

NEYVA MARIANNA BEZERRA DE SALES

**MANOMETRIA ESOFÁGICA NO ESPASMO ESOFAGIANO DISTAL: HÁ  
CONCORDÂNCIA DIAGNÓSTICA ENTRE A CLASSIFICAÇÃO DE CHICAGO 4.0  
E OS VALORES DE UM ESTUDO MULTICÊNTRICO BRASILEIRO?**

BRASÍLIA, 2023

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**NEYVA MARIANNA BEZERRA DE SALES**

**MANOMETRIA ESOFÁGICA NO ESPASMO ESOFAGIANO DISTAL: HÁ  
CONCORDÂNCIA DIAGNÓSTICA ENTRE A CLASSIFICAÇÃO DE CHICAGO 4.0  
E OS VALORES DE UM ESTUDO MULTICÊNTRICO BRASILEIRO?**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção de Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientador: Dr Luiz Augusto Casulari Roxo da Motta  
Co-orientadoras: Dra Liliana Sampaio Costa Mendes e Dra Vera Lúcia Ângelo Andrade

**Brasília**  
**2023**

**NEYVA MARIANNA BEZERRA DE SALES**

**MANOMETRIA ESOFÁGICA NO ESPASMO ESOFAGIANO DISTAL: HÁ  
CONCORDÂNCIA DIAGNÓSTICA ENTRE A CLASSIFICAÇÃO DE CHICAGO 4.0  
E OS VALORES DE UM ESTUDO MULTICÊNTRICO BRASILEIRO?**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção de Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Aprovado em 28/02/2023

**BANCA EXAMINADORA**

Dr Luiz Augusto Casulari Roxo da Motta (orientador)  
Universidade de Brasília

Dra. Angélica Amorim Amarato  
Universidade de Brasília

Dra. Silvana Marques e Silva  
Hospital de Base do Distrito Federal

*Dedico este trabalho a Deus, a Nossa Senhora e aos meus pais,  
meus guias que, juntos, sempre me orientaram para o caminho da  
educação e da caridade.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a meu orientador, Dr. Luiz Augusto Casulari, pela disposição, paciência, puxões de orelha quando necessários e disponibilidade em sempre direcionar. Com ele aprendi a focar no que é importante, tanto no âmbito profissional quanto no pessoal.

Agradeço a dra. Liliana Sampaio, orientadora desde a graduação em gastroenterologia, com quem aprendi ser possível praticar a docência, a educar e ainda assim ser uma pessoa doce e sensível em meio a temperanças.

Agradeço a dra. Vera Ângelo, mentora e introdutora da motilidade digestiva na minha vida, que me recebeu em sua clínica (e em sua casa) há cinco anos e com quem pude aprender a fazer manometria esofágica, exame que só é possível àqueles que amam a profissão e tem amor – e muito humor - aos pacientes e para com eles.

Agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde e à Universidade de Brasília pela oportunidade de ter convivido academicamente com os colegas e professores e por todo o saber compartilhado nos anos de estudo.

A todos, meu muitíssimo obrigada!

## RECONHECIMENTOS

Reconheço minha mãe, Francisca Esmeraldina Bezerra, que sempre me deu todas as condições de estudo, que nunca nada me deixou faltar e que sempre enfatizou que educação seria a única herança possível que nunca seria tirada de mim.

Reconheço ao, hoje, meu esposo, Nauê Bernardo, pelo incentivo em fazer mestrado e por mostrar, diariamente, felicidade e responsabilidade ao sair de casa para ensinar.

Reconheço meus pacientes, com quais aprendi tudo o que os livros não podem ensinar.

Reconheço a Deus e a Nossa Senhora, que me ouvem nos momentos de aflição e ansiedade e me respondem trazendo paz ao meu coração.

Reconheço os meus bichinhos de estimação, Miau, Cookie e Algodão, que sempre ofertam um ronronar singelo nos momentos de cansaço.

A todos, meu muito obrigada!

*“Agora, pois, permanecem estas três: a fé, a esperança e a  
caridade; mas a maior dessas é a caridade.”*

*(BÍBLIA, 1 Coríntios, 13, 13)*

## RESUMO DA LÍNGUA PORTUGUESA

**RESUMO: INTRODUÇÃO:** O espasmo esofágico distal (EED) é distúrbio primário do esôfago que se manifesta principalmente por disfagia e dor torácica. A manometria esofágica de alta resolução (MAR) é o exame de escolha para avaliação da função motora do órgão e os diagnósticos obtidos seguem os critérios estabelecidos pela Classificação de Chicago 4.0 (CCv4.0), elaborada em 2020 com sondas do tipo estado sólido. Uma coorte brasileira (CB), entretanto, utilizando sondas com perfusão de água, encontrou valores de referência diferentes dos da CCv4.0. **OBJETIVOS:** Para avaliar a concordância diagnóstica entre as classificações, os exames de 783 pacientes foram interpretados segundo ambas as classificações. Foram analisadas as métricas da manometria de alta resolução para averiguar qual a que mais contribui para o diagnóstico de EED. **MÉTODO:** Fez-se correlação dos resultados com presença ou não de disfagia e dor torácica através do coeficiente de correlação interclasse, um conjunto de modelos uni e multivariados e, por fim, foi calculada acurácia, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo. Os dados foram analisados com o programa computacional R Studio e linguagem R versão 4.0.1 (R Development Core Team, Nova Zelândia). **RESULTADOS:** Houve baixa magnitude na correlação com os dois critérios e, assim, o uso da CB deve ser desencorajado para o diagnóstico de EED quando feito de forma isolada. A métrica que mais alterou a acurácia do exame foi o *distal contractile integral* (DCI), e estabeleceu-se que o valor de 623,15 mmHg é o ponto na curva ROC com melhores valores. **CONCLUSÃO:** Um algoritmo (multivariado) que inclui o valor do DCI médio e o critério diagnóstico CB para EED poderiam constituir um mecanismo simples e mais fortemente relacionado com sintomas clínicos compatíveis com EED. **PALAVRAS-CHAVE:** espasmo esofágico distal; classificação de Chicago 4.0; coorte brasileira; disfagia; dor torácica.

## ABSTRACT

**SUMMARY: INTRODUCTION:** Distal esophageal spasm (DSE) is a primary disorder of the esophagus that is mainly manifested by dysphagia and chest pain. High-resolution esophageal manometry is the test of choice for assessing the organ's motor function and the diagnoses obtained follow the criteria established by the Chicago Classification 4.0 (CCv4.0), developed in 2020 from probes with solid-state sensors. A Brazilian cohort (CB), however, using probes with water perfusion, found reference values different from CCv4.0. **OBJETIVOS:** To assess the diagnostic agreement between the classifications, the exams of 783 patients were reported according to the two classifications. **METHODS:** The results were correlated with the presence or absence of dysphagia and chest pain through the interclass correlation coefficient, a set of univariate and multivariate models and finally, accuracy, sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were calculated. Data were analyzed using the R Studio computational program and R language version 4.0.1 (R Development Core Team, New Zealand). **RESULTS:** There was a low magnitude of correlation with the two criteria and, therefore, the use of BS should be discouraged for diagnosing DSE when done in isolation. The metric that most altered the accuracy of the test was the DCI, and it was established that the value of 623.15 mmHg is the point on the ROC curve with the best values. **CONCLUSION:** Thus, a (multivariate) algorithm that includes the average of distal contractile integral (DCI) value and the CB diagnostic criterion for DSE could constitute a simple mechanism and more strongly related to clinical symptoms compatible with DSE. **KEYWORDS:** distal esophageal spasm; Chicago rating 4.0; brazilian cohort; dysphagia; chest pain.

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1. Valores de referência para as métricas da manometria esofágica de alta resolução com sistema de perfusão de água segundo a Classificação de Chicago, versão 4.0 ..... p. 18
- Tabela 2. Valores de referência para as métricas da manometria esofágica de alta resolução com sistema de perfusão de água segundo a Classificação de Chicago, versão 4.0, e a Coorte Brasileira de 2020 ..... p. 19
- Tabela 3. Características dos participantes ..... p. 27
- Tabela 4. Melhor modelo na regressão logística stepwise (modelo 1), modelos baseados na exclusão sucessiva de variáveis do modelo stepwise (modelos 2-6) e modelos univariados (modelos 7-10) (variável dependente: presença de disfagia e/ou dor torácica na avaliação clínica) ..... p. 29

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Disposição do cateter de manometria no esôfago e a representação pressórica tanto na manometria convencional quanto na manometria de alta resolução ..... p. 14
- Figura 2. Sonda de manometria esofágica de alta resolução com perfusão de água com 24 canais ..... p. 15
- Figura 3. Imagem pressórica das deglutições em exame de manometria esofágica de alta resolução ..... p. 17
- Figura 4. Fluxograma diagnóstico segundo a Classificação de Chicago 4.0 ..... p. 18
- Figura 5. Curva ROC univariada para a seleção dos pontos de corte ideais para o preditores: IRP médio, DCI médio, Diagnóstico de Espasmo Esofágico Distal pelos critérios da *Coorte Brasileira* (CB) e do Consenso de Chicago (CC 4.0) ..... p. 33

## LISTA ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

- % - porcentagem
- ® - registro
- AIC - do inglês, *Akaike information criterion*
- AUC - do inglês, *area under curve*
- BIC – do inglês, *Bayesian information criterion*
- BK - do inglês, *break*
- CB: coorte brasileira
- CC - classificação de Chicago
- CCI - Coeficiente de Correlação Interclasse
- CCv4.0 - classificação de Chicago, versão 4.0
- CEP - Comitê de Ética em Pesquisa
- cm - centímetros
- CONEP - Comitê Nacional de Ética em Pesquisa
- DBR - Desafio da Bebida Rápida
- DCI - do inglês, *distal contractile integral*
- DL - do inglês, *distal latency*
- DP - Desvio Padrão
- DRGE – Doença do Refluxo Gastroesofágico
- EDA - Endoscopia Digestiva Alta
- EED - Espasmo Esofágico Distal
- E EI - Esfíncter Esofágico Inferior
- EES - Esfíncter Esofágico Superior
- HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica
- IC - Intervalo de Confiança
- IRP - do inglês, *integrateed relaxion pressure*
- JEG - Junção Esofagogástrica
- MAR - manometria de alta resolução
- MC - manometria convencional
- MDR - Múltiplas Deglutições Rápidas
- mm - milímetros
- mmHg - milímetros de mercúrio
- ° - grau

OFJEG - Obstrução ao Fluxo da Junção Esofagogástrica

OR - do inglês, *odds ratio*

PCV - cloreto de polivinila

psi - do inglês, *pound-force per square inch*

REED - radiografia contrastada esôfago-estômago-duodeno

s – segundos

SMBN - Sociedade Brasileira de Motilidade e Neurogastroenterologia

STROBE – do inglês, *STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology*

VPN - Valor Preditivo Negativo

VPP - Valor Preditivo Positivo

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	p.12
2. OBJETIVOS .....	p.21
2.1 OBJETIVO GERAL .....	p.21
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	p.21
3. MÉTODOS .....	p.22
3.1 ASPECTOS ÉTICOS .....	p.24
3.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	p.24
4. RESULTADOS .....	p.27
5. DISCUSSÃO .....	p.34
5.1 CONCORDÂNCIA ENTRE CCv4.0 X CB .....	p. 34
5.2 CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES .....	p. 34
5.3 ACHADOS QUANTO ÀS MÉTRICAS DA MAR .....	p. 35
5.4 ACURÁCIA DA MAR PARA O DIAGNÓSTICO DE EED PELAS CLASSIFICAÇÕES DE CHICAGO 4.0 E BRASILEIRA .....	p. 35
5.5 VARIÁVEL QUE MELHOR CONTRIBUI PARA O DIAGNÓSTICO DE EED, EXCLUÍDO DL .....	p. 36
6. CONCLUSÃO .....	p.38
REFERÊNCIAS .....	p.39
ANEXO - Parecer de aprovação do projeto no Comitê de Ética em Pesquisa.	p.44

## 1. INTRODUÇÃO

O espasmo esofagiano distal (EED) é distúrbio primário do esôfago raro que se manifesta principalmente por disfagia e dor torácica de origem não cardíaca (1, 2, 3, 4, 5). Foi primeiramente descrito em 1889 por Osgood ao descrever seis pacientes com sintomas de dor torácica súbita e disfagia durante a alimentação, com eventual sensação de passagem do alimento para o estômago (1, 4, 6). Em 1934, Moersch e Camp usaram o termo “Espasmo difuso da parte inferior do esôfago” para descrever achados de contrações anormais em 8 pacientes com dor torácica e disfagia (6). Já caracterização manométrica ocorreu em 1954 por Creamer (1, 4).

A incidência mundial desta entidade patológica é de cerca de um caso para cada 100.000 pessoas por ano, tem prevalência entre 3-5% entre pacientes submetidos ao exame de manometria esofágica, é mais comum em mulheres brancas, aumenta com a idade e é rara em crianças (4, 7, 8, 9). Em geral o diagnóstico é tardio, o que leva a alta morbidade com importante piora na qualidade de vida (7).

O esôfago é um tubo oco com cerca de 20 a 24 cm e formado pelo esfíncter esofágico superior (EES), corpo esofágico e junção esofagogástrica (JEG), que é composta pelo esfíncter esofágico inferior (EEI) em associação à crura diafragmática (4). É composto, em seu terço proximal, por musculatura estriada esquelética e, nos terços distais, por musculatura lisa (10, 11). Tem por função promover o transporte dos alimentos da faringe até o estômago em cerca de 10 segundos através de dois tipos de movimentos: peristalse primária (continuação da onda de deglutição proveniente da faringe) e peristalse secundária (resultante da distensão do próprio esôfago e deflagrada tanto por circuitos neurais do sistema nervoso mioentérico esofágico, quanto por fibras vagais e glossofaríngeas) (11, 12).

Ao contrário do esôfago proximal, onde o sequenciamento da contração peristáltica é diretamente programada pelos neurônios motores na medula, o tempo da peristalse no músculo liso distal do esôfago é mediado por via excitatória (colinérgica) e por neurônios inibitórios (óxido nítrico) do plexo mioentérico. Além disso, há uma proporção crescente de neurônios ganglionares inibitórios progredindo distalmente em direção ao esfíncter esofágico inferior (6, 13).

O EED ocorre por defeito na propagação da onda peristáltica através da parede esofágica, com vários seguimentos do órgão se contraindo de forma

independente e simultânea e levando à interrupção do transporte do alimento pelo tubo do órgão (7). A causa desse distúrbio não está totalmente elucidada, mas vários trabalhos sugerem que se relaciona à comprometimento da inervação inibitória do órgão ocasionada por queda do óxido nítrico no esôfago distal, enquanto outros relacionam a aumento da acetilcolina (1, 4, 7, 13). Alterações patológicas descritas incluem hipertrofia de ambas as camadas musculares esofágicas, infiltração de células inflamatórias nos gânglios mioentéricos e degeneração de fibras aferentes vagais (14). O comprometimento da inervação inibitória leva tanto a contrações rápidas, prematuras ou simultâneas no esôfago distal quanto a alteração do relaxamento da JEG, motivo pelo qual acredita-se que EED e acalasia (definida por relaxamento incompleto do EEI associado a aperistalse esofagiana) compartilham de fisiopatologia similar (13).

O paciente clinicamente manifesta-se majoritariamente com disfagia e/ou dor torácica de origem não cardíaca (14, 15). A disfagia ocorre tanto com líquidos quanto com sólidos e, mais frequentemente, com alimentos muito frios ou muito quentes (5). A dor pode variar de moderada e excruciante, irradiar para dorso e mandíbula e durar de segundos a minutos (5). Tanto disfagia quanto dor torácica não se relacionam necessariamente à alimentação, podem ser intermitentes e são tipicamente não progressivos (5). Perda ponderal e pirose podem ou não estar associadas e é incomum a presença de regurgitação (1, 5, 14). As comorbidades mais relatadas nos portadores de EED são hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus, dislipidemia e doenças psiquiátricas (1, 7, 14). Sabe-se, ainda, que o uso de opioides pode tanto induzir sintomas quanto reproduzir o padrão manométrico de EED (4). Relato de caso de epilepsia pós-trauma levando a EED também sugere que descargas epileptiformes anormais do foco convulsivo levaram a alteração da entrada cerebral na inervação intrínseca do esôfago, com melhora do quadro após uso de anticonvulsivante (1, 14, 40).

O primeiro exame complementar a ser solicitado é endoscopia digestiva alta, que tem por finalidade principal descartar causas neoplásicas para os sintomas, avaliar a mucosa do órgão e realizar biópsias quando necessário. A radiografia contrastada do esôfago-estômago-duodeno com bário (esofagograma) também pode evidenciar alterações anatômicas, sugerir dismotibilidade e evidenciar estreitamentos que possam ter passados despercebidos durante o exame de endoscopia (15, 16).

A manometria esofágica é o exame de escolha para avaliação da função motora do órgão (4). Seus três seguimentos (EES, corpo esofágico e JEG) são avaliados com o exame, que é considerado normal quando há relaxamento dos esfíncteres e contração do corpo, tudo com o intuito de promover o trânsito do bolo alimentar. Consiste na colocação de uma sonda através da narina do paciente, cuja extremidade distal ficará localizada no EEI. Tal sonda permanece, em sua extremidade proximal, acoplada a um aparelho manômetro e possui canais pelos quais será perfundida água. Dessa forma, pode-se averiguar as pressões dos seguimentos esofágicos e observar possíveis alterações nos movimentos do órgão (11).

Existem dois tipos de manometria: a convencional (MC), que possui até oito canais, e a de alta resolução (MAR), que pode ter 24 ou 36 canais. Ambas podem utilizar sondas com sensores em estado sólido ou com canais para perfusão de água, mas a última tem por vantagem obter pontos de pressão que são representados graficamente e, depois, transformados em imagens espaço-temporais das pressões esofágicas condificadas por cores (“clouse plots”), o que torna o estudo mais intuitivo, sendo considerada padrão-ouro para diagnóstico de EED (4, 16, 17, 18). A figura 1, retirada de Fontes et al (2019), ilustra a disposição do cateter de manometria no esôfago e a representação pressórica tanto na MC quanto na MAR.



três vezes maior com o uso da MC e que distúrbios maiores da motilidade podem ser identificados antes com a MAR (22). Outras vantagens da MAR incluem: menor curva de aprendizado, menor tempo de realização do exame com subsequente diminuição do desconforto para o paciente e alta acurácia na análise da JEG e de possíveis hérnias de hiato (16, 17, 18). Abreu y Abreu et al (2010), em estudo prospectivo, submetem duzentos pacientes à MAR e MC e concluíram que distúrbios espásticos e de relaxamento do EEI foram mais bem identificados com uso da alta resolução (23).

O sistema de manometria de alta resolução mais amplamente utilizado no Brasil consiste em um cateter de perfusão de água com 24 canais (Multiplex, Alacer® Biomedica, São Paulo, Brasil) reutilizável e feito de cloreto de polivinila (PVC) com 4,7 mm de diâmetro. A sonda tem canais em configuração diferente para a análise do esfíncter esofágico superior (EES), do corpo esofágico e do esfíncter esofágico inferior (EEI). Quatorze canais unilaterais de 1 a 2 cm cada (cobrindo 28 cm) são usados para a faringe e corpo esofágico, enquanto nove canais espirais com intervalos de 5 mm e angulados 120° analisam a área do EEI (cobrindo 4 cm). Um canal final é utilizado para registrar a pressão gástrica (34 cm no total) (Figura 2). A perfusão é gerida por um sistema original patenteado de bomba peristáltica controlada (19, 24). Na presente pesquisa, esse foi o sistema utilizado.

A análise do exame de MAR inicia-se pelas medidas de localização das pressões de repouso da JEG e do EES. A seguir, avalia-se a pressão de relaxamento da JEG através da métrica IRP (do inglês, *integrated relaxation pressure*), que analisa se há adequada abertura da junção esofagogástrica quando há o estímulo deglutivo (16, 17, 18).

A segunda métrica a ser avaliada é o DCI (do inglês, *distal contractile integral*) que permite a avaliação da contratilidade através da combinação entre amplitude, tempo e força da onda peristáltica. Ela mede o vigor contrátil do segmento, e seu resultado classifica as ondas em falhas (DCI < 100mmHg), fracas (DCI entre 100 e 450mmHg), normais (DCI entre 450 e 8000mmHg) e hipercontráteis (DCI > 8000mmHg). As ondas falhas e fracas são ditas inefetivas ou ineficazes (25).

A terceira métrica é o DL (do inglês, *distal latency*), que mede objetivamente o tempo de propagação da onda deglutiva entre a abertura/ relaxamento do EES e a chegada da onda de propagação ao início da JEG (25, 18). Fisiologicamente, o DL é

provavelmente uma manifestação da atividade inibitória plexo neuronal mioentérico que determina o tempo de contração no esôfago distal (13).

Por fim, o BK (do inglês, *break*) mede a transição entre a musculatura esofágica estriada (localizada no terço proximal do esôfago) e a musculatura lisa (presente nos dois terços inferiores). Quando temos um valor de BK acima do valor de referência, há indícios de comprometimento da integridade da musculatura (11-18). As métricas da MAR são mostradas na figura 3, obtidas de arquivo pessoal e baseada em imagem de Herbella et al (2015) (26):

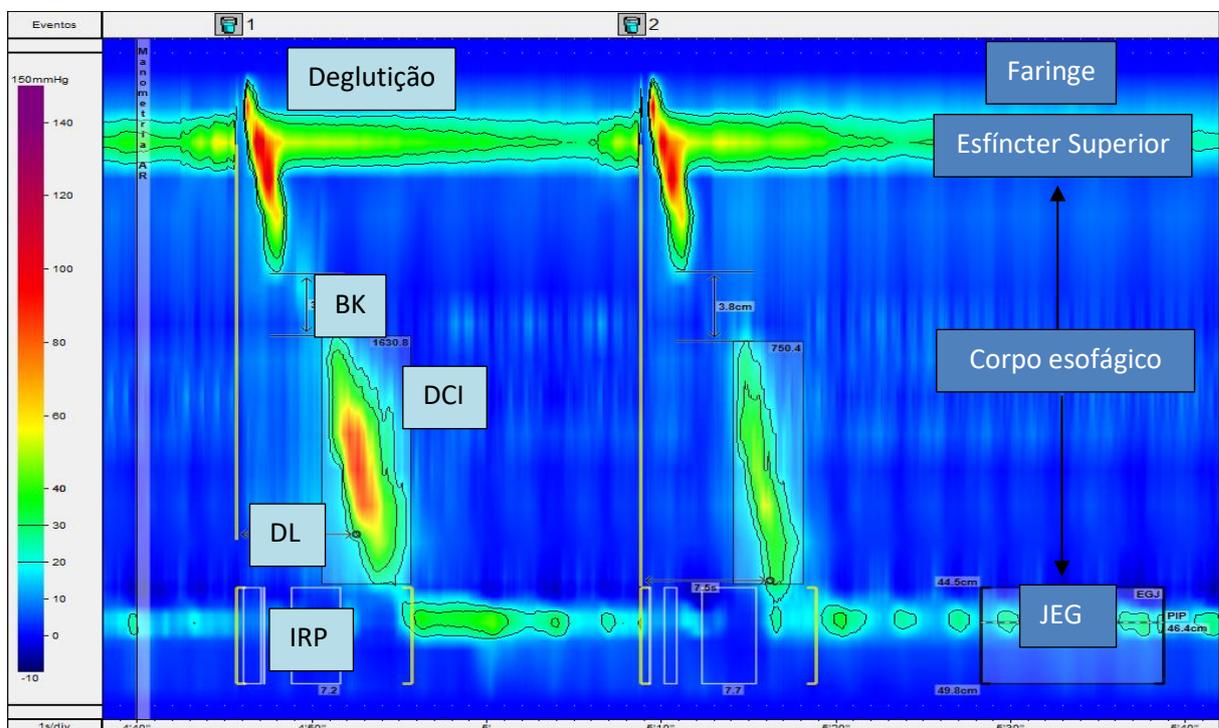


Figura 3 – Imagem pressórica das deglutições em exame de manometria esofágica de alta resolução. No eixo vertical, há legenda de escala de cor que indica áreas de maior pressão quanto mais “quentes” forem as cores. No eixo horizontal, há a marcação de tempo e velocidade do exame. Na deglutição 1, vê-se a marcação das métricas utilizadas na MAR: IRP, DCI, DL e BK. Na deglutição 2, observamos a correspondência anatômica dos seguimentos esofágicos em comparação com as métricas descritas na deglutição 1. Legenda: MAR: manometria de alta resolução. IRP: do inglês, *integrated relaxation pressure*. DCI: do inglês, *distal contractile integral*. DL: do inglês, *distal latency*. BK: do inglês, *break*. Arquivo pessoal, inspirado em Herbella (2015) (26).

Após finalizado o exame, o mesmo será analisado baseando-se nos critérios estabelecidos pela Classificação de Chicago 4.0 (CCv4.0) (27). A primeira versão da Classificação de Chicago (CC) foi proposta em 2009 na cidade de San Diego, nos Estados Unidos da América, e seu nome foi em homenagem aos dois pesquisadores

pioneiros no desenvolvimento da manometria de alta resolução e que compõem o quadro de catedráticos da Universidade de Northwestern em Chicago (John Pandolfino e Peter Kahrilas) (28). Teve por objetivo padronizar o protocolo de realização, as métricas e a interpretação dos resultados obtidos a partir de exames de MAR realizados e foi elaborada por 52 experts com níveis de experiência, gênero e idades diversas, provenientes de cinco continentes e vinte países. Adicionalmente, decidiu-se adotar um sistema diagnóstico hierárquico dos distúrbios motores esofagianos baseados em princípios fisiológicos do órgão (2).

Nos anos 2011, 2015 e 2020, houve atualizações desta classificação, que chegou à versão 4.0, com sugestões quanto à complementação do protocolo de realização com o intuito de mitigar erros diagnósticos provenientes de artefatos e variações interpessoais (2). A principal diferença entre as versão 3 e 4 foi a inclusão no protocolo de realização, com o paciente tanto em posição supina quanto em posição vertical. Em relação a EED, não houve mudança quanto ao padrão manométrico, mas recomenda-se que o diagnóstico seja estabelecido apenas quando o paciente apresenta sintomas de disfagia e/ou dor torácica. Outro distúrbio que sofreu mudança diagnóstica foi motilidade esofagiana ineficaz (MEI), que passou a exigir pelo menos 80% de ondas ineficazes (ou seja, falhas, fracas ou fragmentadas) ou 50% de ondas falhas, associado a IRP normal (anteriormente, 50% de ondas ineficazes já estabeleciam este diagnóstico).

A figura 4 representa o fluxograma a ser seguido durante a análise dos exames na MAR segundo a Classificação de Chicago 4.0 (27):

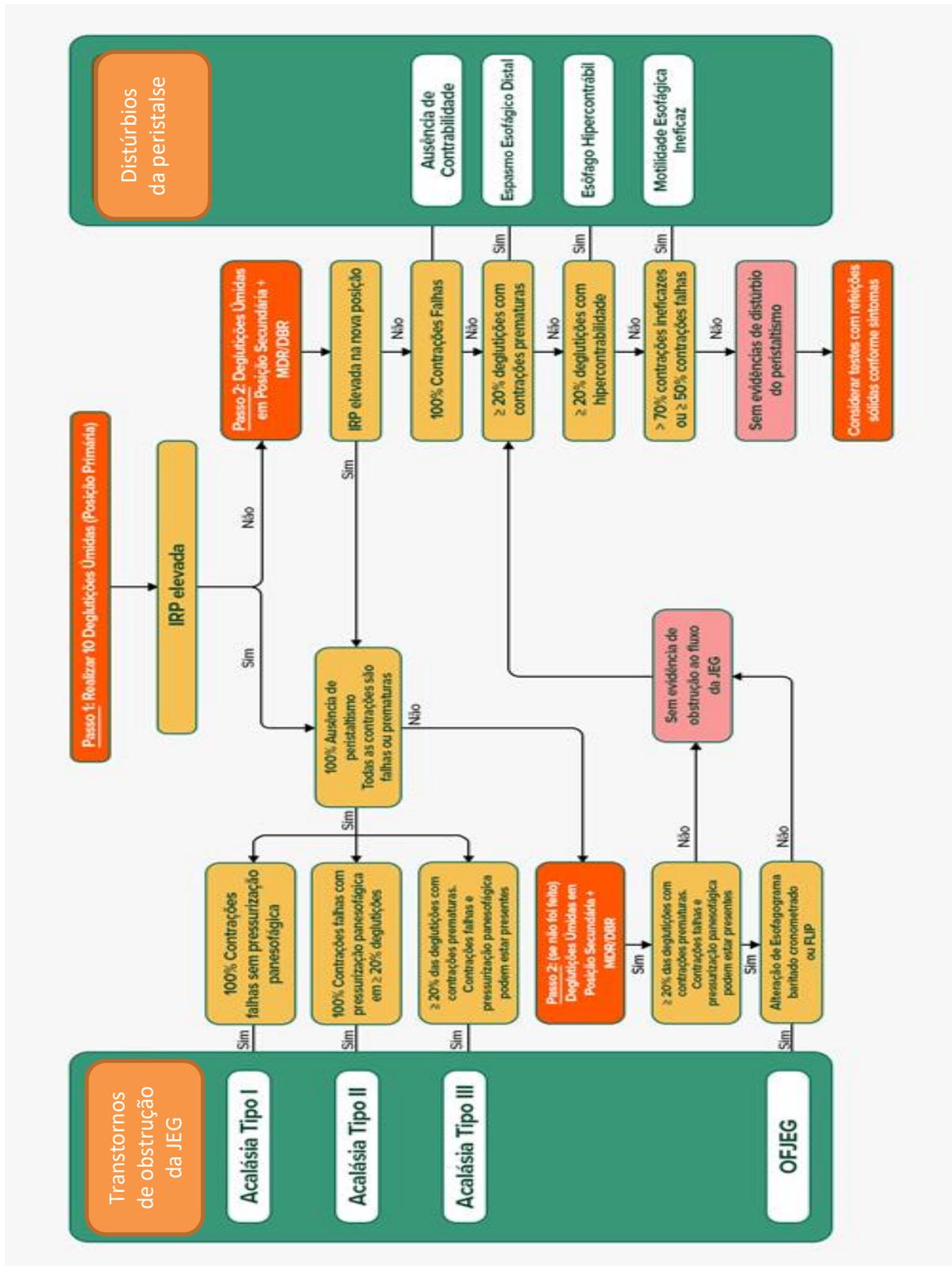


Figura 4 – Fluxograma diagnóstico segundo a Classificação de Chicago, versão 4.0. Legenda: JEG: junção esofagogástrica. OFJEG: obstrução do fluxo da junção esofagogástrica. MDR: múltiplas deglutições rápidas. DBR: desafio da bebida rápida. IRP: do inglês, *integrated relaxation pressure*). Fonte: Lages (2021) (29).

A tabela 1 mostra os valores de normalidade para os quatro principais parâmetros analisados na MAR:

Tabela 1 – Valores de referência para as métricas da manometria esofágica de alta resolução com sistema de perfusão de água segundo a Classificação de Chicago, versão 4.0

	Valores de normalidade
Integral da Pressão de Relaxamento (IRP)	Inferior a 18mmHg
Integral da Contratilidade Distal (DCI)	450 a 8000mmHg
Latência Distal (DL)	Acima de 4.5s
Quedra (BK)	Inferior a 5 cm

Os países e experts que trabalharam na elaboração da CCv4.0, bem como nas versões posteriores, o fizeram, entretanto, operando com aparelhos de manometria com sondas do tipo estado sólido, que dispõem de sensores eletrônicos circunferenciais capazes de captar as pressões nas diferentes alturas do esôfago, não utilizando, portanto, água. Embora seja considerado o padrão-ouro para o diagnóstico dos distúrbios motores esofagianos, tais aparelhos são de alto custo e tem menor durabilidade, motivo pelo qual diversos países da Europa, Ásia Oriental e América do Sul, como o Brasil, utilizam equipamento com perfusão de água (30).

Considerando, entretanto, que a heterogeneidade da população e que no Brasil utiliza-se aparelho de manometria diferente, em 2020 foi publicado um estudo multicêntrico brasileiro com o intuito de padronizar a realização do exame com o sistema de perfusão de água e de estabelecer os valores de normalidade para as principais métricas utilizadas na MAR (30).

A população estudada pela *coorte* brasileira consistiu em 92 pacientes sem queixas gastrointestinais, comorbidades ou doenças sistêmicas, maiores de 18 anos e que foram submetidos a exame manométrico por experts em oito centros de motilidade brasileiros sob a supervisão da Sociedade Brasileira de Motilidade e Neurogastroenterologia (SBMN) utilizando aparelho de perfusão de água com 24 canais com *software* da Alacer Biomédica®. Os valores médios encontrados foram IRP < 16mmHg, DCI 700-7000 mmHg.cm.s, DL < 6s e BK < 4.0 cm. Em relação ao DCI, os autores sugeriram valores de normalidade entre 700 e 7000 mmHg.cm.s (30).

A tabela 2 pareia os valores de referência preconizados pela classificação de Chicago 4.0 e pela *Coorte* Brasileira:

Tabela 2 – Valores de referência para as métricas da manometria esofágica de alta resolução com sistema de perfusão de água segundo a Classificação de Chicago, versão 4.0, e a *Coorte Brasileira* de 2020

	Valores de normalidade CCv4.0	Valores de normalidade <i>Coorte Brasileira</i>
Integral da Pressão de Relaxamento (IRP)	Inferior a 18 mmHg	Inferior a 16 mmHg
Integral da Contratilidade Distal (DCI)	450 a 8000 mmHg	700 a 7000 mmHg
Latência Distal (DL)	Acima de 4.5 s	Acima de 6.0 s
Quebra (BK)	Inferior a 5 cm	Inferior a 4 cm

O fluxograma proposto por Chicago 4.0 preconiza que o diagnóstico de EED se dá quando observamos pelo menos 20% das deglutições com padrão espástico (ou seja, com DL abaixo do valor de normalidade) associado a relaxamento completo da JEG (documentado por IRP dentro dos valores de referência) e desde que o DCI da onda em análise seja maior do que 450mmHg/s/cm. É recomendado, também, que o diagnóstico de EED seja estabelecido apenas nos pacientes que tenham sintomas de disfagia e/ou dor torácica (27, 31). Ressalta-se que esta é a classificação considerada padrão-ouro e que foi estabelecida com o uso de sonda em estado sólido.

Tendo em vista que a *Coorte Brasileira* encontrou valores de DL e IRP distintos em relação à Chicago 4.0, e considerando que são valores validados pela Sociedade Brasileira de Motilidade Digestiva e Neurogastroenterologia (SBMDN) utilizando-se sistema de perfusão de água, a presente pesquisa visa comparar o diagnóstico manométrico desta entidade patológica utilizando-se a classificação de Chicago 4.0 e as métricas encontradas na *Coorte Brasileira*.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. OBJETIVO GERAL**

Avaliar a presença ou não de concordância entre os resultados de manometria de alta resolução com perfusão de água para o diagnóstico de espasmo esofágico distal quando se usa as métricas preconizadas em estudo multicêntrico brasileiro, considerando a Classificação de Chicago 4.0 como padrão-ouro.

### **2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Averiguar a classificação que resulta em maior correlação positiva com pacientes com sintomas de dor torácica e disfagia e qual parâmetro manométrico, à excluindo-se o DL, é o melhor definidor para EED nesta situação.

### 3. MÉTODOS

Trata-se de estudo observacional retrospectivo, transversal, unicêntrico realizado no laboratório de manometria da clínica SEDIG – Endoscopia Digestiva, Gastroenterologia e Estudo da Motilidade, localizada em Belo Horizonte, Minas Gerais. O banco de dados foi construído a partir dos exames de MAR realizados entre novembro de 2019 e novembro de 2020. Todas as recomendações para estudo observacional e transversal adotadas foram as sugeridas pela iniciativa STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*).

Os diagnósticos manométricos, que inicialmente foram dados considerando-se a Classificação de Chicago 3.0, foram revistos, empregando-se as novas métricas normativas para diagnóstico de Espasmo Esofágico Distal e demais distúrbios da motilidade esofágica propostas tanto pela Classificação de Chicago 4.0 quanto pelo estudo multicêntrico brasileiro Domingues et al, utilizando manometria de alta resolução (MAR) com sistema de perfusão de água de 24 canais.

A amostra total foi obtida por conveniência e foram incluídos no estudo todos os pacientes acima de 18 anos encaminhados ao centro para realização de manometria esofágica de alta resolução, no período compreendido entre novembro de 2019 e novembro de 2020.

Foram excluídos os menores de 18 anos, aqueles que não toleraram o exame e aqueles que forneceram dados incompletos, imprecisos ou incompreensíveis.

Antes da realização da manometria, foram coletadas informações demográficas, dados clínicos e resultados de exames prévios esofágicos com ênfase em endoscopia digestiva alta (EDA) e suas respectivas biópsias e radiografia contrastada de esôfago-estômago-duodeno/ esofagograma (REED).

Inicialmente, a sonda de perfusão de água de 24 canais foi submetida a calibração em ar atmosférico segundo as especificações do fabricante ALACER Biomédica®.

A seguir, explicava-se ao paciente como seria a realização do exame: na posição sentada, o paciente tinha a sua narina analisada pela técnica de enfermagem a fim de averiguar qual se apresentava com melhor fluxo e procedia-se a colocação, com seringa de cinco mililitros, de xilocaína gel 2% na narina escolhida. Nos pacientes alérgicos a este composto, utilizava-se gel lubrificante antialérgico.

Colocada, então, a sonda através da narina e, quando se atingia a altura de dez centímetros tomando-se como referência a asa do nariz pelo qual o dispositivo estava sendo transposto, solicitava-se ao paciente que inclinasse a cabeça em direção ao tronco, quando lhe era ofertada água através de um canudo. Neste momento, orientava-se o paciente a iniciar deglutições rápidas enquanto a ajudante continuava a introdução do dispositivo até a altura de sessenta centímetros da narina. O paciente era colocado, então, na posição deitada em uma maca cuja altura se encontrava na mesma do aparelho.

A médica realizadora do exame dava início à perfusão de água e esperava que a pressão em todos os canais estivesse no valor sugerido pelo fabricante (18 psi). Iniciava-se, então, a gravação do exame, com retirada progressiva do dispositivo, orientada pela médica e realizada pela técnica de enfermagem, até que os canais distais da sonda estivessem localizados dentro da JEG. Neste momento, o paciente era orientado a permanecer concentrado e a evitar falar, deglutir ou movimentar a faringe. A técnica, sob o comando da médica, colocava cinco mililitros de água na boca do paciente e este era orientado a deglutir todo o líquido em uma única tomada e, em seguida, permanecer sem deglutir entre vinte e trinta segundos, quando novamente eram ofertados mais cinco mililitros de água até que se completassem dez deglutições válidas, ou seja, deglutições únicas e com intervalo mínimo de 30 segundos entre as deglutições úmidas. Caso ocorresse deglutição seca entre as úmidas, o tempo mínimo até nova deglutição úmida foi de 10 segundos.

Concluídas as dez deglutições, a sonda era retirada completamente e o paciente, liberado. Todos os exames foram realizados pela mesma dupla.

A médica especialista em manometria procedia à análise dos exames após ajustes finos na linha de base de cada um dos canais, retirada de possíveis artefatos e exclusão de deglutições que não seguiam as normas preconizadas. Os laudos foram dados segundo a Classificação de Chicago 3.0, a em vigência no período. (32).

Entre agosto de 2021 e fevereiro de 2022, todos os gráficos e laudos elegíveis foram revisados e relaudados utilizando-se a Classificação de Chicago 4.0 (27) e, a seguir, novamente revistos, desta vez usando-se as métricas do consenso brasileiro (30). Ressalta-se que a reanálise por CCv4.0 foi realizada utilizando-se unicamente as métricas manométricas previstas neste consenso e utilizando-se o

fluxograma proposto por ele. Por fim, os resultados obtidos foram cruzados com a apresentação clínica dos pacientes quanto à dor torácica e disfagia a fim de averiguar qual classificação teria maior correlação positiva com os sintomas e qual métrica (IRP, DCI ou BK) teria maior contribuição para o diagnóstico de EED.

O diagnóstico de espasmo esofágico distal, segundo a Classificação de Chicago 4.0 (27), se deu nos pacientes que apresentaram exames com JEG sem obstrução associada a ondas eficazes e pelo menos 20% das deglutições com DL menor do que 4.5s (ou seja, pelo menos duas ondas espásticas).

Já para o diagnóstico de EED por Domingues et al (2020), utilizou-se DL menor do 6s em pelo menos 20% das deglutições com ondas eficazes, também nos pacientes sem obstrução ao fluxo da JEG.

Os resultados de ambas as classificações foram cruzados com as queixas clínicas mais comuns para este distúrbio (disfagia e dor torácica) e realizou-se análise estatística de acordo com os objetivos do trabalho.

### 3.1. ASPECTOS ÉTICOS

Para proteção da identidade dos pacientes, as pesquisas de prontuários foram realizadas por uma única pesquisadora, com identificação numérica e não nominal dos pacientes, em computador sem acesso a terceiros. A análise foi do conjunto de informações e não individual. As pesquisadoras se comprometeram a realizar a pesquisa respeitando os aspectos éticos profissionais e a Resolução 466 de 2012 do Conselho Nacional de Saúde, visando assegurar os direitos e deveres que dizem respeito aos participantes da pesquisa, à comunidade científica e ao Estado. Foi solicitado ao CEP/CONEP do Hospital Felício Rocho o parecer consubstanciado, registrado sob o número CAAE: 43032020.8.0000.5125, enquanto projeto guarda-chuva.

### 3.2. ANÁLISE ESTATÍSTICA

No presente estudo, a questão central era entender a relação entre sintomas clínicos de espasmo esofágico (disfagia e/ou dor torácica) e a presença à manometria de alta resolução (MAR) dos critérios diagnósticos para espasmo esofágico distal (EED) segundo a *Coorte Brasileira* (CB) (30) e o Consenso de Chicago 4.0 (CCv4.0). (27). A amostra foi analisada de acordo com a presença ou ausência de sintomas clínicos, quanto à idade, sexo, frequência dos diagnósticos

avaliados durante a MAR, assim como as métricas IRP, DCI e BK. Em seguida, estudou-se a concordância entre o diagnóstico de EED segundo a CB versus o CCv4.0 por meio do coeficiente de correlação intraclassa (modelo bicaudal, método: concordância). Construiu-se um conjunto de modelos uni e multivariados para relacionar os preditores mais importantes à presença de sintomas. Por fim, estudaram-se a acurácia, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo de cada um dos modelos para detectar sintomas (disfagia e/ou dor torácica).

O resumo dos dados demográficos foi apresentado na forma média (desvio-padrão) para as variáveis numéricas com distribuição normal, mediana (distância interquartil) para variáveis numéricas com distribuição não paramétrica e frequência absoluta e frequência relativa (%) para as variáveis categóricas. A distribuição das variáveis e sua normalidade foram checados por meio de histogramas, diagramas de dispersão e dos testes de Kolmogorov-Smirnoff e Shapiro-Wilk. As variáveis foram separadas de acordo com a ausência ou presença do desfecho primário (presença de disfagia e/ou dor torácica na avaliação clínica) e, para analisar a associação entre os grupos, foram utilizados o teste t de Student, teste de Mann-Whitney e teste qui ao quadrado para as variáveis numéricas com distribuição normal, variáveis numéricas não paramétricas e variáveis categóricas, respectivamente (tabela 3).

A presença de disfagia e/ou dor torácica foi identificada como “desfecho primário”, que assume valor 1 se o paciente apresentou sintomas à avaliação clínica.

As relações entre o desfecho primário e as demais variáveis de interesse da tabela 3 foram analisadas por meio de modelos de regressão logística em arranjo *stepwise*. Inicialmente foi buscado o diagnóstico de colinearidade, e nenhum par de variáveis apresentou correlação superior a 0.6. Após esta etapa, buscou-se, com a técnica *stepwise*, modelos (modo *forward*) com até 5 variáveis com melhor capacidade preditiva para o desfecho primário. O teste de Wald foi utilizado para avaliar a significância dos coeficientes para o modelo e o teste de Razão de Verossimilhanças foi utilizado para avaliar a significância dos coeficientes e o ajuste dos modelos aos dados. Os modelos da tabela 4 foram selecionados através da avaliação da significância de seus coeficientes e das suas medidas de *Akaike information criterion* (AIC) e *Bayesian information criterion* (BIC), apresentando os menores valores entre os modelos candidatos. Para validação dos modelos foi estimado o valor da área abaixo da curva ROC (AUC ROC). Em seguida construiu-

se curvas ROC para mostrar as variáveis com maior área sob a curva, assim como descreveu-se para os modelos uni e multivariados a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e negativo (VPN).

Nas análises descritas, p-valores abaixo do nível de significância  $p = 0.05$  foram considerados como evidência forte a favor das hipóteses alternativas dos testes realizados. Os dados foram analisados com o programa computacional R Studio e linguagem R versão 4.0.1 (R Development Core Team, Nova Zelândia).

#### 4. RESULTADOS

Foram coletados dados de uma amostra total de 783 pacientes, que foram categorizados de acordo com a presença ou ausência de sintomas clínicos (n=399 sem sintomas e n=384 com sintomas), idade, sexo, frequência dos diagnósticos avaliados durante a MAR, assim como as métricas IRP, DCI e BK.

Na tabela 3, constam as características dos participantes divididos em dois grupos: um sem sintomas e o outro com sintomas de disfagia com ou sem dor torácica. O sexo feminino foi o mais prevalente (497 pacientes, representando 63,47% da amostra). Observa-se que não houve diferença significativa entre os grupos com e sem sintomas neste grupo ( $p = 0.682$ ). Contudo, a média da idade foi significativamente maior no grupo com sintomas ( $p = 0.035$ ). Quanto às métricas, não houve diferença estatística entre os grupos com e sem sintomas em relação a BK ( $p = 0.462$ ), o oposto tendo sido observado em relação a IRP e DCI ( $p < 0.001$ ). Ao se avaliar a diferença quando comparamos CB e CCv4.0, também houve relevância estatística em ambas as classificações ( $p = 0,006$  e  $p = 0.003$ , respectivamente).

À manometria de alta resolução, 2,3% (total de 9) dos pacientes sem sintomas apresentavam EED segundo o critério CCv4.0 e 6,5% (25) dos sintomáticos ( $p=0.006$ ). Segundo o critério CB, EED estava presente em 18,5% (total de 74) dos pacientes assintomáticos e em 27,6% (106) dos sintomáticos ( $p=0.003$ ).

O diagnóstico de espasmo esofágico distal (EED) foi feito de acordo com os critérios da *Coorte Brasileira* (CB) (30) e do *Consenso de Chicago 4.0* (CCv4.0). (27). Para comparar a concordância dos dois critérios, avaliamos o coeficiente de correlação intraclassa (CCI). Foi observado CCI de 0.243 (IC 95% 0.128 - 0.346,  $p < 0.0001$ ). Ou seja, a correlação entre os dois critérios, embora estatisticamente significativa, tem baixa magnitude. Um CCI robusto é descrito com valores acima de 0.7 a 0.8.

Tabela 3 - Características dos participantes

nenhum sintoma	Disfagia e/ou Dor toracica	p	Teste
399	384		

Sexo feminino (%)	250 (62,7)	247 (64,3)	0.682	Qui ao quadrado
Sexo masculino (%)	149 (37,3)	137 (35,7)	0.682	Qui ao quadrado
Idade (médio (DP))	50.58 (14.91)	52.93 (16.28)	0.035	T de Student
Disfagia (%)	0 (0.0)	315 (82,0)	<0.001	Qui ao quadrado
Dor torácica (%)	0 (0.0)	213 (55,5)	<0.001	Qui ao quadrado
IRP médio (mmHg, médio (DP))	8.33 (5.39)	10.88 (8.76)	<0.001	T de Student
DCI médio ((mmHg.s.cm, mediana [IIQ])	1447 [771, 2376]	1021 [283, 1856]	<0.001	Teste de Mann-Whitney
BK médio (cm, mediana [IIQ])	0.60 [0.10, 1.60]	0.55 [0.00, 1.80]	0.462	Teste de Mann-Whitney
CC4.0 (Espasmo Esofagiano Distal) (%)	9 (2,3)	25 (6,5)	0.006	Qui ao quadrado
CB (Espasmo Esofagiano Distal) (%)	74 (18,5)	106 (27,6)	0.003	Qui ao quadrado
Diagnostico CC4.0 (%)			<0.001	Qui ao quadrado
Acalasia tipo I	2 (0.5)	7 (1.8)		
Acalasia tipo II	4 (1.1)	34 (8.9)		
Acalasia tipo III	0 (0.0)	4 (1.0)		
Aperistalse	6 (1.5)	23 (6.0)		
Esofago Hipercontratil	3 (0.8)	6 (1.6)		
Espasmo Esofagiano Distal	9 (2.3)	25 (6.5)		
Motilidade esofagiana ineficaz	27 (6.8)	58 (15.1)		
Normal	336 (84.2)	214 (55.7)		
Obstrução ao fluxo da junção esofagogástrica	12 (3.0)	13 (3.4)		
Diagnostico CB (%)			<0.001	Qui ao quadrado
Acalasia tipo I	2 (0.5)	8 (2.1)		
Acalasia tipo II	5 (1.3)	36 (9.4)		
Acalasia tipo III	7 (1.8)	17 (4.4)		
Aperistalse	6 (1.5)	21 (5.5)		
Esofago Hipercontratil	3 (0.8)	5 (1.3)		
Espasmo Esofagiano Distal	74 (18.5)	106 (27.6)		
Motilidade esofagiana ineficaz	27 (6.8)	60 (15.6)		
Normal	263 (65.9)	118 (30.7)		
Obstrução ao fluxo da junção esofagogástrica	12 (3.0)	13 (3.4)		

Legenda: IRP: do inglês, *integrated relaxation pressure*. DCI: do inglês, *distal contractile integral*. BK: do inglês, *break*. Diagnóstico EED CB: Diagnóstico de Espasmo Esofagiano Distal pelos critérios do Consenso Brasileiro (CB). Diagnóstico EED CC 4.0: Diagnóstico de Espasmo Esofagiano Distal pelos critérios do Consenso de Chicago (CCv4.0)

A partir das variáveis da tabela 3, foi construído um modelo (modelo 1) representativo da melhor estabilidade (AIC e BIC) e melhor acurácia (AUC na curva ROC) que está representado na tabela 4. Neste modelo, cada ano de idade incrementado se associou a 0,96% maior risco para sintomas clínicos ( $p=0.0491$ ); cada 500 mmHg.s.cm de incremento no DCI se associou a um risco 10,5% menor de sintomas clínicos ( $p<0.0001$ ); cada 1 mmHg de incremento no IRP se associou a 6,2% maior risco para sintomas clínicos ( $p<0.0001$ ); o diagnóstico positivo de EED pela CB se associou a 87,14% mais chances de sintomas clínicos ( $p=0.001$ ). Neste modelo, o diagnóstico de EED pelo CCv4.0 não se associou com sintomas clínicos, embora tenha apresentado valor de  $p$  *borderline* de 0.065. Este modelo apresentou área sob curva ROC e acurácia de 66%. Considerando o melhor ponto de corte, atingiu especificidade 74%, sensibilidade 52%, valor preditivo positivo 66% e valor preditivo negativo 62%.

Os modelos 2-6, que estão representados na tabela 4, buscaram delinear quais as variáveis que mais contribuem para o modelo. Observou-se que a exclusão das variáveis idade, IRP médio, diagnóstico de EED pelo CCv4.0 não reduziu significativamente a AUC nos modelos 2, 5 e 6 (permanecem acima de 65%). A exclusão da variável diagnóstico de EED pela CB reduz discretamente a AUC para 63% (modelo 3). Dessa forma, infere-se a partir destes modelos multivariados que a variável DCI médio é a variável mais importante para o modelo.

Consistente com essa observação, observou-se nos modelos univariados de 7 a 10 (tabela 4), que a variável DCI médio obteve associação mais forte com a presença de sintomas clínicos, obtendo AUC de 62% (intervalo de confiança [IC] 95%: 58 a 66%). No modelo univariado, cada 500 mmHg.s.cm de incremento no DCI se associou a um risco 8,5% menor de sintomas clínicos ( $p<0.0001$ ).

Tabela 4 - Melhor modelo na regressão logística *stepwise* (modelo 1), modelos baseados na exclusão sucessiva de variáveis do modelo *stepwise* (modelos 2-6) e modelos univariados (modelos 7-10) (variável dependente: presença de disfagia e/ou dor torácica na avaliação clínica)

Modelo 1	OR	IC 95%		p
		Limite inferior	Limite superior	
Idade (cada 1 ano de incremento)	1,0096	1,0001	1,0192	0.0490835
IRP médio (cada 1 mmHg de incremento)	1,0620	1,0382	1,0877	<0.0001

DCI médio (cada 500 mmHg.s.cm de incremento)	0,8950	0,8400	0,9500	<0.0001
Diagnostico EED CB (sim vs não)	1,8714	1,2907	2,7250	0.0009966
Diagnostico EED CCv4.0 (sim vs não)	2,2043	0.98171	5,3685	0.0654566
AUC (95% CI)	0.6598	0.6214	0.6981	
Sensibilidade	0.5198939			
Especificidade	0.7412060			
VPP	0.6555184			
VPN	0.6197479			

**Modelo 2**

Idade (cada 1 ano de incremento)	1,0098	1,0003	1,0194	0.04286
IRP médio (cada 1 mmHg de incremento)	1,0627	1,0389	1,0884	<0.0001
DCI médio (cada 500 mmHg.s.cm de incremento)	0,8945	0,8405	0,9500	<0.0001
Diagnostico EED CB (sim vs não)	2,1209	1,4962	3,0226	<0.0001
AUC (95% CI)	0.6567	0.6183	0.6952	
Sensibilidade	0.5464191			
Especificidade	0.7236181			
VPP	0.6518987			
VPN	0.6274510			

**Modelo 3**

Idade (cada 1 ano de incremento)	1,0090	0.999619	1,0186	0.0608496
IRP médio (cada 1 mmHg de incremento)	1,0554	1,0323	1,0803	<0.0001
DCI médio (cada 500 mmHg.s.cm de incremento)	0,8995	0,8470	0,9500	0.0001114
Diagnostico EED CCv4.0 (sim vs não)	3,4702	1,6225	8,1273	0.0021966
AUC (95% CI)	0.6336	0.5945	0.6728	
Sensibilidade	0.3899204			
Especificidade	0.8417085			
VPP	0.7000000			
VPN	0.5929204			

**Modelo 4**

Idade (cada 1 ano de incremento)	1,0104	1,0011	1,0199	0.0285184
DCI médio (cada 500 mmHg.s.cm de incremento)	0,9060	0,8525	0,9500	0.0003648
Diagnostico EED CB (sim vs não)	1,5778	1,0979	2,2754	0.0140319
Diagnostico EED CCv4.0 (sim vs não)	2,3329	1,0469	5,6356	0.0462445

AUC (95% CI)	0.643	0.6042	0.6818
Sensibilidade	0.6631300		
Especificidade	0.5703518		
VPP	0.5938242		
VPN	0.6412429		

**Modelo 5**

DCI médio (cada 500 mmHg.s.cm de incremento)	0,9100	0,8550	0,9500	0.000480
Diagnostico EED CB (sim vs não)	1,5528	1,0820	2,2359	0.017311
Diagnostico EED CCv4.0 (sim vs não)	2,4021	1,0792	5,7974	0.038954
AUC (95% CI)	0.6534	0.6146	0.6922	
Sensibilidade	0.5145889			
Especificidade	0.7361809			
VPP	0.6488294			
VPN	0.6155462			

**Modelo 6**

DCI médio (cada 500 mmHg.s.cm de incremento)	0,8950	0,8410	0,9500	0,0748
IRP médio (cada 1 mmHg de incremento)	1,0632	1,0393	1,0890	0,0003
Diagnostico EED CB (sim vs não)	1,8486	1,2764	2,6884	0.001205
Diagnostico EED CCv4.0 (sim vs não)	2,2518	1,0054	5,4736	0.057833
AUC (95% CI)	0.6535	0.615	0.6921	
Sensibilidade	0.5145889			
Especificidade	0.7361809			
VPP	0.6488294			
VPN	0.6155462			

**Modelo 7**

DCI médio (cada 500 mmHg.s.cm de incremento)	0,915	0,865	0,95	0.001089
AUC (95% CI)	0.6167	0.5773	0.6562	

**Modelo 8**

IRP médio (cada 1 mmHg de incremento)	1,0497	1,0278	1,0731	<0.0001
AUC (95% CI)	0.5623	0.5219	0.6028	

**Modelo 9**

Diagnóstico EED CB	1,7126	1,2236	2,4071	0.001805
AUC (95% CI)	0.5476	0.5179	0.5773	

**Modelo 10**

Diagnóstico EED CCv4.0	3,0698	1,4641	7,0382	0.004583
AUC (95% CI)	0.5218	0.5073	0.5344	

Legenda: IRP: do inglês, *integrated relaxation pressure*. DCI: do inglês, *distal contractile integral*. BK: do inglês, *break*. Diagnóstico EED CB: Diagnóstico de Espasmo Esofágico Distal pelos critérios do Consenso Brasileiro (CB). Diagnóstico EED CC 4.0: Diagnóstico de Espasmo Esofágico Distal pelos critérios do Consenso de Chicago (CCv4.0)

Conforme mostrado na figura 5, examinando o ponto de corte que traduz a melhor relação entre sensibilidade e especificidade, um DCI médio de 623.15 mmHg.s.cm representa o melhor ponto de corte, no qual a especificidade é de 80,90%, a sensibilidade 36,34%, o valor preditivo positivo 64,31% e o valor preditivo negativo 57,29%.

Os modelos univariados mostraram que o diagnóstico positivo de EED pela CB se associou a 71% (IC 95%: 22 a 141%) mais chances de sintomas clínicos ( $p=0.002$ ), e o diagnóstico positivo de EED pelo CCv4.0 se associou a 207% (IC 95%: 46 a 704%) mais chances de sintomas clínicos ( $p=0.004$ ).

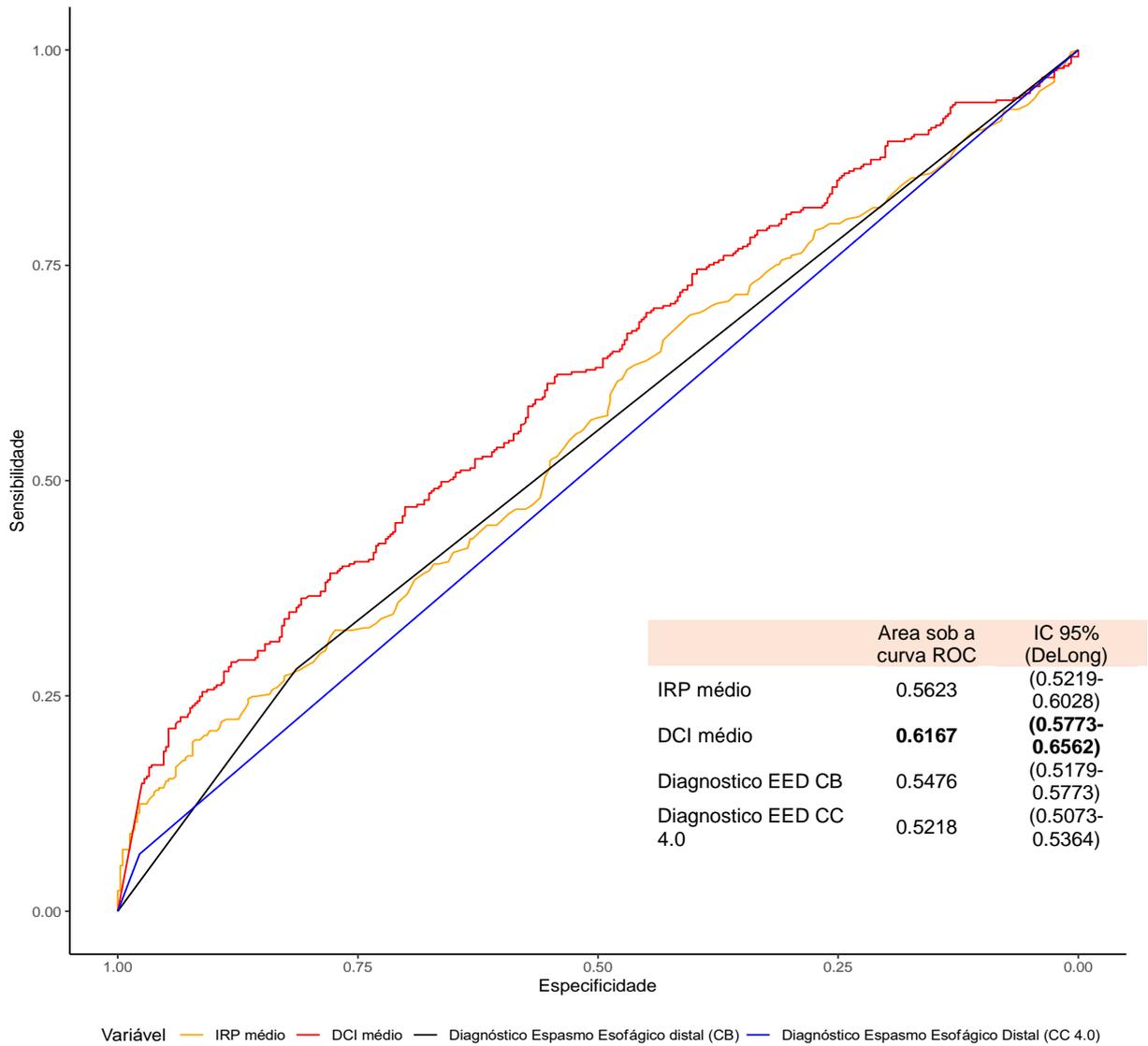


Figura 5 - Curva ROC univariada para a seleção dos pontos de corte ideais para os preditores: IRP médio, DCI médio, Diagnóstico de Espasmo Esofágico Distal pelos critérios da Coorte Brasileira (CB) e do Consenso de Chicago (CC 4.0). Melhores pontos de corte na avaliação univariada da curva ROC para variáveis contínuas: IRP médio = 15.65 – Especificidade 91,95%, Sensibilidade 19,89%, Valor preditivo positivo 70,01% e Valor preditivo negativo 54,79%. DCI médio = 623.15 – Especificidade 80,90%, Sensibilidade 36,34%, Valor preditivo positivo 64,31% e Valor preditivo negativo 57,29%

Embora as acurácias e AUCs apresentadas pelos critérios diagnósticos CB e CCv4.0 tenham ficado abaixo de 60% (CB = 55% (IC 95%: 52 a 58%) vs CC 4.0 = 52% (IC 95%: 51 a 53%)), a AUC para o diagnóstico de EED pelo CB foi significativamente maior que a AUC pelo CC 4.0 ( $p=0.031$ ).

## 5. DISCUSSÃO

### 5.1 CONCORDÂNCIA ENTRE CCv4.0 X CB

A hipótese principal desta pesquisa se deu na premissa de estabelecer qual critério seria o mais adequado para o diagnóstico de EED ao utilizarmos os critérios da CB (30) em comparação a CCv4.0 (27). Em termos percentuais, observou-se que o critério CB apontou mais diagnósticos de EED, especialmente entre os pacientes sintomáticos (27.6% X 6.5%) e estatisticamente o mesmo pôde ser notado, porém com baixa concordância entre elas. Ou seja, houve relevância estatística, mas, ao considerarmos a CCv4.0 como a padrão-ouro, a concordância diagnóstica não se estabeleceu ( $CCI < 0.5$ ).

### 5.2 CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES

Observamos que a maioria dos participantes são do sexo feminino, o que é compatível com a literatura em relação às mulheres procurarem o sistema de saúde com mais frequência que os homens (35). A proporção entre homens e mulheres ficou abaixo do encontrado na população geral, e podemos pontuar que o exame de manometria é invasivo, o que pode ter desencorajado a procura por sua realização pelos pacientes homens. Ademais, nota-se que o  $p$  entre pacientes do sexo feminino com e sem sintomas foi similar, reforçando que a procura é maior entre os deste sexo é maior independentemente da gravidade clínica.

Percebe-se que pacientes com disfagia e/ou dor torácica apresentam idade mais avançada ( $p < 0.05$ ). Dois fatores podem explicar o achado, e ambos são condizentes com literatura: a apresentação clínica do EED se dá em faixas etárias maiores (em geral, acima dos 40 anos) (7) e tais sintomas podem se relacionar a outros distúrbios esofágicos, como doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), motilidade esofágica ineficaz (MEI), acalasia e aperistalse esofágica (7, 12, 3) e a patologias não primárias do esôfago, como neoplasia, vasculites sistêmicas e esofagite eosinofílica (4, 35). Tais entidades patológicas costumam se manifestar mais tardiamente, o que justifica ser encontrada com maior frequência em faixas etárias maiores (4, 34, 35, 36).

Quanto à prevalência, estudo de Dalton et al (1991) realizado com MC com 1480 pacientes com sintomas de disfagia ou dor torácica ao longo de 36 meses, observou prevalência de quase 4% (56 pacientes em 1480) de EED (37). Neste trabalho, a prevalência foi 6.5% com o uso de CCv4.0 e 27.5% com uso da CB. Ressalta-se, entretanto, que é possível que a prevalência em Dalton et al estivesse minorizada por ter utilizado manometria convencional.

### 5.3 ACHADOS QUANTO ÀS MÉTRICAS DA MAR

O IRP médio entre pacientes sintomáticos foi significativamente maior e o DCI, significativamente menor quando comparado com os assintomáticos. A explicação para isso entra novamente no fato de disfagia e dor torácica poderem ser manifestações de doenças que não são primárias do esôfago. Considerando os valores de corte encontrados no modelo univariado proposto na figura 5 (IRP médio proposto: 15,65 e DCI médio proposto: 623,15), na nossa análise estatística foi observado que quanto maiores o IRP médio e o DCI, maior a probabilidade de se tratar de EED, enquanto valores abaixo do DCI médio proposto podem sugerir outros distúrbios motores esofágicos ainda não completamente expressos.

Trabalho feito por Fontes et al (2013) (38) com 35 pacientes inicialmente portadores de EED mostrou que 8% deles evoluiu, em manometrias convencionais realizadas em média quatro anos após o diagnóstico inicial, para acalásia. Assim, o fato de ter-se observado, no presente trabalho, IRP médio mais alto entre os pacientes sintomáticos em comparação aos assintomáticos pode sugerir que estava-se diante de distúrbio motor incompletamente expresso, ou seja, de pacientes com quadro inicial de EED que poderiam evoluir para acalasia (1, 18, 38). Limitação deste trabalho foi o uso da manometria convencional, uma vez que o pseudo-relaxamento da JEG pode causar encurtamento do esôfago distal e sugerir, na manometria convencional, espasmo, enquanto na alta resolução se trataria de acalásia tipo III (4, 38).

### 5.4 ACURÁCIA DA MAR PARA O DIAGNÓSTICO DE EED PELAS CLASSIFICAÇÕES DE CHICAGO 4.0 E BRASILEIRA

Quando consideramos a variável presença de sintomas, foi observado que sexo e BK médio não tiveram interferência nos resultados diagnósticos. Não foram encontrados dados publicados que pudessem colaborar ou refutar este achado. Por outro lado, viu-se que, quando analisados de forma isolada, idade mais avançada, IRP médio maior, diagnóstico de EED por CCv4.0 e pela CB se relacionaram positivamente com os sintomas. Quando analisados em conjunto, elaborou-se um modelo algoritmo multivariado com especificidade 74%, sensibilidade 52%, valor preditivo positivo 66% e valor preditivo negativo 62%, com acurácia 66%. Estes achados vão ao encontro dos observados em literatura (7, 30, 27). Não houve mudança da acurácia do exame quando foram retirados da análise as variáveis CCv4.0 e CB (modelos 9 e 10).

#### 5.5 VARIÁVEL QUE MELHOR CONTRIBUI PARA O DIAGNÓSTICO DE EED, EXCLUÍDO DL

Tanto no modelo multivariado quanto no univariado, o DCI médio foi o que mais levou à queda da acurácia quando excluído. Não houve mudança significativa quando se excluiu a CCv4.0 nem a CB, e isto sugere que o DCI médio poderia ser incorporado à análise de pacientes com disfagia e dor torácica: quanto menor o DCI, maior a associação com ausência de espasmo esofágico naquele exame em análise. Uma vez que esta métrica representa o vigor contrátil do órgão, valores mais baixos tendem a expressar alteração motora.

O valor de corte de DCI médio encontrado foi 623,15: neste ponto, a Especificidade é de 80,9% e a Sensibilidade, de 36,34%. Assim, ao realizarmos exame de manometria de pacientes com disfagia e dor torácica, a presença de um DCI maior do que o valor de corte proposto pode sugerir o diagnóstico de EED, enquanto valores abaixo do de corte inferem quase 81% de chance de o paciente não ter este distúrbio na casuística estudada.

Pohl et al (2019), em trabalho com impedância intraluminal multicanal, propôs nova classificação de EED que envolvesse a consistência do líquido ingerido associado à velocidade de propagação e amplitude da onda em terço distal do esôfago: o estudo sugere, em uma coorte de 107 pacientes, usar o termo espasmo para deglutições salinas com velocidade de início > 30cm/s quando amplitude  $\geq$  100mmHg e mais rápido que 8cm/s quando amplitude < 100mmHg (9). Não é

possível comparar esses resultados com os do presente estudo por ele ter utilizado manometria convencional.

O único estudo encontrado com MAR que permite comparação acerca de métrica entre pacientes sintomáticos foi o de Silva et al (2018) (24), no qual os pesquisadores dividiram voluntários em quatro subgrupos (DRGE, acalasia, doença sistêmica com possível manifestação esofágica e disfagia) e os submeteram ao exame de MAR a fim validar valores de normalidade das métricas IRP, DCI, DL e BK em cada um deles com uso do sistema de perfusão de água de 24 canais. No subgrupo disfagia, o DCI médio foi 3260,70, muito acima do que encontrado no presente trabalho, cujo valor foi 1021mmHg entre os pacientes com espasmo esofágico e disfagia ou dor torácica utilizando-se a classificação de Chicago 4.0. Observa-se, porém, que nos demais subgrupos havia pacientes com diagnósticos cuja manifestação clínica principal também incluía dificuldade para deglutir e, portanto, os valores desses pacientes não foram incluídos no subgrupo disfagia, o que pode ter interferido no resultado final.

As limitações do presente trabalho foram que, uma vez que os exames foram revisados, não foi possível colocar os pacientes em posição sentada ou realizar o teste de bebida rápida proposto pela Classificação de Chicago 4.0 quando se observa distúrbio da JEG a fim de mitigar possíveis artefatos ou dúvidas. Outra limitação foi não termos dados de pHmetria dos pacientes a fim de avaliar correlação com DRGE, já que esta pode causar EED, nem informações precisas sobre cirurgias gastrointestinais – há um relato de paciente pós Sleeve ter evoluído com EED – ou medicamentos em uso que pudessem ser desencadeantes (4, 41). Outro viés a ser apontado foi termos amostra viciada já que os pacientes foram abordados em um centro de referência de motilidade e por ser no estado de Minas Gerais, que tem alta incidência de doença Chagas e acalásia, motivo pelo qual os dados epidemiológicos não foram incluídos na análise.

## 6. CONCLUSÃO

O uso das métricas da CB foi mais sensível para o diagnóstico de EED do que a CCv4.0 com o uso da manometria de alta resolução com perfusão de água, sobretudo nos pacientes sintomáticos. Embora a diferença entre os dois grupos tenha sido estatisticamente significativa, a correlação entre os dois critérios tem baixa magnitude.

Uma vez que a classificação de Chicago 4.0, embora tenha trazido importantes atualizações e adendos, não especifica valores de DCI para o diagnóstico de EED (27, 28), considera-se que o valor de DCI médio encontrado por este trabalho pode ajudar o médico assistente a definir melhor a propedêutica e o acompanhamento do paciente sob análise.

O diagnóstico manométrico de EED pela CB no presente estudo foi estatisticamente superior à CCv4.0, porém viu-se que ambas possuem capacidade preditiva inferior ao DCI médio, o qual poderia ser incorporado como métrica para afastar o diagnóstico de EED a partir da manometria, em especial nos pacientes sintomáticos. Assim, valores de DCI médio inferiores a 623.15 mmHg.s.cm representam, neste estudo, o melhor ponto de corte para afastar o diagnóstico de EED. Ressalta-se, entretanto, que ambas as classificações estudadas

Um algoritmo multivariado e que inclua o valor do DCI médio e o critério CB para EED poderia constituir um mecanismo simples e mais fortemente relacionado com sintomas clínicos compatíveis com espasmo esofágico distal com o uso da manometria esofágica de alta resolução com perfusão de água. Mais estudos precisam ser elaborados com este modelo a fim de que estes dados possam ser validados prospectivamente.

## REFERÊNCIAS

- 1 - Achem SR, Gerson LB. Distal Esophageal Spasm: An Update. *Current Gastroenterology Reports*. 2013 Jul 27;15(9).
- 2 - Yadlapati R, Pandolfino JE, Fox MR, Bredenoord AJ, Kahrilas PJ. What is new in Chicago Classification version 4.0? *Neurogastroenterology & Motility*. 2020 Dec 19;33(1).
- 3 - Smout AJ. Advances in esophageal motor disorders. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2008 Jul;24(4):485–9.
- 4 - Roman S, Kahrilas PJ. Distal esophageal spasm. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2015 Jul;31(4):328–33.
- 5 - Adler DG, Romero Y. Primary Esophageal Motility Disorders. *Mayo Clinic Proceedings*. 2001 Feb;76(2):195–200.
- 6 - Gorti H, Samo S, Shahnava N, Qayed E. Distal esophageal spasm: Update on diagnosis and management in the era of high-resolution manometry. *World Journal of Clinical Cases*. 2020 Mar 26;8(6):1026–32.
- 7 - Goel S, Nookala V. Diffuse Esophageal Spasm [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541106/#:~:text=The%20diffuse%20esophageal%20spasm%20occurs>.
- 8 - Nawawi K, Wong Z, Ngiu C, Ali R. It's not just a heartburn and reflux disease: a case report of distal oesophageal spasm and review of literature. *Medical Journal of Malasia*. 2019 Dec;74(6):540–2.

9 - Pohl D, Ciolino J, Roberts J, Savarino E, Freeman J, Nietert PJ, et al. Functional aspects of distal oesophageal spasm: The role of onset velocity and contraction amplitude on bolus transit. *Digestive and Liver Disease*. 2012 Jul;44(7):569–75.

10 - Sakai P, Martins BC, Moura EG, Filho FM, Ishioka S. *Tratado de endoscopia digestiva diagnóstica e terapêutica: esôfago*. 3rd ed. São Paulo: Atheneu; 2014.

11 - Guyton AC, Hall JE, Geo Consultoria Editorial. *Tratado de fisiologia médica*. Rio De Janeiro: Elsevier; 2017.

12 - Domingues GR, Lemme EM. Diagnóstico diferencial dos distúrbios motores esofagianos pelas características da disfagia. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2001 Jan;38(1):14–8.

13 - Roman S, Kahrilas PJ. Management of Spastic Disorders of the Esophagus. *Gastroenterology clinics of North America* [Internet]. 2013 Mar 1;42(1):27–43. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3618975/>

14 - Sugarbaker DJ, Kearney DJ, Richards WG. Esophageal Physiology and Pathophysiology. *Surgical Clinics of North America*. 1993 Dec;73(6):1101–18.

15 - Frieling T. Non-Cardiac Chest Pain. *Visceral Medicine*. 2018;34(2):92–6.

16 - Andrade CG. *Manometria esofágica de alta resolução, pHmetria esofágica, impedâncio-pHmetria esofágica e manometria anorretal de alta resolução: como fazer e interpretar*. 1st ed. Viebig RG, editor. Rio de Janeiro: Rubio LTDA; 2019.

17 - Viebig RG. *Manometria Esofágica, pHmetria Esofágica e Manometria Anorretal: Como Fazer e Interpretar*. Editora Rubio; 2014.

18 - Fontes LH, Rodriguez TN, Herbella FA, Andrade VL. *Manual Prático de Manometria de Alta Resolução*. 1st ed. Rio de Janeiro: Rubio LTDA; 2019.

19 - Silva RM, Herbella FA, Gualberto D. Normative values for a new water-perfused high resolution manometry system. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2018 Aug 6;55(suppl 1):30–4.

20 - Kamal A, Shakya S, Lopez R, Thota PN. Gender, medication use and other factors associated with esophageal motility disorders in non-obstructive dysphagia. *Gastroenterology Report*. 2018 Jun 2;6(3):177–83.

21 - Sakai M, Saito H, Kuriyama K, Yoshida T, Kumakura Y, Hara K et al. High-resolution manometry for esophageal motility disorders. *Kyobu Geka*. 2018 Sep;71(10):894-899.

22 - Carlson DA, Ravi K, Kahrilas PJ, Gyawali PC, Bredenoord AJ, Castell DO, et al. Diagnosis of Esophageal Motility Disorders: Esophageal Pressure Topography vs. Conventional Line Tracing. *American Journal of Gastroenterology*. 2015 Jul;110(7):967–77.

23 - Abreu-Y-Abreu AT, Sánchez CB, Sáenz EV, Diaz MA. Differences between Chicago and traditional classifications in the diagnosis of esophageal motor disorders with high-resolution manometry and topography of esophageal pressure. *Revista de Gastroenterología de México*. 2010 Oct-Dec;75(4):412-20.

24 - Mariotto R, Herbella FA, Andrade VL, Schlottmann F, Patti MG. Validation of a new water-perfused high-resolution manometry system. *ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*. 2020;33(4).

25 - Schlottmann F, Patti M. Primary Esophageal Motility Disorders: Beyond Achalasia. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017 Jun 30;18(7):1399.

26 - Herbella FA, Armijo PR, Patti MG. A pictorial presentation of 3.0 Chicago Classification for esophageal motility disorders. *Einstein (São Paulo)*. 2016 Mar 8;14(3):439–42.

27 - Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, Bredenoord AJ, Prakash Gyawali C, Roman S, et al. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0 ©. *Neurogastroenterology & Motility*. 2020 Dec 29;33(1).

28 - Herbella FAM, Del Grande LM, Schlottmann F, Patti MG. Changes in the Treatment of Primary Esophageal Motility Disorders Imposed by the New Classification for Esophageal Motility Disorders on High Resolution Manometry (Chicago Classification 4.0). *Advances in Therapy*. 2021 Mar 27;38(5):2017–26.

29 - Lages RB, Lages RB. Classificação de Chicago 4.0: o que há de novo na manometria de alta resolução? [Internet]. *Endoscopia Terapeutica*. 2021 [cited 2023 Feb 1]. Available from: <https://endoscopiaterapeutica.com.br/assuntosgerais/classificacao-de-chicago-4-0-o-que-ha-de-novo-na-manometria-de-alta-resolucao/>

30 - Domingues GR, Michelsohn NH, Viebig RG, Chinzon D, Nasi A, Aandrade CG, et al. Normal values of esophageal high-resolution manometry: a brazilia multicenter study. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2020 Jun;57(2):209–15.

31 - Yadlapati R, Kahrilas PJ. How Updates in Chicago Classification Impact Clinical Practice. *Foregut: The Journal of the American Foregut Society*. 2021 Aug 20;1(3):207–15.

32 - Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, Gyawali CP, Roman S, Smout AJPM, et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterology & Motility*. 2014 Dec 3;27(2):160–74.

33 - Cleice D, Levorato, Marques De Mello L, Soares Da Silva A, Nunes A. Temas Livre Free Themes 1263. Available from: <https://www.scielo.br/j/csc/a/8cp6H8fy9rSpQvGG3WcYXKB/?format=pdf&lang=pt>

34 - Philpott H, Garg M, Tomic D, Balasubramanian S, Sweis R. Dysphagia: Thinking outside the box. *World Journal of Gastroenterology*. 2017 Oct 14;23(38):6942–51.

35 - Lopes LR, Cunha AG, Andreollo NA, Brandalise NA. Tratamento cirúrgico do refluxo gastroesofágico na esclerodermia. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgias*. 2001 Apr;28(2):133–7.

36 - Regis GC, Guimarães AC, Regis OE, Souza IV. Esofagite Eosinofílica - Estudo de uma série de casos em adultos. *GED - Gastroenterologia Endoscopia Digestiva*. 2011;30(3):103–9.

37 - Dalton CB, Castell DO, Hewson EG, Wu WC, Richter JE. Diffuse esophageal spasm. *Digestive Diseases and Sciences*. 1991 Aug;36(8):1025–8.

38 - Fontes LHS, Herbella FAM, Rodriguez TN, Trivino T, Farah JFM. Progression of diffuse esophageal spasm to achalasia: incidence and predictive factors. *Diseases of the Esophagus*. 2012 Jul 20;26(5):470–4.

39 - Khatami SS, Khandwala F, Shay SS, Vaezi MF. Does Diffuse Esophageal Spasm Progress to Achalasia? A Prospective Cohort Study. *Digestive Diseases and Sciences*. 2005 Sep;50(9):1605–10.

40 - He Y-Q ., Sheng J-Q ., Wang J-H ., An H-J ., Wang X, Li A-Q ., et al. Symptomatic diffuse esophageal spasm as a major ictal manifestation of post-traumatic epilepsy: a case report. *Diseases of the Esophagus*. 2012 Nov 2;26(3):327–30.

41 - Popescu A, Costache R, Costache D, Balaban V, Jinga M, Ionita-Radu F, et al. Manometric changes of the esophagus in morbidly obese patients. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2021 Apr 14;21(6).

## ANEXO A – DOCUMENTO DE APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA

Você está em: Público > Confirmar Aprovação pelo CAAE ou Parecer

### CONFIRMAR APROVAÇÃO PELO CAAE OU PARECER

Informe o número do CAAE ou do Parecer:

Número do CAAE:  Número do Parecer:

*Esta consulta retorna somente pareceres aprovados. Caso não apresente nenhum resultado, o número do parecer informado não é válido ou não corresponde a um parecer aprovado.*

#### DETALHAMENTO

Título do Projeto de Pesquisa:

Número do CAAE:  Número do Parecer:

Quem Assinou o Parecer:  Pesquisador Responsável:

Data Início do Cronograma:  Data Fim do Cronograma:  Contato Público:

 Chat