

**HUMBERTO OLIVEIRA SERRA**

Prevalência e fatores associados para refluxo gastroesofágico em pacientes com sintomas respiratórios em centro de referência na cidade de São Luis (MA).

Brasília

2011

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

**HUMBERTO OLIVEIRA SERRA**

Prevalência e fatores associados para refluxo gastroesofágico em pacientes com sintomas respiratórios em centro de referência na cidade de São Luis (MA).

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientadora: Profa. Dra. Lenora Gandolfi

Brasília  
2011

Serra, Humberto Oliveira.

Prevalência e fatores de risco para refluxo gastroesofágico em pacientes com sintomas respiratórios. / Humberto Oliveira Serra. ---- São Luís, 2011.

63f.: il.

Orientador: Prof<sup>a</sup>Dr<sup>a</sup>LeonoraGandolfi.

Tese (Doutorado) – Universidade de Brasília. Universidade Federal do Maranhão, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2011.

1. Refluxo gastroesofágico. 2 Manometria. 3. Monitoramento do pH esofágico. I. Gandolfi, Leonora. II. Título.

CDU: 616.33-008.8

## **HUMBERTO OLIVEIRA SERRA**

Prevalência e fatores associados para refluxo gastroesofágico em pacientes com sintomas respiratórios em centro de referência na cidade de São Luis (MA).

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Aprovada em 02/02/2011

### **BANCA EXAMINADORA**

Profa. Dra. Lenora Gandolfi (Presidente)  
(Universidade de Brasília)

Profa. Dra. Maria Teresa Seabra Soares de Britto e Alves  
(Universidade Federal do Maranhão)

Prof. Dr. Pedro Sadi Monteiro  
(Universidade de Brasília)

Prof. Dra. Ana Carolina Acevedo Poppe  
(Universidade de Brasília)

Prof. Dr. Paulo Sérgio Azeredo Henriques  
Secretaria de saúde do GDF - SES-DF

A meu filho Tiago pelas conquistas que estão por vir.

A meu filho Diogo pela sua bravura e determinação.

A meu filho Hugo pelo exemplo de cidadão.

Ao grande amor da minha vida Jacira, pela coragem e serenidade.

## AGRADECIMENTOS

Ao Reitor da Universidade Federal do Maranhão, Prof. Dr. Natalino Salgado Filho,  
pelo grande incentivo para a realização dessa tese.

A Profa. Dra. Lenora Gandolfi pela orientação, orações, paciência e acima de tudo  
pelo exemplo de amor ao próximo.

Ao Prof. Dr. Antônio Augusto de Moura Silva, grande pesquisador, a quem tenho o  
maior respeito e gratidão pela ajuda precisa e concisa na elaboração do artigo.

.Ao Prof. Dr. Riccardo Pratesi, pelos ensinamentos de academicismo.

Aos colegas de doutorado, grandes incentivadores dessa conquista: Bernadete Leal  
Salgado, José de Ribamar, de Oliveira Lima José Márcio Soares Leite, Nair Portela  
Silva Coutinho, Nila Cardoso Ferreira e Silvia Raimunda Costa Leite.

Aos revisores ortográficos Maria de Lourdes Carvalho e Stanley Araújo de Sousa.

Ao grande amigo José Ferreira Silva pela ajuda inestimável na busca das  
informações na internet.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para que essa tese fosse realizada.

“Não há na minha vida ambição maior, que a de escrever obras que se tornem úteis aos homens de hoje e fiquem na memória dos homens de amanhã”.

“Escrevo a história da minha vida não porque se trata de mim, mas porque ela constitui uma lição de coragem aos tímidos, de audácia aos pobres, de esperança aos desenganados e, dessa maneira, um roteiro útil à mocidade que manuseie”.

Humberto de Campos

## RESUMO

A doença refluxo gastroesofágico é uma afecção crônica decorrente do refluxo retrógrado de parte do conteúdo gastroduodenal para o esôfago e / ou órgãos adjacentes a ele, acarretando um espectro variável de sintomas e / ou sinais esofagianos e / ou extraesofagianos, associados ou não a lesões teciduais. Pode manifestar-se de forma típica cujos sintomas predominantes são a pirose e a regurgitação ou de forma atípica podendo apresentar tosse, rouquidão, pigarro, globo faríngeo e outros. O diagnóstico de doença refluxo gastroesofágico é feito pela história clínica e pelos exames complementares, sendo a pHmetria intraesofágica contínua de 24 horas com sonda de dois canais considerada o “padrão ouro”. A manometria esofágica é de fundamental importância para a localização dos esfíncteres do esôfago. **Objetivo:** Estudar prevalência e fatores associados para refluxo gastroesofágico em pacientes com sintomas respiratórios. **Método** – Trata-se de um estudo epidemiológico do tipo transversal descritivo e analítico. Cento e sete pacientes foram avaliados prospectivamente por meio de entrevista, esofagoscopia, manometria e pHmetria. Para as variáveis quantitativas, utilizaram-se o teste t de Student, de Mann-Whitney para verificar as diferenças; o teste de correlação de Spearman, para verificar as associações. As diferenças entre as proporções foram avaliadas pelo teste do Qui-quadrado. Os riscos pela odds-ratio. O nível de significância foi 0,05. **Resultados** - Os sintomas que motivaram a investigação da doença do refluxo gastroesofágico foram: tosse 43 (40,2%); pigarro 25 (23,4%); globo faríngeo 23 (21,5%) e rouquidão 16 (14,9%). O sintoma respiratório associado à doença do refluxo gastroesofágico mais prevalente foi tosse. *Esofagoscopia* - 22 (27,2%) apresentaram esofagite, 14 (14,75%) hérnia de hiato. Os pacientes com hérnia de hiato apresentaram risco 3,3 vezes maior de apresentarem refluxo distal (OR= 3,3 IC 95% = 1,98 a 11,54 p=0,05). *Manometria* - 11 (10,8%) apresentaram hipotonia do esfíncter inferior do esôfago. O risco de um paciente com hipotonia do EIE apresentar refluxo patológico distal é 5,6 maior (OR=5,6 IC 95% = 1,52 a 20,71 p=0,009). A média do comprimento do esôfago foi 24,3 (± 1,9) cm, variando de 20 a 30 cm. Não foi encontrada correlação significativa entre o comprimento do esôfago e a presença de refluxo proximal. *pHmetria* – 23 pessoas (21,5%) apresentaram refluxo distal patológico e 12 (11,2%) apresentaram refluxo proximal. Os portadores de refluxo patológico distal apresentam risco 4,6 vezes maior de apresentarem refluxo proximal (OR=4,59 IC 95% 1,32 a 15,97 p=0,01). **Conclusões** – A tosse foi o sintoma mais prevalente associado à doença do refluxo gastroesofágico. O comprimento do esôfago não esteve associado com a presença de refluxo proximal. Pacientes com hipotonia do esfíncter inferior do esôfago ou com hérnia de hiato têm risco aumentado para apresentarem refluxo distal. Pacientes que apresentaram refluxo gastroesofágico distal tiveram risco aumentado de 4,6 vezes para apresentarem refluxo proximal.

**DESCRITORES:** Refluxo Gastroesofágico, Manometria, Monitoramento do pH esofágico.

## ABSTRACT

The gastroesophageal reflux disease is a chronic disorder related to the retrograde flow of gastroduodenal contents into the esophagus and/or adjacent organs, resulting in a variable spectrum of symptoms, with or without tissue damage. It can manifest itself in typical form whose predominant symptoms are heartburn and regurgitation or atypically form as cough, hoarseness, throat clearing, pharyngeal globe and others. The diagnosis of gastroesophageal reflux disease is based on clinical history and the exams. The continuous esophageal pH monitoring for 24 hours with two channels probe is considered the "gold standard". Esophageal manometry is of fundamental importance for the location of the esophageal sphincter. **Objective:** To study prevalence and risk factors for gastroesophageal reflux in patients with respiratory symptoms. **Methods** – Method - This was an epidemiological cross-sectional descriptive and analytical study. 107 patients were prospectively evaluated through interviews, esophagoscopy, manometry and pH monitoring. For quantitative variables, we used the Student t test, Mann-Whitney test to detect differences, the Spearman correlation test to assess associations. The differences between proportions were assessed by chi-square. The risks was detect by odds ratio. Significance level was set at 0.05. **Results** –Results - Respiratory symptoms that motivated the search for gastroesophageal reflux disease were: cough 43 (40.2%); 25 throat clearing (23.4%), pharyngeal globe 23 (21.5%) and hoarseness 16 (14.9%). The cough was the respiratory symptoms more prevalent associated with gastroesophageal reflux disease. Esophagoscopy - 22 (27.2%) had esophagitis, 14 (14.75%) hiatal hernia. Patients with hiatal hernia had 3.3 times greater risk of presenting distal reflux (OR = 3.3 95% CI = 1.98 to 11.54 p = 0.05). Manometry - 11 (10.8%) had hypotonia of the lower esophageal sphincter. The risk of a patient with hypotonia of the LES presenting pathological reflux distal 5.6 is higher (OR = 5.6 95% CI = 1.52 to 20.71 p = 0.009). The average length of the esophagus was 24.3 ( $\pm$  1.9) cm, ranging from 20 to 30 cm. No significant correlation was found between the length of the esophagus and the presence of proximal reflux. PH monitoring - 23 people (21.5%) had pathologic distal reflux and 12 (11.2%) had proximal reflux. Patients with pathological reflux distal had a risk 4.6 times higher to make the proximal reflux (OR = 4.59 95% CI 1.32 to 15.97 p = 0.01). **Conclusion** - Cough was the most prevalent symptoms associated with gastroesophageal reflux disease. The length of the esophagus was not associated with the presence of proximal reflux. Patients with hypotonic lower esophageal sphincter or with hiatal hernia had increased risk for to present distal reflux. Patients who had distal reflux were had a increased risk (4.6 times) to present proximal reflux.

**HEADINGS** - Gastroesophageal reflux disease, manometry, esophageal pH monitoring

## Lista de tabelas

TABELA 1 - PREVALÊNCIA DE REFLUXO DISTAL E PROXIMAL. SÃO LUÍS (MA), 2010. ....	23
TABELA 2 - FREQUÊNCIA DAS INDICAÇÕES DE PHMETRIA ESOFÁGICA E EXAMES POSITIVOS PARA REFLUXO GASTRESOFÁGICO. SÃO LUÍS (MA), 2010. ....	23
TABELA 3 – SINTOMAS E PHMETRIA POSITIVA PARA REFLUXO PATOLÓGICO PROXIMAL E NEGATIVA PARA REFLUXO PATOLÓGICO DISTAL. SÃO LUÍS (MA), 2010. ....	24
TABELA 4 – SINTOMA E PHMETRIA POSITIVA PARA REFLUXO PATOLÓGICO DISTAL E PROXIMAL. SÃO LUÍS (MA), 2010. ....	24
TABELA 5 - PREVALÊNCIA DE ESOFAGITE DE ACORDO COM A ESOFAGOSCOPIA.....	25
TABELA 6 – PACIENTES COM ESOFAGITE E REFLUXO DISTAL E PROXIMAL. SÃO LUÍS (MA), 2010.....	25
TABELA 7 - PREVALÊNCIA DE HÉRNIA DE HIATO DE ACORDO COM A ESOFAGOSCOPIA. SÃO LUÍS (MA), 2010. ....	25
TABELA 8 - CORRELAÇÃO DE SPEARMAN ENTRE HÉRNIA DE HIATO E REFLUXO DISTAL E PROXIMAL. SÃO LUÍS (MA), 2010. ....	26
TABELA 9 - PRESSÃO DO ESFÍNCTER INFERIOR DO ESÔFAGO. SÃO LUÍS (MA), 2010. ....	26
TABELA 10 – CARACTERÍSTICAS MANOMÉTRICAS DO ESÔFAGO E TESTE DE NORMALIDADE. SÃO LUÍS (MA), 2010.....	26
TABELA 11 – CORRELAÇÃO DE SPEARMAN ENTRE OS DADOS MANOMÉTRICOS E O REFLUXO DISTAL E PROXIMAL. SÃO LUÍS (MA), 2010. ....	27
TABELA 12 - CORRELAÇÃO ENTRE O NÚMERO DE EPISÓDIOS DE REFLUXO E A PRESSÃO DO EIE. SÃO LUÍS (MA), 2010. ....	27
TABELA 13 - MÉDIA DO COMPRIMENTO DO ESÔFAGO EM PACIENTES COM SINTOMAS RESPIRATÓRIOS COM OU SEM REFLUXO PROXIMAL. SÃO LUÍS (MA), 2010.....	28
TABELA 14 – REFLUXO PATOLÓGICO DISTAL E PRESSÃO DO EIE. SÃO LUÍS (MA), 2010.....	28
TABELA 15 – REFLUXO PATOLÓGICO PROXIMAL E PRESSÃO DO EIE. SÃO LUÍS (MA), 2010.....	29
TABELA 16 - TIPO DE REFLUXO DISTAL. SÃO LUÍS (MA), 2010. ....	30
TABELA 17– RESULTADOS OD EXAME DA PHMETRIA NO CANAL DISTAL.SÃO LUÍS (MA), 2010. ....	31
TABELA 18 - PACIENTES EXPOSTOS E NÃO EXPOSTOS AO REFLUXO GASTROESOFÁGICO. SÃO LUÍS (MA), 2010.....	31

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	12
2 OBJETIVOS .....	16
2.1 GERAL .....	16
2.2 ESPECÍFICOS .....	16
3 CASUÍSTICA E MÉTODO .....	17
3.1 CASUÍSTICA.....	17
3.1.1 Tamanho da amostra .....	17
3.1.2 Técnica de seleção dos pacientes .....	17
3.1.2.1 Critérios de inclusão dos pacientes.....	18
3.1.2.2 Critérios de exclusão dos pacientes.....	18
3.2 MÉTODO.....	18
3.2.1 Entrevista clínica .....	18
3.2.2 Esofagoscopia.....	18
3.2.3 Manometria esofágica .....	19
3.2.4 PHmetria intraesofágica contínua de 24 horas.....	20
3.3 Análise estatística.....	21
3.4 Consentimento livre e esclarecido .....	22
4 RESULTADOS .....	23
4.1 Entrevista clínica .....	23
4.2 Esofagoscopia.....	24
4.3 Manometria.....	26
4.4 pHmetria .....	29
5 DISCUSSÃO .....	32
6 CONCLUSÕES .....	40
REFERÊNCIAS.....	41
APÊNDICE 01 – AVALIAÇÃO DE SINTOMAS DE DOENÇA DO REFLUXO GASTRESOFÁGICO.....	46
APÊNDICE 02 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	47
APÊNDICE 04 - ARTIGO PUBLICADO .....	51
ANEXO 01 – PARECER CONSUBSTANCIADO. ....	59
ANEXO 02 – CLASSIFICAÇÃO ENDOSCÓPICA DE SAVARY-MILLER .....	64

## 1 INTRODUÇÃO

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é uma das afecções digestivas de maior prevalência nos países ocidentais (1-3), ocorre como consequência da exposição da mucosa esofágica ou das estruturas supraesofágicas ao conteúdo intragástrico. Esse contém agentes agressores como ácido clorídrico, pepsina, sais biliares e enzimas pancreáticas que atuam como agentes agressores (4). É uma patologia de grande importância médica pela elevada e crescente prevalência, além de determinar sintomas de intensidade variável, por tempo prolongado, podendo causar danos a qualidade de vida do paciente (5).

A epidemiologia e a história natural da doença ainda permanecem não totalmente esclarecidas, embora tenha sido estimado que 18% da população norte americana apresentem diariamente, sintoma típico da doença (6).

O refluxo gastroesofágico é o trânsito retrógrado e involuntário do conteúdo gástrico para o esôfago (7). Em condições normais, existe exposição da mucosa esofágica a esse conteúdo, com episódios de curta duração e rápido clareamento, geralmente no período pós-prandial, denominado de refluxo fisiológico (8).

De acordo com o consenso brasileiro, a DRGE ficou definida como sendo uma afecção crônica decorrente do refluxo retrógrado de parte do conteúdo gastroduodenal para o esôfago e / ou órgãos adjacentes a ele, acarretando um espectro variável de sintomas e / ou sinais esofagianos e / ou extraesofagianos, associados ou não a lesões teciduais (9).

As manifestações clínicas mais comuns de DRGE são pirose e regurgitação ácida, (denominados sintomas típicos) presentes em 20% dos adultos pelo menos uma vez por semana e 40%, mensalmente (6). A pirose ocorre em geral após alimentação, especialmente se a refeição for copiosa. É caracterizada como sensação de queimação retroesternal que se irradia do manúbrio do esterno à base do pescoço, podendo atingir a garganta. A regurgitação ácida significa o retorno do conteúdo ácido ou de alimentos para a cavidade oral (10).

Os sintomas típicos da DRGE são extremamente comuns, entretanto sua ausência não exclui o diagnóstico da doença. Azia e regurgitação ácida estão

frequentemente ausentes em pacientes com manifestações respiratórias da doença do refluxo (11). Outras manifestações relacionadas ao refluxo gastroesofágico têm sido denominadas manifestações atípicas (4).

A dor torácica não cardíaca é clinicamente indiferenciável da angina do peito em termos de intensidade, irradiação, relação com o exercício e até mesmo na resposta à nitroglicerina, podendo durar de vários segundos a várias horas (12). O globo faríngeo é a sensação de aperto localizado na topografia da faringe, desaparecendo completamente durante a alimentação, para reaparecer em seguida.

Outras manifestações são: asma iniciada na idade adulta, tosse crônica na ausência de tabagismo, bronquite crônica, fibrose pulmonar idiopática e pneumonias, laringite posterior, rouquidão, pigarro, sinusite crônica, otalgia (13). Por fim, as manifestações orais: desgaste do esmalte dentário, aftas e halitose (14).

Duas teorias tentam explicar o mecanismo que desencadearia os sintomas respiratórios na doença do refluxo gastroesofágico:

1) a estimulação ácida no esôfago distal causaria um reflexo-traqueobrônquico - A presença do conteúdo gástrico no esôfago distal desencadearia um reflexo mediado pelo nervo vago que causaria uma estimulação da árvore brônquica, fenômeno mais relacionado às crises de asma (15)

2) a microaspiração do conteúdo esofágico para a laringe e para a árvore traqueo-brônquica - O conteúdo do estômago chega até o esôfago proximal e até a laringe sendo aspirado para o interior da árvore traqueobrônquica.

Tuchman et al(16) demonstraram que pequenas concentrações de ácido inalado pela via respiratória levariam a um broncoespasmo, decorrente provavelmente de uma exposição prolongada ao estímulo.

O diagnóstico de DRGE é feito pela história clínica e pelos exames complementares: a história clínica e o exame físico não são expressivos, exceto nos casos complicados quando se identificam alterações pulmonares e perda ponderal (17); Os principais métodos diagnósticos usados na avaliação do paciente com suspeita de DRGE são: a endoscopia digestiva alta, o estudo radiológico contrastado do esôfago, pHmetria esofágica prolongada, manometria esofágica e impedanciometria esofágica (3).

O exame endoscópico deve ser considerado em primeiro lugar, pois permite diagnosticar as lesões causadas pelo refluxo gastroesofágico, avaliar a gravidade da esofagite e realizar biópsias onde e quando necessárias (9).

Richter e Castell(18) estudaram a sensibilidade e a especificidade das provas diagnósticas mais comumente usadas para o diagnóstico de DRGE e concluíram que a pHmetria apresentou os maiores índices: sensibilidade 88% e especificidade 98%

O Monitoramento do pH esofágico (pHmetria de 24 horas) tem sido o maior avanço no estudo e diagnóstico da DRGE, sendo considerado por muitos autores o “padrão ouro”, tendo em vista a objetividade em determinar a presença e intensidade do refluxo (19).

Castro (20) em um estudo prospectivo realizado em lactentes e pré-escolares, comparou os diversos procedimentos diagnósticos - o esofagograma com bário, a manometria esofágica, a cintilografia esofágica, a pHmetria e a endoscopia - e concluiu que a prova que apresenta maior correlação com sintomas é a pHmetria.

Johnson e DeMeester(21) propuseram seis parâmetros a serem analisados na pHmetria: número de episódios de refluxo, número de refluxos maiores de cinco minutos, refluxo mais longo aferido em minutos, porcentagem de tempo total de refluxo, porcentagem de tempo de refluxo em posição ortostática e porcentagem de tempo de refluxo em decúbito horizontal. Baseados nessas informações criaram um sistema de pontuação (*Score* de DeMeester) que, segundo os autores, fornece sensibilidade de 90,3% e especificidade de 90% para o diagnóstico de doença do refluxo gastresofágico.

A manometria é essencial para a localização precisa do esfíncter inferior do esôfago (EIE); permitir a correta instalação do eletrodo de pHmetria e estudar as alterações motoras do esôfago (22).

Os primeiros estudos da motilidade esofágica foram realizados no final do século XIX, por meio da análise da pressão intraluminal esofágica obtida por balões intraesofágicos conectados a manômetros (23).

A partir da década de 50, com a introdução das sondas finas de polivinil e polietileno, foi possível o estudo simultâneo de vários níveis do esôfago, na dependência exclusiva do posicionamento dos seus orifícios (24). Na década de 60,

passou-se a empregar a perfusão contínua de água nesse tipo de sonda, objetivando-se manter os orifícios desobstruídos e eliminar o ar do sistema, melhorando conseqüentemente a transmissão das pressões captadas(17). Observou-se que quanto menor a complacência do sistema de perfusão, maior era a sensibilidade das medidas pressóricas. Em função disso, desenvolveram-se bombas de infusão hidráulico-capilares de alta pressão e baixa complacência. Mais recentemente, desenvolveu-se o sistema de captação de pressão por eletrodos, que dispensam o uso da bomba de infusão.

Estudos recentes têm demonstrado um novo método no diagnóstico da DRGE, a impedanciometria, que consiste na associação da phmetria com a impedanciometria. Esse método pode avaliar o movimento retrógrado, caracterizar sua natureza física (líquido, gasoso ou misto) e química (ácido, não-ácido e levemente ácido) do material refluído (3). No entanto, ainda não está disponível na prática clínica, está restrito a alguns grandes centros e ainda em fase experimental.

Existem poucos estudos nacionais sobre a epidemiologia da DRGE, entretanto é notória a recente elevação da sua prevalência (25). Esse aumento é atribuído a vários aspectos, dentre eles: a elevação da média de idade da população, maus hábitos alimentares, obesidade ou sobrepeso, fatores genéticos, utilização frequente da terapia de reposição hormonal e estresse (26). Moraes Filho et al. (4) em estudo envolvendo 22 metrópoles brasileiras, estimam que a prevalência da DRGE no Brasil seja de 12%.

A maioria dos pacientes com sintomas extraesofágicos não apresentam sintomas típicos, razão pela qual essas manifestações são negligenciadas quando se trata de DRGE. Isso dificulta o acesso a phmetria e manometria (27) e prejudica o diagnóstico, visto que, na maioria dos pacientes, a investigação subsequente será baseada primeiramente, na suspeita clínica (3).

A DRGE é afecção de grande importância médico-social pela elevada e crescente prevalência e ainda por determinar sintomas de intensidade variável, que se manifestam por tempo prolongado, podendo prejudicar consideravelmente a qualidade de vida do paciente.

Além disso, esses pacientes quando chegam para a realização da manometria e pHmetria, já passaram por várias investigações diagnósticas, muitas vezes para as patologias das vias respiratórias altas quando seu problema é gástrico, gerando desperdício de tempo, dinheiro, causando sobrecarga e outros transtornos tanto para os pacientes como para a rede de atenção a saúde.

Nesse trabalho, pretendeu-se estudar as características e a ocorrência da DRGE nos pacientes com sintomas respiratórios e avaliar os fatores associados para apresentar refluxo patológico proximal.

Não está claro se pacientes que apresentam refluxo gastroesofágico distal têm maior risco de apresentar também refluxo proximal. O senso comum sugere que um episódio de refluxo poderia chegar mais facilmente à faringe em pacientes que tivessem menor distância a percorrer entre o esfíncter inferior do esôfago e o superior.

A nossa hipótese é que os pacientes que apresentem hérnia de hiato, esôfago curto, e que sejam portadores de refluxo patológico distal tenham risco aumentado para desenvolver DRGE proximal.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 GERAL**

Estudar prevalência e fatores associados para refluxo gastroesofágico em pacientes com sintomas respiratórios.

### **2.2 ESPECÍFICOS**

- 2.2.1 Estimar a prevalência de doença do refluxo gastroesofágico distal e proximal.
- 2.2.2 Estimar a prevalência dos tipos de sintomas respiratórios
- 2.2.3 Correlacionar o refluxo gastroesofágico distal e proximal com a pressão do esfíncter inferior do esôfago, o comprimento do corpo do esôfago e presença de hérnia de hiato
- 2.2.4 Verificar a influência do refluxo gastroesofágico distal na ocorrência do refluxo proximal.

### 3 CASUÍSTICA E MÉTODO

Tipo de estudo - Trata-se de estudo epidemiológico do tipo transversal descritivo e analítico (28). Esse tipo de metodologia é utilizada para a verificação de associação entre causa e efeito, as quais são detectadas simultaneamente, entre os grupos de indivíduos expostos e não expostos a fatores de risco considerados no estudo.

Neste estudo, foram considerados expostos os indivíduos que apresentaram refluxo gastresofágico distal patológico; não expostos, os que tiveram resultados normais (refluxo fisiológico).

Descrição do local de estudo – O estudo foi realizado no setor de fisiologia gastrointestinal da Unidade de Cirurgia Geral do Maranhão na cidade de São Luís (MA) que atende a pacientes com suspeita de doença do refluxo.

#### 3.1 CASUÍSTICA

Duzentos e sessenta e nove pacientes de ambos os sexos foram encaminhados para a investigação de DRGE, sendo que 145 apresentavam queixas esofágicas, 124 queixas supraesofágicas. Desses, 107 apresentaram queixas respiratórias. Oitenta e um (75,5%) eram do sexo feminino e 26 (24,3) masculino. A média da idade foi 43,1 ( $\pm 13,4$ ) anos variando de 20 a 77 anos.

##### 3.1.1 Tamanho da amostra

Foram avaliados, prospectivamente, 107 pacientes, referidos pelos ambulatórios de pneumologia, de otorrinolaringologia e gastroenterologia que apresentaram sintomas pulmonares e ou laríngeos cuja suspeita diagnóstica da etiologia foi a de refluxo gastresofágico, no período de janeiro de 2005 a junho de 2010.

##### 3.1.2 Técnica de seleção dos pacientes

Trata-se de uma amostra de conveniência (29). Essa técnica é utilizada quando se dispõe de um grupo de pacientes que apresentam determinadas características de interesse para realização do estudo.

### 3.1.2.1 Critérios de inclusão dos pacientes

Pacientes que apresentavam sintomas respiratórios compatíveis com DRGE há pelo menos dois meses e não eram fumantes.

### 3.1.2.2 Critérios de exclusão dos pacientes

Foram excluídos todos os pacientes com idade inferior a 18 anos.

## 3.2 MÉTODO

### 3.2.1 Entrevista clínica

Foi orientada por entrevista clínica contendo indagações sobre a presença dos sintomas esofágicos e dos extraesofágicos, nesse grupo incluídos os sintomas respiratórios, e as características demográficas dos entrevistados.

Foram considerados sintomas esofágicos: pirose (azia), regurgitação, dor epigástrica, plenitude pós-prandial, eructação (aroto), soluço, náuseas, vômitos, disfagia (sólidos / líquidos) e odinofagia.

Foram considerados sintomas extraesofágicos: dor torácica, e sintomas respiratórios: globo faríngeo, tosse seca, crise de asma, rouquidão, pigarro, sufocação (asfixia) e dispnéia.

### 3.2.2 Esofagoscopia

Todos os pacientes foram submetidos à endoscopia digestiva alta, com a técnica habitual após sedação consciente.

Utilizou-se a classificação de Savary-Miller para descrever os casos de esofagite (ANEXO 01).

grau I – erosões isoladas;

grau II – erosões confluentes porém não circunferenciais;

grau III – erosões confluentes e circunferenciais;

grau IV – Lesões crônicas: úlceras e estenose, isoladas ou associadas às lesões nos graus 1 e 3;

grau V – Esôfago de Barrett.

Hérnia hiatal foi definida pelo achado da junção esofagogástrica 2 cm ou mais acima do pinçamento diafragmático (13).

### 3.2.3 Manometria esofágica

Os pacientes foram submetidos à manometria esofágica, com equipamento SandHill® com cateter de 3 (três) sensores, sendo os sensores superior e médio unidirecionais e o sensor inferior, circunferencial. A distância entre eles era de 5 centímetros.

Os pacientes, após 6 horas de jejum, foram submetidos à passagem do cateter, por uma das narinas, até o estômago. Inicialmente, o registro de pressões mostrou características gráficas desse órgão. Todos os pacientes receberam 5 ml de água destilada para estudo de cada complexo de deglutição. O estudo foi realizado em três etapas:

Na *primeira*, foi estudado o EIE, cujo aumento súbito da pressão coincidiu com o limite inferior do esfíncter. Em seguida, continuou-se a tracionar o cateter em direção cefálica até haver uma queda brusca da pressão, que indicou o limite superior do EIE. A pressão média do EIE foi aferida na zona de maior pressão. O comprimento do EIE foi definido como sendo a diferença entre os limites inferiores e superiores do EIE;

O estudo EIE teve o intuito de localizá-lo, aferir a sua pressão e o seu comprimento total. Foram considerados valores normais: pressão média entre 10 e 30 mmHg; comprimento variando de 3 a 5 centímetros.

Na *segunda etapa*, foi estudado o corpo do esôfago com o sensor distal posicionado 3 cm acima do limite superior do EIE e os demais distando 5 cm entre si;

O estudo do corpo do esôfago teve o intuito de avaliar as características dos complexos de deglutição: peristalse, propagação das ondas, amplitude do esôfago distal, e o comprimento do esôfago. Foram considerados valores normais quando houve ondas peristálticas em até 80% dos complexos de deglutição; a duração foi até 6 segundos e a amplitude do esôfago distal (média aritmética dos dois sensores distais) quando variou entre 50 e 180 mmHg.

O comprimento do esôfago foi aferido pela diferença, em centímetros, entre o limite superior do EIE e o limite inferior do ESE.

Na *terceira etapa*, foi estudado o ESE. Sua localização foi definida pela ocorrência de um segundo aumento súbito da pressão coincidindo com o limite inferior do esfíncter superior. Em seguida, continuou-se a tracionar o cateter em

direção cefálica até haver uma queda brusca da pressão, que indicou o limite superior do esfíncter superior do esôfago. A pressão média do esfíncter superior do esôfago foi aferida na zona de maior pressão. O comprimento do ESE foi definido como sendo a diferença entre os limites inferiores e superiores do ESE.

O estudo ESE teve o intuito de localizá-lo, aferir a sua pressão e o seu comprimento total. Foram considerados valores normais: pressão média entre 50 e 118 mmHg; comprimento variando de 2 a 3 centímetros.

### 3.2.4 PHmetria intraesofágica contínua de 24 horas

Foi utilizado, para aferição do pH intra-luminal esofágico, o aparelho portátil ALACER® de dois canais acoplados a cateter com sensores de antimônio.

Todos os pacientes que faziam uso de medicações supressoras de acidez gástrica tiveram sua suspensão oito dias antes do exame.

Com o paciente sentado, introduziu-se o cateter por via nasal até que o canal distal registrasse queda brusca do pH, o que correspondia ao pH intra-gástrico. Em seguida, o cateter foi tracionado e posicionado no esôfago, 5 centímetros acima do limite superior do esfíncter inferior enquanto que o canal proximal foi posicionado no esfíncter superior do esôfago.

Foi fornecida aos pacientes uma ficha de eventos onde foram anotados a hora do surgimento e a descrição dos sintomas; início e final das refeições, bem como, o início e o final do decúbito dorsal. Ao final do exame, os dados registrados no aparelho foram transmitidos ao computador para análise por um programa específico para esse fim.

Foi considerado episódio de refluxo aquele evento em que o pH intraesofágico mostrou-se abaixo de 4, por pelo menos 2 segundos, com índice oscilatório de 0,25.

Foram considerados portadores de Refluxo gastresofágico fisiológico todos os pacientes que a fração total do tempo com pH abaixo de 4 foi menor ou igual a 3,0% do tempo total de exame, ou seja, menor ou igual a 45 minutos.

Foram considerados portadores de Refluxo gastresofágico patológico (refluidor patológico) todos os pacientes que a fração total do tempo com pH abaixo de 4 foi maior que 3,0% do tempo total de exame, ou seja, maior que 45 minutos.

Foi considerado episódio refluxo alto, ou seja, no esfíncter superior do esôfago, aqueles em que o sensor registrou pH abaixo de 4, que teve mais de uma

dobra no traçado gráfico a partir de sua linha de base e que foi acompanhado de episódio de refluxo registrado no canal distal.

Um ou mais episódios de refluxo alto registrados no canal proximal foram considerados como anormais.

Todos os registros de pH abaixo de 4 que ocorreram durante as refeições foram excluídos das análises.

Foram considerados como portadores de doença do refluxo gastresofágico todos os pacientes cujo exame de pHmetria constatou, no canal distal, a situação de refluído patológico e também foram considerados como portadores de doença do refluxo gastresofágico-faríngeal todos os pacientes cujo exame de pHmetria constatou, no canal proximal, a presença de um ou mais episódios de refluxo alto.

O refluxo foi classificado como ortostático quando ele ocorreu no período em que o paciente estava acordado, supino quando está dormindo e combinado quando aconteceu nos dois períodos.

Todos os exames foram realizados pelo mesmo pesquisador.

### 3.3 Análise estatística

As variáveis qualitativas foram expressas em proporção e suas diferenças, quando necessárias, foram avaliadas pelo teste do qui-quadrado.

Foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk para avaliar a normalidade das variáveis quantitativas.

As variáveis quantitativas que apresentaram distribuição normal foram expressas em média e desvio padrão, as demais Mediana e amplitude interquartil. Suas diferenças, quando necessárias, foram avaliadas pelo testes T-Student. Aquelas cuja distribuição não foi normal suas diferenças foram avaliadas pelo teste de Man Whitney.

O estudo das correlações foi feito utilizando o teste de correlação de Pearson para as variáveis com distribuição normal e o teste de correlação de Spearman para as variáveis que não apresentavam distribuição normal.

Para todas as análises foi considerado um nível de significância de 5%.

### 3.4 Consentimento livre e esclarecido

Esse estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, parecer consubstanciado número 33104-0451/2007, conforme recomenda a legislação vigente, e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice 01) após sua leitura e explicação verbal, bem clara, do pesquisador acerca dos riscos, direitos e tudo que fosse necessário.

## 4 RESULTADOS

A prevalência de refluxo distal patológico nos pacientes com sintomas respiratórios foi 21,5% enquanto que a prevalência de refluxo patológico proximal foi 11,2% (Tabela 1)

Tabela 1 - Prevalência de refluxo distal e proximal. São Luís (MA), 2010.

Refluxo	Distal		Proximal	
	Frequência	Percentual	Frequência	Percentual
Ausente	84	78,5%	95	88,9%
Presente	23	<b>21,5%</b>	12	<b>11,2%</b>
Total	107	100,0%	107	100,0%

### 4.1 Entrevista clínica

Os sintomas respiratórios referidos nas entrevistas estão demonstrados na Tabela 2, que mostra a tosse como o sintoma mais prevalente (40,2%); o mais associado à DRGE tanto no canal distal (39,1%) quanto no proximal (41,6%).

Tabela 2 - Frequência das indicações de pHmetria esofágica e exames positivos para refluxo gastresofágico. São Luís (MA), 2010.

Indicação	Frequência		pHmetria positiva canal distal		pHmetria positiva canal proximal	
			Frequência	Percentual	Frequência	Percentual
Tosse	43	(40,2%)	9	(39,1%)	5	(41,6%)
Pigarro	25	(23,4%)	7	(17,4%)	3	(25,0%)
Globo faríngeo	23	(21,5%)	3	(13,1%)	2	(16,7%)
Rouquidão	16	(14,9%)	4	(30,4%)	2	(16,7%)
Total	107	(100%)	23	(100%)	12	(100%)

Doze pacientes apresentaram refluxo patológico proximal. Seis apresentaram refluxo patológico proximal exclusivo sendo que a tosse foi o sintoma mais prevalente (50,0%) como pode ser observado na Tabela 3. Os outros seis, apresentaram refluxo patológico tanto distal quanto proximal (Tabela 4),

permanecendo a tosse como o sintoma de elevada prevalência, assim como a rouquidão (33,3%).

Tabela 3 – Sintomas e pHmetria positiva para refluxo patológico proximal e negativa para refluxo patológico distal. São Luís (MA), 2010.

Sintoma	PHmetria positiva canal proximal	
	Frequência	Percentual
Tosse	3	50,0%
Pigarro	2	33,3%
Globo faríngeo	1	16,7%
Total	6	100%

Tabela 4 – Sintoma e pHmetria positiva para refluxo patológico distal e proximal. São Luís (MA), 2010.

Sintoma	PHmetria positiva no canal distal e no proximal	
	Frequência	Percentual
Tosse	2	33,3%
Rouquidão	2	33,3%
Globo faríngeo	1	16,7%
Pigarro	1	16,7%
Total	6	100,0%

#### 4.2 Esofagoscopia

Oitenta e um pacientes realizaram esofagoscopia sendo que 59 (72,8%) foram normais e 22 (27,2%) apresentaram algum grau de esofagite (Tabela 5). Hérnia de hiato foi observada em 14 (17,5%) pacientes (Tabela 7), e ela se localizou em mediana a 2,6 cm (amplitude interquartil = 1) de comprimento acima do pinçamento diafragmático, variando de 2 a 4 cm. O teste de correlação de Spearman mostrou que existe uma associação entre hérnia de hiato e refluxo distal (Tabela 8). A presença de hérnia de hiato aumenta o risco de apresentar refluxo distal 3,3 vezes (OR= 3,3 IC 95% = 1,98 a 11,54p=0,05), no entanto não aumenta o risco de apresentar refluxo proximal (OR=0,48 IC 95% 0,05 a 4,19p=0,51).

Tabela 5 - Prevalência de esofagite de acordo com a esofagoscopia.

Esofagite	Frequência	Percentual
Ausente	59	72,8%
Presente	22	<b>27,2%</b>
Total	81	100,0%

Os dados da Tabela 6 mostram que um contingente importante dos pacientes com DRGE não apresenta alterações teciduais à esofagoscopia. Isso pode ser notado quando comparadas as diferenças entre as proporções, dos registros de esofagite e refluxo tanto do canal distal quanto do proximal. Não houve diferença estatisticamente significativa (Teste do Qui-quadrado,  $p=0,20$ ) quando comparadas as proporções dos resultados dos pacientes que apresentaram refluxo distal sem esofagite (18,7%) e os com esofagite (31,8%). Não houve diferença estatisticamente significativa (Teste do Qui-quadrado,  $p=0,33$ ) quando comparadas as proporções dos resultados dos pacientes que apresentaram refluxo proximal sem esofagite (10,2%) e os com esofagite (18,2%).

Tabela 6 – Pacientes com esofagite e refluxo distal e proximal. São Luís (MA), 2010.

Esofagite	Refluxo no canal distal		Refluxo no canal Proximal	
	Ausente	Presente	Ausente	Presente
Ausente	48 (81,3%)	11 (18,7%)	53 (89,8%)	6 (10,2%)
Presente	15 (68,2%)	7 (31,8%)	18 (81,8%)	4 (18,2%)
Total	81	100,0%	81	100,0%

Teste do Qui-quadrado, canal distal  $p=0,20$ ; canal proximal  $p=0,33$

Tabela 7 - Prevalência de hérnia de hiato de acordo com a esofagoscopia. São Luís (MA), 2010.

Hérnia de hiato	Frequência	Percentual
Ausente	66	82,5%
Presente	14	<b>17,5%</b>
Total	80	100,0%

Tabela 8 - Correlação de Spearman entre hérnia de hiato e refluxo distal e proximal. São Luís (MA), 2010.

Variável	Refluxo distal		Refluxo proximal	
	r	p	r	p
Hérnia de hiato	0,22	<b>0,04</b>	-0,03	0,74

### 4.3 Manometria

Cento e dois pacientes se submeteram à manometria, 11 (10,8%) apresentaram pressão do EIE abaixo de 10 mmHg (Hipotonia). A média do comprimento do EIE foi 3,6 ( $\pm$  0,8), variando de 1 a 6 cm. A média do comprimento do esôfago foi 24,3 ( $\pm$  1,9) cm, variando de 20 a 30 cm. Resultados se encontram expostos na Tabela 9 e na Tabela 10.

Tabela 9 - Pressão do esfíncter inferior do esôfago. São Luís (MA), 2010.

Pressão	Frequência	Percentual
Maior ou igual a 10 mm Hg (Normal)	91	89,2%
Menor que 10 mm Hg (Hipotonia)	11	<b>10,8%</b>
Total	102	100,0%

Tabela 10 – Características manométricas do esôfago e teste de normalidade. São Luís (MA), 2010.

Variável	n	Média	DP	Mínimo	Máximo	SW p valor
<i>Distribuição Normal</i>						
Comprimento do EIE (cm)	107	3,6	$\pm$ 0,8	1	6	1,0
Comprimento do ESE (cm)	107	3,2	$\pm$ 0,7	2	5	0,12
Comprimento do esôfago(cm)	107	24,2	$\pm$ 1,91	20	30	0,9
Amplitude do esôfago distal (mmHg)	74	73,7	$\pm$ 31,4	19	147	0,08
<i>Distribuição não normal</i>						
	n	Mediana	AI			
Pressão do EIE (mmHg)	102	16,5	28,39	6,8	39,8	<0,001
Pressão do ESE (mmHg)	102	68,1	1263	8	368	<0,001
Ondas peristálticas (%)	73	100	46	25	100	<0,001
Ondas não transmitidas (%)	73	0	42	0	75	<0,001

n – tamanho da amostra; DP – Desvio padrão; AI – amplitude interquartil; SW - Teste de Shapiro-Wilk

O teste de correlação de Spearman mostrou que houve correlação negativa ( $r=-0,26$   $p=0,02$ ) entre a pressão do EIE e a presença de refluxo gastresofágico patológico distal (Tabela 11). Não houve correlação entre as demais variáveis: pressão do EIE, comprimento do EIE, o comprimento do esôfago, amplitude do esôfago distal, ondas peristálticas e ondas não transmitidas com a presença do refluxo gastresofágico patológico distal ou proximal.

O risco de um paciente com hipotonia do EIE apresentar refluxo patológico distal é 5,6 maior (OR=5,6 IC 95% = 1,52 a 20,71  $p=0,009$ ). No entanto, o risco para apresentar refluxo patológico proximal não tem significância estatística (OR=1,8 IC 95% = 0,34 a 9,54  $p=0,49$ ).

Tabela 11 – Correlação de Spearman entre os dados manométricos e o refluxo distal e proximal. São Luís (MA), 2010.

Variável	Refluxo distal		Refluxo proximal	
	r	p	r	p
Pressão do EIE (mmHg)	-0,25	<b>0,02</b>	-0,02	0,83
Comprimento do EIE (cm)	-0,12	0,23	0,04	0,67
Comprimento do esôfago (cm)	-0,13	0,20	0,13	0,16
Amplitude do esôfago distal (mmHg)	0,06	0,57	0,06	0,61
Ondas peristálticas	0,07	0,54	-0,10	0,36
Ondas não transmitidas	-0,11	0,36	0,08	0,49

A Tabela 12 nos mostra que existe uma correlação negativa ( $r=-0,20$   $p=0,04$ ) entre pressão do EIE e a quantidade de episódios de refluxo, mas não com a duração deles ( $r=-0,07$   $p=0,45$ ).

Tabela 12 - Correlação entre o número de episódios de refluxo e a pressão do EIE. São Luís (MA), 2010.

Variáveis	Pressão do EIE	
	r	p valor
Quantidade total de episódios de refluxo	(-0,20)	0,04
Duração dos episódios maior que 5 minutos	(-0,07)	0,45

Teste de correlação Spearman

A Tabela 13 mostra que não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias do comprimento do esôfago nos pacientes com sintomas respiratórios com e sem refluxo patológico proximal ( $p=0.15$ ).

Tabela 13 - Média do comprimento do esôfago em pacientes com sintomas respiratórios com ou sem refluxo proximal. São Luís (MA), 2010.

Refluxo proximal	Comprimento do esôfago		
	n	Média (cm)	Intervalo de confiança 95%
Ausente	95	24,23	23,83 a 24,64
Presente	12	24,83	24,08 a 25,59

Teste t-Student,  $p=0,15$

Houve diferença estatisticamente significativa (Teste do Qui-quadrado,  $p=0,005$ ) quando comparadas as proporções dos resultados dos pacientes que apresentaram hipotonia do EIE (pressão  $<10$  mm Hg) entre os sem refluxo patológico distal (6,2%) e os com refluxo patológico distal (27,3%) como demonstrado na Tabela 14.

Os pacientes que apresentaram refluxo patológico distal (presente) tiveram a mediana da pressão do EIE (13,7 mmHg) menor que a dos que não apresentaram (16,8 mmHg). No entanto, o teste de Man Whitney não mostrou diferença estatisticamente significativa entre essas medianas ( $p=0,11$ ) como demonstrado na Tabela 14.

Tabela 14 – Refluxo patológico distal e pressão do EIE. São Luís (MA), 2010.

Refluxo distal	Pressão do EIE (mmHg)				
	$\geq 10$	$<10$	Mediana	Amplitude interquartil	Total de pacientes
Ausente	75 (93,8%)	5 (06,2%)	13,7	14,4	80 (78,4%)
Presente	16 (72,7%)	6 (27,3%)	16,8	28,1	22 (21,6%)
Total de pacientes	91 (89,2%)	11 (10,8%)	16,5	28,3	102 (100,0%)

Teste do Qui-quadrado  $p=0,005$ ;

Teste de Man whitney  $p=0,11$

A Tabela 15 mostra que não houve diferença estatisticamente significativa (Teste do Qui-quadrado,  $p=0,48$ ) quando comparadas as proporções dos resultados dos pacientes que apresentaram hipotonia do EIE (pressão  $<10$  mm Hg) entre os



Tabela 17.

Tabela 16 - Tipo de refluxo distal. São Luís (MA), 2010.

Tipo refluxo	Frequência	Percentual
Ortostático	10	43,5%
Supino	7	30,4%
Combinado	6	26,1%
Total	23	100,0%

Tabela 17– Resultados do exame da pHmetria no canal distal. São Luís (MA), 2010.

Variável	n	Mediana	Amplitude Interquartil	Mínimo	Máximo	SW p valor
<i>Canal distal</i>						
Quantidade total de episódios de refluxo	107	8	45	0	61	<0,001
Duração dos episódios ≥ 5 minutos	38	12,0	35	5	61	<0,001
Tempo total refluxo (minutos)	107	10	117	0	222	<0,001
Fração total refluxo (%)	107	0,7	8,2	0	15,9	<0,001
<i>Canal Proximal</i>						
Quantidade total de episódios de refluxo alto	107	0	4	0	18	<0,001

n – tamanho da amostra; SW - Teste de Shapiro-Wilk;

A Tabela 18 mostra que houve diferença estatisticamente significativa (Teste do Qui-quadrado,  $p=0,01$ ) quando comparadas as proporções dos pacientes que apresentaram refluxo patológico proximal com as dos pacientes com (26,1%) e sem (7,1%) refluxo patológico distal.

O risco de um paciente apresentar refluxo patológico proximal é 4,6 maior se ele apresentar refluxo patológico distal (OR=4,6 – IC 95% 1,32 a 15;  $p=0,02$ ).

Tabela 18 - Pacientes expostos e não expostos ao refluxo gastroesofágico. São Luís (MA), 2010.

Refluxo distal	Refluxo proximal		Total
	Presente	Ausente	
Presente	6 (26,1%)	17 (73,9%)	23 (100,0%)
Ausente	6 (7,1%)	78 (92,9%)	84 (100,0%)
Total	12 (11,2%)	95 (88,8%)	107 (100,0%)

teste qui-quadrado (p valor=0.01)

## 5 DISCUSSÃO

A Doença do Refluxo Gastresofágico é uma das doenças mais comuns que afetam o trato gastrintestinal e que, por vezes, pode gerar sintomas em outros órgãos além do esôfago (1-3;30;30).

Os sintomas típicos relacionados à DRGE são extremamente comuns, visto que aproximadamente 20% dos adultos apresentam pirose e/ou regurgitação pelo menos uma vez por semana e 40%, mensalmente (6). A maioria dos pacientes com sintomas extraesofágicos não apresentam sintomas típicos, razão pela qual essas manifestações são negligenciadas quando se trata de DRGE (27), o que prejudica o diagnóstico, visto que, na maioria dos pacientes, a investigação subsequente será baseada primeiramente, na suspeita clínica (31).

A população adulta dos EUA tem prevalência de DRGE estimada em 20%, taxas similares às da Europa(30;32). Se forem consideradas as manifestações extraesofágicas, percebidas na cavidade oral, faringe, laringe e sistema respiratório, espera-se que a real prevalência de DRGE possa estar subestimada (30).

No Brasil, estudo populacional empreendido em 22 metrópoles, entrevistando-se amostra populacional de 13.959 indivíduos (4), observou-se que 4,6% das pessoas entrevistadas apresentavam pirose uma vez por semana e que 7,3% apresentavam tal queixa duas ou mais vezes por semana. Em função desses dados, estima-se que a prevalência da DRGE, em nosso meio, seja em torno de 12%.

Jaspersen et al. (33), em estudo prospectivo, analisaram 6.125 pessoas com sintomas sugestivos de DRGE. Desses, 32,8% apresentavam manifestações supraesofágicas. Aguerro et al. (13), em estudo retrospectivo, analisaram pacientes que apresentavam pirose pelo menos uma vez por semana e encontraram prevalência de 46,42% de manifestações extraesofágicas. Em nosso estudo, 124 (46,1%) pacientes apresentavam queixas extraesofágicas sendo que 107 (39,8%) apresentaram sintomas respiratórios.

Em nosso estudo, considerando apenas os pacientes com sintomas respiratórios, a prevalência de DRGE, foi 21,5%, quando o refluxo foi aferido no canal distal. No canal proximal, foi de 11,3%. Os resultados desse trabalho, coerentes com os da literatura, demonstram a alta prevalência de queixas

extraesofágicas em pacientes com DRGE. Esse achado sugere fortemente ser um equívoco relegarem a um segundo plano a investigação dessa patologia na abordagem inicial de um paciente com queixas supraesofágicas.

Entre as manifestações respiratórias, estão descritas a asma iniciada na idade adulta, tosse crônica na ausência de tabagismo, bronquite crônica, fibrose pulmonar idiopática e pneumonias. Como manifestações otorrinolaringológicas, são citadas desde alterações anatômicas como laringite posterior, ulcerações de contato, granulomas, estenose e carcinoma da laringe, até sintomas como rouquidão, pigarro, dor de garganta, globo faríngeo, tosse e otalgia (34). Em nosso estudo, podemos constatar a presença de tosse, pigarro, globo faríngeo e rouquidão, sendo que nessa última, alguns pacientes apresentavam calo em corda vocal.

A presença desses sintomas pressupõe como possíveis mecanismos fisiopatológicos um efeito nocivo direto do suco gástrico sobre a árvore traqueobrônquica, laringo-faringe, ouvido médio, complexo naso-sinusal e/ou ativação de reflexos vagais pelo refluxo do conteúdo gástrico na porção distal do esôfago, resultando em hiperreatividade brônquica (15;16;34;35)

Em um estudo caso-controle envolvendo 1.366 pacientes internados El Serag e Sonnenberg(36), encontraram risco aumentado de várias manifestações extraesofágicas, principalmente asma, pneumonia e fibrose pulmonar em portadores de esofagite ou estenose de esôfago.

Deve-se ressaltar também que grande parte dos pacientes que apresentam manifestações extraesofágicas da DRGE como queixa principal, não refere os sintomas clássicos ou típicos. Isto é relatado em 57% a 94% dos pacientes com manifestações laríngeas, em 43% a 75% dos com tosse crônica e em 40% a 60% dos pacientes com asma, supostamente relacionadas à DRGE (35).

Machado et al (37) estudando uma série de 568 pacientes que apresentavam manifestações clínicas respiratórias como motivo de encaminhamento para a avaliação funcional do esôfago e phmetria, constataram que a tosse foi a manifestação respiratória preponderante.

Em nosso estudo, a tosse também foi o sintoma que mais motivou a realização da investigação da DRGE (40,2%) seguida pelo pigarro (23,4%), globo faríngeo (21,5%) e rouquidão (14,9%). Chama a atenção o fato de que nenhum caso

de asma ter sido motivação para a realização da investigação de DRGE. A explicação para este fato necessita ser melhor investigada, considerando a relação já explicitada na literatura entre asma e DRGE(38).

Ylitalo et al(39) estudando a prevalência de refluxo extraesofágico por meio de pHmetria de dois canais, compararam três grupos: o primeiro formado por pacientes com pirose retroesternal; o segundo formado por pacientes portadores de laringite posterior e o terceiro por pacientes com alterações da voz que não apresentavam pirose nem laringite posterior (grupo controle). Constataram que no canal distal, o primeiro grupo apresentou prevalência de refluxo de 70%, o segundo de 58% e o terceiro 16%. Para o canal proximal, o primeiro grupo apresentou prevalência de 62% o segundo de 69% e o terceiro 26%.

Nos estudos de Aguerot al (13), Jaspersenat al (33), e porGoldani at al. (40)as manifestações mais frequentes foram a tosse crônica, a rouquidão e o pigarro, corroborando os resultados do nosso estudo onde a tosse foi o sintoma mais prevalente tanto nos pacientes portadores de refluxo patológico distal (39,1%), quanto nos portadores de refluxo patológico proximal (**41,6%**). A tosse, o pigarro e o globo faríngeo estiveram associados principalmente com o refluxo patológico proximal. A prevalência da rouquidão foi maior nos pacientes com refluxo patológico distal.

O refluxo gastroesofágico pode ativar os sintomas respiratórios pela estimulação ácida no esôfago distal. Isso pode causar reflexo-traqueo-brônquico devido à presença do conteúdo gástrico no esôfago distal, mediado pelo nervo vago que causaria uma estimulação da árvore brônquica, fenômeno mais relacionado às crises de asma e tosse. Outra teoria é a da microaspiração do conteúdo esofágico. Neste caso, o refluxatodo estômago atinge a laringe e daí a árvore traqueo-brônquica. Esse fenômeno estaria mais relacionado com os sintomas laringo-faríngeos (15). Em nosso estudo, a prevalência da tosse quando considerados os registros de refluxo patológico nos canais distal e proximal, foi respectivamente 39,1% e 41,6%. Esses dados reforçam a idéia de que a tosse tanto pode ser desencadeada pela estimulação ácida no esôfago distal, quanto pela presença do ácido na região faríngea, uma vez que ambas atingiram percentuais muito próximos.

A prevalência do pigarro 17,4% (canal distal) e **25,0%** (canal proximal); do globo faríngeo 13,1% (canal distal) e **16,7%**(canal proximal) reforça a idéia de que

para esses sintomas, talvez a melhor explicação seja a teoria da presença do ácido na região faríngea.

Muitas vezes não é possível diferenciar se a DRGE é realmente o fator causal das manifestações extraesofagianas ou se há associação de duas condições patogênicas que são bastante prevalentes na população em geral. Entretanto, a relação causal encontra substrato na melhora dos sintomas de pacientes tratados com potentes drogas anti-secretoras que inibem a acidez gástrica (41).

## ENDOSCOPIA

Masclée et al (42), estudando 67 pacientes com sintomas sugestivos de DRGE por meio de endoscopia digestiva alta e pHmetria esofágica prolongada, observaram que 44 (65,7%) apresentavam esofagite.

Kuster et al. (43), estudando 109 pacientes com sintomas sugestivos de DRGE, constataram ocorrência de manifestações respiratórias em 37 (34%). Apesar de não analisarem a ocorrência de tais sintomas em relação à presença ou não de esofagite, notaram não haver relação entre a intensidade da manifestação respiratória e a gravidade da esofagite. Nasi et al. (3) encontraram que a ocorrência de sintomas respiratórios, pirose, disfagia e dor torácica não cardíaca foi semelhante nos grupos com e sem esofagite. Agüero et al. (13) não encontraram diferenças entre a prevalência das queixas supraesofágicas em pacientes com ou sem esofagite.

O estudo de Maher e Darwish (44) confirma a forte associação entre sintomas de refluxo gastroesofágico e ocorrência de vários distúrbios respiratórios. Relata ainda que os sintomas respiratórios são mais prevalentes entre os pacientes com esofagite erosiva, com correlação positiva com o grau de severidade.

No nosso estudo, 31,8% dos pacientes com queixas respiratórias e pHmetria positiva no canal distal, apresentaram esofagite e 18,7% não. Os dados são semelhantes aos da literatura (13;27;43) e apontam que um importante contingente de pacientes com DRGE não apresentam alterações teciduais à esofagoscopia. Isso demonstra a necessidade da realização da pHmetria na elucidação diagnóstica de pacientes com sintomas respiratórios sugestivos de DRGE.

A associação entre hérnia hiatal e esofagite de refluxo é bem estabelecida. Nesses pacientes, existe um deslocamento cranial da junção esôfago-gástrica,

movendo o EIE, zona de alta pressão, em direção ao tórax. Esse deslocamento causa algumas modificações estruturais que facilitam o refluxo patológico: diminuição da pressão de repouso e encurtamento do EIE, acompanhado pela perda de seu componente intra-abdominal (45).

Há também, na literatura, uma correlação entre hérnia de hiato e motilidade esofágica ineficaz, muito embora os mecanismos que conduzem a esta associação não tenham sido totalmente elucidados(45).

O estudo de Miranda Gomes et al (46), mostrou que houve diferença estatisticamente significativa em relação à presença de hérnia de hiato entre os grupos com pHmetria positiva e negativa, assim como maior risco (OR = 1,82  $p < 0,05$ ) para refluxo patológico positivo.

Os resultados do nosso estudo demonstram uma associação entre a presença de hérnia de hiato e refluxo patológico distal (OR= 3,3 IC 95% 1,98 a 11,54  $p = 0,05$ ), não sendo demonstrada essa associação com o refluxo patológico proximal (OR=0,48 IC 95% 0,05 a 4,19  $p = 0,51$ ) .

## MANOMETRIA

Em nosso estudo, encontramos que 10,8% dos pacientes apresentavam hipotonia do esfíncter inferior (pressão < 10 mmHg) e apenas um paciente com o comprimento total do EIE menor que 2 cm.

Os mecanismos envolvidos na gênese do refluxo esofágico proximal ainda não estão totalmente esclarecidos. Alguns foram propostos, tais como a incompetência do EIE (47), os próprios relaxamentos transitórios (48-50) e a motilidade esofágica ineficaz(46;51).

As características estruturais do EIE representam um papel fundamental na fisiopatologia da DRGE. A manometria é essencial para identificar essas características (52). Em geral são considerados como alterações importantes se a pressão do EIE é menor que 10 mmHg; o comprimento total menor que 2 cm e o comprimento intra-abdominal menor que 1 cm (53).

No nosso estudo, o risco de um paciente com hipotonia do EIE apresentar refluxo distal patológico é 5,6 vezes maior do que os sem hipotonia (OR=5,6 IC 95% 1,52 a 20,71 p=0,009). No entanto, o risco para de apresentar refluxo patológico proximal não apresentou significância estatística (OR=1,8 p=0,49 IC = 0,34 a 9,53).

A pressão e o comprimento do EIE são conhecidos como importantes mecanismos anti-refluxo. Pressão baixa e esfíncter curto estão associados à maior chance de refluxo patológico (46). Em nosso estudo, houve correlação negativa ( $r=-0,25$  p= 0,02) entre a pressão do EIE e a presença de refluxo patológico distal. Da mesma forma, o teste do qui-quadrado mostrou haver diferenças estatisticamente significantes quando comparadas as proporções entre os pacientes que apresentaram hipotonia do EIE sem refluxo patológico distal (6,2%) e os que apresentaram refluxo patológico distal (27,3%). Essas observações não se repetiram quando analisadas no esôfago proximal, ou seja, não houve correlação ( $r= -0,02$  p=0,83) entre a pressão do EIE e a presença de refluxo patológico proximal. Não foram estatisticamente significantes as diferenças entre as proporções dos pacientes que apresentaram hipotonia do EIE sem refluxo patológico proximal (11,0%) com a dos que apresentaram refluxo patológico proximal (16,7%).

Em nossos pacientes, o estudo de correlação de Spearman mostrou associação entre a pressão baixa do EIE e maior número de episódios de refluxo ( $r=-0,20$  p=0,04). No entanto, não foi observada correlação entre a pressão do EIE e a duração dos episódios de refluxo ( $r= -0,07$  p=0,45).

Esses dados nos mostram que a pressão pode influenciar na quantidade de episódios de refluxo, mas não na duração deles, provavelmente porque essa dependa muito mais dos mecanismos de clareamento esofágicos do que do tônus do esfíncter. O clareamento esofágico tem papel importante no controle da extensão proximal do refluxato. Clareamento ruim está associado a maior chance de esofagite e complicações associadas à DRGE(8;54).

Em nosso estudo, as alterações motoras não estiveram associadas nem ao refluxo baixo nem ao refluxo alto. Os testes de correlação de Spearman entre as variáveis que analisam a função motora do corpo esofágico (amplitude do esôfago distal, ondas peristálticas e ondas não transmitidas) e a presença de refluxo baixo ou alto não mostraram haver associação com significância estatística. A motilidade esofagiana ineficaz, a alteração motora mais prevalente na DRGE, tem sido

encontrada em pacientes com manifestações respiratórias e refluxo comprovado (55).

Episódios de relaxamento transitório do EIE são pouco presentes nos refluidores proximais em relação aos refluidores distais. Isto sugere envolvimento de outros mecanismos na extensão proximal do refluxo, tais como o volume de ácido que passa pelo EIE ou a velocidade elevada do refluxo ao longo da luz do esôfago(56).

Em nosso estudo, o comprimento do esôfago variou de 20 a 30 cm (média de  $24,2 \pm 1,91$  cm), dados muito semelhantes aos do estudo citado. Também não encontramos correlação entre o comprimento do esôfago e a presença de ácido no esfíncter superior. ( $r=0,13$  e  $p=0,16$ ). A idéia de que o esôfago mais curto seja fator associados para refluxo proximal necessita ser mais estudada. O senso comum sugere que um episódio individual de refluxo chegaria mais facilmente à faringe de pacientes com esôfago com menor distância entre o EIE e o ESE. Oelschlager et al (11) encontraram em seu estudo um comprimento de esôfago que variou de 15 a 33 cm (mediana 25) e não houve associação entre o comprimento e a presença de refluxo alto.

## PHMETRIA

A pHmetria esofágica prolongada é o exame com melhor sensibilidade e especificidade para o diagnóstico do refluxo gastroesofágico (20). Apresenta valores de 93% a 96%, quando comparados com diagnóstico clínico e esofagite histológica ou endoscópica (6). É o único exame que avalia o refluxo gastroesofágico durante o período de 24 horas, enquanto que os outros disponíveis avaliam somente o refluxo pós-prandial como, por exemplo, a radiografia contrastada de esôfago estômago duodeno, a cintilografia gastresofágica e a ecografia abdominal (6).

A pHmetria é considerada o padrão ouro para o diagnóstico da DRGE pois avalia a presença e a intensidade do refluxo ácido gastresofágico; caracteriza o padrão de refluxo (ortostático, supino ou combinado) e relaciona a queixa clínica com o refluxo ácido gastroesofágico (3). Em nosso estudo, encontramos 43,5% de refluxo ortostático; 30,4% de refluxo supino; e 26,1% de refluxo combinado.

A pirose e regurgitação estão ausentes na maioria dos pacientes com sintomas respiratórios. É difícil suspeitar-se de DRGE em pacientes sem os sintomas citados, chamados de refluídos silenciosos (57). Por essa razão o uso da pHmetria tem sido mais indicado para monitorá-los.

A pHmetria tem limitações nessa população. Primeiro, devido a alta prevalência de sintomas típicos na população em geral, cerca de 20% (6). Em muitos dos pacientes que tem pHmetria positiva e sintomas respiratórios esses achados não significam necessariamente que os sintomas respiratórios sejam oriundos do refluxo.

Em segundo lugar, as doenças respiratórias podem ser a causa e não a consequência de refluxo gastroesofágico. Doenças da vias respiratórias podem alterar a pressão intratorácica, como é o caso da tosse que pode, inclusive, desencadear o relaxamento transitório do EIE. Os broncodilatadores promovem relaxamento do esfíncter inferior e a dinâmica e anatomia do diafragma podem ser alteradas com as doenças crônicas do pulmão.

Finalmente, é possível que pacientes que apresentem quantidades fisiológicas de refluxo no esôfago distal tenham esse refluxo estendido até o esôfago superior e à faringe. Dessa forma, a aspiração pode ocorrer na presença de uma quantidade normal de refluxo. Em nosso estudo, 6 (20,7%) pacientes apresentaram quantidades fisiológicas de refluxo no esôfago distal sendo que esses episódios se estenderam até o esôfago superior, causando refluxo proximal isolado.

As prevalências tanto no que se refere ao refluxo gastroesofágico patológico distal (21,5%) quanto ao refluxo patológico proximal (11,2%) foram bastante elevadas.

Tosse e rouquidão foram os sintomas mais prevalentes. Muito desses pacientes foram tratados como portadores de doenças respiratórias. Esse erro diagnóstico teve como consequência tratamento inadequado e aumento do custo com tratamento, acarretando prejuízos financeiros e sociais dentre outros.

Os pacientes portadores de hérnia de hiato apresentam risco mais elevado para refluxo distal, no entanto esse risco não foi verificado na ocorrência de refluxo proximal.

A hipotonia do EIE está associada com a presença de refluxo distal, com a quantidade de episódios de refluxo, mas não com a duração deles. Não foi encontrada correlação significativa entre o comprimento do esôfago e a presença de refluxo proximal. Não encontramos associação entre as alterações motoras do corpo do esôfago e a presença de refluxo distal ou proximal.

Os pacientes com refluxo distal patológico apresentam um risco 4,6 vezes a mais de terem refluxo proximal do que os que não têm refluxo distal (OR=4,59 – IC 95% 1,32 a 15,97p=0,01).

## **6 CONCLUSÕES**

Com base neste estudo podemos fazer as seguintes conclusões:

1. A prevalência do refluxo gastroesofágico patológico, medido 5cm acima do limite superior do EIE, foi 21,5%.
2. A prevalência do refluxo patológico proximal, medido no ESE foi 11,2%.
3. O sintoma respiratório associado à DRGE mais prevalente foi a tosse.
4. Quanto menor a pressão do EIE maior foi a ocorrência de refluxo distal.
5. O comprimento do esôfago não esteve associado ao refluxo proximal.
6. Pacientes com hérnia de hiato apresentaram risco elevado para a presença de refluxo patológico distal.
7. Os pacientes portadores de refluxo distal têm risco aumentado para apresentarem refluxo patológico proximal.

## REFERÊNCIAS

- (1) de Barros SG. [Gastroesophageal reflux disease--prevalence, risk factors and challenges...]. *Arq Gastroenterol* 2005; 42(2):71.
- (2) de Oliveira SS, dos S, I, da Silva JF, Machado EC. [Gastroesophageal reflux disease: prevalence and associated factors]. *Arq Gastroenterol* 2005; 42(2):116-121.
- (3) Nasi A, Moraes-Filho JP, Cecconello I. [Gastroesophageal reflux disease: an overview.]. *Arq Gastroenterol* 2006; 43(4):334-341.
- (4) Moraes-Filho JP, Chinzon D, Eisig JN, Hashimoto CL, Zaterka S. Prevalence of heartburn and gastroesophageal reflux disease in the urban Brazilian population. *Arq Gastroenterol* 2005; 42(2):122-127.
- (5) Kahrilas PJ. Clinical practice. Gastroesophageal reflux disease. *N Engl J Med* 2008; 359(16):1700-1707.
- (6) Locke GR, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: A population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; 112(5):1448-1456.
- (7) Ribeiro MAGO. Efeito da cisaprida e da fisioterapia respiratória sobre o refluxo gastresofágico de lactentes chiadores segundo avaliação cintilográfica. *J Pediatria* 2001; 77:393-400.
- (8) Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ, Kern M, Arndorfer RC, Reece A. Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis. *Gastroenterology* 1986; 91(4):897-904.
- (9) Moraes JPP, Cecconello I, Gama-Rodrigues J, Castro LD, Henry MA, Meneghelli UG et al. Brazilian consensus on gastroesophageal reflux disease: Proposals for assessment, classification, and management. *American Journal of Gastroenterology* 2002; 97(2):241-248.
- (10) DENT J, Brun J, Fendrick A M, Fennerty M B, Janssens J, Kahrilas PJ et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management — the Genval Workshop Report. *Gut* 1999; 44(2):1-16.
- (11) Oelschlager BK, Chang L, Pope CE, Pellegrini CA. Typical GERD symptoms and esophageal pH monitoring are not enough to diagnose pharyngeal reflux. *J Surg Res* 2005; 128(1):55-60.
- (12) Goldman L, Ausiello DC. *Cecil: Tratado de medicina interna*. 22ª ed ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.
- (13) Agüero G, Lemme EMO, Alvariz A, Carvalho BC, Schechter RB, Abrahão L. Prevalência de queixas supra-esofágicas em pacientes com doenças do refluxo erosiva e não-erosiva. *Arq Gastroenterol* 2007; 44:39.-43.

- (14) Jailwala JA, Shaker R. Oral and pharyngeal complications of gastroesophageal reflux disease: globus, dental erosions, chronic sinusitis. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30(suppl):35-38.
- (15) Bauer ML, Figueroa-Colon R, Georgeson K, Young DW. Chronic pulmonary aspiration in children. *South Med J* 1993; 86:789-795.
- (16) Tuchman DN, Boyle JT, Pack AI, Schwartz J, Kokonos M, Spitzer AR et al. Comparison of Airway Responses Following Tracheal Or Esophageal Acidification in the Cat. *Gastroenterology* 1984; 87(4):872-881.
- (17) Pope CE. A dynamic test of sphincter strength: its application to the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology* 1997; 52(5):779-786.
- (18) Richter JE, Castell DO. Gastroesophageal reflux. Pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Ann Intern Med* 1982; 97(1):93-103.
- (19) Dobhan R, Castell DO. Normal and Abnormal Proximal Esophageal Acid Exposure - Results of Ambulatory Dual-Probe Ph Monitoring. *American Journal of Gastroenterology* 1993; 88(1):25-29.
- (20) Castro H. Es el reflujo gastresofágico causa de asma? *Revista Mexicana de Pediatría* 1995; 66(3):114-116.
- (21) Johnson LF, DeMeester TR. Development of the 24-hour intraesophageal pH monitoring composite scoring system. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8 Suppl 1:52-58.
- (22) Devault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(6):1434-1442.
- (23) Code CF, Schlegel JF. The Pressure Profile of the Gastroesophageal Sphincter in Man - An Improved Method of Detection. *Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic* 1958; 33(16):406-414.
- (24) Fyke F. The gastroesophageal sphincter in cats impairs LES pressure. *Gastroenterology* 1956; 86:135-150.
- (25) Nader F, da Costa JS, Nader GA, Motta GL. [Prevalence of heartburn in Pelotas, RS, Brasil: population-based study]. *Arq Gastroenterol* 2003; 40(1):31-34.
- (26) Oliveira SS, Santos IS, Silva JFP, Machado EC. Prevalência e fatores associados à doença do refluxo gastresofágico. *Arq Gastroenterol* 2005; 45(2):116-121.
- (27) Nasi A, Moraes JPP, Zilberstein B, Cecconello I, Gama-Rodrigues JJ, Pinotti HW. Gastroesophageal reflux disease: clinical, endoscopic, and intraluminal esophageal pH monitoring evaluation. *Diseases of the Esophagus* 2001; 14(1):41-49.

- (28) Pereira MG. Epidemiologia teoria e prática. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2005.
- (29) Vieira S. Introdução à bioestatística. 3ª ed. Rio de Janeiro: Campus, 1980.
- (30) Tauber S, Gross M, Issing WJ. Association of laryngopharyngeal symptoms with gastroesophageal reflux disease. *Laryngoscope* 2002; 112(5):879-886.
- (31) Gurski RR, da Rosa AR, do VE, de Borba MA, Valiati AA. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *J Bras Pneumol* 2006; 32(2):150-160.
- (32) Sonnenberg A, el Serag HB. Clinical epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease. *Yale J Biol Med* 1999; 72(2-3):81-92.
- (33) Jaspersen D, Kulig M, Labenz J, Leodolter A, Lind T, Meyer-Sabellek W et al. Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17(12):1515-1520.
- (34) Poelmans J, Feenstra L, Demedts I, Rutgeerts P, Tack J. The yield of upper gastrointestinal endoscopy in patients with suspected reflux-related chronic ear, nose, and throat symptoms. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(8):1419-1426.
- (35) Wong WM, Fass R. Extraesophageal and atypical manifestations of GERD. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19 Suppl 3:S33-S43.
- (36) el Serag HB, Sonnenberg A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. *Gastroenterology* 1997; 113(3):755-760.
- (37) Machado MM, Cardoso PF, Ribeiro IO, Zamin J, I, Eilers RJ. Esophageal manometry and 24-h esophageal pH-metry in a large sample of patients with respiratory symptoms. *J Bras Pneumol* 2008; 34(12):1040-1048.
- (38) Mansfield LE, Stein MR. Gastroesophageal Reflux and Asthma - Possible Reflex Mechanism. *Annals of Allergy* 1978; 41(4):224-226.
- (39) Ylitalo R, Ramel S, Hammarlund B, Lindgren E. Prevalence of extraesophageal reflux in patients with symptoms of gastroesophageal reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131(1):29-33.
- (40) Goldani HA, Silveira TR, Rocha R, Celia L, Dalle ML, Barros SG. [Predominant respiratory symptoms in indications for prolonged esophageal pH-monitoring in children]. *Arq Gastroenterol* 2005; 42(3):173-177.
- (41) Richter JE. Review article: extraesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 Suppl 1:70-80.
- (42) Masclee AA, de Best AC, de Graaf R, Cluysenaer OJ, Jansen JB. Ambulatory 24-hour pH-metry in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease.

- Determination of criteria and relation to endoscopy. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25(3):225-230.
- (43) Kuster E, Ros E, Toledo-Pimentel V, Pujol A, Bordas JM, Grande L et al. Predictive factors of the long term outcome in gastro-oesophageal reflux disease: six year follow up of 107 patients. *Gut* 1994; 35(1):8-14.
- (44) Maher MM, Darwish AA. Study of respiratory disorders in endoscopically negative and positive gastroesophageal reflux disease. *Saudi J Gastroenterol* 2010; 16(2):84-89.
- (45) Kahrilas PJ, Lee TJ. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *Thorac Surg Clin* 2005; 15(3):323-333.
- (46) de Miranda Gomes PR Jr, Pereira da Rosa AR, Sakae T, Simic AP, Ricachenevsky GR. Correlation between pathological distal esophageal acid exposure and ineffective esophageal motility. *Acta Chir Iugosl* 2010; 57(2):37-43.
- (47) Sloan S, Rademaker AW, Kahrilas PJ. Determinants of gastroesophageal junction incompetence: hiatal hernia, lower esophageal sphincter, or both? *Ann Intern Med* 1992; 117(12):977-982.
- (48) Dent J, Dodds WJ, Friedman RH, Sekiguchi T, Hogan WJ, Arndorfer RC et al. Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. *J Clin Invest* 1980; 65(2):256-267.
- (49) Dent J, Holloway RH, Toouli J, Dodds WJ. Mechanisms of lower oesophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Gut* 1988; 29(8):1020-1028.
- (50) Mittal RK, Holloway RH, Penagini R, Blackshaw LA, Dent J. Transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 1995; 109(2):601-610.
- (51) Kasapidis P, Xynos E, Mantides A, Chrysos E, Demonakou M, Nikolopoulos N et al. Differences in manometry and 24-H ambulatory pH-metry between patients with and without endoscopic or histological esophagitis in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1993; 88(11):1893-1899.
- (52) Alonso O, Hernandez D, Moreno E, Manrique A, Moreno A, Garcia-Sesma A et al. The real value of lower esophageal sphincter measurement for predicting acid gastroesophageal reflux or Barrett's esophagus. *J Gastrointest Surg* 2005; 9(7):973-979.
- (53) DeMeester TR, Peters JH, Bremner CG, Chandrasoma P. Biology of gastroesophageal reflux disease: pathophysiology relating to medical and surgical treatment. *Annu Rev Med* 1999; 50:469-506.
- (54) Sugiura T, Iwakiri K, Kotoyori M, Kobayashi M. Relationship between severity of reflux esophagitis according to the Los Angeles classification and esophageal motility. *J Gastroenterol* 2001; 36(4):226-230.

- (55) Fouad YM, Katz PO, Hatlebakk JG, Castell DO. Ineffective esophageal motility: the most common motility abnormality in patients with GERD-associated respiratory symptoms. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(6):1464-1467.
- (56) Grossi L, Ciccaglione AF, Marzio L. Transient lower oesophageal sphincter relaxations play an insignificant role in gastro-oesophageal reflux to the proximal oesophagus. *Neurogastroenterol Motil* 2001; 13(5):503-509.
- (57) Irwin RS, Richter JE. Gastroesophageal reflux and chronic cough. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(8 Suppl):S9-14.

**APÊNDICE 01 – AVALIAÇÃO DE SINTOMAS DE DOENÇA DO REFLUXO  
GASTRESOFÁGICO.**

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO UNIDADE “PRESIDENTE DUTRA”

NOME \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_ Prontuário \_\_\_\_\_

Profissão \_\_\_\_\_

Data nasc. \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ idade \_\_\_ Data da entrev. \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Sintomas Esofágicos	
Disfagia (sólidos / líquidos)	
Dor epigástrica	
Erução (aroto)	
Náuseas	
Pirose (azia)	
Plenitude pós-randial	
Regurgitação	
Soluço	
Vômitos	
Odinofagia	
Sintomas extra-esofágicos	
Crise de asma	
Dispnéia	
Dor torácica	
Globo <i>faríngeo</i>	
Pigarro	
Rouquidão	
Sufocação (asfixia)	
Tosse seca	

## APÊNDICE 02 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

N.º Registro CEP: (33104-0451/2007)

Título do Projeto: PREVALÊNCIA DE REFLUXO GASTROESOFÁGICO FARINGEAL EM PACIENTES COM SINTOMAS RESPIRATÓRIOS

Prezado Senhor (a),

Esse Termo de Consentimento pode conter palavras ou informações não compreendidas completamente que você não entenda. Peça ao pesquisador que as explique.

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa que estudará. A prevalência de doença do refluxo na sua forma atípica. Você foi selecionado porque apresenta sintomas respiratórios e ou otorrinolaringológicos, cuja suspeita diagnóstica da causa (etiologia) seja a de refluxo gastroesofágico. Sua participação não é obrigatória. O objetivo do projeto é verificar a existência de correlação entre o refluxo (subida) do ácido do estômago para o esôfago e ou para faringe e os sintomas respiratórios.

Para participar deste estudo, solicito a sua especial colaboração em responder um entrevista clínica sobre os sintomas da doença, uso de medicamentos, como permitir a realização dos exames complementares necessários para alcançarmos o objetivo dessa pesquisa.

Exames necessários:

1 – **Manometria do esôfago** – Esse exame serve para avaliar o funcionamento do esôfago. Ele é realizado com uma sonda especial que está conectada a um microcomputador e contém sensores de pressão localizados em sua extremidade distal (ponta). Esta sonda será colocada no seu esôfago passando por uma de suas narinas (Nariz). A duração é aproximadamente de vinte a trinta minutos. Durante o exame, você vai receber água destilada, fornecida por uma seringa, que deverá ser deglutida somente quando o médico lhe der a orientação para engoli-la. Pequenos intervalos de tempo entre as deglutições são necessários para o sucesso do exame. Durante a realização do exame, a comunicação com o médico deverá restringir-se somente a casos extremos, porque ela interfere no traçado gráfico do exame. Se for indispensável, primeiro levante a mão direita, que nesse momento

o médico para a gravação do exame e tira sua dúvida e, em seguida retoma a execução do procedimento. Esse exame traz alguns desconfortos, sendo o principal o momento em que a sonda passa pela garganta. Nessa hora, é frequente os pacientes sentirem náusea, no entanto, ela é transitória e, após a sonda estar posicionada, esse desconforto fica amenizado.

**1 – pHmetria contínua de 24 horas** – Esse exame serve para detectar a presença de refluxo ácido no esôfago e na faringe. Ele é realizado com uma sonda especial, que contém sensores (medem o pH dentro do esôfago). pH é a medida da concentração de íons de hidrogênio. Essa quantidade de íons é o que determina se uma substância é ácida ou não. Essa sonda será colocada no seu esôfago passando por uma de suas narinas (Nariz). A duração é de 24 horas, no entanto, recomendamos que suas atividades profissionais e pessoais sejam desenvolvidas normalmente. Não há necessidade de mudanças de hábitos alimentares pelo fato de estar com a sonda. Recomendamos apenas que durante o exame sejam evitados a ingestão de café puro, chocolate, bebidas gasosas e bebida alcoólicas. Também deve ser evitado banho de chuveiro para que não molhe o eletrodo que estará colado na sua pele. Esse exame traz alguns desconfortos, sendo o principal o momento em que a sonda passa pela garganta. Nessa hora, é frequente os pacientes sentirem náusea, no entanto, ela é transitória e, após a sonda estar posicionada, esse desconforto fica amenizado. Alguns pacientes referem dor de cabeça, coriza e outros sintomas menos frequentes. Caso seja necessário, no mapa de registro que você receberá, constam todos os telefones do médico responsável pela execução de exame e você poderá acioná-lo a qualquer momento.

Espera-se que, como resultado desse estudo, você possa contribuir para os esclarecimentos das formas atípicas da doença do refluxo gastroesofágico

Se você decidir não participar desse estudo, existem outros métodos disponíveis para o seu caso, no entanto este método é o que é considerado como “padrão ouro” para o diagnóstico de doença do refluxo. Você pode optar pela cintilografia do esôfago bem como com o teste terapêutico.

Você não terá nenhum gasto com a sua participação no estudo e também não receberá pagamento pelo mesmo.

Efeitos indesejáveis são possíveis de ocorrer em qualquer estudo de pesquisa, apesar de todos os cuidados possíveis, e podem acontecer sem que a culpa seja sua ou dos pesquisadores. Se você sofrer efeitos indesejáveis como resultado direto da sua participação nesse estudo, a necessária assistência profissional será providenciada no Hospital Universitário

A sua identidade será mantida em sigilo. Os resultados do estudo serão sempre apresentados como o retrato de um grupo e não de uma pessoa. Dessa forma, você não

será identificado quando o material de seu registro for utilizado, seja para propósitos de publicação científica ou educativa.

Sua participação nesse estudo é muito importante além de voluntária. Você tem o direito de não querer participar ou de sair desse estudo a qualquer momento, sem penalidades ou perda de qualquer benefício ou cuidados a que tenha direito nesta instituição. Você também pode ser desligado do estudo a qualquer momento sem o seu consentimento nas seguintes situações: (a) você não use ou siga adequadamente as orientações/os tratamento em estudo; (b) você sofra efeitos indesejáveis não esperados; (c) o estudo termine. Em caso de você decidir retirar-se do estudo, por favor, notifique o profissional e/ou pesquisador que esteja atendendo-o.

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão.

Os pesquisadores responsáveis pelo estudo poderão fornecer qualquer esclarecimento sobre o estudo, assim como tirar dúvidas, bastando contato no seguinte endereço e/ou telefone:

Nome do pesquisador: HUMBERTO OLIVEIRA SERRA

Endereço: Avenida beta Quadra 20 Casa 26 Parque Atenas São Luis MA

Telefone: 0xx(98) 2109 10 59 (98) 9971 41 28

Email: [hoserra@terra.com.br](mailto:hoserra@terra.com.br)

Li ou alguém leu para mim as informações contidas neste documento antes de assinar este termo de consentimento. Declaro que toda a linguagem técnica utilizada na descrição desse estudo de pesquisa foi satisfatoriamente explicada e que recebi respostas para todas as minhas dúvidas. Confirmando também que recebi uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Compreendo que sou livre para me retirar do estudo em qualquer momento, sem perda de benefícios ou qualquer outra penalidade.

Dou meu consentimento de livre e espontânea vontade para participar desse estudo.

São Luis,     /     /

**Nome do participante (em letra de forma)**

**Assinatura do participante ou representante legal Data**

Obrigado pela sua colaboração e pelo merecimento de sua confiança.

**HUMBERTO OLIVEIRA SERRA**

Pesquisador responsável

Pesquisador responsável: Humberto Oliveira Serra

Profissão:Médico

Endereço: Avenida Beta Quadra 20 Casa 26 Parque Atenas São Luis, MA

Telefone: 2109 1059 / 3246 29 85

e-mail: [hoserra@terra.com.br](mailto:hoserra@terra.com.br)

Comitê de Ética em Pesquisa

Coordenador: Wildoberto Gurgel

Endereço: Rua Barão de Itapary, 227, Centro

Telefone: 2109-1223

São Luís - MA, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

---

Assinatura e carimbo do pesquisador responsável

---

Assinatura do participante ou responsável

## APÊNDICE 04 - ARTIGO PUBLICADO

Artigo Original

### SHORT LENGTH OF THE ESOPHAGUS AND DISTAL REFLUX ARE RISK FACTORS FOR PROXIMAL ESOPHAGEAL REFLUX?

*O esôfago curto e o refluxo distal são fatores de risco para o refluxo proximal?*

Humberto Oliveira **SERRA**<sup>1</sup>, Lenora **GANDOLFI**<sup>2</sup>, Riccardo **PRATESI**<sup>2</sup>

Trabalho realizado no <sup>1</sup>Departamento de Medicina II da Universidade Federal do Maranhão, São Luiz, MA e <sup>2</sup>Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil.

Correspondência:

Humberto Oliveira Serra, e-mail: hoserra@gmail.com

**ABSTRACT – Background** - It is not clear whether patients suffering from distal esophageal reflux also present high risk to proximal esophageal reflux. Common sense suggests that reflux would more easily reach the pharynx in patients who have a smaller distance between the lower esophageal sphincter and the upper one and, thus, short esophagus. **Aim** - To investigate if short esophageal length and presence of esophageal distal reflux are risk factors for proximal reflux among patients presenting respiratory symptoms. **Methods** – A hundred and seven patients were evaluated prospectively by interview, esophagoscopy, manometry and 24-hour esophageal pH monitoring. Student's t test (two-sided), Spearman's rank correlation, Chi-square and odds ratio were used in the statistical analysis. Significance level was set at 0.05. **Results** - Respiratory symptoms that motivated the search for gastroesophageal reflux disease were cough 43 (40.2%); throat irritation 25 (23.4%), pharyngeal globe 23 (21.5%) and hoarseness 16 (14.9 %). By esophagoscopy, 22 (27.2%) presented some degree of esophagitis. A hiatal hernia was observed in 14 (17.5%) patients. According to manometry, 11 (10.8%) had lower esophageal sphincter hypotonia. The average esophageal body length was 24.3 ( $\pm$  1.9) cm, ranging from 20 to 30 cm. The esophageal length was not associated with the presence of proximal esophageal reflux. As indicated by pH monitoring, 23 (21.5%) presented pathologic distal reflux and 12 (11.2%) had proximal reflux. **Conclusion** - The esophageal length was not associated with the presence of proximal esophageal reflux. Patients who had pathological distal esophageal reflux, independent of the esophageal length, were 4.6 times more likely to have proximal esophageal reflux

**HEADINGS** - Gastroesophageal reflux disease, manometry, esophageal pH monitorings

**RESUMO – Racional** - Não está claro se pacientes que apresentam refluxo gastroesofágico distal têm maior risco de apresentar também refluxo proximal. O senso comum sugere que um episódio de refluxo poderia chegar mais facilmente à faringe em pacientes que tivessem menor distância a percorrer entre o esfíncter inferior do esôfago e o superior. **Objetivo** - Investigar se o esôfago curto e a presença de refluxo esofágico

distal são fatores de risco para refluxo proximal nos pacientes com sintomas respiratórios. **Método** – Cento e sete pacientes foram avaliados prospectivamente por meio de entrevista, esofagoscopia, manometria e pHmetria. Utilizaram-se o teste t de Student, o de correlação de Spearman, o do Qui-quadrado e odds-ratio. O nível de significância foi 0,05. **Resultados**- Os sintomas que motivaram a investigação da doença do refluxo gastroesofágico foram: tosse 43 (40,2%); pigarro 25 (23,4%), globo faríngeo 23 (21,5%) e rouquidão 16 (14,9%). No estudo endoscópico 22 apresentaram esofagite e 14 hérnia de hiato. Na avaliação manométrica 11 (10,8%) apresentaram hipotonia do esfíncter inferior. A média do comprimento do esôfago foi 24,3 ( $\pm$  1,9) cm, variando de 20 a 30 cm. Na avaliação pHmétrica 23 (21,5%) apresentaram refluxo distal patológico e 12 (11,2%) refluxo proximal. **Conclusões** - O comprimento do esôfago não esteve associado com a presença de refluxo proximal. Pacientes que apresentaram refluxo gastroesofágico distal, tiveram risco aumentado de 4,6 vezes para apresentarem refluxo proximal.

## INTRODUCTION

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is considered one of the most prevalent digestive diseases in Western countries (12). It occurs as a result of exposure of esophageal or supra-esophageal mucosa to the intragastric content, containing harmful agents such as hydrochloric acid, pepsin, bile salts and pancreatic enzymes. (11)

GERD has long been recognized as a potential cause of many laryngeal and respiratory symptoms. Although cough, hoarseness, wheezing, and other airway symptoms may be caused by several etiologic factors, recent emphasis has been placed on the role of gastroesophageal reflux as the culprit.(11)

Although several tests have been reported to help determine whether reflux in a given patient is the cause of respiratory symptoms, none is perfect. A “gold standard” for diagnosis has been 24-hour esophageal pH monitoring using a 2-channel pH-probe. (11). Because direct monitoring of laryngeal pH is impractical, the placement of a probe in the pharynx or in the upper esophageal sphincter has been employed to detect extraesophageal acid reflux (9).

Manometry is important to locate the lower esophageal sphincter (LES) and the upper esophageal sphincter (UES), to study the motor characteristics of the esophageal body and to determine its length.

The average length of the esophagus in adults varies from 20 to 35 cm (3). In vivo measurement of esophageal length can be accomplished through endoscopic visualization of the gastroesophageal junction (4) and manometric analysis(2).

It is not clear whether patients suffering from distal esophageal reflux also presented high risk of proximal esophageal reflux. Common sense suggests that reflux would more easily reach the pharynx of patients who have a smaller distance between the LES and UES and thus, short esophagus.

Thus, the aim of this study is to look for an association between esophageal length and presence of proximal esophageal reflux, and to investigate whether those presenting distal reflux were at increased risk of presenting proximal reflux among patients presenting respiratory symptoms..

## METHODS

A hundred and seven patients of both genders were evaluated prospectively, with 81 (75.7%) being females and 26 (24.3%) males. The mean age was 43.1 ( $\pm$  13.4) years, ranging from 20 to 77. All were referred by outpatient clinics of pneumology, otorhinolaryngology and gastroenterology who presented with pulmonary or laryngeal symptoms, whose symptoms were suspected to be caused by gastroesophageal reflux, from January 2005 to June 2010. It was a convenience sample, selected from a group of patients who presented the features of interest to the study.

Were included only patients who had respiratory symptoms, with suspected GERD, at least during two months, and nonsmokers. Were excluded all patients younger than 18 years.

### Symptoms

An interview was performed by the same health professional with all patients before esophageal function testing, regarding the presence or absence of typical or atypical gastroesophageal reflux symptoms (aphtha, apnea, asthma, heartburn, bitter mouth, globus, dysphagia for liquids and solids, abdominal pain, chest pain, choking, belching, halitosis, acid tongue, nausea, odynophagia, throat irritation, bloating, regurgitation, hoarseness, hiccupping, suffocation, coughing and vomiting).

### Esophagoscopy

An upper gastrointestinal esophagoscopy was performed to detect erosive esophagitis (according to Savary-Miller's classification) and hiatal hernia, diagnosed if  $>2$  cm of gastric mucosa appeared above the diaphragm during endoscopy.

### Manometry

A solid-state manometry catheter, inserted transnasally into the stomach with the patient in a sitting position, after six hours of fasting, was used to exclude motor disorders and to accurately identify the location of the upper and lower esophageal sphincter. The design combines three sensors, each separated by 5 cm. A station pull-through measurement of the LES pressure determined the characteristics of the sphincter. The LES pressure was averaged over a series of three respiratory cycles. The peristaltic pump of the esophageal body was assessed over a minimum of 10 episodes of deglutition with 5 mL aliquots of normal saline at 30-second intervals. Each swallow evaluated the speed, duration, amplitude, and propagation of the peristaltic wave through the esophagus. Esophageal length was defined as the distance between the lower border of the lower esophageal sphincter and the lower border of the upper esophageal sphincter. UES location, pressure, and relaxation were measured before completion of the procedure.

### pH monitoring

After the manometric study, 24-hour esophageal pH monitoring was performed using a 2-channel pH-probe with 18 cm spacing between sensors, connected to a continuous pH-recording device (AlacerBiomédica, São Paulo, Brasil). Before the examination patients were instructed to stop proton pump inhibitors for seven days and H<sub>2</sub>-blocking agents for 48 hours. The study was carried out only if the gastric pH was lower than 4. The probe was positioned with the sensors 5 and 23 cm above the LES. Continuous pH recordings were obtained for 24 hours. Patients were asked to

maintain normal activity and diet, avoid acidic foods and alcoholic drinks. They were instructed to record episodes of symptoms, time and duration of meals, and time and duration of supine and upright position.

The patients kept a diary of their symptoms. The recordings and diary information were entered into a software program, which reported events (number and duration of reflux episodes) and calculated acid exposure times over the course of the study. Patients were considered to have pathological gastroesophageal reflux when the fraction of total time with pH below 4 was higher than 3.0% of the total time of examination, i.e. more than 45 minutes, recorded by the distal sensor.

All tracings were individually reviewed, rather than relying only on the computer interpretation, to determine episodes of proximal reflux (the pH in the proximal sensor had to fall below 4, had to drop more than one point from its previous baseline, and had to be accompanied by a simultaneous drop in esophageal pH to below 4 in all distal sensors). One or more episodes of proximal reflux recorded in proximal sensor were regarded as abnormal.

### **Statistical analysis**

Differences in mean esophageal length in patients with and without proximal reflux were tested by the Student's t test (two-sided). Spearman's rank correlation between esophageal length and LES pressures was estimated. Chi-square was used to compare prevalence of proximal reflux according to presence of distal reflux. The odds-ratio for proximal reflux was calculated comparing those presenting distal reflux to those without distal reflux. Significance level was set at 0.05.

### **Ethics**

This project was approved by the Ethics Committee of the University Hospital of the UFMA (Federal University of Maranhão), Brazil, under number 33104-0451/2007.

## **RESULTS**

### **Symptoms**

Respiratory symptoms that motivated the search for GERD, reported in those interviews, were: cough 43 (40.2%); hoarseness 25 (23.4%), pharyngeal globe 23 (21.5%) and hoarseness 16 (14.9 %).

### **Esophagoscopy**

Eighty-one patients underwent esophagoscopies with 59 (72.8%) having normal results, while 22 (27.2%) presented some degree of esophagitis. Hiatal hernia was observed in 14 (14.75) patients.

### **Manometry**

Patients underwent manometry, and 11 (10.8%) had LES pressure below 10 mmHg (hypotonia). The average length of the sphincter was 3.6 ( $\pm$  0.8), ranging from 1 to 6 cm. The average body length of the esophagus was 24.3 ( $\pm$  1.9) cm, ranging from 20 to 30 cm.

Table 1 shows that there was no statistical significant difference between the mean esophageal length in patients with and without proximal reflux and respiratory symptoms ( $p=0.15$ ).

TABLE 1 -Mean esophageal length in patients presenting respiratory symptoms with and without proximal reflux

Proximal reflux	N	Mean (cm)	95% Confidence Interval
No	95	24.23	23.83 to 24.64
Yes	12	24.83	24.08 to 25.59

Student's t test = 0.15

### Ph monitoring

All patients underwent continuous esophageal pH monitoring for 24 hours. Twenty three (21.5%) had pathologic distal reflux and 12 (11.2%) had proximal reflux.

Table 2 shows that patients with distal reflux were 4.59 times more likely to present proximal reflux ( $p=0,01$ ; OR=4.6 – 95% CI 1.32-15.97). A nonsignificant correlation was found between esophageal length and LES pressure (Spearman  $r=0,12$  and  $p=0,20$ ).

TABLE 2 - Prevalence of proximal reflux according to the presence of distal reflux among patients with respiratory symptoms

Distal reflux	Proximal reflux		
	Yes	No	Total
Yes	6 (26.1%)	17(73.9%)	23(100%)
No	6(7.1%)	78 (92.9%)	84(100%)
Total	12(11.2%)	95 (88.8%)	107(100%)

$p$  value for the Chi-square test=0.01

## DISCUSSION

The mechanisms involved in the genesis of proximal esophageal reflux have not been fully elucidated yet. Some causes have been proposed, such as the incompetence of the LES (11), the transient lower esophageal sphincter relaxation (4;5;0) and the deficiency of the esophageal body motility (7).

In general they are considered as major changes when the pressure of the LES is lower than 6 mmHg, total length lower than 2 cm and intra-abdominal length of lower than 1 cm (2). This study found that 10.8% of patients had lower esophageal sphincter hypotonia (pressure <10 mmHg). One patient had total LES length lower than 2 cm. Spearman correlation showed an association between LES hypotonia and the presence of pathological reflux in the distal canal ( $p=0.02$ ).

Ineffective esophageal motility, the motor disorder more prevalent in GERD, has been found in patients with respiratory symptoms and proven reflux (4).

In this study, motor disorders were not associated neither with distal esophageal reflux nor with proximal esophageal reflux. Spearman correlation between variables that measured the esophageal body motor function (amplitude of the distal esophagus, peristaltic waves and waves that were not transmitted) with the presence of distal esophageal reflux and proximal esophageal reflux did not show a statistically significant association.

The authors wished to determine if there was a relationship between esophageal length and distal reflux with proximal esophageal reflux. In this study, Spearman correlation coefficient showed that proximal esophageal reflux was not significantly related to esophageal length. Also, t test revealed that there was no statistically significant difference between the mean of the esophageal length in patients presenting respiratory symptoms with and those without proximal reflux. However, presence of distal esophageal reflux increased the risk of suffering from proximal esophageal reflux (OR=4.6 p=0,017).

The esophagus begins in the neck at the cricoid cartilage and passes through the thorax within the posterior mediastinum and extends for a few centimeters past the diaphragm to its junction with the stomach. (1)The ideal method for measuring esophageal length is controversial. It was measured esophageal length manometrically and its mean was 24.3 ( $\pm$  1.9) cm, ranging from 20 to 30 cm, in accordance to what has been found by others.(3;7;8)

Awad et al(1) performed a retrospective study to test the relationship between esophageal length in normal control subjects, patients with esophageal disorders (achalasia, diffuse esophageal spasm, stricture, nutcracker esophagus), patients with GERD diagnosed by positive 24-hour pH monitoring, possible GERD but negative 24-hour pH monitoring. They found that patients with GERD (positive 24-hour pH monitoring) and patients with GERD-related stricture had a shorter than normal esophagus. In this study, the authors found that mean esophageal length did not differ between patients with and without proximal esophageal reflux, probably because none of these patients presented stricture GERD-related.

## CONCLUSION

The esophageal length was not associated with presence of proximal esophageal reflux. Patients who presented pathological distal esophageal reflux, were 4.6 times more likely to have proximal esophageal reflux.

## REFERENCES

- (1) Awad ZT, Watson P, Filipi CJ, Marsh RE, Tomonaga T, Shiino Y et al. Correlations between esophageal diseases and manometric length: a study of 617 patients. *J GastrointestSurg* 1999; 3(5):483-488.
- (2) DeMeester TR, Peters JH, Bremner CG, Chandrasoma P. Biology of gastroesophageal reflux disease: pathophysiology relating to medical and surgical treatment. *Annu Rev Med* 1999; 50:469-506.
- (3) DeNardi FG, Riddell RH. The normal esophagus. *Am J SurgPathol* 1991; 15(3):296-309.

- (4) Dent J, Dodds WJ, Friedman RH, Sekiguchi T, Hogan WJ, Arndorfer RC et al. Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. *J Clin Invest* 1980; 65(2):256-267.
- (5) Dent J, Holloway RH, Toouli J, Dodds WJ. Mechanisms of lower oesophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Gut* 1988; 29(8):1020-1028.
- (6) Fouad YM, Katz PO, Hatlebakk JG, Castell DO. Ineffective esophageal motility: the most common motility abnormality in patients with GERD-associated respiratory symptoms. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(6):1464-1467.
- (7) Kasapidis P, Xynos E, Mantides A, Chrysos E, Demonakou M, Nikolopoulos N et al. Differences in manometry and 24-H ambulatory pH-metry between patients with and without endoscopic or histological esophagitis in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1993; 88(11):1893-1899.
- (8) Li Q, Castell JA, Castell DO. Manometric determination of esophageal length. *Am J Gastroenterol* 1994; 89(5):722-725.
- (9) Machado MM, Cardoso PF, Ribeiro IO, Zamin J, I, Eilers RJ. Esophageal manometry and 24-h esophageal pH-metry in a large sample of patients with respiratory symptoms. *J Bras Pneumol* 2008; 34(12):1040-1048.
- (10) Mittal RK, Holloway RH, Penagini R, Blackshaw LA, Dent J. Transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 1995; 109(2):601-610.
- (11) Moraes-Filho JP, Chinzon D, Eisig JN, Hashimoto CL, Zaterka S. Prevalence of heartburn and gastroesophageal reflux disease in the urban Brazilian population. *ArqGastroenterol* 2005; 42(2):122-127.
- (12) Nasi A, Moraes-Filho JP, Ceconello I. [Gastroesophageal reflux disease: an overview.]. *ArqGastroenterol* 2006; 43(4):334-341.
- (13) Oelschlager BK, Eubanks TR, Maronian N, Hillel A, Oleynikov D, Pope CE et al. Laryngoscopy and pharyngeal pH are complementary in the diagnosis of gastroesophageal-laryngeal reflux. *J Gastrointest Surg* 2002; 6(2):189-194.
- (14) Sloan S, Rademaker AW, Kahrilas PJ. Determinants of gastroesophageal junction incompetence: hiatal hernia, lower esophageal sphincter, or both? *Ann Intern Med* 1992; 117(12):977-982.
- (15) Song TJ, Kim YH, Ryu HS, Hyun JH. Correlation of esophageal lengths with measurable external parameters. *Korean J Intern Med* 1991; 6(1):16-20.

**CDABCDABCDABCDAB**  
**ARQUIVOS BRASILEIROS DE CIRURGIA DIGESTIVA**  
BRAZILIAN ARCHIVES OF DIGESTIVE SURGERY

Curitiba, 9 de dezembro de 2010

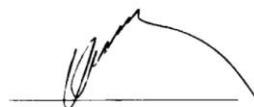
Ilmo. Sr.  
Prof. Dr. Humberto Oliveira Serra  
Coordenador do NUIITS do HUUFMA  
São Luiz, MA, Brasil

Prezado Professor:

Tenho o prazer de comunicar-lhe que seu trabalho intitulado **SHORT LENGHT OF THE ESOPHAGUS AND DISTAL REFLUX ARE RISK FACTORS FOR PROXIMAL ESOPHAGEAL REFLUX?** Foi aceito para publicação no ABCD e deverá estar impresso no volume 23 número 4 de dezembro de 2010 e online na SciELO a partir de janeiro de 2011.

Agradeço sua colaboração com o envio deste artigo e espero continuar recebendo suas pesquisas para divulgação científica

Cordialmente



Prof. Dr. Osvaldo Malafaia  
Diretor Científico do CBCD

## ANEXO 01 – PARECER CONSUBSTANCIADO.

	<p><b>Universidade Federal do Maranhão Hospital Universitário</b></p> <p><b>Diretoria Adjunta de Ensino, Pesquisa e Extensão</b></p> <p><b>Comitê de Ética em Pesquisa</b></p>
---	--

<p><b>PARECER CONSUBSTANCIADO</b></p> <p><b>PROJETO TESE DE DOUTORADO</b></p>	<p>Nº do Protocolo: 33104-0451/2007</p> <p>Data de Entrada no CEP: 09/04/2007</p> <p>Data da Assembléia: 20/04/2007</p>
---	---

### I- Identificação:

Título do projeto:		
Prevalência de refluxo gastro esofágico faringeal em pacientes com sintomas respiratórios		
Identificação do Pesquisador Responsável:		
Humberto Oliveira Serra		
Identificação da Equipe executora:		
Humberto Oliveira Serra, Leonora Gandolfi		
Instituição onde será realizado:		
Hospital Universitário – Unidade Presidente Dutra – Unidade de cirurgia geral		
Área temática:	Multicêntrico:	Cooperação estrangeira:
III	NÃO	NÃO

### II – Objetivos:

- Avaliar o refluxo gastroesofágico como causa de sintomas respiratórios;
- Verificar a existência de correlação entre o refluxo gastroesofágico com sintomas respiratórios.

### III- Sumário do projeto:

Trata-se de um projeto de tese de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, que procura estudar a prevalência de refluxo gastroesofágico-faríngeo em pacientes com sintomas respiratórios, cuja apresentação obedece à seguinte lógica: Introdução, Objetivos, Casuística e Métodos, Análise Estatística, Consentimento Informado, Cronograma de Execução, Viabilidade Técnica da Execução do Projeto, Referências, Apêndice e Anexo.

Na introdução há uma exposição conceitual-histórica da doença, a partir de bibliografia recente, bem como, da situação epidemiológica da doença nos EUA, para mostrar, em linhas gerais,

que ambas ainda permanecem não totalmente esclarecidas, embora tenha sido estimado que 10% da população americana apresentem sintomas associados à doença, como azia e regurgitação.

Para o autor, atualmente duas teorias disputam a explicação da doença: uma que atribui à estimulação ácida no esôfago distal como causadora do refluxo gastroesofágico, e outra, que atribui à microaspiração do conteúdo esofágico como causa. Ambas as teorias não são causas monolíticas, mas interagem com outros fatores associados. No entanto, as teorias explicativas ainda estão numa fase inicial e, muitas delas, limitam-se à pesquisa experimental com animais em laboratório. Com isso, o diagnóstico da doença tem sido feito a partir da história clínica e de exames complementares, mostrando pouca expressividade dos exames físicos em casos que não sejam complicados, onde há alterações pulmonares e perda ponderal.

É dentro dos exames complementares que o autor pretende fazer a sua tese. Tais exames compreendem o estudo baritado do esôfago, pHmetria intraesofágica contínua de 24 horas e manometria esofágica, estudo radioisotópico esofágico, o teste de Bernstein, esofagoscopia e a biópsia do terço distal do esôfago. Desses, o autor se limitará aqueles que associam o refluxo gastroesofágico-faríngeo como causa da sintomatologia dos problemas respiratórios.

O estudo é descrito como epidemiológico do tipo transversal descritivo e analítico, que é adequado para a verificação de associação entre causa e efeito, detectadas simultaneamente entre os grupos de indivíduos expostos e não expostos a fatores de risco. Ele será realizado no setor de fisiologia gastrointestinal da Unidade de Cirurgia Geral do Maranhão que atende aos pacientes do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA).

Serão avaliados 70 pacientes, prospectivamente, de ambos os sexos, referidos pelos ambulatórios de pneumologia e otorrinolaringologia do HUUFMA, Unidade Presidente Dutra, que apresentarem sintomas respiratórios e ou laríngeos cuja suspeita diagnóstica da etiologia seja a de refluxo gastroesofágico.

Trata-se de uma amostra de conveniência, que dispõe de um grupo de pacientes que apresentam determinadas características de interesse para a realização do estudo. Serão excluídos todos os pacientes com idade inferior a 12 anos.

Aos pacientes selecionados será feita entrevista clínica, cujo objetivo é avaliar os sintomas por meio de uma *Escala de Sintomas*, que varia de zero a quatro. Os sintomas considerados serão: pirose, regurgitação, dor epigástrica, plenitude pós-prandial, eructação, soluço, náuseas, vômitos, disfagia, odinofagia, dor torácica, globus, tosse seca, crise de asma, rouquidão, pigarro, sufocação e dispnéia.

Após a entrevista e avaliação dos sintomas, os pacientes serão submetidos à manometria esofágica, onde serão estudados: o esfíncter inferior do esôfago, o corpo do esôfago, o esfíncter superior do esôfago, de acordo com os procedimentos recomendados pela literatura para a técnica do exame de manometria esofágica. Bem como, submetidos ao exame de pHmetria intraesofágica contínua de 24 horas, por meio de sonda do aparelho pHmétrico para aferição do pH intra-esofágico nas 24 horas de duração do exame. Nesse exame serão observados os episódios de refluxo, os refluxos gastroesofágicos fisiológicos e os refluxos gastroesofágicos patológicos, os refluxos altos, cujo objetivo é verificar se o paciente é ou não portador de doença do refluxo gastroesofágico.

Após a coleta de dados, estes serão submetidos à análise estatística, em que as variáveis qualitativas serão expressas em proporção e suas diferenças, quando necessárias, serão avaliadas pelo teste do qui-quadrado. E, as variáveis quantitativas serão expressas em média e desvio padrão e suas diferenças, quando necessárias, serão avaliadas pelo teste do t-student. O estudo das correlações será feito utilizando o teste de correlação de Pearson. Para todas as análises, será considerado um nível de significância de 5%.

Os pacientes serão examinados no horário compreendido entre sete e dez horas, nas dependências do HUUFMA, após receberem as informações sobre os riscos e desconfortos da pesquisa, por meio do *Consentimento Informado*, após sua leitura e explicação, verbal e bem clara, e concordarem em participar da pesquisa.

A Fundação Sossândrade de apoio à Universidade Federal do Maranhão, por meio do convênio 368/2005 com a Secretaria de Estado de Saúde, financiará o projeto.

Ressalta-se o compromisso do projeto em condicionar a realização da pesquisa à obtenção do TCLE, assinado pelo paciente, bem como, com a publicação dos resultados, quaisquer que sejam.

Apresenta cronograma exequível e pessoal competente para a realização da pesquisa.

#### IV- Comentários frente à resolução 196/96 CNS e complementares:

Levando-se em consideração o que preconiza a Resolução 196/96 do CNS, pode-se dizer que o projeto possui relevância científica e social para a comunidade, uma vez que é importante para a caracterização da história natural da doença e a sua epidemiologia (III.3,m); está fundamentado em experimentação prévia (III.2, III.3,d,); esse meio de obter a informação não é o único possível, mas não agride ao princípio de não-maleficência (III.3,c,d); conta com competência do pesquisador para conduzir o projeto proposto (III.3,h); prever procedimentos que asseguram a confidencialidade e a privacidade, com uso apenas científico das informações, sem danos aos sujeitos (III.3,j). E, apesar de o projeto investigar população vulnerável (menores), esse pode ser justificado, pois se trata de uma investigação que trará benefícios diretos a esses sujeitos (III.3,j), no entanto, a proteção à sua vulnerabilidade ainda precisa ser garantida.

O projeto, apesar de bem fundamentado, apresenta alguns itens a considerar. Se os pacientes se deslocarão para o HUUFMA apenas para fins de pesquisa? Caso isso se confirme, é necessário uma estrutura de acolhida e apoio à pesquisa, pois eles deverão se deslocar em jejum de, no mínimo, seis horas, e poderão esperar até às dez horas. Pois, de acordo com o princípio de não-maleficência, os casos em que a pesquisa não traz benefício direto para o indivíduo, ela deve prever condições para que estes possam suportá-la física, psicológica, social e educacionalmente (V.2, VI.3,g,h). Assim, a pesquisa deve cobrir o prejuízo com o deslocamento (repasso de vale transporte ou o valor da passagem ou outro meio de deslocá-los sem ônus), com a reposição alimentar (lanche após a pesquisa) e equipe de apoio, caso aconteçam ocorrências que precisem de suporte médico ou de outro profissional (V.5,6,7).

Detalhar o local da pesquisa com as devidas instalações necessárias ao seu funcionamento (VI.2,h,i).

Prever os ressarcimentos com as despesas dos usuários (VI.3,h).

Assegurar vantagens para os pacientes (III.3, m,n,q).

O autor confunde Apêndice com Anexo, que, de acordo com a ABNT 2002c, p.2, define-os como: Apêndice: «texto ou documento elaborado pelo autor, a fim de complementar sua argumentação, sem prejuízo da unidade nuclear do trabalho»; e, Anexo: «texto ou documento não elaborado pelo autor, que serve de fundamentação, comprovação e ilustração».

Quanto ao TCLE, apesar da importância que o projeto lhe dá, esse não contém linguagem acessível (IV.1), e não basta a garantia da presença do intérprete. Além disso, não descreve a forma de obtenção, bem como, omite a participação do responsável legal pelos menores incluídos na pesquisa (III.3, g; IV.3, a). Há erros ortográficos no TCLE apresentado, o que pode comprometer ainda mais a sua compreensão (IV.1). A questão da ausência de gastos, precisa ser explicada na metodologia no tocante ao deslocamento dos pacientes para os exames (VI.3,h). Ainda devem constar quais são os benefícios diretos para o paciente (III.3, m,n,q), bem como, que ele pode, além de entrar em contato com o pesquisador, o pode também com o Cep.

#### V – Pendências:

As pendências foram supridas, tendo importância social e atendendo aos princípios da ética em pesquisa envolvendo seres humanos.

#### VI – Recomendações:

Não há recomendações a serem feitas para esse protocolo.

#### VII - Parecer Consubstanciado do CEP:

Diante do exposto, o protocolo 33104-451/2007, referente ao projeto *Prevalência de refluxo gastro esofágico faríngeo em pacientes com sintomas respiratórios*, pleiteado por Humberto Oliveira Serra é considerado:

**APROVADO COM PENDÊNCIAS**  **NÃO APROVADO**  **APROVADO COM RECOMENDAÇÕES.**

Lembramos a V.S.<sup>a</sup> que o sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalidade alguma e sem prejuízo ao seu cuidado, e deve receber uma cópia do TCLE, na íntegra, por ele assinado. O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao

sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.

Relatórios parciais (um por ano) devem ser apresentados ao CEP-HUUFMA, sendo o primeiro para 03/07/2008, ou se houver algum evento adverso, emenda ou alteração no protocolo. O relatório final deve ser entregue, acompanhado de cópia do trabalho final gravado em CD ROM.

São Luís, MA, 03 de julho de 2007.

Wildoberto Batista Gurgel

Filósofo

Coordenador do CEP-HUUFMA

**ANEXO 02 – CLASSIFICAÇÃO ENDOSCÓPICA DE SAVARY-MILLER**

Grau	Achado
0	Normal
1	Uma ou mais erosões lineares ou ovaladas em uma única prega longitudinal
2	Várias erosões situadas em mais de uma prega longitudinal, confluyente ou não, mas que não ocupam toda a circunferência do esôfago
3	Erosões confluentes que se estendem por toda a circunferência do esôfago
4	Lesões crônicas: úlceras e estenose, isoladas ou associadas às lesões nos graus 1 e 3
5	Epitélio colunar em continuidade com a linha Z: circunferencial ou não, de extensão variável, associado ou não a lesões de 1 a 4

---

FONTE: ICB-DRGE, 2002.