prematura de neurônios que contêm melanina.

2 - Fatores externos como a arteriosclerose ,

hipoxemia temporária, envenenamento e infecções, podem levar a um envelhecimento celular precoce.

3 - O grau de atividade de um determinado tipo celular, tem grande efeito nesse processo, como no caso de destruição de células nervosas, que normalmente estimulam ou tras células ganglionares, causando o envelhecimento prematuro destas últimas que passaram a receber menor número de estí mulos.

As alterações quantitativas que ocorrem no sistema nervoso e suas implicações no processo de envelhecimento, têm sido objeto de controvérsias desde que HODGE (1894), verificou uma redução de 25% do número de células de Purkinje no cerebelo de um homem de 92 anos, em relação ao número dos mesmos neurônios contados em um indivíduo de 47 a nos. Esta observação levou-o a realizar um estudo sistemático em gânglios nervosos de abelhas, com o qual concluiu que: " a vida se inicia com uma super abundância de células, as quais dão ao animal tôda a energia de que necessita, mas com a rea lização de trabalhos ao longo da vida, uma a uma, as células ficam extenuadas, finalmente o número diminui e as funções de vida cessam".

HODGE (1894) parece ter sido o primeiro autor a contar células nervosas e a desenvolver o conceito de perda neuronal relacionada com a idade. Desde então, vários trabalhos têm sido realizados, tanto no sistema nervoso central quanto no periférico, cujos resultados têm mostrado que as al terações quantitativas e/ou qualitativas não são constantes em todo o sistema nervoso, mas variam de acôrdo com a região estudada.

Em 1919, ELLIS, estudando o cerebelo, obteve estimativas do número de células de Purkinje em indivíduos que não apresentavam alterações psíquicas ou motoras, falecidos por acidentes ou por moléstias que conhecidamente não afetassem os elementos nervosos. Comparou os resultados da contagem neuronal obtidos em 5 pacientes, cujas idades variavam entre 62 e 100 anos, com os do grupo controle constituído por indivíduos na faixa etária de 30 a 42 anos, encontrando uma percentagem média de desnervação de 36% no grupo constituído pelos indivíduos idosos, sendo que a maior percentagem, 51%, se referia ao paciente com 100 anos de idade. Em estudos posteriores ELLIS (1920), ampliando a amostra, encontrou uma desnervação média de 16,5% nos indivíduos do sexo masculino e de 22% nos indivíduos do sexo feminino, em relação aos mesmos grupos etários.

Diminuição de células de Purkinje do cerebelo, foi também constatada por INUKAI (1928), em cerebelo de 6 ratos, sendo 2 jovens, 2 de meia idade e 2 velhos, encontrando os seguintes valores: 547×10^3 , 565×10^3 e 508×10^3 neurônios para os machos e 425×10^3 , 448×10^3 e 464×10^3 para as fêmeas, respectivamente. A análise destes resultados, levaria à suposição de que não existe relação entre o número de células nervosas e a idade, mas como os animais apresentavam variações no peso corporal, o autor, ajustando os resultados obtidos, demonstrou que o número de células nervosas era inversamente proporcional à idade.

O cerebelo continuou sendo alvo de pesquisas e CORSELLIS et alii (1975) demonstraram, em seres humanos, que apesar das diferenças individuais em uma mesma faixa etária,

existia diminuição aproximada de 2,5% das células de Purkinje em cada década ou seja 25% de perda entre 1 e 100 anos.

Outra área do sistema nervoso central, o cortex cerebral, tem sido igualmente investigado e os resultados têm indicado redução numérica de células nervosas em relação a idade tanto em seres humanos (CRITCHELEY, 1942; RIESE, 1946), quanto em ratos (KUHLENBECK, 1944). A questão a respeito desta redução ser homogênea para todo o cortex cerebral ou de haver áreas em que a desnervação é mais acentuada, foi esclarecida por BRODY (1955) que realizou estudos sistemáticos abrangendo os giros pré-central, pós-central, temporal superior, temporal inferior e a área estriada em cérebros humanos, com idade variando entre 0 e 95 anos. A contagem dos neurônios corticais e a correlação entre o número celular e a idade, indicaram redução de cerca de 20% dos neurônios nos indivíduos mais idosos, embora esta diminuição neuronal não fosse homogênea em todas as áreas, sendo o giro temporal superior o mais afetado, seguido pelo giro pré-central e pela área estriada. O giro pós-central foi o menos afetado pela perda de neurônios em relação a idade.

Em pesquisas realizadas ao nível da medula espinhal, em ratos onde a idade variava entre 6 e 110 semanas, WRIGHT & SPINK (1959) encontraram redução de 15% do número de neurônios, quando comparavam os resultados de contagem obtidos em animais jovens com aqueles de 110 semanas.

Resultados contraditórios aos mencionados anteriormente, têm sido relatados por vários autores, em estudos quantitativos do sistema nervoso central em relação a idade.

Assim, população neuronal cerebelar semelhante,

em indivíduos cuja idade variava entre 6 e 83 anos, foi constatada por DELORENZI (1931). Situação semelhante foi apresentada em relação a área somestésica do cortex cerebral ----- (BRIZZEE et alii, 1968) e em relação ao cortex occipital médio (DIAMOND et alii, 1977) de ratos. Os primeiros autores relatam uma mesma densidade neuronal encontrada em 6 ratos , com 763-972 dias de idade e no grupo controle, formado por 6 animais com 109-113 dias de vida, mas descrevem aumento populacional em relação aos astrócitos e oligodendrócitos nos ani mais mais velhos. DIAMOND et alii (1977) concluíram, de seus estudos quantitativos, que há redução da densidade neuronal em ratos de até 108 dias de vida, e que esta população celular não sofre mais alterações significantes a partir desta da ta até os 650 dias. Seus estudos foram realizados em ratos mantidos em colônias padrões. Ao contrário dos resultados obtidos por BRIZZEE et alii (1968) , DIAMOND et alii (1977) não encontraram aumento populacional das células da glia, estando seus resultados de acôrdo com os de VAUGHN & PETERS (1974), ob tidos de estudos realizados no cortex auditivo.

A variação de população das células gliais de ratos ocorre de acôrdo com os estímulos provenientes do ambiente em que o animal vive (DIAMOND et alii, 1966). Assim, ani mais que vivem em ambientes abundantes de estímulos apresentam maior densidade de células da glia do que aqueles que vivem em condições ambientais mais carentes de estímulos. Outro aspecto da influência do ambiente foi constatado por UHLINGS et alii (1977), em relação as células piramidais do cortex oc capital. Estes autores observaram que ratos com mais de 112 dias de idade podem desenvolver novos dendritos nestes neurô-

nios se viverem em ambiente mais rico de estímulos. Estes experimentos nos levam a considerar as condições ambientes quando se discute a diminuição numérica das células cerebrais em função da idade.

Além desses trabalhos realizados ao nível de cortex cerebral, várias observações efetuadas em seres humanos no núcleo coclear ventral (KONIGSMARK, 1969; KONIGSMARK & MURPHY, 1972), na oliva inferior (MONAGLE & BRODY, 1974), no núcleo do abducente no tronco cerebral (VIJAYASHANKAR & BRODY, 1977) e nos corpos mamilares (WILKINSON & DAVIES, 1978), têm mostrado o mesmo número de neurônios tanto em indivíduos jovens quanto nos idosos.

Quanto aos estudos quantitativos realizados no sistema nervoso periférico, os mesmos dados, aparentemente contraditórios, são apresentados em relação ao número de células ganglionares e de fibras mielínicas e "amielínicas".

Estudos das porções das 8ª e 9ª raízes torácicas ventrais e dorsais, e dos gânglios nervosos associados a estas, de indivíduos com idade variando entre 34 e 85 anos, mostraram redução tanto do número de fibras mielínicas, quanto do número de células nervosas ganglionares. Nos gânglios, além da redução numérica neuronal, os neurônios remanescentes apresentavam sinais de senilidade, como a presença de pigmentos em maior quantidade e em uma população maior de células. Estas observações realizadas por CORBIN & GARDNER (1937) e GARDNER (1940) demonstraram que o menor número de fibras presentes nas raízes, não se deve apenas a um processo de desmielinização, mas, também, à perda da própria célula ganglionar.

GILMORE (1972) observando nervos espinhais de

ratos de 18 e 28 meses de idade, na porção da coluna que contém os segmentos torácico inferior e lombosacral, encontrou alterações degenerativas associada à idade. Os animais jovens não apresentavam lesões, enquanto que estas se faziam presentes em 96% dos animais com idade superior a 20 meses. Estas lesões se caracterizavam por desmielinização gradual das fibras nervosas e em áreas onde era mais intensa, o autor descreve desenvolvimento de tecido conjuntivo.

Alterações em relação a idade foram verificadas, também, no nervo sural humano (OCHOA & MAIR, 1969 a,b) e no nervo tibial posterior de ratos (SAMORAJSKI, 1974). No primeiro foi constatado que os indivíduos idosos apresentavam redução do número de fibras mielínicas e "amielínicas" e no segundo SAMORAJSKI (1974) relata alterações morfológicas ao nível de Microscopia Eletrônica, sendo mais relevante a diminuição numérica mitocondrial encontrada nos velhos.

Ao contrário destas observações, DUNCAN (1930) contando as fibras da 8ª raiz ventral torácica e da 4ª e 5ª raízes lombares de ratos, onde os mais velhos apresentavam 850 e 980 dias, não encontrou nenhuma diferença apreciável, quando comparava estes resultados com aqueles obtidos em animais jovens. Resultados semelhantes foram descritos no nervo ciático de 30 ratos com idade variando entre 50 e 850 dias por BIRREN & WALL (1956).

A degeneração da mielina encontrada por BERG et alii (1962), em ratos com mais de 500 dias, foi relacionada principalmente a processos patológicos do que com o processo de envelhecimento.

Apesar de alguns resultados contraditórios, os

trabalhos até aqui citados, levam-nos à conclusão de que a redução quantitativa neuronal é um fenômeno comum que acompanha o envelhecimento do organismo, apesar de esta perda não ser homogênea em todo o sistema nervoso, havendo determinadas áreas que são mais susceptíveis a essas alterações que outras.

Esta perda neuronal, pode promover alterações morfológicas de suma importância do ponto de vista funcional. Enquanto um grau moderado de alterações configura anormalidades no indivíduo jovem, estas mesmas alterações, podem, no entanto, quando presentes numa pessoa idosa, estar dentro dos padrões considerados como normais.

Como exemplo do que foi exposto, temos a variação do padrão de motilidade esofageana observada em pessoas idosas. As disfunções da motilidade esofageana tem sido relatadas por diversos autores (JORDAN, 1953; INGELFINGER, 1958; PIAGET & FOULLETT, 1959; ZBORALSKE et alii, 1964; SOERGEL et alii, 1964; HOLLIS & CASTELL, 1974; KHAN et alii, 1977; CASTELL, 1978) e recebeu o nome de presbiesôfago (SOERGEL et alii, 1964).

A maioria dos autores citados tem se limitado ao estudo das imagens radiográficas do esôfago, em relação a idade, levando em consideração o peristaltismo e a deglutição, sem entrar, todavia, em considerações que pudessem elucidar a causa destas manifestações. Uma exceção deve ser feita aos trabalhos realizados por KÖBERLE (1962, 1963, 1968), que estudando o plexo mioentérico dos esôfagos de pessoas com idade variando de 15 a 111 anos, demonstrou desnervação nas pessoas idosas em torno de 50% em relação ao número de células nervo - sas ganglionares observado nos indivíduos jovens. KÖBERLE

(1962, 1963, 1968) considera que esta diminuição numérica acentuada dos neurônios do plexo mioentérico é a responsável pelo peristaltismo alterado e pela disfagia encontrada em pessoas idosas. Este trabalho visa ampliar os estudos de KÖBERLE (1968) em relação ao presbiesôfago.

O objetivo deste trabalho pode ser assim dividido:

1 - Estudar, quantitativamente, os neurônios ganglionares do plexo de Auerbach, em um anel do terço inferior do esôfago, e relacionar o resultado obtido com a idade do indivíduo.

2 - Comparar os resultados obtidos com aqueles assinalados por KÖBERLE (1968), em pacientes acidentados vienenses.

3 - Tentar relacionar, a medida do possível, esses achados com as manifestações decorrentes da disfunção da motilidade esofageana observadas no presbiesôfago.

Além disso, este estudo se reveste de importância, uma vez que possibilitará a obtenção do número aproximado de neurônios ganglionares do terço inferior do esôfago, que pode se considerado como normal para os indivíduos de uma determinada faixa etária.

O estabelecimento de padrões normais de neurônios para brasileiros é de grande valia científica uma vez que o nosso país apresenta grande número de portadores da moléstia de Chagas, e como foi assinalado por KÖBERLE (1956, 1961, 1963, 1968) as manifestações megálicas que podem surgir nestes pacientes são resultantes da destruição neuronal que o

corre nas vísceras ôcas. Assim, uma vez estabelecido o padrão normal para brasileiros, de uma determinada faixa etária, poder-se-ia estimar a percentagem da destruição neuronal apresentada pelo indivíduo chagásico.

2 - MATERIAL E MÉTODOS

O material humano utilizado neste trabalho foi obtido de 60 indivíduos não-chagásicos, de ambos os sexos e idade variando de 15 a 105 anos, autopsiados no Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, no decurso dos anos de 1965 a 1971.

As especificações de idade, cor, sexo, diagnóstico da autópsia e o resultado da reação de Machado Guerreiro, referentes aos pacientes, estão relacionados no Anexo 1.

Do material obtido nas autópsias, foi de interesse particular o esôfago, notadamente o seu terço inferior (segmento III). Após fixação em formalina a 10%, pelo prazo mínimo de 24 horas, um anel de 5 mm de altura foi retirado para inclusão em parafina. Os cortes foram corados pela Hematoxilina Eosina (H.E.).

Os neurônios do plexo intramural apresentam diâmetro que raramente ultrapassa 50 μ m (KÖBERLE et alii, 1961). Assim sendo, foram realizados cortes seriados de 7 μ m de espessura e utilizados para a análise quantitativa das células

ganglionares, apenas o primeiro corte de cada série de 7. Isto evitou, até certo ponto, a contagem repetida de um mesmo neu
rônio.

No total foram contados os neurônios presentes em 20 cortes escalonados de cada caso, que somados representam um anel esofageano de aproximadamente 1 mm de espessura.

A contagem dos neurônios do plexo foi realizada com aumento de 100x. Este aumento para o estudo quantitativo, ao mesmo tempo que permite acompanhar o plexo mioentérico em toda sua extensão, não interfere na identificação dos neu
rônios ganglionares. Os neurônios foram contados, em cada cor
te transversal, a partir de um ponto estabelecido como origem, percorrendo toda a extensão do anel, e retornando ao ponto inicial de contagem. Assim, cada neurônio foi contado apenas u
ma vez.

Nesta contagem foram incluídos, além dos neurô
nios normais, aqueles que apresentavam sinais de degeneração, tais como a picnose nuclear, atrofia e vacuolização citoplasmática.

Os 60 casos estudados, foram distribuídos segundo a faixa etária a que pertenciam os indivíduos. Estas faixas, que foram denominadas de grupos, englobam os seguintes valores:

- grupo 1 - indivíduos de 15 + 30 anos
- grupo 2 - indivíduos de 30 + 45 anos
- grupo 3 - indivíduos de 45 + 60 anos
- grupo 4 - indivíduos de 60 + 75 anos
- grupo 5 - indivíduos de 75 + 90 anos
- grupo 6 - indivíduos de 90 +105 anos

Para cada grupo foram obtidas as médias e os desvios-padrão das médias do número de neurônios/mm. Foi obtido também, o coeficiente de correlação e um modelo de regressão linear simples entre as variáveis: número médio de neurônios e idade dos indivíduos em cada grupo.

3 - RESULTADOS

Através da contagem dos neurônios do plexo mio entérico, em um anel de 1 mm de espessura, do terço inferior do esôfago de cada indivíduo, foram obtidos os dados apresentados nas Tabelas 3.1 a 3.6, segundo a idade e o número do caso.

As médias, os desvios-padrão das médias, os limites inferiores e superiores do intervalo de 95% de confiança para a média, por faixa etária, estão apresentados na Tabela 3.7 .

Para uma melhor visualização, os dados apresentados nas Tabelas 3.1 a 3.6 estão representados nas Figuras 3.1 a 3.6 . Nestas figuras, estão assinalados a média amostral ($\bar{X}$) e o respectivo intervalo de 95% de confiança para a média populacional (μ).

Tendo em vista variações próximas dos desvios-padrão da média entre as diferentes faixas etárias, conforme Tabela 3.7, podemos dizer que o número médio de neurônios diminui em relação ao aumento da idade.

Tabela 3.1 - Número de neurônios ganglionares de um anel de 1 mm de espessura, do terço inferior do esôfago, dos indivíduos do grupo 1 (15 - 30 anos)

Caso	Idade (anos)	Número de neurônios/mm
1	16	1050
2	16	724
3	17	1028
4	19	504
5	20	996
6	23	534
7	24	1272
8	25	1218
9	26	1156
10	28	652
11	29	1192

Tabela 3.2 - Número de neurônios ganglionares de um anel de 1 mm de espessura , do terço inferior do esôfago , dos indivíduos do grupo 2 (30 - 45 anos)

Caso	Idade (anos)	Número de neurônios/mm
12	32	536
13	32	1166
14	33	972
15	35	1256
16	36	510
17	37	854
18	37	668
19	40	1152
20	41	1088
21	43	736
22	45	1268
23	45	1148
24	45	866

Tabela 3.3 - Número de neurônios ganglionares de um anel de 1 mm de espessura do terço inferior do esôfago dos indivíduos do grupo 3 (45 - 60 anos)

Caso	Idade (anos)	Número de neurônios/mm
25	47	632
26	48	424
27	51	684
28	53	1092
29	53	808
30	56	822
31	57	1068
32	57	792
33	58	510

Tabela 3.4 - Número de neurônios ganglionares de um anel de 1 mm de espessura do terço inferior do esôfago dos indivíduos do grupo 4 (60 - 75 anos)

Caso	Idade (anos)	Número de neurônios/mm
34	62	556
35	64	766
36	65	544
37	67	988
38	67	528
39	72	698
40	72	762
41	72	646
42	73	656
43	73	800
44	74	654
45	75	808
46	75	698

Tabela 3.5 - Número de neurônios ganglionares de um anel de 1 mm de espessura do terço inferior do esôfago dos indivíduos do grupo 5 (75 - 90 anos)

Caso	Idade (anos)	Número de neurônios/mm
47	76	436
48	78	724
49	78	404
50	78	1044
51	80	772
52	84	752
53	86	416
54	88	588
55	89	754
56	90	786

Tabela 3.6 - Número de neurônios ganglionares de um anel de 1 mm de espessura do terço inferior do esôfago dos indivíduos do grupo 6 (90 - 105 anos)

Caso	Idade (anos)	Número de neurônios/mm
57	96	312
58	100	363
59	104	292
60	105	552

Tabela 3.7 - Médias, desvios-padrão das médias, intervalo de confiança para a média de neurônios obtidos nas diferentes faixas etárias.

Faixa etária (anos)	Média ($\bar{X}$)	Desvio-Padrão da Média ($s\bar{X}$)	Intervalo de Confiança	
			limite inferior	limite superior
15-30	938,7	85,5	784,035	1129,365
30-45	940,0	73,6	779,552	1100,448
45-60	759,1	75,4	584,926	933,274
60-75	700,3	35,3	623,346	777,254
75-90	667,6	64,7	521,378	813,822
90-105	379,8	59,3	191,226	568,374

Intervalo de confiança obtido ao nível de 95% de confiança

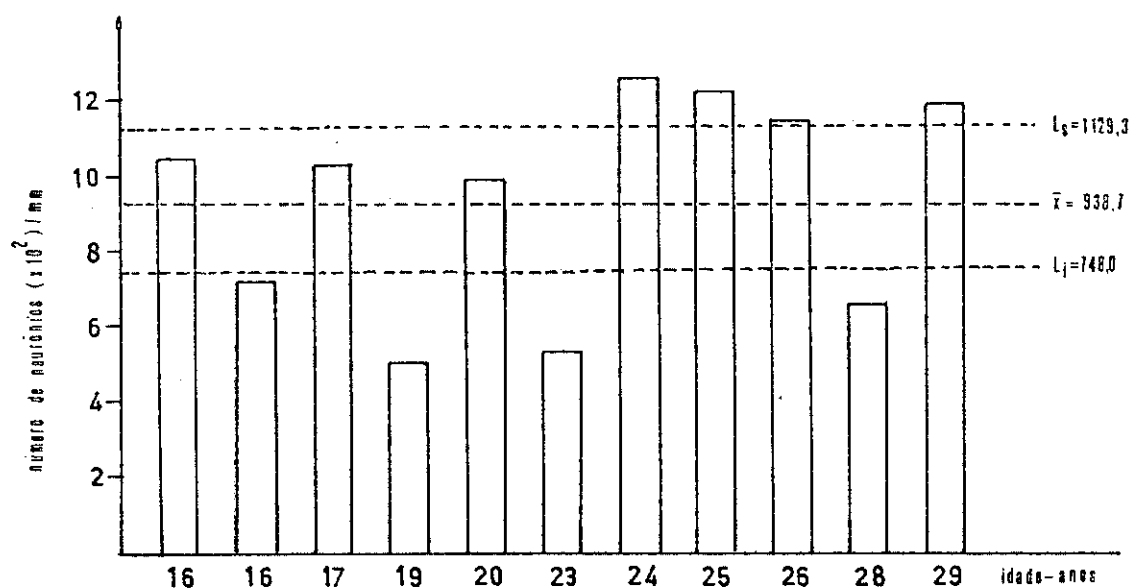


Figura 3.1 - Número de neurônios ganglionares em um anel de 1 mm de espessura do terço inferior do esôfago dos indivíduos do grupo 1

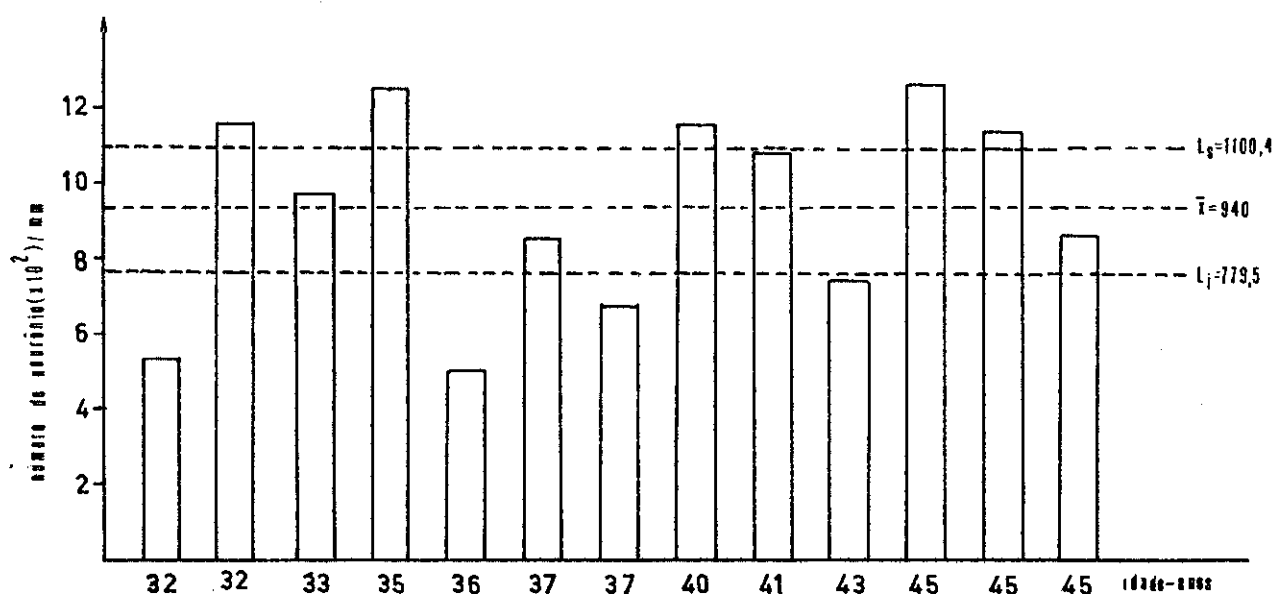


Figura 3.2 - Número de neurônios ganglionares em um anel de 1 mm de espessura do terço inferior do esôfago dos indivíduos do grupo 2

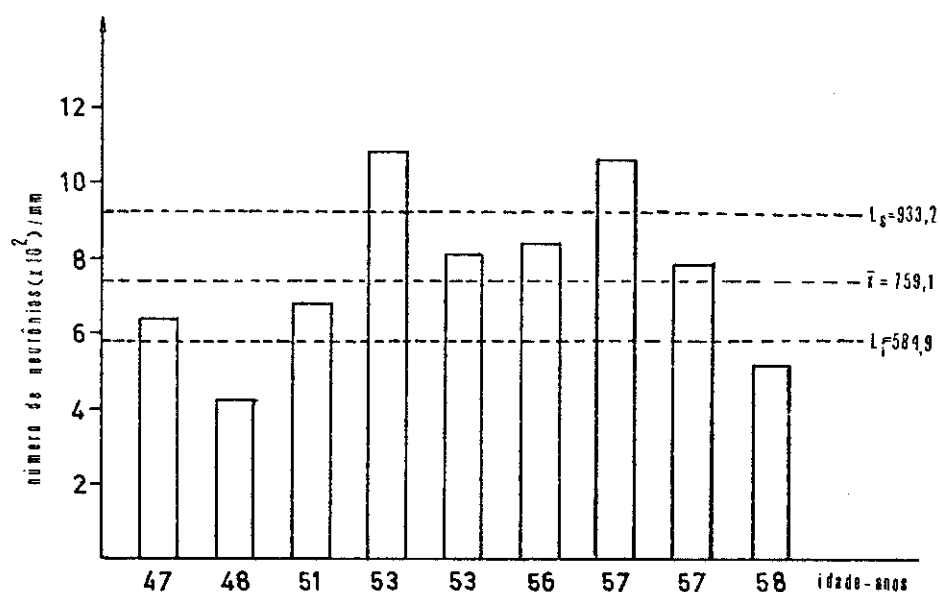


Figura 3.3 - Número de neurônios ganglionares em um anel de 1 mm de espessura do terço inferior do esôfago dos indivíduos do grupo 3

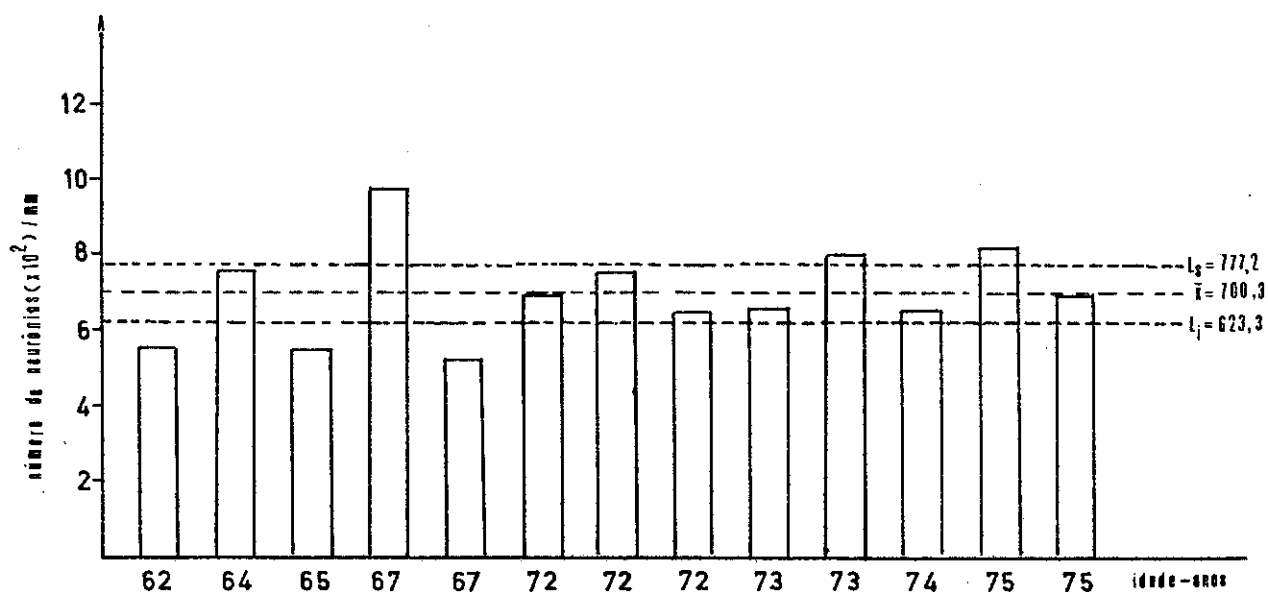


Figura 3.4 - Número de neurônios ganglionares em um anel de 1 mm de espessura do terço inferior do esôfago dos indivíduos do grupo 4

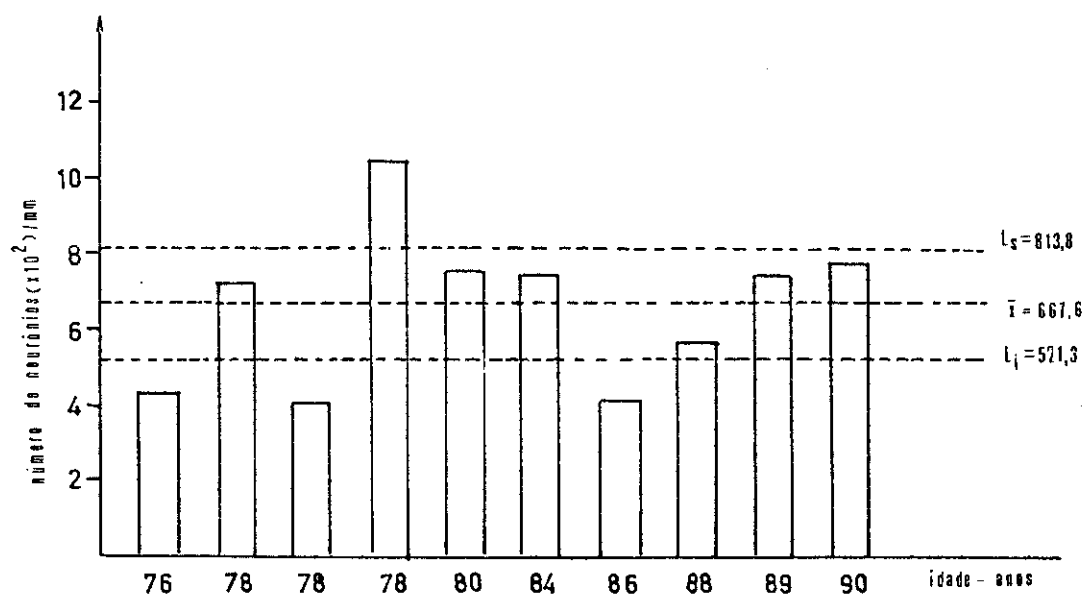


Figura 3.5 - Número de neurônios ganglionares em um anel de 1 mm de espessura do terço inferior do esôfago dos indivíduos do grupo 5

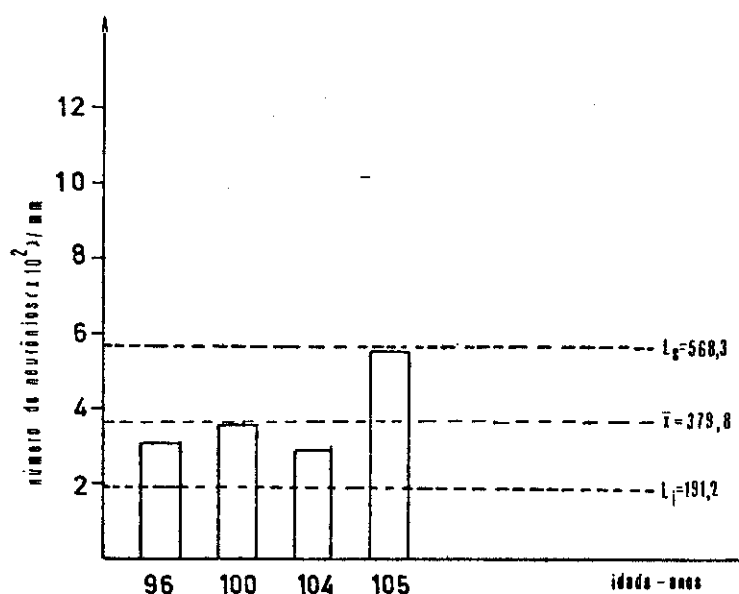


Figura 3.6 - Número de neurônios ganglionares em um anel de 1 mm de espessura do terço inferior do esôfago dos indivíduos do grupo 6

O diagrama de dispersão apresentado na Figura 3.7, sugere que o número médio de neurônios, em um anel de 1 mm de espessura, do terço inferior do esôfago, diminui com o aumento da idade. Essa tendência pode ser verificada pelo cálculo do coeficiente de correlação entre o número médio de neurônios e a idade média dos indivíduos, cujo valor é $-0,95$.

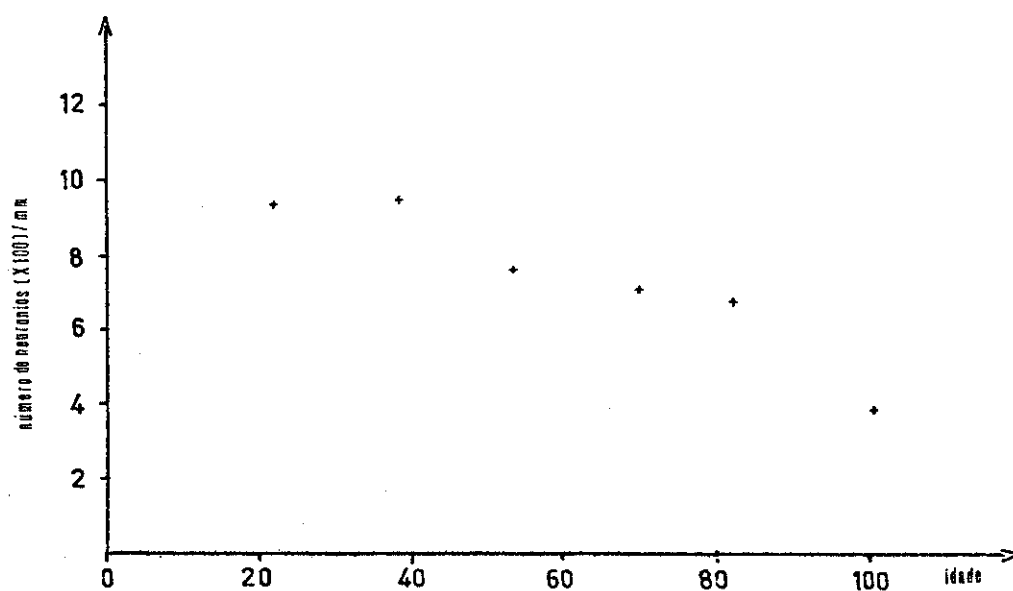


Figura 3.7 - Diagrama de dispersão do número de neurônios em função da idade média dos pacientes para os diferentes grupos

Uma outra evidência dessa diminuição neuronal está representada na Figura 3.8 onde constam o número médio, o número máximo e o número mínimo de neurônios para cada grupo.

Para que esta diminuição numérica dos neurônios

pudesse ser verificada, ajustou-se um modelo de regressão linear simples, considerando-se como variável independente a idade média dos indivíduos e como variável dependente o número médio de neurônios, representados por X_i e Y_i , respectivamente. Assim obteve-se a reta de regressão:

$$\hat{Y}_i = 1146,06 - 6,76 X_i$$

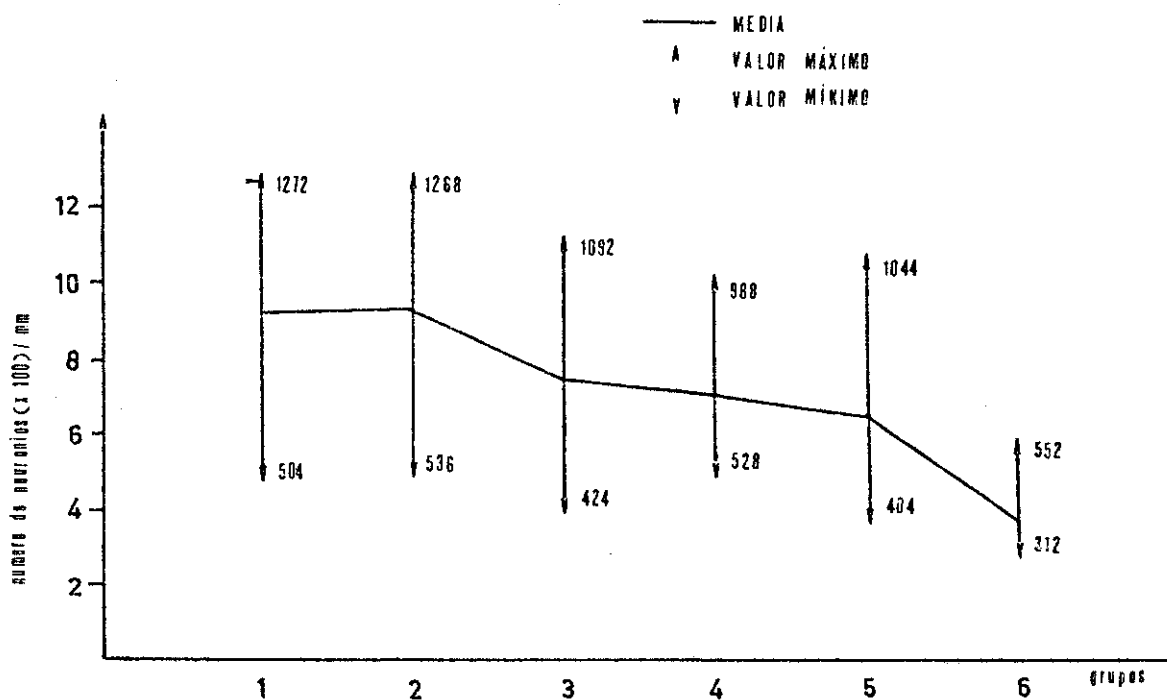


Figura 3.8 - Média, número máximo e o número mínimo de neurônios para cada grupo

Os valores observados (Y_i), as estimativas ($\hat{Y}_i$) e os desvios ($d_i = Y_i - \hat{Y}_i$) que representam a diferença entre

os números médios de neurônios observados (Y_i) e as respectivas estimativas dos números médios de neurônios ($\hat{Y}_i$), em função da idade média dos indivíduos, nos diferentes grupos, estão representados na Tabela 3.8.

Tabela 3.8 - Idade média (X_i), número médio de neurônios (Y_i) para cada grupo e a respectiva estimativa do número de neurônios ($\hat{Y}_i$) e desvio ($d_i = Y_i - \hat{Y}_i$), segundo o modelo : $\hat{Y}_i = 1146,06 - 6,76X_i$

Idade Média (X_i)anos	Número médio de neurônios (Y_i)	Estimativa ($\hat{Y}_i$)	Desvio ($d_i = Y_i - \hat{Y}_i$)
22,1	938,7	996,66	-57,96
38,5	940,0	885,80	54,20
53,3	759,1	785,75	-26,65
70,1	700,3	672,18	28,12
82,7	667,6	578,01	80,59
101,3	379,8	461,27	-81,47

Para que os resultados obtidos no presente trabalho pudessem ser comparados com os dados da contagem neuronal, obtidos por KÖBERLE (1968), em um anel de 1 mm de espessura, do terço inferior do esôfago, de pacientes vienenses mor-

tos em acidentes, (Tabela 3.9), calculou-se o coeficiente de correlação, cujo valor foi -0,98 e posteriormente, ajustou-se um modelo de regressão linear simples aos dados deste autor. Por este modelo foi obtida a reta de regressão:

$$\hat{Y}_i = 1363,07 - 8,48 X_i$$

Tabela 3.9 - Número médio de neurônios do plexo mioentérico em um anel de 1 mm de espessura do terço inferior do esôfago, de indivíduos europeus.
KÖBERLE (1968)

Faixa etária (em anos)	Número médio de neurônios
15 - 30	1200
30 - 45	1050
45 - 60	900
60 - 75	750
75 - 90	620
90 -111	550

Os números médios de neurônios (Y_i), as estimativas ($\hat{Y}_i$) e os desvios ($d_i = Y_i - \hat{Y}_i$) em função da idade média dos pacientes, nas diferentes faixas etárias, para o modelo de regressão linear obtido com os dados de KÖBERLE (1968), estão

representados na Tabela 3.10.

Tabela 3.10 - Idade média (X_i), número médio de neurônios (Y_i), para cada faixa etária, a respectiva estimativa ($\hat{Y}_i$) e desvio ($d_i = Y_i - \hat{Y}_i$), segundo o modelo: $\hat{Y} = 1363,07 - 8,48 X_i$, ajustado aos dados de KÖBERLE (1968)

Idade média (X_i)anos	Número médio de neurônios (Y_i)	Estimativa ($\hat{Y}_i$)	Desvio ($d_i = Y_i - \hat{Y}_i$)
22,6	1200	1171,422	28,578
38,9	1050	1033,198	16,802
51,7	900	924,654	-24,654
68,8	750	779,646	-29,646
81,2	620	674,494	-54,494
103,0	550	489,63	60,37

A reta de regressão: $\hat{Y} = 1146,06 - 6,76 X_i$, obtida com base nos dados apresentados neste trabalho e o modelo $\hat{Y} = 1363,07 - 8,48 X_i$, ajustado a partir dos dados obtidos por KÖBERLE (1968), estão representados na Figura 3.9.

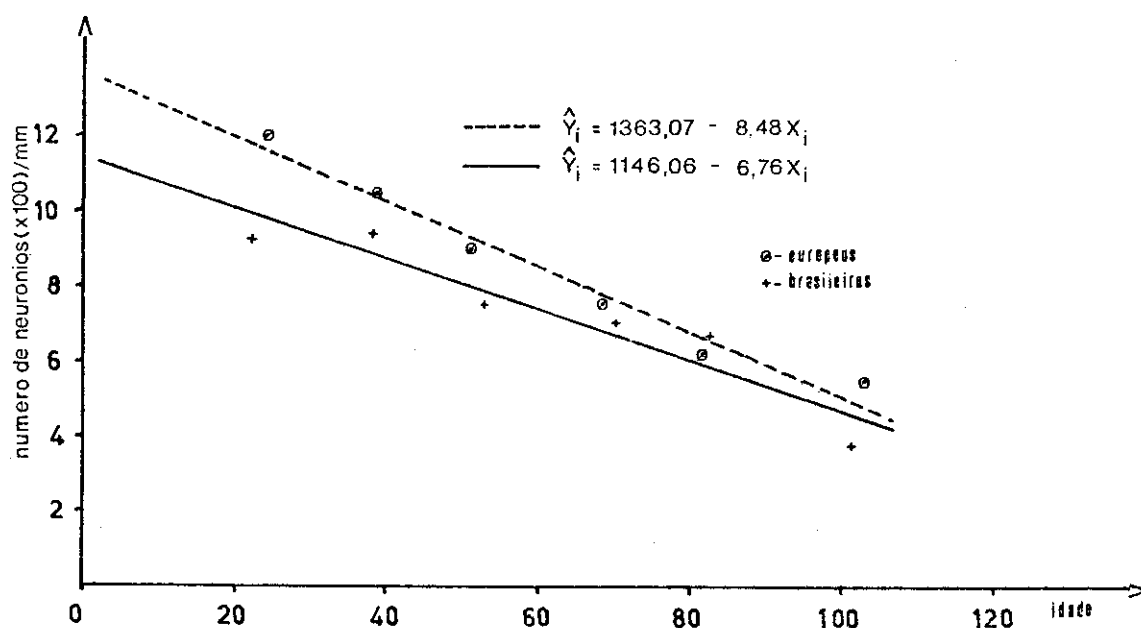


Figura 3.9 - Representação gráfica das retas estimadas:

$$\hat{Y} = 1146,06 - 6,76 X_i \text{ (brasileiros)}$$

$$\hat{Y} = 1363,07 - 8,48 X_i \text{ (europeus - KÖBERLE, 1968)}$$

Nos modelos ajustados, as estimativas dos coeficientes angulares da reta ou coeficientes de regressão, estão bastante próximos, o que indica uma mesma tendência à diminuição do número médio de neurônios com o aumento da idade.

Para poder avaliar a variação percentual da desnervação de um grupo, em relação ao precedente e dos diversos grupos, em relação ao grupo 1, dos dados apresentados neste trabalho, obteve-se a Tabela 3.11. Para esta tabela, observa-se que a percentagem de desnervação de um grupo para outro não é constante.

Tabela 3.11 - Variação da desnervação observada de um grupo para o precedente e dos vários grupos em relação ao grupo 1, com os dados apresentados neste trabalho

Grupo	Número médio de neurônios	% de desnervação de um grupo para outro	% de desnervação em relação ao grupo 1
1	938,7	-	-
2	940,0	-	-
3	759,2	19,2	19,1
4	700,3	7,7	25,4
5	667,6	4,7	28,9
6	379,8	43,1	59,5

4 - DISCUSSÃO

Observando os resultados apresentados na Tabela 3.11 e na Figura 3.8, podemos verificar que até aos 45 anos de idade não houve redução quantitativa dos neurônios ganglionares do plexo de Auerbach, havendo acentuada desnervação deste grupo para o grupo de número 3, formado por indivíduos com idade variando entre 45 e 60 anos. Deste grupo para os de números 4 e 5, a diminuição do número de neurônios é novamente atenuada, após o que sofre uma queda brusca em relação ao valor obtido do grupo 6 (90 - 105 anos).

Os dados apresentados mostram desnervação da ordem de 59,5% (Tabela 3.11), quando se compara a média do resultado da contagem obtida no grupo 6, formado pelos indivíduos mais idosos, com a do grupo 1, constituído pelos indivíduos mais jovens.

KÖBERLE (1962), em estudo quantitativo das células ganglionares do plexo de Auerbach do esôfago de euro-peus mortos por acidentes, relata uma desnervação aproximada de 50% quando compara os dados de contagem obtidos em indiví-

duos de 15 a 30 anos de idade com aqueles de 75 a 90 anos. Em estudo posterior, KÖBERLE (1968), incluindo um grupo de indivíduos com idade variando entre 90 e 111 anos, (Tabela 3.9), encontrou uma desnervação de 54,5%.

A diferença verificada entre as duas amostras pode ser explicada se levarmos em consideração o tipo de pacientes pertencentes a cada uma delas, além da variabilidade individual, que, também deve ser levado em conta. A amostra de KÖBERLE era constituída por indivíduos mortos em acidentes, e, portanto, supostamente normais, enquanto que o material utilizado neste trabalho, foi retirado de indivíduos apresentando diferentes "causas mortis", como pode ser verificado no Anexo 1.

Observando-se os resultados da contagem neuronal apresentados nas Tabelas 3.1 e 3.2, chama a atenção os valores baixos obtidos nos pacientes jovens, como os dos casos de números 4 e 18. Como estes pacientes eram provenientes de uma região em que há grande quantidade de indivíduos chagásicos, e como não constam em suas fichas clínicas a reação sorológica de Machado e Guerreiro, estes valores poderiam ser explicados, se estes pacientes fossem portadores de uma forma indeterminada da moléstia de Chagas, uma vez que já é do conhecimento geral que nesta moléstia ocorre destruição neuronal. O mesmo raciocínio poderia ser aplicado em relação aos pacientes de números 2, 10, 12 e 16, embora apresentem resultados negativos à reação sorológica de Machado e Guerreiro.

Apesar das diferenças encontradas, os resultados apresentados neste trabalho (Tabela 3.8) confirmam os de KÖBERLE (1968), (Tabela 3.10), pois mostram a mesma tendên -

cia, isto é, os números médios de neurônios, em um anel de 1 mm de espessura, do terço inferior do esôfago, diminuem com a idade, tendência esta verificada, considerando-se que os coeficientes de regressão $\hat{Y}_i = a + bX_i$ das retas estimadas: $\hat{Y}_i = 1146,06 - 6,76 X_i$ (brasileiros) e $\hat{Y}_i = 1363,07 - 8,48 X_i$ (europeus - KÖBERLE, 1968), e os coeficientes de correlação: -0,95 (brasileiros) e -0,98 (europeus - KÖBERLE, 1968), estão próximos. É importante frisar que o modelo de regressão linear simples, utilizado aqui, é empírico. Apesar do coeficiente de correlação linear simples ser bastante alto, é possível que existam outros modelos que expressem melhor a variação do número de neurônios em função da idade. A justificativa para tal suposição reside no fato de que a variação percentual da desnervação de um grupo para o precedente, não ocorrer de maneira constante (Tabela 3.11). Entretanto, a verificação desta hipótese, só será possível através de um grande número de experimentos, conduzidos por diferentes autores.

Segundo KÖBERLE (1962, 1963, 1968) a redução neuronal, a partir de uma certa intensidade, deve refletir na motilidade esofageana.

A resposta motora usual do esôfago à deglutição em indivíduos jovens, se inicia com o relaxamento do esfíncter esofageano superior, ocorrendo então, a contração desse esfíncter seguida por uma onda peristáltica que percorre o esôfago. O esfíncter esofageal inferior (gastroesofageal), uma região que, mesmo em repouso, apresenta pressão aumentada em relação aos segmentos esofageais adjacentes e ao estômago, relaxa logo após a deglutição. Este esfíncter, ou zona de alta pressão, permanece relaxado até a chegada da onda peristálti-

ca, após a qual ele retorna ao seu estado de repouso -----
(ZBORALSKE, 1965; CODE & SCHLEGEL, 1968).

A onda peristáltica foi definida por -----
INGELFINGER (1958) como uma contração que oblitera o lumen, com
cerca de 4-5 cm de comprimento, movendo-se aboralmente na ve-
locidade de 2 a 4 cm por segundo. Quando iniciada pela deglu-
tição ela é denominada de onda peristáltica primária e quando
se origina no esôfago como resultado da distensão deste órgão,
é denominada de onda peristáltica secundária, a qual se propa-
ga de maneira similar a contração peristáltica primária. Se a
onda peristáltica primária é incapaz de impulsionar o materi-
al deglutido, as contrações secundárias completam o transpor-
te do material (HIGHTOWER, 1958).

Alterações da função motora do esôfago ocorren-
do na idade avançada, têm sido relatada por vários autores --
(INGELFINGER, 1958; PIAGET & FOUILLETT, 1959; TURANO, 1959;
MOLITOR, 1962), os quais observaram em pessoas idosas, ausên-
cia de deglutição normal e alterações do peristaltismo.

Os primeiros estudos sistemáticos, visando ve-
rificar alterações funcionais do esôfago em indivíduos idosos,
foram realizados por SOERGEL et alii (1964) em 15 indivíduos
com idade variando entre 90 e 97 anos. Esses autores, por
meio de estudos manométricos e radiológicos, observaram que
a função motora do esôfago se encontrava desordenada e inefi-
ciente e denominaram estes achados biológicos de presbiesôfa-
go. Em relação ao peristaltismo verificaram que uma onda pe-
ristáltica primária se iniciava em resposta a deglutição em
51% das pessoas idosas, enquanto que, em indivíduos jovens, es-
ta resposta atingia 90 a 94%. A redução da incidência do pe-

ristaltismo foi acompanhada por aumento das contrações não-propulsivas do esôfago, ou também chamadas de contrações terciárias. Estas são localizadas e constituem contrações musculares que ocorrem em um segmento esofageal de comprimento variável, levando o conteúdo do esôfago tanto em direção oral quanto aboral. SOERGEL et alii (1964) verificaram, também, que a incidência de relaxamento do cárdia estava acentuadamente alterada nas pessoas idosas. O relaxamento do esfíncter causado pela deglutição, ou distensão do esôfago, ocorria somente em resposta a 44% das deglutições no grupo por eles estudado, enquanto que em indivíduos jovens, a incidência de relaxamento do esfíncter, em resposta a deglutição ocorria em 95 a 100% dos casos.

Estes mesmos autores ampliando suas observações para 41 indivíduos com idade variando entre 90 e 98 anos, reafirmaram os resultados anteriores, pois os achados radiológicos demonstravam perda acentuada da coordenação da musculatura do órgão, manifestada por redução ou ausência do peristaltismo e a ocorrência frequente de contrações terciárias. ZBORALSKE et alii (1964) e ZBORALSKE (1965) relataram dilatação do esôfago em um terço dos indivíduos estudados.

Alterações das ondas peristálticas primárias e aumento das contrações não-propulsivas foram relatadas, também por MANDELSTAM & LIEBER (1970) em 146 indivíduos normais, cuja idade variava entre 21 e 90 anos. Ambas as alterações eram mais frequentes no grupo formado por indivíduos com 71 e 90 anos. Observações de que as pessoas idosas apresentavam diminuição da amplitude das ondas peristálticas quando comparados a indivíduos jovens foram relatadas por HOLLIS & CASTELL (1974) e por KHAN et alii (1977).

Em relação ao esfíncter gastroesofageal, respostas anormais à deglutição e diminuição progressiva da pressão com o aumento da idade foram relatadas por KHAN et alii (1977) e por CSENDES et alii (1978), respectivamente.

Apesar destas anomalias, presentes no presbi-esôfago serem do conhecimento de vários pesquisadores, estes, não entram em consideração a respeito das possíveis causas desta disfunção da motilidade esofageana.

A atividade motora normal do esôfago é caracterizada por uma contração peristáltica coordenada, que passa do esfíncter superior do órgão às porções de musculatura estriada e lisa do corpo esofageano, terminando ao nível do esfíncter gastroesofageal (INGELFINGER, 1958).

O estímulo que causa o início dos movimentos peristálticos, pode se originar do ato voluntário de engolir ou da presença do bolo alimentar no lúmen esofageal. Existem evidências de que o mecanismo primário de controle resida num complexo centro de deglutição localizado no núcleo solitário do tronco cerebral e formação reticular (DOTY, 1968; SUMI, 1972). Contudo, a estimulação do esôfago isolado, via vago ou diretamente, pode resultar em onda peristáltica de contração ao longo da musculatura lisa. Isto demonstra a existência de um mecanismo de controle periférico intrínseco na porção de musculatura lisa do esôfago, que pode funcionar independentemente do mecanismo central de controle (DIAMANT & EL-SHARKAWY, --- 1977).

Poder-se-ia concluir do que foi exposto que as ondas peristálticas dependem da inervação intrínseca. Portan-

to, as disfunções esofageanas podem ser atribuídas tanto à alterações do plexo mioenterico quanto à inervação extrínseca.

Embora o peristaltismo seja uma característica básica de toda estrutura tubular de músculo liso, ela não ocorre, ou ocorre fracamente, nas porções do trato gastrintestinal, que apresentam ausência congênita ou lesões do plexo nervoso intramural (GUYTON, 1973).

Segundo IRWIN (1931), o plexo de Auerbach pode ser definido como um plexo nervoso contínuo, que supre as fibras musculares lisas das camadas circular e longitudinal externa do trato gastrintestinal e dos esfíncteres em conexão com estas. O referido plexo está situado no tecido conjuntivo frouxo que une estas duas camadas musculares. No esôfago e no estômago ele é aderente à camada muscular externa e do piloro ao ânus é aderente à camada muscular interna. Macroscopicamente, o plexo quando tratado por corantes vitais, apresenta-se como uma rede contínua, delicada e irregular, com intumescência que diferem em tamanho e forma, localizadas na confluência dos vários ramos. Estas intumescências constituem os gânglios nervosos, que fazem anastomoses com ramos provenientes do nervo vago. Desta maneira, os neurônios do plexo de Auerbach atuam como neurônios pós-ganglionares do sistema parassimpático (GUYTON, 1973) e a característica colinérgica do peristaltismo pode ser explicada por contrações eliciadas via acetilcolina, liberada por intermédio dos neurônios pós-ganglionares (DODDS et alii, 1978).

Vários autores têm relatado disfunções esofageanas onde os achados histopatológicos demonstram alterações

do plexo mioentérico do cárdia. HURST (1924), referindo-se ao megaesôfago, sugeriu que a maioria dos casos é causada por doenças orgânicas progressivas envolvendo o plexo de Auerbach. RAKE (1926), estudando cortes histológicos do segmento não-dilatado de casos avançados de megaesôfago, em 250 deles, não encontrou nenhuma célula nervosa neste segmento. Atrofia pronunciada do plexo mioentérico do segmento abdominal do esôfago, diminuição acentuada ou mesmo ausência de células ganglionares e infiltração inflamatória dos ramos nervosos do plexo foram as lesões encontradas por AMORIM & CORREIA NETO (1932), nos exames microscópicos das paredes viscerais de pacientes com megaesôfago e megarreto, tanto nas porções dilatadas como nas regiões não dilatadas das vísceras ocas. Resultados semelhantes são referidos por VASCONCELOS & BOTELHO (1937). ----- KÖBERLE (1961) usa o termo aperistalse, proposto por BRASIL (1959) para designar as consequências da destruição acentuada dos neurônios do plexo em toda a extensão das vísceras, sendo que entre elas o que mais chama a atenção é a perda da coordenação do movimento peristáltico. Alterações do mesmo tipo são descritas em vários trabalhos referentes à moléstia de Chagas, onde a causa destas manifestações é atribuída à destruição das células nervosas do plexo de Auerbach, conforme demonstrou KÖBERLE (1961, 1962, 1963, 1968).

Apesar da maioria dos autores aceitar a função essencial do sistema nervoso autônomo como regulador das atividades viscerais, existem, entretanto, pesquisadores que ainda colocam em dúvida a importância desse sistema ou de suas lesões, para o funcionamento adequado ou para as chamadas dilatações e hipertrofias idiopáticas dos órgãos musculares o -

cos, conhecidas também sob várias denominações, das quais a mais usada é o termo "mega".

Esses autores atribuem ao nervo vago a responsabilidade pelas disfunções observadas. Assim, o aparecimento de um megaesôfago típico em cães, após a retirada da camada muscular externa do esôfago, foi atribuída às lesões do nervo vago, cujos ramos terminais estariam nesta camada (AGRIFÓLIO, 1931). Mas como no esôfago o plexo nervoso é aderente à camada muscular externa (IRWIN, 1935), ele é retirado juntamente com a musculatura. Desta forma, a formação do "mega" observada por AGRIFÓLIO (1931) pode ser atribuída às lesões traumáticas do plexo e não a lesões do nervo vago.

BRASIL (1959), relaciona as disfunções esofageanas, por ele denominadas de aperistalse, com as lesões localizadas na via aferente ou sensitiva, e não na via eferente ou motora, onde está o plexo de Auerbach. Para justificar sua afirmação, apresenta os seguintes fatos:

1 - A experiência de MOSSO (1876).

2 - Variabilidade dos dados histopatológicos obtidos de estudos de aperistalse esofageal.

3 - A experiência de AGRIFÓLIO (1931)

O trabalho de MOSSO (1876), consistia em efetuar uma secção transversa do esôfago em cães e colocar uma bola de madeira abaixo da secção. O animal era então estimulado a deglutir. Um a dois segundos após a contração dos músculos faríngeos, a onda peristáltica começava a percorrer o esôfago, não sendo interrompida pela secção e carregando a bola até o estômago (BEST & TAYLOR, 1964).

A conclusão que BRASIL (1959) retirou desse experimento foi que "o sistema ganglionar de Auerbach não inicia e nem controla o peristaltismo e nem este é propriedade inerente ao músculo. A retirada total de porções do esôfago mostra seguramente que as fibras vagais superficiais governam o peristaltismo, na experiência. Semelhantemente, podemos dizer que a retirada total do plexo de Auerbach por doença, em várias alturas do esôfago, acarretando condições idênticas às criadas na experiência de MOSSO (1876), não poderá impedir o funcionamento normal do esôfago".

Na realidade, o que MOSSO (1876) observou foi que uma onda peristáltica resultante do processo de deglutição, se mantinha mesmo através de secções do esôfago. Estas observações foram confirmadas por MELTZER (1899). Este autor através de seus experimentos, usando anestesia pelo éter, verificou que os reflexos locais desencadeados por alimento, em contato com a mucosa esofageana, eram essenciais para o desenvolvimento do peristaltismo. Então concluiu que o peristaltismo no esôfago era coordenado no sistema nervoso central, mas coadjuvado por reflexos locais, coordenados no próprio esôfago.

O outro argumento que BRASIL (1959) utiliza para justificar seu ponto de vista, é a variabilidade dos achados histopatológicos obtido do estudo de aperistalse esofageana. Segundo ele, os achados deveriam ser constantes e, pelo menos, semelhantes para produzir um distúrbio funcional, que é característico e bem definido em todos os casos de aperistalse. O fato de alguns autores afirmarem que os gânglios nervosos estão alterados apenas na região inferior do esôfago; ou

tros de situarem estes achados em todo o órgão; outros de afirmarem que eles estão desaparecidos ora regional, ora totalmente (BRASIL, 1959), não invalida a importância do plexo para o desenvolvimento da aperistalse. Ao contrário, segundo KÖBERLE (1956) isto representa um dos achados histológicos mais importantes nos "megas".

BRASIL (1959) cita ainda a doença de Hirschsprung, chamado erroneamente de "megacólon congênito", como ponto de apoio de sua teoria, pois nesta doença as células ganglionares estão ausentes na região estreita e, no entanto, não há peristaltismo em todo o segmento distal do cólon onde o plexo de Auerbach está normal. O problema do megacólon congênito, no qual o plexo acha-se intacto na parte dilatada e hipertrofiada e ausente no chamado segmento "estreito", não pode ser usado como argumento para a afirmação de que as lesões que causam a aperistalse estariam em outra estrutura nervosa, desde que o segmento estreito, que é aganglionar, é sede de um peristaltismo extremamente diminuído e irregular, representando, desta maneira, um obstáculo funcional intransponível a montante, que em virtude desta resistência, sofre uma hipertrofia e dilatação.

O terceiro argumento usado por BRASIL (1959), correspondente a experiência de AGRIFÓLIO (1931), pode ser invalidado da maneira anteriormente referida.

A teoria de que os sítios primários de alterações que levam a aperistalse esofageal se encontrarem tanto no núcleo motor dorsal do vago quanto nos ramos periféricos deste nervo é defendida por CASSELLA et alii (1964, 1965). Estes autores, utilizando a microscopia óptica e a eletrônica, exa-

minaram segmentos do esôfago e do nervo vago provenientes de necropsias e material de biopsia de pacientes com e sem aperistalse do esôfago; estudos quantitativos foram realizados, também, no núcleo motor dorsal do vago, de dois pacientes com aperistalse e de um indivíduo controle. Na acalasia eles encontraram: a) degeneração ou ausência das células nervosas ganglionares do plexo mioentérico, em somente 68% dos casos; b) degeneração walleriana do nervo vago torácico inferior, em todos os casos; c) atrofia degenerativa da musculatura lisa esofageal; d) redução do número de células do núcleo motor dorsal do vago. As alterações do núcleo dorsal ou do nervo vago foram rotuladas como sendo primárias e, as alterações do plexo de Auerbach como sendo secundárias.

O trabalho de CASSELLA et alii (1964) deve ser analisado com certa prudência, uma vez que apresenta uma série de falhas que nos levam a suspeitar dos resultados por eles obtidos. Entre elas podemos citar a contagem das células ganglionares dos segmentos do esôfago. KÖBERLE (1963) contou aproximadamente 1000 células ganglionares em um anel de 1 mm de espessura do segmento inferior do esôfago de pessoas normais. Nos estudos de CASSELLA et alii (1964), os indivíduos normais apresentam aproximadamente 30 células ganglionares. Contudo, o tamanho do segmento não é fornecido. Os autores apesar de citarem no trabalho que as suas observações foram realizadas, também em 25 amostras provenientes de biopsias de pacientes com aperistalse, não fazem referência aos resultados da contagem de células nervosas ganglionares obtidos nestes pacientes.

Em relação a redução numérica observada nos

neurônios do núcleo dorsal motor do vago de pacientes apresentando a disfunção em comparação ao resultado da contagem apresentada por indivíduo normal, deve haver nova verificação, pois os resultados apresentados são resultantes da análise quantitativa do núcleo do vago de apenas 2 indivíduos aperistálticos e de 1 controle, o que nos parece um número de observações inconsistente e, por isso, destituídos de substratos conclusivos.

Em contraposição ao fato postulado por CASSELLA et alii (1964,1965) , que as lesões dos neurônios ganglionares do plexo de Auerbach são secundárias às lesões observadas no núcleo motor dorsal do vago e nos ramos periféricos do nervo vago, VASCONCELOS & BOTELHO (1937), estudando as células ganglionares, pós-vagotomia, não encontraram lesão alguma que implicasse em um processo degenerativo dos neurônios como consequência da perda da inervação vagal.

Outro autor que coloca em dúvida a importância das células ganglionares intramurais para a formação dos "megagas" e aceita o efeito da desnervação extrínseca, é LOPES (1969), a partir de seus estudos quantitativos realizados nos neurônios intramurais de 5 ureteres de pacientes portadores da moléstia de Chagas crônica. Este autor encontrou intensa redução numérica dos neurônios e lesões dos gânglios nervosos ureterais, mas nenhum megaureter. Agora, levando-se em consideração que o número de observações realizadas pelo autor é muito pequena e que KÖBERLE (1961) já afirmava que o megaureter é um achado patológico raro, pois em 250 casos de moléstia de Chagas, encontrou apenas 1 megaureter, a dúvida apresentada por LOPES (1969), não tem razão de ser.

Além dos achados patológicos, vários trabalhos experimentais favorecem o plexo de Auerbach em detrimento da inervação extrínseca, como sendo o responsável pela coordenação da motilidade esofageana. Assim, secção do vago em animais de laboratório para fins experimentais e em seres humanos para fins terapêuticos, mostrando alterações da peristalse, disfagia, redução do tonus muscular e dilatação do órgão com retenção de material de contraste, tem sido descritos por vários autores, mas estas disfunções após um determinado prazo (semanas ou meses) regridem espontaneamente, comprovando, desta maneira, que a atividade peristáltica pode existir mesmo na ausência da inervação extrínseca (CORREIA NETO, 1935; VASCONCELOS & BOTELHO, 1937; KAY, 1951; ZBORALSKE, 1965; ENGEL & SPELLBERG, 1978).

Assim, a coordenação da atividade fisiológica do esôfago depende da presença de um plexo mioentérico íntegro, cabendo ao sistema nervoso extrínseco a função meramente reguladora da atividade peristáltica (KAY, 1951; INGELFINGER, 1961, 1963; ROMAN & TIEFFENBACK, 1971, 1972; BORTOFF, 1972; GUYTON, 1973; KOIZUME & BROOKS, 1974; WOOD, 1975).

Desta maneira, podemos esperar que a alteração do plexo mioentérico, atingindo uma certa intensidade, cause disfunção esofageana.

Como as alterações da motilidade descritas em vários casos patológicos se assemelham à aquelas constatadas no presbiesôfago, podemos admitir que apresentem uma causa comum.

No caso do presbiesôfago, tanto os trabalhos de KÖBERLE (1962, 1963, 1968), como o presente, mostram que o nú

mero de células ganglionares do plexo mioentérico sofre acentuada redução com o decorrer da idade, podendo estes achados serem considerados como a causa do presbiesôfago.

Este fato pode ser comprovado pelas observações de GODOY* (1978) e de HELLEMANS & JANSSENS (1976). O primeiro observou que pacientes chagásicos com alterações de motilidade no corpo do esôfago mantinham as contrações peristálticas normais no terço superior do órgão, que é constituído por musculatura estriada, innervada diretamente pelo vago. Achados semelhantes são relatados por HELLEMANS & JANSSENS (1976) em indivíduos idosos, nos quais os movimentos peristálticos do terço superior do esôfago estavam completamente conservados, comprovando, assim, que as lesões do núcleo dorsal e dos ramos periféricos do nervo vago não interferem nas manifestações do presbiesôfago, cuja causa se deve a perda de células ganglionares do plexo mioentérico que acompanha o processo de envelhecimento.

* Comunicação pessoal

5 - RESUMO E CONCLUSÕES

A diminuição numérica dos neurônios, no decurso da vida, constitui um fenômeno característico do processo de envelhecimento, conforme foi constatado por vários autores em diferentes regiões do sistema nervoso central e periférico.

O estudo realizado no presente trabalho, nos neurônios ganglionares do plexo de Auerbach do terço inferior do esôfago, em 60 indivíduos com idade variando entre 15 e 105 anos, e que, aparentemente, não apresentavam lesões do sistema nervoso, demonstrou uma desnervação de 59,5%, quando os valores obtidos da contagem neuronal do grupo constituído pelos indivíduos idosos foram comparados com aqueles dos indivíduos jovens.

Utilizando a mesma técnica de contagem, KÖBERLE (1968) observou uma desnervação de 54,5% em indivíduos europeus.

Para que fosse possível a comparação entre os dados apresentados neste trabalho e os descritos por KÖBERLE (1968), foi ajustado um modelo de regressão linear simples pa

ra as duas amostras, sendo as retas de regressão obtidas:

$$\hat{Y} = 1146,06 - 6,76 X_i$$

$$\hat{Y} = 1363,07 - 8,48 X_i ,$$

para brasileiros e europeus, respectivamente.

Desta maneira, os resultados apresentados neste trabalho confirmam os de KÖBERLE (1968), pois mostram que o número de neurônios diminui com a idade.

Apesar do coeficiente de correlação linear simples, apresentados por estes modelos, ser bastante alto, é possível que existam outros modelos que expressem melhor a redução numérica neuronal em função da idade. A verificação desta hipótese só seria possível através de um grande número de experimentos, realizados por autores diferentes.

É discutido no trabalho a importância do plexo de Auerbach do esôfago para o funcionamento normal deste órgão, reforçando-se a afirmativa de KÖBERLE (1962, 1963, 1968) de que a redução neuronal observada em função da idade, é a responsável pelas disfunções esofageanas observadas no presbi-esôfago.

6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGRIFÓLIO, M. Ricerche sperimentali sulle dilatazione diffuse dell'esofago. Archo. ital. Chir., 28:337-380, 1931.
- AMORIM, M. & CORREIA NETO, A. Histopatologia e patogênese do megaesôfago e megarreto. Anais Fac. Med. Univ. S. Paulo, 8:121-127, 1932.
- BERG, B.W., WOLF, A. & SIMS, H.S. Degenerative lesions of spinal roots and peripheral nerves in aging rats. Gerontologia, 6:72-80, 1962.
- BEST, C.H. & TAYLOR, N.B. Movimentos do tubo digestivo; mastigação, deglutição e movimentos do estômago. In: _____ As bases fisiológicas da prática médica. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1964. p.689-692.
- BIRREN, J.E. & WALL, P.D. Age changes in conduction velocity refractory period, number of fibers, connective tissue space and blood vessels in sciatic nerve of rats. J. comp. Neurol., 104:1-16, 1956.

- BORTOFF, A. Digestion: motility. A. Rev. Physiol.,
34:261-290, 1972.
- BRASIL, A. O plexo de Auerbach e a Aperistalse do Esôfago.
Revta Ass. méd. bras., 5:120-127, 1959.
- BRIZZEE, K.R., SHERWOOD, N. & TIMIRAS, P. A comparison of
 cell population at various depth levels in cerebral cortex
 of young adult and aged Long-Evans rat. J. Geront.,
23:289-297, 1968.
- BRODY, H. Organization of the cerebral cortex.III. A study
 of ageing in the human cerebral cortex. J. Comp. Neurol.,
102:511-556, 1955.
- CASSELLA, R.R., BROWN Jr., A.L., SAYRE, G.P. & ELLIS Jr., F.H.
 Achalasia of the esophagus. Pathologic end etiologic consi-
 derations. Ann. Surg., 160:474-487, 1964.
- CASSELLA, R.R., ELLIS Jr., F.H. & BROWN Jr., A.L. Fine
 structures changes in achalasia of the esophagus:I. Vagus
 nerve. Am. J. Path., 46:279-288, 1965,
- CASTELL, D.O. The ageing esophagus. Am. J. Dig. Dis.,
23(7):667-668, 1978.
- CODE, C.F. & SCHLEGEL, J.F. Motor action of the esophagus
 and its sphincters. In: Handbook of physiology; a
 critical, comprehensive presentation of physiological
 knowledge and concepts. Washington, D.C.,
 Am. Physiol. Soc., 1968. Section 6. - Alimentary canal.
 V.4.-Motility. p.1821-1893.
- CORBIN, K.B. & GARDNER, E. Decrease in the number of
 myelinated fibers in human spinal roots with age.
Anat. Rec., 68:63-74, 1937.

- CORREIA NETO, A. Patogenia, diagnostico e tratamento do Me - gaesôfago. São Paulo, Nacional, 1935. p.191. (Biblioteca Médica Brasileira, série II. Monografias, V.II).
- CORSELLIS, J.A.N., ALSTON, R.L. & MILLER, A.K.H. Cell counting in the human brain: Traditional and eletronic methods. Post-grad. med. J., 51(600):722-726, 1975.
- CRITCHLEY, M. Ageing of the Nervous system. In: Cowdry, E.V., ed. Problems of ageing. 2.ed. 1942. p.518-534.
- CSENDES, A., GUIRALDES, E., BANCALARI, A., BRAGUETTO, I. & AYALA, M. Relation of gastroesophageal sphincter pressure and esophageal contractile waves to age in man. Scand. J. Gastroent., 13(4):443-447, 1978.
- DELORENZI, E. Constanza numerica delle cellule del Purkinje in individui di varia eta. Boll. Soc. Ital. Biol. sper., 6:80-82, 1931.
- DIAMANT, N.E. & EL-SHARKAWY, T.Y. Neural control of esophageal peristalsis : A conceptual analysis. Gastroenterology, 72(3):546-556, 1977.
- DIAMOND, M.C., LAW, F., RHODES, H., LINDNER, B., ROSENZWEIG, M.R., KRECH, D. & BENNETT, E.L. Increases in cortical depth and glial numbers in rats subjected to enriched environment. J. Com. Neurol., 128:117-126, 1966.
- DIAMOND, M.C., JOHNSON, R.E. & GOLD, M.W. Changes in neuron number and size and glia number in the young, adult, and ageing rat medial Occipital Cortex. Behav. Biol., 20:409-418, 1977.

- DODDS, W.J., STEF, J.J., STEWART, E.T., HOGAN, W.J., ANDORFER, R.C. & COHEN, E.B. Responses of feline esophagus to cervical vagal stimulation. Am. J. Physiol., 235(1):E63-E73, 1978.
- DOTY, R.W. Neural organization of deglutition. In: Handbook of physiology; a critical comprehensive presentation of physiological knowledge and concepts. Washington, D.C., Am. Physiol. Soc., 1968. Section 6. - Alimentary canal. V.4.-Motility. p.1861-1902.
- DUNCAN, D. The incidence of secondary (wallerian) degeneration in normal mammals compared to that in certain experimental and diseased conditions. J. Comp. Neurol., 51:197-228, 1930.
- ELLIS, R.S. A preliminary quantitative study of the Purkinje cell in normal, sub-normal and senescent human cerebella with some notes on functional localization. J. Comp. Neurol., 30:229-252, 1919.
- ELLIS, R.S. Norms for some structural changes in the human cerebellum from birth to old age. J. Comp. Neurol., 32:1-33, 1920.
- ENGEL, J.J. & SPELLBERG, A.M. Complications of vagotomy. Am. J. Gastroent., 70(1):55-60, 1978.
- GARDNER, E. Decrease in human neurones with age. Anat. Rec., 77:529-536, 1940.
- GILMORE, S.A. Spinal nerve root degeneration in ageing laboratory rats: A light microscopic study. Anat. Rec., 174:251-258, 1972.

GUYTON, A.C. Trânsito do alimento através do aparelho digestivo. In: Tratado de fisiologia médica. 4.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1973. p.706-720.

HELLEMANS, J. & JANSSENS, J. Grenzgebiete der Physiologie des Oesophagus. In: SIEWERT, R.; BLEIM, A.L. & WALDECK, F. Funktionsstorungen der Speiserohre; Pathophysiologie, Diagnostik, therapie. Berlin, Springer-Verlag, 1976. cap.7 p.62-67.

HIGHTOWER, N.C. Swallowing and esophageal motility. Am. J. dig. Dis., 3:562-583, 1958.

HODGE, C.F. Changes in ganglion cells from birth to senile death. Observation on man and honey bee. J. Physiol., 17:129-134, 1894.

HOLLIS, J.B. & CASTELL, D.O. Esophageal function in elderly men. A new look at presbyesophagus. Ann. intern. Med., 80:371-374, 1974.

HURST, A.F., 1924. Apud. CORREIA NETO, A. Patogenia, diagnóstico e tratamento do Megaesôfago; mal do engasgo. São Paulo, Nacional, 1935. p.191 (Biblioteca Médica Brasileira, série II. Monografias, V. II).

INGELFINGER, F.J. Esophageal motility. Physiol. Rev., 38:533-584, 1958.

----- The esophagus. Gastroenterology, 41:264-276, 1961.

----- The esophagus, March, 1961 to February, 1963. Gastroenterology, 45:241-264, 1963.

- INUKAI, T. On the loss of Purkinje cells, with advancing age, the cerebellar cortex of the albino rat. J. Comp. Neurol., 45:1-31, 1928.
- IRWIN, D.A. The anatomy of Auerbach's plexus. Am. J. Anat., 49:141-166, 1935.
- JORDAN, S.M. Functional digestive disease in the aged. J. Am. Geriat. Soc., 1:745-748, 1953.
- KAY, E.B. Observations as to the etiology and treatment of Achalasia of the esophagus. J. thorac. Surg., 22(3):254-270, 1951.
- KHAN, T.A., SHRAGGE, B.W., CRISPIN, J.S. & LIND, J.F. Esophageal Motility in the Elderly. Am. J. dig. Dis., 22:1049-1054, 1977.
- KÖBERLE, F. Patogênese dos Megas. Revta goiana Med., 2(2):101-110, 1956.
- Moléstia de Chagas; enfermidade do sistema nervoso. In: Congresso Internacional de Doença de Chagas, 2^a, Rio de Janeiro, 1961. Anais ... Rio de Janeiro, 1961. p. 691-716.
- Quantitative Pathologie des vegetativen Nervensystems. Wein. Klin. ther. Wschr., 74:144-151, 1962.
- Patogenia do Megaesôfago Brasileiro e europeu. Revta goiana de Med., 9:79-116, 1963.
- Chagas' disease and Chagas' syndrome: The Pathology of American Trypanosomiasis. Adv. Parasitol., 6:63-116, 1968.

- KÖBERLE, G., PENHA, D. & KÖBERLE, F. Aperistalse chagásica do esôfago. In: Congresso Internacional de Doença de Chagas, 2º, Rio de Janeiro, 1961. Anais ... Rio de Janeiro, 1961, p.717-722.
- KOIZUME, K. & BROOKS, C.M. The autonomic nervous system and its role in controlling visceral activities. In: MOUNTCASTHE, V.B., ed. Medical physiology. 13. ed. Saint Louis, Mosby, 1974. p.783-812.
- KONIGSMARK, B.W. Neuronal population of the ventral cochlear nucleus in man. Anat. Rec., 163:212-213, 1969.
- KONIGSMARK, B.W. & MURPHY, E.A. Volume of the ventral cochlear nucleus in man.- its relationship to neuronal population and age. J. Neuropath. exp. Neurol., 31:304-316, 1972.
- KUHLENBECK, H. Senile changes in the brain of wistar Institute rats. Anat. Rec., 88:441- , 1944.
- LOPES, E.R. Comportamento do Sistema Nervoso autônomo dos ureteres chagásicos crônicos. Revta. Inst. Med. trop. S Paulo., 11(3):182-186, 1969.
- MANDELSTAM, P. & LIEBER, A. Cineradiographic evaluation of the esophagus in normal adults: a study of 146 subjects ranging in age from 21 to 90 years. Gastroenterology, 58(1):32-39, 1970.
- MELTZER, S.J. On the causes of the orderly progress of peristaltic movements in the oesophagus. Am. J. Physiol., 2:266-272, 1899.
- MOLITOR, W. Der heutige Stand unserer kenntnisse uber der normalen Cardiamechanismus. Inaug. Diss. Bonn, 1962.

MONAGLE, D.R. & BRODY, H. The effects of age upon the main nucleus of the inferior olive in the human.

J. Comp. Neurol., 155(1):61-66, 1974.

MOSSO, 1876, Apud. BEST, C.H. & TAYLOR, N.B. Movimentos do tubo digestivo; mastigação, deglutição e movimentos do estômago. In: As bases fisiológicas da prática médica. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1964, p.689-692.

OCHOA, J. & MAIR, W.G.P. The normal sural nerve in man.I. Ultrastructure and number of fibres and cells.

Acta neuropath., 13:197-216, 1969, a.

----- The normal sural nerve in man.II. changes in the axons and schwann cells due to ageing.

Acta neuropath., 13:217-239. 1969, b.

PIAGET, F. & FOUILLETT, J. Le Pharynx et l'oesophage sénile. Journ. Méd. Lyon, (955):951-967, 1959.

RAKE, G.H. 1926 Apud. CORREIA NETO, A. Patogenia, diagnóstico e tratamento do megaesôfago; mal do engasgo. São Paulo, Nacional, 1953. p.191 (Biblioteca Médica Brasileira, série II. Monografias, V. II).

RIESE, W. The cerebral cortex in the very old human brain. J. Neuropath. exp. Neurol., 5:160-164, 1946.

ROMAN, C. & TIEFFENBACH, L. Motricité de l'oesophage à musculature lisse après bivagotomie étude électromyographique (EMG). J. Physiol., Paris, 63:733-762. 1971.

----- Enregistrement de l'activité unitaire des fibres motrices vagales destinées à l'oesophage du Babouin. J. Physiol., Paris, 64(5):479-506, 1972.

- SAMORAJSKI, T. Age differences in the morphology of posterior tibial nerves of mice. J. Comp. Neurol., 157(4):439-445, 1974.
- SOERGEL, K.H., ZBORALSKE, F.F. & AMBERG, J.R. Presbyesophagus esophageal motility in nonagenarians. J. Clin. Invest., 43:1472-1479, 1964.
- SUMI, T. Role of the Pontine Reticular Formation in the neural organization of deglutition. Jap. J. Physiol., 22(3):295-314, 1972.
- TURANO, L. Radiologische Physiologie des Oesophagus. Forstchr. Rontgenstr., 90:527-546, 1959.
- UHLINGS, H.B.M., DIAMOND, M.C. & VELTMAN, W.A.M., 1977.
Apud. DIAMOND, M.C., JOHNSON, R.E. & GOLD, M.W. Changes in neuron number and size glia number in the young, adult, and ageing rat medial occipital cortex.
Behav. Biol., 20:409-418, 1977.
- VASCONCELOS, E. & BOTELHO, G. Cirurgia do megaesôfago. São Paulo, Nacional, 1937. 434p.
- VAUGHN, D.W. & PETERS, A. Neuroglia cells in the cerebral cortex of rats from young adulthood to old age: An electron microscope study. J. Neurocytol., 3:405-429, 1974.
- VIJAYASHANKAR, N. & BRODY, H. A study of Ageing in the human Abducens nucleus. J. Comp. Neurol., 173:433-437, 1977.
- VOGT, C. & VOGT, O. Ageing of nerve cells. Nature, London., 158:304, 1946.

WILKINSON, A. & DAVIES, I. The influence of age and dementia on the neurone population of the mammillary bodies.

Age Ageing, 7(3):151-160, 1978.

WOOD, J.D. Neurophysiology of Auerbach's plexus and control of intestinal motility. Physiol. Rev., 55:307-324. 1975.

WRIGHT, E.A. & SPINK, J.M. A study of the loss of nerve cells in the central nervous system in relation to age. Gerontologia, 3:277-287, 1959.

ZBORALSKE, F.F. The esophagus in the geriatric patient. Radiol. Clin. N. Amer., 3: 321-330, 1965.

ZBORALSKE, F.F., AMBERG, J.R. & SOERGEL, K.H. Presbyesophagus, cineradiographic manifestations. Radiology, 82:463-467, 1964.

Anexo 1 - Idade e "causa mortis" de indivíduos necropsiados
na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Nº	IDADE	DIAGNÓSTICOS
1	16a ⁺	Mielose aguda MG ^{**} = soro hemolisado liq. peric. não-reagente
2	16a	Leptomeningite purulenta MG = soro não-reagente liq. peric. ^{***} não-reagente
3	17a	Epilepsia Edema cerebral MG = soro não-reagente liq. peric. não-reagente
4	19a	----- MG = não tem
5	20a	Linfossarcoma linfoblástico MG = soro não-reagente liq. peric. não-reagente
6	23a	Cardiopatia reumática MG = soro não-reagente liq. peric. não-reagente
7	24a	Cardiopatia reumatismal operada MG = soro não-reagente

⁺a - anos

^{**} MG - Reação de Machado e Guerreiro

^{***} liq. peric. - líquido pericárdico

Nº	IDADE	DIAGNÓSTICO
8	25a	Pielonefrite crônica Cardiopatia hipertensiva MG = soro não-reagente liq. peric. não-reagente
9	26a	Diabete juvenil MG = soro não-reagente
10	28a	Pielonefrite crônica Cardiopatia hipertensiva MG = soro não-reagente liq. peric. não-reagente
11	29a	Doença de Von Recklinghousen MG = soro não-reagente liq. peric. não reagente
12	32a	Neurosifilis Aspiração de conteúdo gástrico MG = soro não-reagente liq. peric. não-reagente
13	32a	Ependinoma MG = soro não-reagente liq. peric. não-reagente
14	33a	----- MG = não tem
15	35a	Anemia de causa ignorada Pielonefrite crônica (discreta) MG = soro não-reagente liq. peric. não-reagente

Nº	IDADE	DIAGNÓSTICO
16	36a	Hemorragia cerebral MG = soro não-reagente
17	37a	Cardiopatia hipertensiva MG = soro não-reagente liq. peric. não-reagente
18	37a	----- MG = não tem
19	40a	Cisticercose generalizada MG = soro não-reagente
20	41a	Blastomicose sulamericana MG = soro não-reagente liq. peric. não-reagente
21	43a	Aneurisma intracerebral da artéria ce rebral média MG = soro não-reagente
22	45a	Carcinoma espinocelular do colo do ú tero MG = soro não-reagente liq. peric. não-reagente
23	45a	Moléstia reumatismal MG = soro não-reagente liq. peric. não-reagente
24	45a	Encefalopatia de Wernicke Hemorragia cerebral MG = não tem

Nº	IDADE	DIAGNÓSTICO
25	47a	Pielonefrite crônica Cardiopatia hipertensiva MG = soro não-reagente
26	48a	Bronquite crônica Enfisema pulmonar MG = soro não-reagente liq. peric. não-reagente
27	51a	Carcinossarcoma do útero com invasão das estruturas vizinhas MG = soro não-reagente liq. peric. não-reagente
28	53a	Lupus eritematoso disseminado Insuficiência renal MG = soro não-reagente
29	53a	Doença de Parkinson MG = soro não-reagente liq. peric. não-reagente
30	56a	Arteriosclerose generalizada Infarto do miocárdio MG = não tem
31	57a	Moléstia reumática Cardiopatia reumática MG = soro não-reagente liq. peric. não-reagente
32	57a	Infarto do miocárdio Arteriosclerose coronariana MG = soro não reagente liq. peric. não-reagente

Nº	IDADE	DIAGNÓSTICO
33	58a	Cardiopatia hipertensiva MG = soro não-reagente liq. peric. não-reagente
34	62a	Endocardite bacteriana sub-aguda MG = soro não -reagente liq. peric. não-reagente
35	64a	Miocárdioesclerose MG = soro não-reagente liq. peric. não-reagente
36	65a	Encefalopatia hipertensiva MG = soro não-reagente liq. peric. não-reagente
37	67a	Cardiopatia arteriosclerótica + hiper tensiva Pielonefrite crônica MG = não tem
38	67a	----- MG = não tem
39	72a	Embolia pulmonar Tromboflebite do membro inferior es- querdo MG = soro não-reagente liq. peric. não-reagente
40	72a	Úlcera sangrante do estômago MG = soro não- reagente liq. peric. não-reagente

Nº	IDADE	DIAGNÓSTICO
41	72a	Infarto do miocárdio Arteriosclerose generalizada MG = não tem
42	73a	Cardiopatia hipertensiva Hemorragia cerebral MG = soro não-reagente liq. peric. não-reagente
43	73a	Cardiopatia hipertensiva MG = soro não-reagente liq. peric. não-reagente
44	74a	Broncopneumonia MG = soro não-reagente liq. peric. não-reagente
45	75a	Cardiopatia hipertensiva Embolia pulmonar MG = soro não-reagente liq. peric. não-reagente
46	75a	Infartamento intestinal MG = soro não-reagente liq. peric. não-reagente
47	76a	Carcinoma do esôfago ulcerado MG = soro não-reagente
48	78a	Infarto rôto do miocárdio Arteriosclerose generalizada MG = soro não-reagente liq. peric. não-reagente

Nº	IDADE	DIAGNÓSTICO
49	78a	----- MG = não tem
50	78a	Cardiopatia hipertensiva Arteriolonefrosclerose benigna MG = soro não-reagente
51	80a	Cardiopatia arteriosclerótica Insuficiência cardíaca MG = soro não-reagente liq. peric. não-reagente
52	84a	Cardiopatia hipertensiva MG = soro não-reagente liq. peric. não-reagente
53	86a	Broncopneumonia MG = não tem
54	88a	Cardiopatia de etiologia não esclarecida Arteriolonefrosclerose MG = soro não-reagente liq. peric. não-reagente
55	89a	Cardiopatia hipertensiva MG = soro não-reagente liq. peric. não-reagente
56	90a	Pneumonia lobar MG = não tem

<u>Nº</u>	<u>IDADE</u>	<u>DIAGNÓSTICO</u>
57	96a	Cardiopatía hipertensiva MG = não tem
58	100a	Senilidade MG = não tem
59	104a	Cardiopatía hipertensiva MG = soro não-reagente liq. peric. não-reagente
60	105a	Cardiopatía hipertensiva MG = não tem