

BEATRIZ NUNES BICCAS

**DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFAGIANO
NÃO EROSIVA E PIROSE FUNCIONAL:
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, MANOMÉTRICAS E
PERFIL DE SENSIBILIDADE ESOFÁGICA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina (Clínica Médica – Gastroenterologia), Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina (Clínica Médica – Gastroenterologia)

Orientadora: Prof^a Dr^a Eponina Maria de Oliveira Lemme

Rio de Janeiro
Dezembro / 2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Biccas, Beatriz Nunes.

Doença do refluxo gastroesofágico não erosivo e pirose funcional: características clínicas, manométricas e perfil de sensibilidade esofágica / Beatriz Nunes Biccas – Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina, 2008. xv, 131 f. : il. ; 31 cm.

Orientador: Eponina Maria de Oliveira Lemme.

Dissertação (mestrado) -- UFRJ, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-graduação em Clínica Médica, 2008.

Referências bibliográficas: f. 104 – 122.

1. Refluxo gastroesofágico - diagnóstico. 2. Azia - diagnóstico. 3. Hiperalgesia. 4. Manometria - métodos. 5. Gastroenterologia - Tese. I. Lemme, Eponina Maria de Oliveira. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-graduação em Clínica Médica. III. Título.

DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFAGIANO
NÃO EROSIVA E PIROSE FUNCIONAL:
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, MANOMÉTRICAS E
PERFIL DE SENSIBILIDADE ESOFÁGICA

Beatriz Nunes Biccas

Orientadora: Prof^a Dr^a Eponina Maria de Oliveira Lemme

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-graduação em Medicina (Clínica Médica – Gastroenterologia), Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina (Clínica Médica – Gastroenterologia).

Aprovada por:

Prof. Dr. Antônio José de Vasconcellos Carneiro

Prof^a Dr^a Renata de Mello Perez

Prof. Dr. Tomás Navarro-Rodriguez

Rio de Janeiro
Dezembro 2008

Ao meu pai Athayde,
como expressão da minha gratidão e saudade.
Sua garra e seu exemplo têm continuidade
na concretização deste sonho

À minha mãe, Maria Elvira,
cuja dedicação e carinho incondicionais
me dão a certeza de que esta realização também é dela

Aos meus filhos, Felipe e Carolina,
para quem gostaria de ser exemplo

Ao meu companheiro Eduardo,
por permitir que caminhemos juntos na vida
e nos meandros da ciência.

O presente estudo faz parte da linha de pesquisa DISTÚRBIO MOTORES DO ESÔFAGO do Mestrado de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, cujas facilidades laboratoriais receberam apoio da Fundação Universitária José Bonifácio (FUJB), da Direção Adjunta de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, assim como do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho.

AGRADECIMENTOS

À profª Eponina Lemme, com quem dei os primeiros passos nesta caminhada e que, no sentido amplo da palavra, até hoje segura na minha mão, não me deixando desistir nunca. Seu exemplo de dedicação, seriedade e excelência técnica me acompanhará para sempre.

À minha família, pela paciência e compreensão nas vezes em que, envolvida neste trabalho, não pude estar presente ou não pude colaborar.

Ao mestre Gustavo Calcena Agüero pelo companheirismo e valiosa contribuição no início deste trabalho.

À mestre Ângela Cerqueira Alvariz, amiga sempre presente e disposta a ajudar com competência e bom senso impecáveis.

À doutora Laura Helman pela sua grande contribuição ao ler atentamente e dar sugestões na confecção deste texto.

Ao prof. Eduardo Côrtes pelo apoio constante e pelas idéias e sugestões sempre engrandecedoras.

Ao prof. de Bioestatística Ronir Raggio Luiz, que soube incorporar o real sentido da palavra “professor” não apenas realizando a análise estatística deste estudo, mas ensinando como fazer.

À auxiliar de enfermagem Maria Izabel Sousa, pela ajuda na realização dos exames, recebendo os pacientes com carinho e dedicação, atitude que muito contribuiu para que os mesmos persistissem na pesquisa.

A todos os professores, médicos e residentes do Serviço de Gastroenterologia da UFRJ que, direta ou indiretamente, contribuíram, encaminhando os pacientes e divulgando o estudo.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS:

ASIC	Canais de Íons Sensíveis ao Ácido
DEI	Dilatação dos Espaços Intercelulares
DMI	Distúrbio Motor Inespecífico
DRGE	Doença de Refluxo Gastroesofágico
DRNE	Doença do Refluxo Não Erosiva
DTOI	Dor Torácica de Origem Indeterminada
EE	Esofagite Erosiva
EE Seg	Espasmo Esofagiano Segmentar
EED	Espasmo Esofagiano Difuso
EEl	Esfíncter Esofagiano Inferior
EEl Hipo	Esfíncter Esofagiano Inferior Hipotenso
EMN	Esofagomanometria
EQN	Esôfago em Quebra-Nozes
HUCFF	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
IBP	Inibidores de Bomba de Prótons
IMC	Índice de Massa Corpórea
IS	Índice de Sintomas
ISS	Índice de Sensibilidade do Sintoma
MEI	Motilidade Esofagiana Ineficaz
PAS	Probabilidade de Associação do Sintoma
PF	Pirose Funcional
pHm	pHmetria Esofagiana de 24h
pHmA	pHmetria Anormal
pHmN	pHmetria Normal
pHmN ASS	pHmetria Normal Assintomáticos durante o exame
RFS	Refluxo Fisiológico Sintomático
SII	Síndrome do Intestino Irritável
TPA	Teste de Perfusão Ácida
TBa	Teste de Distensão do Balão
TRPV1	Receptor Potencial Transitório Vanilóide Subtipo 1
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro

LISTA DE TABELAS

Página

Tabela 1 – Idade nos subgrupos de Doença do Não Erosiva e Pirose Funcional.....	66
Tabela 2 – Distribuição por sexo nos subgrupos de Doença do Refluxo Não Erosiva e Pirose Funcional.....	66
Tabela 3 – Índice de Massa Corpórea nos subgrupos de Doença do Refluxo Não Erosiva e Pirose Funcional.....	67
Tabela 4 – Comportamento da pirose nos subgrupos de pacientes com Doença do Refluxo Não Erosiva e Pirose Funcional.....	68
Tabela 5 – Prevalência de sintomas associados à pirose nos subgrupos de Doença do Refluxo Não Erosiva e Pirose Funcional.....	69
Tabela 6 – Prevalência de doenças anteriores e hábitos de vida nos subgrupos de Doença do Refluxo Não Erosiva e Pirose Funcional.....	70
Tabela 7 – Prevalência de hérnia hiatal nos subgrupos de Doença do Refluxo Não Erosiva e Pirose Funcional.....	70
Tabela 8 – Distribuição dos subgrupos de Doença do Refluxo Não Erosiva e Pirose Funcional quanto ao resultado da esofagomanometria.....	71
Tabela 9 – Distribuição das alterações manométricas encontradas nos subgrupos de Doença do Refluxo Não Erosiva e Pirose Funcional.....	71
Tabela 10 – Pressão de repouso do EEI nos subgrupos de pacientes com Doença do Refluxo Não Erosiva e Pirose Funcional.....	73
Tabela 11 – Resultados de pHmetria nos subgrupos de Doença do Refluxo Não Erosiva e Pirose Funcional.....	74
Tabela 12 – Padrão de sintomas à pHmetria dos pacientes com pHmA e pHmN.....	75
Tabela 13 – Distribuição dos subgrupos de Doença do Refluxo Não Erosiva e Pirose Funcional quanto ao resultado do TPA.....	76
Tabela 14 – Distribuição do volume de ar insuflado que gerou percepção do balão nos subgrupos de Doença do Refluxo Não Erosiva e Pirose Funcional.....	78

LISTA DE FIGURAS**Página**

Figura 1 – Classificação de pacientes com pirose e endoscopia normal segundo os critérios de Roma II.....	13
Figura 2 – Classificação de pacientes com pirose sem erosões esofagianas pelos critérios de Roma III.....	14
Figura 3 – Exame de pHmetria normal com índice de sintomas positivo.....	57
Figura 4 – Exame de pHmetria com índice de sintomas negativo.....	58
Figura 5 – Exame de pHmetria anormal sem registro de sintomas durante o exame.....	58
Figura 6 – Distribuição de pacientes com pirose e endoscopia sem erosões esofagianas, segundo resultado da pHmetria.....	65
Figura 7 – Padrões de refluxo nos pacientes com pHmetria anormal.....	75
Figura 8 – Distribuição do teste de perfusão ácida positivo nos pacientes com pHmetria anormal e refluxo fisiológico sintomático vs portadores de pirose funcional e pHmetria normal assintomáticos.....	76
Figura 9 – Distribuição da mediana de volume de ar insuflado que causou percepção do balão ao teste de distensão do balão em pacientes e controles.....	77
Figura 10 – Distribuição da mediana de volume de ar insuflado que causou percepção do balão ao teste de distensão do balão no grupo controle e nos vários subgrupos de doença do refluxo não erosiva e pirose funcional.....	78

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Estudos sobre a história natural da doença do refluxo gastroesofágico.....	12
Quadro 2 – Valores normais de esofagomanometria em 32 voluntários saudáveis.....	53
Quadro 3 – Valores normais adotados para pHmetria.....	56
Quadro 4 – Estudos sobre a prevalência dos vários subgrupos de pacientes com doença do refluxo não erosiva e pirose funcional.....	85

RESUMO:

A Doença do Refluxo Não Erosiva (DRNE) representa cerca de 70% da Doença do Refluxo Gastroesofágico e caracteriza-se por pirose na ausência de erosões esofágicas. Tem evolução crônica, com sintomas intensos e pior resposta ao tratamento anti-secretor do que a doença erosiva. Os indivíduos com DRNE podem apresentar pHmetria anormal (pHmA) ou normal (pHmN), sendo os últimos subdivididos em pacientes com ou sem relação entre sintomas e eventos de refluxo ácido. Quando esta relação é negativa, o diagnóstico passa a ser Pirose Funcional (PF), considerado um grupo à parte. Entre outras possibilidades, a hipersensibilidade visceral pode estar envolvida na gênese desses sintomas.

Objetivo: Avaliar e comparar características demográficas, clínicas, manométricas, pHmétricas e perfil de sensibilidade esofágica em portadores de PF e subgrupos de DRNE. **Método:** Participantes foram submetidos a questionário clínico, esofagomanometria, pHmetria de 24h (pHm), testes de distensão do balão (TBa) e perfusão ácida (TPA), sendo divididos em 4 subgrupos de acordo com a pHm: pHmA, refluxo fisiológico sintomático (RFS), PF e pacientes com pHmN assintomáticos durante o exame (pHmN ASS). Comparou-se dados demográficos, índice de massa corpórea, frequência de pirose e sintomas associados, doenças anteriores, hábitos de vida, presença de hérnia hiatal, alterações manométricas, características pHmétricas, TPA e o TBa (este comparado a um grupo controle de 11 indivíduos saudáveis). **Resultados:** Setenta e um pacientes foram avaliados e distribuídos nos subgrupos: pHmA 32 (45,1%), RFS 5 (7%), PF 18 (25,4%) e pHmN ASS 16 (22,5%). A mediana de idade foi de 52 anos (20-82) e sexo feminino predominou em todos os subgrupos (76,1%). Pacientes com RFS eram mais jovens ($p=0,026$) e dor torácica prevaleceu no subgrupo de PF ($p=0,044$). O subgrupo de

pHmA foi o que mais requereu tratamento contínuo, com menor refratariedade à medicação ($p=0,005$). Não houve diferenças nas demais características clínicas ou manométricas avaliadas. O TPA foi mais freqüentemente positivo nos portadores de RFS e pHmA do que naqueles com PF e pHmN ASS ($p=0,018$). O TBa revelou tendência a menores limiares de volume para percepção do balão nos pacientes em relação aos controles ($p=0,056$). **Conclusões:** Exceto pela idade, menor nos pacientes com RFS, as características demográficas foram semelhantes em todos os subgrupos. Houve maior prevalência de dor torácica nos pacientes com PF e o subgrupo de pHmA foi o que mais requereu tratamento contínuo e exibiu menor refratariedade à medicação anti-secretora. As demais características clínicas e manométricas foram semelhantes. O conjunto total de pacientes com DRNE e PF apresentou tendência à hipersensibilidade ao estímulo mecânico, enquanto os portadores de pHmA e RFS exibiram maior sensibilidade ao ácido.

Descritores: Refluxo Gastroesofágico – Azia – Hiperalgisia – Manometria.

ABSTRACT:

Non Erosive Reflux Disease (NERD) represents around 70% of all Gastroesophageal Reflux Disease, and is characterized by heartburn without esophageal erosions, intense symptoms, less responsiveness to anti-secretory treatment than erosive disease, and by a chronic clinical course. 24h esophageal pH monitoring (pHM) in NERD patients can be normal (NpHM) or abnormal (ApHM). Individuals with NpHM can have heartburn related or not to acid reflux events. Patients with heartburn symptoms not related to acid reflux delineate a distinct subgroup called Functional Heartburn (FH). Other causes, like Visceral Hypersensitivity, may be also involved in the genesis of heartburn. **Objective:** To investigate and compare clinical, demographic, manometric, pH monitoring, and esophageal sensitivity characteristics amongst subgroups of NERD patients and FH individuals. **Methods:** Participants were submitted to a clinical questionnaire, and procedures of esophageal manometry, pHM, balloon distention test (BDT), and acid perfusion test (APT). Based on results of pHM, the patients were divided in 4 subgroups: ApHM, symptomatic physiological reflux (SPR), FH, and patients with normal pHM and no symptoms during the 24h pHM exam (AsNpHM). Results of demography, body mass index, frequency of heartburn and related symptoms, presence of hiatal hernia, manometry, pH monitoring, APT, and BDT were compared among all the studied subgroups. BDT was also compared to a control group. **Results:** Seventy one patients (median age 52 years [20-82]) were enrolled and distributed in four subgroups: 32 (45.1%) with ApHM, 5 (7.0%) with SPR, 18 (25.4%) with FH, and 16 (22.5%) with AsNpHM. Females (76.1%) predominated in all subgroups. Patients with SPR were younger ($p=0,026$), and thoracic pain prevailed on as a symptom in subjects with FH ($p=0,044$). The individuals with ApHM required

continuous treatment and were less refractory to drugs ($p=0,005$). APT positivity was higher in patients with SPR and ApHm than in individuals with FH and AsNpHM ($p=0,018$). There was a tendency to lower volume threshold in the balloon perception in patients with NERD and FH, compared to controls ($p=0,056$). **Conclusions:** Except for the lower age seen in SPR individuals, demography was similar in all studied subgroups. There was more chest pain in the FH subgroup, and individuals with ApHm required longer, more continuous treatment and were less refractory to anti-secretory drugs. The whole studied population showed a tendency to be hypersensitive to the mechanical stimuli, while patients with ApHM and SPR were more acid sensitive.

Descriptors: Gastroesophageal Reflux – Heartburn – Hyperalgesia – Manometry.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	1
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	6
2.1 DOENÇA DO REFLUXO NÃO EROSIVA	6
2.1.1 Definição	6
2.1.2 História Natural	8
2.1.3 Subclassificação	12
2.1.4 Características Clínicas e Epidemiológicas	15
2.1.5 Doenças Funcionais Associadas	19
2.1.6 Aspectos Manométricos	22
2.1.7 PHmetria e Padrões de Sintomas	25
2.1.8 Fisiopatologia	28
2.2 TESTES PROVOCATIVOS	37
2.2.1 Teste de Perfusão Ácida	37
2.2.2 Teste de Distensão do Balão	42
3. PACIENTES E MÉTODOS	47
3.1 PACIENTES	47
3.2 MÉTODOS	48
3.2.1 Questionário Clínico	49
3.2.2 Exames Complementares	51
3.2.2.1 Esofagomanometria	51
3.2.2.2 PHmetria Esofagiana Prolongada	55
3.2.2.3 Testes Provocativos	58
3.2.2.3.1 Teste de Distensão do Balão	59
3.2.2.3.2 Teste de Perfusão Ácida	60
3.3 CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES	61
3.3.1 Estudo Comparativo entre os Subgrupos	61
3.3.1.1 Aspectos Clínicos e Demográficos	61
3.3.1.2 Hérnia Hiatal	62
3.3.1.3 Esofagomanometria	62
3.3.1.4 PHmetria Esofagiana Prolongada	62
3.3.1.5 Testes Provocativos	63
3.3.1.5.1 Teste de Perfusão Ácida	63
3.3.1.5.2 Teste de Distensão do Balão	63
3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	64
4. RESULTADOS	65
4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA ESTUDADA	65
4.2 COMPARAÇÃO ENTRE OS SUBGRUPOS	66
4.2.1 Aspectos Clínicos e Demográficos	66
4.2.1.1 Idade	66
4.2.1.2 Distribuição dos Pacientes Quanto ao Sexo	66
4.2.1.3 Índice de Massa Corpórea	67
4.2.1.4 Sintomas	68
4.2.1.4.1 Pirose	68
4.2.1.4.2 Sintomas Associados à Pirose	69
4.2.1.5 Prevalência de Doenças Anteriores e Hábitos de Vida	69
4.2.2 Prevalência de Hérnia Hiatal	70
4.2.3 Esofagomanometria	71
4.2.3.1 Presença de Alterações Manométricas	71
4.2.3.2 Alterações Manométricas Encontradas	71
4.2.3.3 Pressão de Repouso do Esfíncter Esofágico Inferior	72
4.2.4 PHmetria Esofagiana Prolongada	74
4.2.4.1 Resultados de PHmetria Prolongada nos 4 Subgrupos	73
4.2.4.2 Padrões de Refluxo Anormal no Subgrupo de pHmetria Anormal	74

4.2.4.3 Padrões de Sintomas à pHmetria	75
4.2.5 Testes Provocativos	76
4.2.5.1 Teste de Perfusão Ácida	76
4.2.5.2 Teste de Distensão do Balão	77
5. DISCUSSÃO	79
5.1 QUANTO À METODOLOGIA EMPREGADA	80
5.2 QUANTO AOS RESULTADOS	84
5.2.1 Avaliação da Amostra Estudada	84
5.2.2 Aspectos Clínicos e Demográficos	85
5.2.2.1 Idade	85
5.2.2.2 Sexo	86
5.2.2.3 Índice de Massa Corpórea	86
5.2.2.4 Manifestações Clínicas.....	87
5.2.2.4.1 Pirose	87
5.2.2.4.2 Sintomas Associados à Pirose	89
5.2.2.4.3 Prevalência de Doenças Anteriores e Hábitos de Vida	91
5.2.3 Prevalência de Hérnia Hiatal	93
5.2.4 Esofagomanometria	94
5.2.5 PHmetria Esofagiana Prolongada	96
5.2.6 Testes Provocativos	98
5.3 CONSIDERAÇÕES FINAIS	101
6. CONCLUSÕES	103
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	104
8. ANEXOS.....	123

1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS:

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é atualmente definida como uma condição que se desenvolve quando o refluxo de conteúdo gástrico para o esôfago causa sintomas incômodos e/ou complicações. Para o diagnóstico, os sintomas devem ocorrer no mínimo duas vezes por semana na sua forma leve ou pelo menos uma vez por semana, se moderados a graves¹. As manifestações típicas da doença são pirose e regurgitação, enquanto a esofagite de refluxo caracteriza a mais freqüente lesão da mucosa¹.

A prevalência de sintomas de DRGE é alta na população ocidental. Nos Estados Unidos da América, 40% dos indivíduos referem pirose pelo menos 1 vez por mês, 20% semanalmente e 14% diariamente². No Brasil, Moraes-Filho *et al* estudaram 13959 indivíduos em 22 cidades e encontraram uma prevalência global de pirose de 11,9%, ocorrendo 1 vez por semana em 4,6% e pelo menos 2 vezes por semana em 7,3% dos adultos urbanos³.

Durante muitos anos o conhecimento sobre a DRGE se restringiu aos pacientes com esofagite erosiva (EE). Mais recentemente tem sido observado que a maioria dos pacientes com sintomas de DRGE não apresenta lesões endoscópicas e são definidos como portadores de doença do refluxo com endoscopia negativa⁴ ou simplesmente doença do refluxo não erosiva (DRNE). Eles representam até 70% de todos os pacientes com queixas típicas de refluxo e exibem um padrão de evolução crônica, com períodos de exacerbação e remissão, semelhante ao apresentado pelos pacientes com a forma erosiva da doença⁵. Além disso, vários estudos revelaram que o grupo de DRNE tem uma menor taxa de resposta ao tratamento com anti-secretores, quando comparado ao grupo de EE⁶.

A pirose, sintoma clássico da doença, pode ser percebida pelo paciente com ou sem lesão da mucosa, sendo, em geral, causada pela exposição esofagiana anormal ao ácido.

Entretanto, sabe-se que muitos pacientes com DRNE não apresentam excesso de ácido intra-esofágico e que cerca de 37 a 60% destes pacientes com pirose têm refluxo normal à pHmetria esofagiana de 24 h (pHm)⁷. Logo, existem outros fatores, além do ácido, que podem ser responsáveis pelo sintoma. Observou-se também que este grupo de indivíduos não era homogêneo, identificando-se dois subgrupos de pacientes.

O primeiro recebe o diagnóstico de esôfago ácido-sensível ou refluxo fisiológico sintomático (RFS) e inclui pacientes que, apesar de apresentarem pHm normal, exibem uma relação estreita entre o sintoma e o evento de refluxo ácido (índice de sintomas positivo), sugerindo a existência de hipersensibilidade esofagiana ao ácido. Estima-se que até 40% dos pacientes com exposição ácida fisiológica possam estar nesta categoria, a qual demonstra uma resposta favorável ao tratamento com inibidor de bomba de prótons (IBP) em altas doses⁸.

O segundo subgrupo, ao contrário, demonstra pouca correlação entre o sintoma de pirose e a ocorrência de episódios de refluxo ácido (índice de sintomas negativo), o que aponta para a existência de outros fatores, intraluminais ou não, envolvidos na gênese do sintoma.

Várias hipóteses são aventadas para explicar esta última situação. Entre elas encontram-se a possibilidade de ocorrer sensação de pirose com pequenas quedas do pH intra-esofágico⁸ ou com fenômenos motores⁹, a ocorrência de refluxo não ácido¹⁰, a modulação dos sintomas pela existência de gordura intra-duodenal¹¹ e a presença de hipersensibilidade visceral.

O achado de hipersensibilidade ao estímulo mecânico em pacientes com DRNE foi inicialmente descrito por Trimble *et al*, que encontraram um menor limiar de sensibilidade ao estímulo de distensão do balão no grupo de pacientes com RFS. A sensibilidade mecânica foi maior neste grupo quando comparada aos controles, aos pacientes com refluxo excessivo e aos portadores de esôfago de Barrett, o que sugere a existência de um espectro de sensibilidade visceral na DRGE¹².

Em contra-partida, Fass *et al* realizaram teste de perfusão ácida (TPA) e teste de distensão do balão (TBa) em pacientes com DRGE e demonstraram um aumento de sensibilidade ao estímulo químico, mas não ao estímulo mecânico, nos pacientes com DRNE e pHm anormal (pHmA)¹³.

Anteriormente, pelos critérios de Roma II, os pacientes com DRNE e pHm normal (pHmN) recebiam o diagnóstico de pirose funcional (PF)¹⁴. Mais recentemente enfatizou-se a necessidade de se modificar a classificação da DRNE, o que ficou explicitado na publicação dos critérios de Roma III para o diagnóstico das desordens funcionais do esôfago¹⁵. De acordo com os especialistas participantes deste encontro, os pacientes com pHmN e índice de sintomas (IS) positivo demonstram, em geral, uma boa resposta ao tratamento com IBP e devem ser considerados portadores de DRGE. Assim, atualmente, o RFS não integra mais o grupo de PF, sendo separado das desordens esofagianas funcionais e classificado como DRNE. Por outro lado, aqueles pacientes com pirose, sem esofagite à endoscopia, com pHmN, IS negativo e que não respondem ao tratamento com IBP, preenchem os critérios essenciais ao diagnóstico de PF. Nestes pacientes o papel do ácido na gênese da pirose não é reconhecido e a relevância de outros fatores permanece sem comprovação. Todavia, acredita-se que a PF é algo diferente da DRGE, para a qual importam fatores como distúrbios da percepção visceral,

alteração do processamento cortical do sintoma e fatores psicológicos. Este grupo constitui-se no principal responsável pela falência do tratamento com IBP¹⁶ e pode se beneficiar do uso de drogas moduladoras da sensibilidade visceral, como os antidepressivos tricíclicos¹⁷.

Portanto, o grupo de pacientes com pirose e endoscopia sem erosões esofagianas é amplo, heterogêneo e composto por vários subgrupos de pacientes com diferentes mecanismos responsáveis pelos sintomas, provavelmente abrangendo um espectro de hipersensibilidade visceral. Isto poderia explicar porque a resposta terapêutica aos anti-secretores é inconsistente nestes pacientes em relação ao grupo com doença erosiva.

A identificação da PF e dos diversos subgrupos de pacientes incluídos no diagnóstico de DRNE, estabelecendo seu perfil clínico e padrão de sensibilidade visceral, pode levar à indicação de formas específicas de abordagem terapêutica para cada caso. Isto poderia otimizar o tratamento, possibilitando melhor qualidade de vida para estes pacientes, com menores custos.

Tendo como base o que foi exposto acima, o presente trabalho foi desenvolvido, estudando-se uma população com queixa típica de DRGE e ausência de erosões esofagianas visíveis à endoscopia digestiva. Os diferentes subgrupos resultantes da análise de pHm foram comparados.

A hipótese considerada neste trabalho foi que os pacientes pertencentes aos diversos subgrupos de DRNE e PF apresentam características demográficas, clínicas e manométricas distintas, assim como um perfil diferente de sensibilidade esofágica.

Objetivos:

Avaliar e comparar os pacientes com PF, pHmA, RFS e aqueles com pHmN que ficaram assintomáticos durante o exame, em relação:

1. às características demográficas e clínicas;
2. às alterações manométricas;
3. ao limiar de sensibilidade ao estímulo mecânico;
4. à presença de sensibilidade ao estímulo ácido.

2 REVISÃO DA LITERATURA:

2.1 Doença do Refluxo Não Erosiva:

2.1.1 Definição:

A DRGE é um distúrbio comum, tipicamente diagnosticado pela história de pirose recorrente. A pirose é definida como um sintoma complexo, caracterizado por uma sensação de queimação retro-esternal estendendo-se da base do esterno em direção à boca. Este sintoma em geral piora após a alimentação, durante o exercício e com a posição reclinada, sendo caracteristicamente aliviado com a ingestão de antiácidos. O desconforto pode ser freqüente e interferir com as atividades normais do paciente¹⁸.

Baseado nos achados de endoscopia digestiva alta, os pacientes com pirose podem ser divididos em 2 categorias: pacientes com EE e pacientes sem este achado endoscópico (DRNE).

O relatório de um encontro realizado em 1997 em Genval, na Bélgica, definiu DRGE como a presença de lesões da mucosa esofagiana ou a ocorrência de sintomas induzidos pelo refluxo com gravidade suficiente para interferir na qualidade de vida do paciente. O mesmo relatório reservou o diagnóstico de doença do refluxo com endoscopia negativa (também chamada de DRNE) aos indivíduos que satisfaziam a definição de DRGE e não apresentavam esôfago de Barrett ou outras lesões mucosas endoscópicas (erosão ou ulceração)⁴.

Fass *et al* definiram DRNE como a presença de sintomas típicos de DRGE causados pelo ácido intra-esofágico, na ausência de alterações à endoscopia⁷. Esta definição é mais restritiva que a citada anteriormente e enfatiza o conceito de que o termo “doença do refluxo” deveria ser utilizado quando existisse uma relação entre os sintomas e os eventos de refluxo ácido. Posteriormente, o mesmo autor corrigiu

este aspecto restrito quando propôs que a DRNE deveria ser definida como a presença de sintomas típicos de DRGE causada pelo refluxo intra-esofágico (ácido ou fracamente ácido) na ausência de lesão da mucosa visível à endoscopia⁵. Observa-se que houve necessidade de uma ampliação na definição, vinculando os sintomas não apenas ao refluxo ácido, mas também a outros tipos de refluxo.

Em 2006 um grupo internacional de pesquisadores se reuniu em Montreal com o objetivo de estabelecer um consenso global a respeito da definição e classificação da DRGE. O consenso definiu que a DRGE é uma condição que se desenvolve quando o refluxo de conteúdo gástrico para o esôfago causa sintomas incômodos e/ou complicações. Pirose e regurgitação foram considerados os sintomas típicos da doença e a esofagite de refluxo a principal manifestação de lesão esofagiana. Os autores concluíram que, na prática clínica, cada paciente deveria determinar se seu sintoma é incômodo ou não. Entretanto, para realização de estudos clínicos e epidemiológicos, definiu-se que o diagnóstico de DRGE deve ser assumido quando o sintoma ocorrer no mínimo duas vezes por semana na sua forma leve ou pelo menos uma vez por semana, se moderado a grave¹. Este grupo de autores dividiu as manifestações de DRGE em síndromes esofágicas (sintomáticas ou com lesão da mucosa) e extra-esofágicas. Essas últimas podem ter associação já estabelecida com a DRGE (tosse, laringite, asma, erosão dentária) ou associação proposta, mas ainda não comprovada (faringite, sinusite, fibrose pulmonar idiopática e otite média recorrente). O conceito de DRNE foi preservado, porém a designação passou a ser “síndrome esofágica sintomática” (sem lesão esofagiana). A esofagite de refluxo foi classificada como “síndrome esofágica com lesão esofagiana”. Os termos DRNE ou doença do refluxo com endoscopia negativa foram evitados neste esquema de classificação porque muitos pacientes são

atendidos nos serviços básicos de saúde, onde não realizam rotineiramente o exame de endoscopia. Além disso, com o surgimento de novas técnicas e instrumentos, como por exemplo, as técnicas de magnificação, o uso de corantes e o exame histológico por microscopia eletrônica, o significado destes termos tende a se modificar através do tempo. Uma das vantagens dessa última classificação e terminologia é a sua capacidade de perdurar, apesar das melhorias que são antecipadas na tecnologia para facilitar a detecção de anormalidades na mucosa esofágica¹.

Como preconiza a classificação de Los Angeles, a EE é diagnosticada apenas na presença de erosões macroscópicas visíveis à endoscopia¹⁹. Segundo o consenso de Genval⁴, as alterações menores como edema, eritema e friabilidade são consideradas DRNE.

Nesta, o foco de atenção é o sintoma e não a lesão da mucosa. Na verdade, sabe-se que não existe relação entre a gravidade ou frequência do sintoma e a extensão da lesão esofágica^{20, 21}.

2.1.2 História Natural:

Na DRNE, apenas um pequeno número de indivíduos sintomáticos desenvolve complicações como estenose péptica, úlceras, esôfago de Barrett ou adenocarcinoma do esôfago²².

Estudos representativos revelam que o grupo de DRNE tem uma taxa de resposta ao tratamento 10 a 30% menor que aquela referida pelos portadores de EE, mesmo com doses similares de IBP^{6, 23, 24}. Alguns autores relataram haver uma relação direta entre a resposta ao tratamento com IBP e o grau de exposição

esofagiana distal ao ácido, ou seja, quanto maior a exposição, maior a proporção de pacientes com DRNE com resolução dos sintomas⁶.

Tradicionalmente a DRGE tem sido encarada como um espectro de doença, havendo várias manifestações clínicas ligadas a fatores fisiopatológicos comuns. Há autores que acreditam que a doença tenha mobilidade ao longo deste espectro, evoluindo de DRNE para EE e desta para o esôfago de Barrett / adenocarcinoma. Entretanto, esta crença tem gerado muita controvérsia na literatura médica²⁵.

Fass e Ofman originalmente propuseram um novo modelo conceitual de DRGE baseado em 3 fatores principais: 1) os grupos de pacientes com DRNE, EE e esôfago de Barrett podem não ter o mesmo mecanismo fisiopatológico de base; 2) a progressão de DRNE para EE ou esôfago de Barrett constitui uma exceção, não sendo regra geral; 3) DRNE não é uma forma mais branda de DRGE em termos de gravidade do sintoma, resposta ao tratamento ou qualidade de vida²². Levando em conta estes dados, os autores advogam que a DRGE seja dividida em 3 apresentações fenotípicas diferentes: 1) pacientes com DRNE; 2) portadores de doença erosiva (esofagite sem metaplasia diagnóstica de Barrett) e 3) esôfago de Barrett. Segundo estes pesquisadores o paciente apresentaria um destes fenótipos distintos e, embora pudesse progredir dentro do seu grupo, existiria pouca ou nenhuma mobilidade entre os vários grupos fenotípicos. Assim, pacientes com DRNE teriam risco muito baixo de desenvolver EE com o passar do tempo e, desta forma, não apresentariam risco de evoluir para estenose péptica, esôfago de Barrett ou adenocarcinoma. Todavia, estes pacientes não estariam imunes a outras complicações de DRGE tais como manifestações atípicas e extra-esofagianas^{22, 26}.

Sontag *et al* acompanharam 2306 pacientes com DRGE por um tempo médio de 7,6 anos, período em que os pacientes usaram medicação anti-secretora de acordo com os sintomas. Os autores observaram que, na endoscopia de seguimento, 67% dos pacientes haviam mantido os mesmos achados, 21% haviam melhorado e 11% piorado, sendo a evolução de DRNE para EE registrada em 15,7% dos casos. Os investigadores defenderam a idéia de que o achado endoscópico inicial tinha valor prognóstico, sendo esperado que recorresse da mesma forma no futuro, sempre que o tratamento anti-refluxo fosse interrompido²⁷.

Na literatura surgiram outros trabalhos compartilhando da concepção acima. Seus autores propõem que alguns fatores, ainda indefinidos, determinariam a resposta de cada indivíduo ao mesmo insulto, o qual poderia levar ao desenvolvimento de EE, esôfago de Barrett ou à ausência de lesão da mucosa. Em outras palavras, os vários fenótipos da DRGE seriam geneticamente determinados e assim permaneceriam ao longo de toda a vida²⁸.

Apesar de bastante atraente, alguns autores não concordam com a idéia anterior e enfatizam o conceito de DRGE como um espectro.

Entre estes encontram-se Pace *et al*, que realizaram uma avaliação retrospectiva de 33 pacientes com DRNE e pHmA, acompanhando-os por 3 a 6 meses, período em que permaneceram sob terapia com antiácidos, procinéticos ou ambos. Os autores observaram que 5 (15%) dos pacientes haviam desenvolvido EE²⁹. Os mesmos autores reavaliaram sua coorte original e, após um intervalo médio de 5 anos, realizaram endoscopia em 18 dos 33 indivíduos inicialmente incluídos. Destes, 17 (94%) apresentavam EE. Após 10 anos de acompanhamento, a maioria continuava sintomática e 75% necessitavam de medicação anti-secretora. Os autores concluíram que a DRNE, assim como a própria DRGE, é uma afecção

crônica, que aumenta em gravidade com o tempo e que requer terapia anti-secretora prolongada na maioria dos casos³⁰, não sendo adequada a fragmentação do espectro em categorias não comunicantes da doença^{31, 32}.

Ainda nesta linha, Labenz *et al* propuseram um modelo complexo para descrever o curso natural da DRGE, utilizando os dados do estudo ProGERD. Os autores avaliaram 3894 pacientes e demonstraram progressão e regressão significativas após 2 anos de seguimento. Houve progressão em 24,9% dos pacientes de DRNE para EE leve e de 0,6% para EE acentuada. Entre os portadores de EE grave e EE leve, 50,4% e 61,3% respectivamente, involuíram para DRNE. Neste estudo, 73% dos indivíduos haviam usado medicação anti-refluxo e 61% haviam consultado médicos no período de avaliação. Este artigo sugere, pela primeira vez, que os pacientes poderiam se mover livremente, e em grande número, da DRNE para a EE e vice-versa³³.

O quadro 1 resume as publicações recentes mais importantes na avaliação da história natural da DRGE.

Autor do estudo	N	Seguimento (anos)	Progressão (%)
Garrido Serrano <i>et al</i> ³⁴	692	2-3	0
Kuster <i>et al</i> ³⁵	89	6	3,1
Bardhan <i>et al</i> ³⁶	12374	24	4,4
Pace <i>et al</i> ²⁹	33	0,5	15
Sontag <i>et al</i> ²⁷	2306	7,6	15,7
Isolauri <i>et al</i> ³⁷	30	17-22	16,6
McDougall <i>et al</i> ³⁸	17	4,5	24
Schindlbeck <i>et al</i> ³⁹	16	3	25
Labenz <i>et al</i> ³³	3894	2	25,5
Pace <i>et al</i> ³⁰	18	5	94

Quadro 1 – Estudos sobre a história natural da doença do refluxo gastroesofágico abordando o percentual de progressão da doença não erosiva para esofagite erosiva.

2.1.3 Subclassificação:

O diagnóstico de DRNE abriga um grupo heterogêneo de pacientes. Sob essa denominação encontram-se indivíduos com pHmA e pHmN, sendo os primeiros, os verdadeiros portadores de DRNE.

O grupo de pacientes com pHmN recebeu o diagnóstico de PF pelo comitê de Roma II para estudo das desordens funcionais do esôfago. Segundo este comitê, PF é definida como a sensação episódica de queimação retro-esternal na ausência de refluxo gastroesofágico anormal, distúrbio de motilidade ou lesão estrutural que justifique a queixa¹⁴. Esta definição é vaga e claramente não ajuda no entendimento dos diferentes mecanismos envolvidos na origem da pirose.

Wiener *et al* demonstraram que pacientes com DRNE têm menos chance de ter uma associação forte entre os sintomas e os eventos de refluxo ácido (IS positivo), quando comparados aos pacientes com EE⁴⁰.

De acordo com os critérios de Roma II, no diagnóstico de PF são incluídos pacientes com exposição ácida normal, com IS positivo ou negativo¹⁴.

Os pacientes com exposição ácida dentro dos limites fisiológicos, nos quais o IS é positivo (esôfago ácido sensível ou RFS) demonstram um percentual médio de episódios de pirose coincidentes com $\text{pH} < 4$ (70%) semelhante aos pacientes com DRNE e pHmA (73-85%)^{40, 41} e exibem uma resposta favorável ao tratamento anti-secretor¹³. Assim sendo, o papel do ácido na gênese dos sintomas parece ser fundamental neste grupo de pacientes.

Em contraste, no grupo com pHmN e IS negativo, outros fatores parecem importantes, como estímulos não-ácidos e fatores extraluminais⁴¹.

A classificação dos pacientes com DRNE proposta pelos critérios de Roma II, assim como a prevalência estimada de cada categoria segundo Martinez *et al* é apresentada na figura 1^{41, 42}. O termo “DRNE” foi substituído por “pirose e endoscopia normal”, devido ao fato de que alguns pacientes dispostos nesta categoria apresentam pirose clássica devido a eventos não ácidos ou extraluminais, não sendo considerados DRNE⁸.

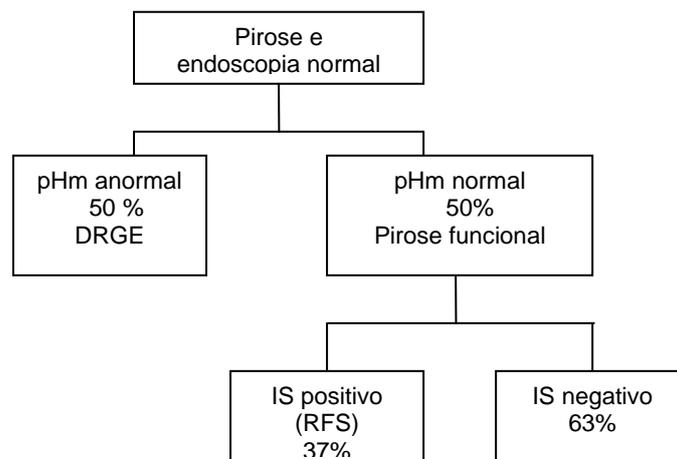


Figura 1 - Classificação de pacientes com pirose e endoscopia normal segundo os critérios de Roma II e a prevalência estimada em cada categoria. pHm: pHmetria; DRGE: doença do refluxo gastroesofágico; IS: índice de sintomas; RFS: refluxo fisiológico sintomático⁴¹.

Com a evolução do conhecimento nos últimos anos, observou-se que os pacientes com RFS ou que apresentavam resposta ao tratamento anti-secretor exibiam comportamento semelhante ao dos pacientes com DRGE em termos de apresentação da doença, achados manométricos, impacto sobre a qualidade de vida e história natural. Concluiu-se também que uma resposta favorável a um teste terapêutico com altas doses de IBP não era específico⁴³, mas uma falta de resposta exibiu um alto valor preditivo negativo para o diagnóstico de DRGE. Assim, em 2006, surgiram os critérios de Roma III, incluindo os pacientes com RFS no diagnóstico de DRNE. Pirose funcional foi redefinida como dor ou desconforto retro-esternal em queimação, sem evidências de que o refluxo gastroesofágico seja a causa do sintoma (pHm normal, IS negativo e falha de resposta ao IBP) e na ausência de distúrbios da motilidade. Estes achados deveriam estar presentes nos últimos 3 meses, com início dos sintomas há pelo menos 6 meses do diagnóstico¹⁵. A figura 2 ilustra esta nova classificação.

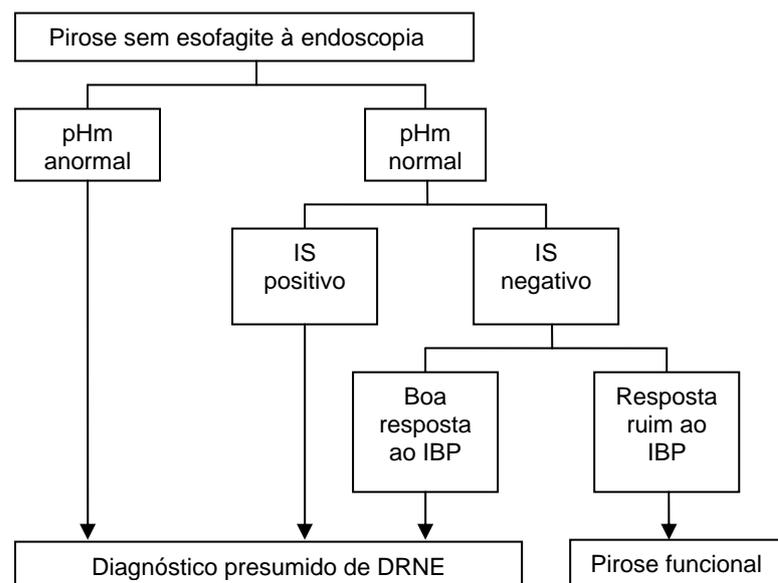


Figura 2 – Classificação de pacientes com pirose sem erosões esofágicas à endoscopia pelos critérios de Roma III. pHm: pHmetria; IS: índice de sintomas; IBP: inibidores de bomba de prótons; DRNE: doença do refluxo não erosiva¹⁵.

2.1.4 Características Clínicas e Epidemiológicas:

Estudos recentes revelaram que aproximadamente 50 a 70% dos pacientes com queixas de DRGE não apresentam erosões à endoscopia (DRNE) e esta prevalência pode ser ainda maior se forem considerados os pacientes com DRGE que nunca procuraram assistência médica^{6, 7, 44}. Carlsson *et al*, ao estudarem diferentes estratégias de tratamento de DRGE em 36 centros de atendimento primário na Europa e na Austrália, encontraram 49% de 538 pacientes com DRNE⁴⁵. Nos Estados Unidos, Robinson *et al* avaliaram 165 pacientes que utilizavam antiácidos para alívio de pirose e constataram que 53% exibiam mucosa normal à endoscopia⁴⁶. Uma outra pesquisa, realizada em dois municípios suecos, estudou 1000 pacientes com ou sem sintomas de DRGE, selecionando-os aleatoriamente para realização de endoscopia digestiva alta. Dos pacientes com pirose, 24,5% apresentavam EE e entre aqueles que apresentavam tal lesão, 36,8% não tinham sintomas relacionados à DRGE⁴⁷.

Um grande estudo envolvendo 25 centros na Dinamarca e Suécia identificou 424 pacientes com DRNE. A média de idade dessa população foi de 50 anos, 58% eram do sexo feminino, havia 21% de tabagistas e 45% de etilistas ativos, 53% apresentavam história de pirose há mais de 5 anos e a presença de hérnia hiatal foi documentada em 37% dos casos⁴⁸.

Poucos trabalhos têm comparado as características clínicas de pacientes com DRNE e EE na mesma população. Carlsson *et al* realizaram um estudo com este objetivo e encontraram que as características do grupo com EE eram similares às do grupo de DRNE, exceto por apresentarem um maior número de pacientes do sexo masculino (59%), uma prevalência aumentada de hérnia hiatal (56% X 29%) e

um peso médio maior em homens e mulheres (86 X 80,5 kg e 76 X 69,5 kg respectivamente)⁴⁵.

Outro estudo realizado na China comparou os aspectos clínicos de 113 pacientes com DRNE e 111 com EE. Os portadores de DRNE exibiram prevalência significativamente maior de infecção por *H. Pylori*, sintomas dispépticos, síndrome do intestino irritável (SII), positividade ao TPA e distúrbios psicológicos. Já os pacientes com EE demonstraram maior prevalência de hérnia hiatal e de distúrbios motores do esôfago, assim como valores mais altos de exposição esofagiana ao ácido⁴⁹.

Recentemente autores coreanos realizaram pesquisa semelhante, avaliando 113 pacientes com DRNE e 37 com EE. Como na maioria dos trabalhos, o sexo feminino prevaleceu no grupo de DRNE, enquanto nos pacientes com EE foi encontrado maior número de portadores de hérnia de hiato. Curiosamente, o índice de massa corpórea (IMC) foi semelhante em ambos os grupos⁵⁰.

Frazzoni *et al* estudaram 335 indivíduos e compararam pacientes com DRNE com pHmA e pHmN, EE, EE complicada e controles. Observaram maior prevalência de indivíduos do sexo masculino nos grupos de pHmA (47%), EE (68%) e EE complicada (79%), em relação aos pacientes com pHmN (31%) e controles (30%). A presença de hérnia hiatal também foi mais prevalente na doença erosiva (68%), EE complicada (64%) e nos pacientes com DRNE pHmA (49%) em relação àqueles com pHmN (31%) e controles (25%)⁵¹. A seguir, os mesmos autores ampliaram sua amostra e encontraram resultados semelhantes em relação à maior prevalência de hérnia hiatal nos pacientes com EE (66%), esofagite ulcerada (74%) e esôfago de Barrett longo (83%) em relação aos pacientes com pHmN (31%) e controles (27%). Neste estudo, no entanto, a prevalência maior de hérnia nos

pacientes com DRNE pHmA (47%) em relação aos portadores de pHmN (31%) não foi estatisticamente significativa⁵².

Shapiro *et al* estudaram 52 pacientes com pirose sem EE, sendo 57,7% com pHmN e 42,3% com pHmA. Comparando-se os dois grupos não se observou diferenças no que diz respeito à prevalência do sexo masculino, à média de idade e à presença de hérnia hiatal (20,0% X 22,7%). Os investigadores observaram que pacientes com pHmN (PF segundo os critérios de Roma II) apresentavam uma história mais longa de pirose, um maior número de episódios de dor torácica, escores mais elevados nos testes para avaliar somatização, além de evidências de alteração na função autonômica. Não foram detectadas diferenças, entre os dois grupos, em relação à gravidade ou freqüência da pirose ou de outros sintomas de DRGE (regurgitação ácida, disfagia, queixas respiratórias ou otorrinolaringológicas) ou de outras doenças gastrointestinais concomitantes. A avaliação da qualidade de vida revelou-se similar nos dois grupos⁵³.

Pesquisas demonstram que um aumento no IMC está associado a um risco aumentado de esofagite⁵⁴⁻⁵⁶ e pacientes obesos (IMC \geq 30 kg/m²) demonstram uma prevalência maior de EE (26,5%) em relação aos indivíduos de peso normal (9,3%)⁵⁷.

Estudos clínicos também têm revelado que indivíduos mais idosos geralmente apresentam DRGE mais grave, com maiores índices de lesão da mucosa que indivíduos jovens^{52, 58}. Observou-se uma diminuição da sensibilidade ao ácido⁵⁹ e ao estímulo mecânico⁶⁰ nestes pacientes, o que poderia contribuir para uma apresentação clínica mais tardia, com formas mais graves ou complicadas da doença⁵⁹.

Fato semelhante tem sido descrito em pacientes com diabetes mellitus. Alguns autores encontraram associação de distúrbios da motilidade esofagiana e DRGE com neuropatia diabética⁶¹. Uma pesquisa japonesa recente concluiu que, embora a associação de DRGE e diabetes seja freqüente, os sintomas de refluxo não foram comuns nos indivíduos diabéticos, os quais exibiram escores de gravidade de sintomas de DRGE semelhantes aos dos pacientes sem DRGE. Os autores chamaram a atenção para a possibilidade de DRGE em diabéticos, mesmo quando não havia queixas relacionadas a este diagnóstico⁶².

Hershcovici *et al*, adotando os critérios de Roma III, estudaram 60 pacientes com PF (pHmN, IS negativo) e 160 pacientes com DRNE (pHmA) e encontraram maior gravidade dos sintomas de refluxo no grupo de DRNE. Observaram prevalência semelhante de queixas intestinais em ambos os grupos, sendo a intensidade destas queixas diretamente relacionada à gravidade da pirose. No grupo de PF houve maior prevalência de pacientes do sexo feminino (68%) e observou-se uma relação inversa entre a idade e a gravidade dos sintomas de refluxo. No grupo de DRNE houve predomínio do sexo masculino (65%) e a relação entre gravidade da pirose e idade foi direta, ou seja, quanto mais idoso, maior a intensidade da queixa. Por este comportamento diferente, os autores concluíram que PF e DRNE deveriam ser entidades distintas⁶³.

É descrito que o fumo pode promover o refluxo ácido, pois leva à diminuição da pressão do EEI, retardo do esvaziamento gástrico, aumento na produção de ácido e pepsina e diminuição na produção de bicarbonato salivar. Todavia, no trabalho acima mencionado, ao se avaliar a prevalência de indivíduos fumantes nos grupos, encontrou-se uma distribuição similar nos portadores de DRNE e PF. Os pesquisadores relataram que o hábito de fumar foi

independentemente associado à gravidade dos sintomas de refluxo, porém, isto ocorreu apenas no grupo com DRNE⁶³. Em 2004 Zimmerman já havia demonstrado que na DRNE, a presença da SII e do hábito do tabagismo modulavam o efeito da exposição ácida esofagiana sobre os sintomas de refluxo, sem afetar a intensidade do mesmo avaliada pela pHm⁶⁴.

2.1.5 Doenças Funcionais Associadas:

Freqüentemente pacientes com DRGE exibem uma constelação de outros sintomas que contribuem para uma baixa qualidade de vida relacionada a esta doença⁶⁵. Estas queixas não esofagianas incluem sintomas gastrointestinais baixos, problemas dispépticos e distúrbios do sono, cada um ocorrendo em mais de 30% dos pacientes. Na verdade existe uma considerável superposição entre sintomas experimentados por portadores de DRGE e aqueles diagnosticados como SII ou dispepsia, o que sugere que a hipersensibilidade visceral generalizada possa estar envolvida na origem de sintomas de DRGE^{63, 66}.

Costantini *et al* observaram um limiar mais baixo de dor ao TBa esofagiano em pacientes com SII quando comparados a controles saudáveis. Foi detectada uma alta prevalência de sintomas esofagianos nestes pacientes (57%) e os mais baixos limiares de dor foram registrados em quem apresentava a concomitância de SII e estes sintomas, sugerindo um distúrbio da percepção da dor em todo o tubo gastrointestinal nos portadores de SII⁶⁷. Estes resultados foram posteriormente confirmados por Trimble *et al* que realizaram TBa no reto e no esôfago em pacientes com SII, dispepsia funcional e controles normais. Quando comparados aos controles, os pacientes com SII exibiram limiares mais baixos de percepção e desconforto à insuflação do balão retal e esofagiano. Os portadores de

dispepsia funcional também demonstraram menores limiares ao TBa nos dois locais estudados⁶⁸.

Outro estudo avaliou a presença de sintomas compatíveis com SII em pacientes com DRNE (pHmA). Os investigadores encontraram maior prevalência (49%) das queixas intestinais nos pacientes em relação aos controles (18%) e a intensidade destes sintomas foi associada à gravidade das queixas de refluxo, porém sem demonstrar relação com o grau de exposição ácida do esôfago à pHm⁶⁹. O mesmo grupo publicou resultados semelhantes com relação à presença de sintomas não digestivos nestes pacientes e observou que os escores de dor, alterações do sono e neurastenia foram muito mais altos nos pacientes do que nos controles saudáveis. Os sintomas não digestivos também foram diretamente relacionados à gravidade da pirose e à presença da SII, mas não se relacionaram com a intensidade de exposição esofágica ao ácido⁷⁰. Segundo os autores, estes achados refletiram a alta prevalência de hipersensibilidade visceral no grupo de pacientes com DRNE, o que poderia contribuir para o agravamento dos sintomas de refluxo.

Recentemente Neumann *et al* compararam a prevalência de sintomas de SII e dispepsia funcional em pacientes com DRGE, sendo 33 com DRNE, 25 com EE e 13 com esôfago de Barrett. Os autores concluíram que estes sintomas foram comuns em todas as formas de DRGE, não havendo diferença significativa entre elas⁷¹. Em contrapartida, um estudo nacional revelou a presença de queixas dispépticas em 79,6% dos portadores de DRNE, sendo significativamente maior que nos pacientes com EE⁷².

Ao que parece, a presença de sintomas sugestivos de distúrbios funcionais está mais relacionada à intensidade dos sintomas esofagianos do que ao

grau de exposição ácida do esôfago. Alguns trabalhos recentemente publicados estão de acordo com esta observação, pois não demonstraram diferenças quanto à prevalência destes sintomas entre pacientes com DRNE pHmN e pHmA^{53, 63, 73}.

Em relação à dispepsia funcional, existe uma certa confusão na literatura no que diz respeito à sua diferenciação da DRNE, existindo muita superposição entre sintomas, aspectos demográficos e fisiopatologia. Observou-se que ambas as doenças são mais comuns em mulheres e até 50% dos pacientes com DRNE apresentam sintomas dispépticos do tipo dismotilidade⁷⁴. Além disso, um estudo relatou que 18,5% dos pacientes com dispepsia funcional, sem queixa de pirose, apresentaram pHmA⁷⁵. Estas observações, associadas ao fato de que 37 a 60% dos pacientes com DRNE apresentam pHmN, sugerem que as duas doenças podem dividir aspectos fisiopatológicos comuns^{76, 77}.

Ainda que não seja perfeita, a orientação para diferenciar DRNE de dispepsia funcional, é levar em consideração o sintoma predominante. Os recentes critérios de Roma III¹⁵ são uma tentativa de padronização destes diagnósticos. Os mesmos definem dispepsia funcional como “a presença de sintomas originários da região gastroduodenal, na ausência de qualquer doença orgânica, sistêmica ou metabólica que os explique”. Estabelecem ainda uma divisão dos sintomas em dois grupos: 1) sintomas dispépticos induzidos pela refeição e 2) dor epigástrica.

Os pacientes cujo sintoma predominante seja pirose, assim como nos critérios de Roma II¹⁴, são excluídos do diagnóstico de dispepsia funcional, passando a fazer parte do grupo de DRGE.

A superposição entre dispepsia funcional e DRNE é melhor evidenciada nos indivíduos com pHmN, pois ambas compartilham fatores de hipersensibilidade

visceral ao ácido e à distensão, distúrbios de percepção central de estímulos periféricos e exacerbação dos sintomas com o estresse⁷⁶.

2.1.6 Aspectos Manométricos:

A DRGE é um distúrbio da motilidade que se associa a alterações funcionais do esfíncter esofágico inferior (EEI) e a mecanismos defeituosos de depuração esofágica do conteúdo gástrico refluído. A eficiência desta depuração mecânica depende da força da gravidade, da peristalse primária do corpo esofágico evocada pela deglutição e da peristalse secundária desencadeada pela distensão esofágica ou pelo refluxo ácido⁷⁸. Ineficiência da peristalse esofágica pode prolongar o tempo de exposição da mucosa ao conteúdo gástrico refluído, promovendo esofagite e suas complicações.

As alterações motoras do corpo esofágico associadas à DRGE eram anteriormente classificadas entre os distúrbios motores inespecíficos (DMI). Todavia, hoje se sabe que 94% destes DMI preenchem os critérios para o diagnóstico de motilidade esofágica ineficaz (MEI)⁷⁹, que é caracterizada pela presença de ondas de amplitude diminuída, < 30 mmHg, ou contrações não transmitidas em mais de 20% das deglutições habitualmente empregadas para o estudo do corpo esofágico⁸⁰.

A MEI é a anormalidade motora mais comum da DRGE (49,4% dos pacientes), porém não é considerada um marcador desta doença⁸¹. Este distúrbio motor pode ocorrer em várias outras situações clínicas como doenças do colágeno, diabetes mellitus, amiloidose, mixedema, cirrose hepática com varizes esofágicas⁸² ou pelo próprio processo de envelhecimento⁸³.

Os pacientes com MEI apresentaram aumentos significativos na fração de tempo com pH < 4 na posição ereta, supina e no tempo de depuração ácida esofagiana no decúbito, quando comparados a indivíduos sem MEI⁷⁹.

Considerando-se que o refluxo é mais acentuado nos portadores de EE do que naqueles com DRNE e que a MEI retarda a depuração esofagiana, especulou-se que tal distúrbio motor fosse mais comum na forma erosiva de DRGE. No entanto, isto não ficou estabelecido e ainda é objeto de muitas controvérsias.

Alguns autores relataram que pacientes com esofagite apresentaram maior percentual de falhas de condução de ondas e contrações de baixa amplitude⁸⁴, sendo estas alterações proporcionais ao aumento da gravidade da DRGE^{5, 50, 85}.

Em contraste, Lemme *et al* observaram uma prevalência de MEI similar na DRGE erosiva e não erosiva (38%). Apenas os pacientes com esôfago de Barrett longo exibiram maior prevalência de MEI (56,7%)⁸⁶. O mesmo grupo de autores, em um trabalho posterior, comparou a gravidade da MEI em pacientes com DRNE e EE e não encontrou diferenças em sua intensidade, no número de ondas de baixa amplitude ou de contrações não transmitidas⁸⁷.

Os achados acima foram corroborados pelas observações de Ho *et al*, os quais encontraram prevalência semelhante de esofagite à endoscopia, em pacientes com MEI e naqueles com manometria normal⁷⁹.

Estes resultados são consistentes também com os de Simrén *et al* que, em estudos de impedancio-manometria, observaram que a MEI exercia pouca influência sobre a depuração esofagiana na posição ereta. Apenas distúrbios graves da motilidade (> 80% de seqüência peristáltica anormal) foram associados a uma depuração esofagiana prolongada na posição supina⁸⁸.

Ao que tudo indica, as alterações manométricas do corpo esofágiano não diferem entre pacientes com DRNE e EE não complicada.

Em relação à pressão de repouso do EEI, vários autores mensuraram valores mais baixos nos pacientes com EE do que naqueles com DRNE⁸⁹, condição em que é rara a pressão abaixo de 10 mmHg⁹⁰. Lemme *et al* também registraram maior prevalência de hipotensão do EEI em pacientes com esôfago de Barrett (71,1%) e EE (75%) em relação aos pacientes com DRNE (41,7%) e controles (3%)⁸⁶.

Poucos autores têm se interessado em avaliar as alterações motoras encontradas nos diferentes subgrupos de DRNE e PF. O trabalho de Frazzoni *et al* realizado em 2004 comparou as características manométricas em pacientes com DRNE (pHmA e pHmN), EE, esofagite complicada e indivíduos controles. A pressão basal do EEI foi similar nos pacientes com pHmN e controles, porém foi significativamente mais baixa nos pacientes com DRNE pHmA, os quais exibiram valores semelhantes aos dos portadores de EE e doença do refluxo complicada. Em relação à amplitude esofágiana distal, os autores não observaram diferenças entre os indivíduos controles e os portadores de DRNE (pHmA ou pHmN). Porém, a amplitude média foi significativamente mais baixa nos pacientes com EE e suas complicações⁵¹. Posteriormente, o mesmo grupo de autores realizou uma nova pesquisa, com maior número de participantes, ratificando os resultados anteriormente encontrados em termos de pressão do EEI e amplitude esofágiana distal⁵².

2.1.7 PHmetria e Padrões de Sintomas:

A magnitude da exposição esofagiana ao ácido em pacientes com DRNE e EE foi examinada por Martinez *et al.* Estes autores observaram que apenas 45,1% dos pacientes com DRNE exibiam pHmA, comparados com 75% dos pacientes com EE e 92,7% dos portadores de esôfago de Barrett. O número médio de episódios de refluxo ácido também foi menor nos pacientes com DRNE (95,3) em relação aos pacientes com EE (139,7)⁴².

Comparando-se os grupos de DRGE, os pacientes com DRNE apresentam os mais baixos níveis de exposição ácida, considerando-se o percentual de tempo total, tempo ereto e tempo supino de pH < 4 à pHm⁸⁶. De fato, os valores médios obtidos com a pHm são apenas levemente alterados neste grupo de pacientes. Observou-se também que a exposição ácida noturna (no decúbito) é mínima nos pacientes com DRNE, quando comparada aos portadores de EE e esôfago de Barrett⁵. Tem sido demonstrado que a anormalidade pHmétrica no período supino está associada à DRGE complicada⁹¹.

Em termos de pHmetria, o grupo de pacientes com pirose e endoscopia normal exhibe comportamentos diversos, incluindo pacientes com pHmA e pHmN (37 a 60%)^{6, 92} com IS positivo ou negativo^{5, 41, 42}.

Shi *et al* avaliaram 771 pacientes consecutivos referidos para pHmetria e encontraram exame normal em 462 (59,9%), dos quais 70,8% relataram sintomas durante o exame. Os pesquisadores encontraram 96 (12,5% do total) pacientes com RFS e verificaram que os episódios de refluxo neste grupo foram mais curtos e com pH mínimo mais elevado que nos pacientes com DRGE clássica. Estes dados sugeriram que a hipersensibilidade ao ácido fosse o mecanismo fisiopatológico subjacente⁹².

Em um estudo incluindo 71 pacientes com DRNE, 36 com EE e 42 com esôfago de Barrett, Martinez *et al* concluíram que os pacientes com DRNE tinham uma exposição ácida menor à pHm que os demais grupos. Porém, individualizando o grupo com DRNE e pHmA, foi demonstrado que o mesmo apresentava valores de exposição ácida e percentual de IS semelhantes aos pacientes com EE, o que tornava o grupo mais próximo da forma tradicional de DRGE. Os autores estimaram que pacientes com DRNE (pHmA) tinham 50% de chance de apresentar IS positivo contra 18% de chance dos portadores de pHmN. Aliás, a maioria (82 %) dos pacientes nesta última categoria referiram pirose não relacionada ao refluxo ácido, sendo maior o percentual de episódios de pirose associados a um pH acima de 6, no grupo com pHmN e IS negativo. Um achado interessante deste trabalho foi que os pacientes com pHmN IS positivo (RFS) apresentaram valores de IS similares aos pacientes com pHmA (70,7% X 73,0%) e este grupo demonstrou a mais alta taxa de percepção de eventos de refluxo ácido entre os grupos de DRNE estudados⁴¹.

Outra pesquisa demonstrou que nos pacientes com resultados de pHm com tempo total de exposição ácida muito baixo, apenas 12% dos sintomas foram associados ao refluxo ácido. Em contrapartida, naqueles com altos valores de acidez à pHm, o IS médio foi de 86%⁹³.

No estudo de Frazzoni *et al* de 2004, os autores observaram que, entre aqueles com endoscopia normal, havia 42% com pHmN e 58% com pHmA. Como a percepção da pirose depende da duração dos episódios de refluxo ácido e os refluxos decorrentes dos relaxamentos transitórios ocorrem principalmente durante o dia, os investigadores avaliaram o número de episódios de refluxo com duração maior que 5 minutos na posição ereta. No grupo com endoscopia normal, encontraram um maior número destes episódios duradouros nos pacientes com

pHmA em relação ao grupo de pHmN. Em relação aos eventos de refluxo prolongados na posição supina, a diferença foi encontrada entre pacientes com DRNE pHmA e EE, sendo que neste último grupo havia maior frequência de refluxos prolongados e maior prevalência de MEI, o que provavelmente explicaria uma depuração ácida prolongada no decúbito⁵¹. No estudo de 2006, estes mesmos autores avaliaram 351 pacientes com DRGE e relataram que os níveis de exposição ácida foram semelhantes nos controles e pacientes com pHmN (PF e RFS). Estes níveis aumentaram progressivamente à medida que se analisou pacientes com DRNE pHmA, EE, esofagite ulcerada e esôfago de Barrett longo, estes dois últimos exibindo os maiores percentuais de exposição ácida nas 24 h. Os grupos de pacientes com DRNE pHmA e EE demonstraram valores médios de percentual de tempo total, tempo ereto e tempo supino com pH < 4, similares aos pacientes com esôfago de Barrett curto. Na posição ereta os valores de exposição ácida foram semelhantes em pacientes com DRNE pHmA e EE, porém, na posição supina, os tempos de refluxo foram significativamente superiores nos pacientes com EE⁵².

Em uma pesquisa realizada em 2006, Shapiro *et al* estudaram 70 pacientes com pirose e encontraram 74% deles sem erosões esofágicas, sendo 57,7% com pHmN e 42,3% com pHmA. Entre os 30 pacientes com pHmN, 12 (40%) apresentaram pirose durante o exame e 18 (60%) ficaram assintomáticos. O IS foi positivo em 7 (58,3%) dos 12 pacientes que relataram sintomas, o que correspondeu a 23,3% do grupo total de 30 pacientes com pHmN. Entre os 22 pacientes com pHmA, 15 (68,2%) apresentaram sintomas à pHm e 7 (31,8%) permaneceram sem queixas. O IS foi positivo em 9 (60%) dos pacientes que tiveram sintomas, equivalendo a 40,9% do grupo total de DRNE pHmA⁵³.

2.1.8 Fisiopatologia:

Tem sido demonstrado que há uma grande superposição nos valores de exposição esofagiana ao ácido entre os diferentes grupos de DRGE. A superposição entre o percentual de tempo total de pH < 4 nos pacientes com esôfago de Barrett é de 47,8% em relação à EE e de 31,6% em relação à DRNE. Esta superposição é de 47,4% entre os portadores de DRNE e EE⁹⁴.

Estes resultados demonstram que indivíduos com níveis similares de exposição ácida apresentam diferentes respostas na mucosa esofagiana, levando a uma variedade de apresentações de DRGE, as quais provavelmente dependem de fatores genéticos⁹⁴. Estudos epidemiológicos confirmam tal fato, demonstrando uma prevalência estável de EE em torno de 15 a 30% da população geral com DRGE⁵.

Independentemente de haver ou não erosões na mucosa, tem sido observado que pacientes e indivíduos saudáveis apresentam múltiplos episódios de refluxo por dia, como evidenciado à pHm, mas apenas cerca de 5% deles causam sintomas. Não está claro se o fator determinante da percepção da pirose está relacionado ao conteúdo específico do evento de refluxo, à concentração de íons hidrogênio no refluxato, ao somatório de muitos eventos de refluxo curtos ou ao aumento no número e duração dos episódios de refluxo ácido⁸. Um trabalho recente demonstrou que 6% dos episódios de refluxo foram associados a sintomas típicos da doença e os episódios sintomáticos tinham maior grau de acidez, eram mais duradouros e 50% deles ocorriam no período pós-prandial⁹⁵.

Como as demais vísceras, o esôfago tem inervação sensorial dupla, ou seja, parassimpática (nervo vago) e simpática (nervos espinhais). As fibras aferentes vagais compõem 80% do tronco vagal e seus corpos celulares estão nos gânglios nodosos. Essas fibras têm receptores localizados na camada muscular lisa do

esôfago (sensíveis à distensão mecânica) e na mucosa (fibras polimodais que se sensibilizam com uma variedade de estímulos químicos ou mecânicos e atuam na regulação reflexa, não sendo associadas à percepção consciente em condições normais). Assim, os neurônios vagais parecem não ter papel na transmissão da dor visceral, exceto por um efeito modulador de certos tipos de fibras e um papel na percepção de distensão esofágica. Ao contrário, os nervos espinhais, cujos corpos celulares estão nos gânglios da raiz dorsal, são fundamentais na transmissão do desconforto e da dor. Seus receptores mecano-sensíveis se localizam primariamente na camada muscular e adventícia, enquanto os receptores químico-sensíveis estão na região intra-epitelial e são envolvidos na transmissão da dor induzida pelo ácido durante a exposição tópica intraluminal⁹⁶. Atualmente estes nociceptores quimio-sensíveis são conhecidos e classificados em 2 tipos: 1) receptor potencial transitório vanilóide subtipo 1 (TRPV1) e 2) canais de íons sensíveis ao ácido (ASIC)⁹⁷.

Embora o conhecimento sobre o assunto tenha avançado muito nas últimas duas décadas, a fisiopatologia dos sintomas na DRGE permanece incompletamente compreendida.

Nos pacientes com EE, a presença de erosões na mucosa expõe os receptores sensoriais intra-epiteliais e facilita sua ativação pelo ácido refluído ou por mediadores inflamatórios, gerando o sintoma⁹⁸.

Os mecanismos que levam à pirose em pacientes que não apresentam erosões na mucosa esofágica ainda estão sob investigação, uma vez que não existe um caminho óbvio pelo qual o ácido possa penetrar no epitélio⁹⁸. Têm sido descritas alterações na mucosa esofágica observadas à microscopia óptica e eletrônica que poderiam explicar como isto acontece.

Em 1979 Hopwood *et al* descreveram a presença de dilatação dos espaços intercelulares (DEI) em pacientes com EE⁹⁹ e mais recentemente esta alteração foi descrita também em pacientes com DRNE^{100, 101}. Zentilin *et al* observaram a presença destes espaços intercelulares dilatados em 80% dos pacientes com DRNE utilizando a microscopia óptica¹⁰².

Estudos em modelos animais e humanos têm demonstrado a presença de DEI em tecidos expostos ao ácido ou ao composto ácido-pepsina⁹⁷. A DEI permitiria a penetração do ácido gástrico refluído por onde poderia então alcançar os nociceptores quimio-sensíveis (TRPV1 e ASIC), ativando-os. Estes transmitiriam os sinais, via cordão espinhal, para o cérebro, ocorrendo a percepção do sintoma⁹⁸.

Entretanto, sabe-se que muitos pacientes com DRNE não apresentam excesso de ácido intra-esofágico^{6, 7, 41, 103}, fazendo pensar em outras possibilidades que expliquem a queixa de pirose.

Os pacientes com RFS apresentam as maiores evidências de hipersensibilidade esofagiana ao ácido. Alguns autores demonstraram que a percepção do evento de refluxo era maior nestes pacientes quando o ácido refluído atingia o esôfago proximal¹⁰⁴. A DRNE, especialmente a DRNE com pHmN, foi caracterizada por maior proporção de refluxos ácidos proximais e por uma percepção aumentada de episódios curtos de refluxo¹⁰⁵.

O grupo de PF, pela falta de correlação entre os sintomas e eventos de refluxo ácido, aponta para a existência de outros fatores, intraluminais ou não, envolvidos na gênese da pirose. Várias possibilidades são aventadas para explicar esta situação.

Alguns pacientes, por exemplo, percebem pirose na vigência de pequenas quedas do pH intra-esofágico, sem alcançar o valor classicamente utilizado na definição de um evento de refluxo ácido (pH < 4), o que pressupõe uma sensibilidade exacerbada a ligeiros incrementos no grau de acidez^{8, 103, 106}.

Também tem sido demonstrado que a infusão de gordura no duodeno aumenta a percepção do ácido intra-esofágico e pode ser um modulador de sintomas de refluxo no período pós-prandial¹¹. Da mesma forma, foi observado que a acidificação duodenal foi capaz de induzir hipersensibilidade esofagiana ao ácido, sugerindo-se a participação de neurônios da raiz dorsal da medula⁹⁷.

Sabe-se que a atividade da pepsina é dependente do pH, exibindo maior atividade em pH bastante baixo (pH 2,0 a 3,0). Embora esta dependência do pH varie de espécie para espécie, sugere-se que algumas formas de pepsina humana podem ser ativadas em ambientes com menor acidez, o que poderia ser importante em um grupo de pacientes com DRNE e baixa exposição ácida ou naqueles usando IBP¹⁰⁷.

Outros componentes do conteúdo gastroduodenal como ácidos biliares, tripsina e lipase, podem atingir o esôfago durante episódios de refluxo e lesar o epitélio esofagiano. Sabe-se que o refluxo gastroesofágico contendo ácidos biliares é importante no desenvolvimento de EE grave e/ou esôfago de Barrett¹⁰⁸⁻¹¹⁰. Porém, o papel dos ácidos biliares no desenvolvimento de DEI e na percepção dos sintomas na EE e DRNE parece ser menor e ainda está sendo investigado¹¹¹. Estudos recentes confirmaram que uma curta exposição da mucosa esofagiana a concentrações fisiológicas de ácidos biliares pode provocar DEI em condições ácidas e fracamente ácidas. Estes achados sugerem um possível papel para o refluxo biliar na percepção de sintomas em pacientes com DRNE e naqueles com

DRGE com sintomas persistentes durante terapia com IBP. Em um trabalho utilizando testes provocativos com ácidos biliares, os autores sugeriram que diferenças na composição da bile poderiam interferir na percepção do sintoma naqueles pacientes em que o refluxo biliar fosse importante¹¹².

Fatores sistêmicos podem afetar a perfusão epitelial ou envolver agentes que modificam as estruturas epiteliais anatômicas ou funcionais. Já em 1993 Bradley *et al* observaram que o estresse agudo provocado experimentalmente aumentava a percepção do ácido intra-esofágico em pacientes com DRGE sem promover episódios de refluxo¹¹³. Estes autores concluíram que o estado psicológico do paciente influenciava no aumento da percepção e poderia facilitar o relato de pirose em situações com pouca evidência de estímulo nocivo esofágico. Um trabalho recente demonstrou que o estresse agudo pode provocar um aumento da permeabilidade da mucosa esofágica e DEI em animais¹¹⁴. Este processo poderia potencializar os efeitos da pepsina ácida sobre a mucosa esofágica.

A ocorrência de refluxos não ácidos foi demonstrada através de exames de impedancio-pHmetria. Esta nova técnica permite uma caracterização mais precisa dos episódios de refluxo, indicando as suas propriedades físicas (“bolus” líquido, gasoso ou misto), químicas (ácido ou não ácido), altura do refluxato no corpo do esôfago e a presença e depuração do bolus e do ácido. O exame pode ser usado para quantificar o refluxo e avaliar a relação entre os sintomas e todos os tipos de refluxo. Esta relação é expressa através do IS, o qual se tornou o parâmetro mais importante na interpretação dos resultados em pacientes sob supressão ácida com IBP.

Admite-se que episódios de refluxo não ácido podem causar sintomas típicos em pacientes sem uso de medicação anti-secretora, porém, isto parece

ocorrer em menor proporção do que na eventualidade de refluxos de conteúdo ácido. Bredenoord *et al* ao estudarem portadores de DRGE por impedâncio-pHmetria sem uso de IBP concluíram que os sintomas de pirose e regurgitação eram mais freqüentes quando a queda do pH era mais acentuada, a extensão proximal do refluxato no corpo do esôfago era mais alta e quando a depuração de ácido e de volume estavam prolongadas. Observaram também que ocorria sensibilização do esôfago por exposição ácida precedente e que os refluxos puramente gasosos associados à queda do pH (vapor ácido) podiam ser percebidos como pirose e regurgitação. Este estudo confirmou a impressão de que refluxos fracamente ácidos são responsáveis pela minoria dos sintomas em pacientes sem uso de IBP¹⁰.

Já nos indivíduos usando IBP, Tutuian *et al* verificaram que entre 25 e 50% dos pacientes exibiram IS positivo, sendo a maioria deles relacionados com refluxos não ácidos¹¹⁵. Um outro trabalho recente avaliou pacientes sob medicação e concluiu que o único fator associado à percepção do refluxo foi a extensão proximal do refluxo no esôfago. Quando comparada à regurgitação, a sensação de pirose foi mais freqüentemente relacionada a refluxos de conteúdo puramente líquido e ácido, sendo comuns a sensibilização prévia do esôfago por um episódio de refluxo precedente e um tempo de depuração mais longo do “bolus” refluído¹¹⁶. Emerenziani *et al* observaram que, nos pacientes com DRNE pHmN, a presença de gás no refluxato aumentou significativamente a probabilidade de percepção do sintoma¹¹⁷.

Estudos de ultra-sonografia intraluminal de alta freqüência identificaram a existência de contrações da musculatura longitudinal precedendo a pirose em 70% dos pacientes, sugerindo que estas poderiam ser equivalentes motores da sensação de pirose⁹.

Alguns autores acreditam que não apenas o pH, mas também o volume refluído possa ter importância, uma vez que leva a graus diferentes de distensão do esôfago. Tipnis *et al* avaliaram indiretamente o volume refluído em episódios espontâneos de refluxo através da medida da área seccional do esôfago por ultrassonografia, mas não encontraram diferenças de volume entre episódios sintomáticos e assintomáticos¹¹⁸.

O achado de hipersensibilidade ao TBa em DRNE foi inicialmente descrito por Trimble *et al*. Estes autores estudaram 20 pacientes com RFS, 11 pacientes com refluxo anormal e IS positivo, 15 voluntários assintomáticos e 9 pacientes com esôfago de Barrett. Encontraram um menor limiar para percepção do balão e para dor em pacientes com RFS em relação aos demais. Os 11 pacientes com pHmA (4 com EE), não demonstraram hipersensibilidade ao TBa, sendo seus resultados similares aos do grupo controle¹². Esta observação foi semelhante à encontrada por Fass *et al*, que realizaram teste de perfusão ácida e teste de distensão do balão em pacientes com DRGE (27% com DRNE) e não demonstraram aumento de sensibilidade ao estímulo mecânico nos pacientes com DRNE pHmA. Nestes pacientes foi detectada apenas hipersensibilidade ao ácido¹³.

Shapiro *et al* também estudaram 52 pacientes com DRNE e observaram que os pacientes com pHmA apresentaram escores mais altos de positividade do TPA do que aqueles com pHmN. Estes últimos exibiram alteração da função autonômica e maior prevalência de dor torácica e somatização⁵³.

Rodriguez-Stanley *et al* relataram que 89% dos pacientes com pirose e pHmN (79% deles com DRNE) experimentaram pirose durante o teste de perfusão ácida e 52% perceberam a distensão do balão como dor. Estes autores observaram que havia maior sensibilidade ao estímulo mecânico em pacientes com pirose e

pHmN ou pHmA quando comparados a indivíduos saudáveis. Os resultados do TPA foram similares nestes dois grupos de pacientes. Concluíram que aproximadamente 30% dos pacientes com uso freqüente de antiácidos apresentavam sensibilidade ao estímulo ácido ou mecânico, apesar de exames de pHm e endoscopia normais¹¹⁹.

Miwa *et al* avaliaram a presença de sensibilidade ao ácido em 66 indivíduos japoneses e relataram valores mais elevados de intensidade do sintoma e escore sensorial ao TPA no grupo com DRNE em relação aos portadores de EE, esôfago de Barrett e controles¹²⁰.

Outro estudo mais recente avaliou 14 pacientes com EE, 14 com DRNE pHmA e 11 com DRNE pHmN, comparando-os com 12 controles saudáveis. Foi realizado o TPA, observando-se que os pacientes com DRNE exibiram maior sensibilidade ao ácido que os indivíduos controles e portadores de EE. A infusão de ácido no esôfago proximal causou dor mais intensa do que a infusão distal em pacientes com DRNE. Causou surpresa o fato de que a sensibilidade ao ácido foi mais pronunciada nos pacientes com pHmN (todos com IS negativo e, portanto, portadores de PF). Os autores demonstraram que esta hipersensibilidade não estava associada a alterações motoras detectáveis à esofagomanometria (EMN)¹²¹.

De uma forma geral, admite-se a participação da hipersensibilidade ao ácido nos pacientes com DRNE, que pode decorrer da sensibilização periférica de aferentes esofagianos, levando a um aumento da resposta ao estímulo intraluminal, ou de alteração da modulação neural aferente ao nível da raiz dorsal da medula ou do cérebro.

Shapiro *et al* demonstraram um aumento do tônus simpático ou diminuição da atividade parassimpática durante o TPA em pacientes com DRNE pHmN. Estas alterações na atividade autonômica não foram observadas em pacientes com DRNE

pHmA⁵³. Lee *et al* verificaram que pacientes com EE tinham um tônus autonômico mais baixo que pacientes com DRNE¹²². Ainda neste sentido, Campo *et al* demonstraram que a função simpática diminuía em pacientes com DRNE à medida que a exposição ácida aumentava¹²³. Recentemente observou-se que pacientes com SII também apresentavam resposta autonômica alterada à distensão do balão retal, havendo um aumento da atividade simpática e diminuição da parassimpática¹²⁴ semelhante às alterações acima descritas no estudo da DRNE por Shapiro *et al*.

As alterações de função do sistema nervoso autônomo podem modular a percepção sensorial visceral. A somatização tem sido associada a sintomas físicos múltiplos e duradouros, a um menor limiar para sensação de dor e a uma amplificação somática ou visceral levando a um aumento no relato de sintomas¹²⁵. Ambas as situações acima podem gerar um aumento da percepção de eventos intra-esofágicos em pacientes com DRNE pHmN, para os quais o ácido nem sempre é o estímulo implicado.

Tem se estudado o processamento cortical da sensação esofagiana em humanos e sua interação com estados psicopatológicos como estresse, ansiedade e depressão^{113,126}. Fatores psicológicos anormais parecem estar associados a pacientes que prestam uma atenção excessiva (hipervigilância) aos eventos intra-esofágicos e os percebem ou interpretam como sendo dolorosos¹¹³. Em um levantamento americano, 64% dos indivíduos com pirose relataram que o estresse piorava seus sintomas¹²⁷. Baker *et al* observaram que a ocorrência de depressão, somatização e ansiedade era mais freqüentemente observada no grupo de portadores de DRGE^{128,129}. Logo após, outros investigadores observaram que os pacientes com IS negativo à pHm demonstravam maiores escores de ansiedade e

somatização¹³⁰, além de maior prevalência de outras desordens psiquiátricas como depressão e comportamento obsessivo-compulsivo¹³¹.

Um trabalho recente demonstrou que portadores de pirose refratária ao uso de IBP exibiram limiares de sensibilidade menores ao teste de distensão do balão que os controles e isto foi associado com evidências de somatização. Desordens psiquiátricas foram associadas a um aumento da sensibilidade ao ácido. Os autores sugeriram que a hipersensibilidade poderia persistir apesar da terapia com IBP e que isto estaria relacionado a doença psiquiátrica e fatores característicos da SII¹³².

2.2 Testes Provocativos:

Os testes provocativos foram inicialmente utilizados na investigação de dor torácica não cardíaca com o objetivo de aumentar a chance de se documentar um episódio de dor durante um teste esofágico, estabelecendo assim a origem da dor como esofágica. Eles constituem também uma forma de avaliação de sensibilidade visceral.

Vários testes são descritos na literatura, como o teste de perfusão ácida, o teste de distensão do balão, o teste da ergonovina e o teste do edrofônio. Os dois primeiros são os mais comumente usados em pesquisas clínicas, avaliando respectivamente a sensibilidade ao estímulo ácido (químico-sensibilidade) e mecânico (mecano-sensibilidade). Ambos os testes serão revisados neste estudo.

2.2.1 Teste de Perfusão Ácida:

Foi inicialmente descrito por Bernstein e Baker¹³³ em 1958 e por isso também é conhecido como o teste de Bernstein. Naquela época os autores

descreveram o teste como um método de reprodução de dor esofagiana visando diferenciá-la objetivamente da angina cardíaca e de outras formas de dor torácica.

Como originalmente descrito, o teste era realizado com o paciente sentado, sendo passado um catéter nasogástrico de maneira que a sua abertura se localizasse no esôfago médio. Em primeiro lugar era infundida uma solução salina por um período de 15 a 30 min a um gotejamento de 6 a 7,5 ml/min. A seguir procedia-se a infusão de solução de ácido clorídrico a 0,1 N, com o mesmo gotejamento, por mais 30 min ou até que os sintomas do paciente fossem reproduzidos. O teste era considerado positivo se dor, queimação ou outro sintoma principal do paciente fosse desencadeado com a infusão ácida e não com a solução salina.

Neste primeiro estudo realizado em 55 pacientes, o teste foi positivo em 23 (42%), havendo uma boa correlação entre sua positividade e a presença de sintomas típicos de DRGE.

Ao longo dos anos muitas modificações foram introduzidas no TPA¹³⁴, sendo atualmente realizado no decúbito dorsal, geralmente seguindo-se ao exame de EMN e utilizando-se o mesmo catéter. Existe grande variabilidade na metodologia empregada, variando a velocidade do gotejamento, a duração da infusão e a necessidade de alívio do sintoma com a infusão salina para critério de positividade.

Foram propostas várias formas de mensurar a sua resposta, utilizando-se de três parâmetros: 1) o tempo de demora, isto é, o intervalo de tempo entre o início da infusão ácida e a percepção inicial do sintoma em segundos; 2) a intensidade sensorial, que é a intensidade do sintoma ao final da perfusão de ácido clorídrico, variando numa escala de 0 a 20 e 3) o escore sensorial de perfusão ácida, traduzido

pelo tempo de demora X intensidade/100. A significância clínica destes parâmetros ainda não está plenamente estabelecida¹³⁵.

A etiologia da pirose ou dor torácica surgidas durante o TPA permanece controversa, discutindo-se várias possibilidades, como a existência de alterações motoras induzidas pelo ácido, o contato do próprio ácido com uma mucosa lesada e o aumento da sensibilidade esofagiana.

Durante algum tempo o sintoma foi atribuído a um “espasmo” esofagiano induzido pelo ácido¹³⁶, uma vez que foram observadas anormalidades motoras em pacientes com TPA positivo, sugerindo que estas alterações teriam papel na produção do sintoma¹³⁷. Outros investigadores não encontraram os mesmos resultados^{138, 139}.

Mais recentemente, um estudo avaliou as ondas de pressão e os achados de ultra-sonografia intraluminal de alta frequência em 10 portadores de pirose crônica com TPA positivo e observou que a amplitude e duração das contrações esofagianas, assim como a espessura da camada muscular própria foram maiores durante a infusão ácida do que durante a infusão salina¹⁴⁰. Identificou-se também contrações esofagianas sustentadas concomitantes à infusão de ácido. Todos estes achados aumentaram com a realização de um segundo TPA, sugerindo que a presença de ácido no esôfago induziria a um estado de hipersensibilidade.

Smith *et al* demonstraram que, quanto mais alto o pH da solução infundida, maior o tempo decorrido entre o início da infusão e o surgimento do sintoma. Além disso, todos os pacientes, em seu estudo, sentiram dor com soluções de pH 1 e 1,5 e 80% referiram o sintoma com a solução de pH 2¹⁴¹. Estes achados reafirmam o papel principal do ácido como precipitante dos sintomas na DRGE, que parecem ser dependentes do pH.

Alguns autores observaram que a sensibilidade esofagiana diminuía após a terapia de supressão ácida com omeprazol¹³ e famotidina¹⁴². Por outro lado, indivíduos saudáveis apresentaram um aumento na percepção esofagiana ao ácido após a perfusão ácida do esôfago, confirmando a hipótese de que a exposição esofagiana ao ácido aumenta a quimio-sensibilidade¹⁰. Drewes *et al* relataram que a infusão de ácido gerou também um aumento da sensibilidade ao estímulo mecânico, resultando em alodinia e hiperalgesia à distensão do balão. O grau de sensibilização foi relacionado ao volume de ácido infundido¹⁴³.

A maior parte dos trabalhos iniciais incluiu indivíduos baseando-se apenas nos sintomas clínicos, sem considerar a presença de esofagite, encontrando uma boa correlação clínica para o TPA, com sensibilidade que variou de 42% a 100% e especificidade de 50 a 100%¹³⁴.

Em um estudo com avaliação endoscópica¹⁴⁴, o TPA foi positivo em todos os 15 pacientes com esofagite de refluxo, mas em apenas 10 dos 15 pacientes com esôfago de Barrett. Isto pareceu conflitante no início, mas é coerente com o fato de que pacientes com esôfago de Barrett apresentam menor sensibilidade^{12, 145}.

Na verdade, com o surgimento da pHm na década de 1970, o padrão-ouro para o diagnóstico de DRGE passou a ser este exame e a relação entre a presença de ácido no esôfago e a sensação de pirose foi avaliada através do IS, encarado por alguns como um “TPA endógeno”. Jung *et al* submeteram 93 pacientes com pirose aos exames de pHm e TPA e observaram que não existiu correlação entre a positividade do IS e do TPA, assim como o IS não se relacionou com o escore de gravidade do teste de Bernstein. Os autores sugeriram que esta falta de correlação entre a pirose espontânea e a pirose induzida se deveria à presença de outros estímulos no refluxato que não existiriam no TPA, como pepsina, ácidos biliares,

enzimas pancreáticas, assim como a possibilidade de distensão por diferentes volumes refluídos e a ocorrência de eventos motores como contrações esofagianas sustentadas¹⁴⁶.

Outro estudo avaliou o papel do TPA em pacientes com DRGE, comparando valores de IS, índice de sensibilidade do sintoma (ISS) e probabilidade de associação do sintoma (PAS) em 126 pacientes com TPA positivo e 146 pacientes com TPA negativo. A média dos valores de IS, ISS e PAS foi significativamente maior no grupo com TPA positivo e a maioria dos pacientes com índices positivos pertencia ao grupo de TPA positivo. O valor preditivo negativo do teste foi de 86%, determinando que seria muito improvável que pacientes com TPA negativo tivessem sintomas causados pelo refluxo ácido. Os autores sugeriram, inclusive, que o TPA poderia ser útil para identificar a presença de sensibilidade ao ácido em pacientes que não reportassem sintomas durante a pHm¹⁴⁷.

Muitos autores, inclusive nacionais, preconizam o uso do TPA na investigação de dor torácica de origem indeterminada (DTOI)^{148, 149}. Hewson *et al*¹⁵⁰, utilizando a pHm como padrão de referência, avaliaram o papel do TPA no diagnóstico de DRGE em pacientes com DTOI e com esofagite endoscópica. Os autores afirmaram que a pHm tornou o TPA obsoleto na investigação de DRGE como causa de DTOI. Segundo eles, o TPA teria sua grande utilidade na demonstração de sensibilidade esofagiana ao ácido, o que não significa necessariamente presença de DRGE, embora os dois, com frequência, coexistam.

O mesmo grupo de pesquisadores¹⁵¹, dois anos mais tarde, comparou novamente o TPA com a pHm em pacientes com DTOI. Embora tivesse excelente especificidade (83 a 94%), o TPA demonstrou baixa sensibilidade (32 a 46%) quando comparado com o IS, independente do nível adotado (25%, 50% ou 75%). A

modificação do critério de resposta para incluir a pirose melhorou a sensibilidade (52 a 67%) às custas do comprometimento da especificidade. Assim, mais uma vez afirmaram que a pHm com análise do IS era superior ao TPA para identificar o esôfago ácido-sensível em pacientes com DTOI.

Algumas limitações do método podem ser responsáveis pela sua menor sensibilidade no diagnóstico da DRGE, como o fato de avaliar apenas o ácido e não levar em conta o efeito de outras substâncias endógenas refluídas e não considerar situações fisiológicas do dia a dia que aumentariam o refluxo, como o período pós-prandial, outras substâncias exógenas e atividade física. Além disso, a DRGE grave e o esôfago de Barrett podem ser causas de teste falso negativo¹⁵², ao passo que falsos positivos podem ocorrer em casos de úlcera péptica e gastrite¹⁵³.

2.2.2 Teste de Distensão do Balão:

O TBa é utilizado principalmente na investigação de dor torácica e como uma forma de avaliar a sensibilidade visceral em várias doenças funcionais do tubo gastrointestinal.

A distensão esofagiana com balão foi usada pela primeira vez por Kramer *et al*¹⁵⁴ em 1955. Os autores compararam a dor esofagiana induzida pelo balão com a angina de peito típica e observaram que 7 de 19 pacientes com doença coronariana documentada não conseguiram distinguir a dor anginosa da dor esofágica. É interessante ressaltar que neste estudo o balão era insuflado até 40 cm³ de ar, o que foi suficiente para causar dor em todos os pacientes.

A distensão com balão foi reintroduzida como teste provocativo em 1986 por Richter *et al*. Neste estudo os autores utilizaram um balão de polivinil de 3 cm acoplado a um catéter de EMN, sendo posicionado no esôfago a 10 cm do limite superior do EEI. Realizaram insuflações com incrementos de 1 cm³ por 10 s,

permanecendo vazio por 5 s antes de nova insuflação, interrompendo-se o teste com 10 cm³ de ar insuflado ou quando havia reprodução da dor. Foram avaliados 30 pacientes com dor torácica e 30 controles saudáveis, estabelecendo-se o valor de corte de 9 cm³; ou seja, se houvesse dor com volume ≤ 8 cm³, o teste era considerado positivo. Os autores sugeriram que o mecanismo de dor nestes pacientes poderia estar relacionado a um aumento da sensibilidade visceral, fazendo uma analogia com os portadores de SII, cuja percepção à distensão do balão retal encontra-se aumentada¹⁵⁵.

Posteriormente, no mesmo ano, Barish *et al* utilizaram a mesma metodologia descrita acima para comparar as sensibilidades do TBa, do teste do edrofônio e do TPA em 50 pacientes com DTOI e 30 controles. Concluíram que o TBa era um método seguro, sensível e específico para a reprodução de dor torácica de origem esofagiana¹⁵⁶.

Um estudo nacional mais recente avaliou 40 pacientes com DTOI, realizando três testes provocativos (TPA, teste do edrofônio e TBa). Os autores encontraram uma positividade de 37,5% para o TBa, tendo este se mostrado o de maior positividade, de mais fácil realização e de menor custo¹⁴⁹.

A sensibilidade do TBa para o diagnóstico de dor torácica de origem esofagiana tem sido descrita entre 5% e 68%¹⁵⁶⁻¹⁵⁹. Esta grande variabilidade se deve provavelmente ao caráter subjetivo do teste e às diferenças na seleção de pacientes, no tipo de balão empregado, no método e na seqüência de realização dos testes provocativos.

Nos pacientes com pirose, o TBa não tem aplicabilidade diagnóstica, porém, a exemplo do que acontece em outras partes do tubo gastrointestinal, pode ser utilizado na avaliação da sensibilidade visceral ao estímulo mecânico. Nesta

linha de pesquisa, existe o trabalho de Trimble *et al*, já descrito, o qual demonstrou limiares mais baixos de percepção do balão e de desconforto ao TBa em pacientes com RFS¹². Fass *et al* também avaliaram a mecano-sensibilidade com um barostato em pacientes e voluntários saudáveis e concluíram que a DRGE afetava de forma diferente a sensibilidade ao ácido e a distensão do balão¹³.

São reconhecidos vários fatores com potencial de alterar a análise do limiar sensitivo do tubo gastro-intestinal. A hipervigilância dos sintomas e a tendência psicopatológica de rotular qualquer estímulo como doloroso podem levar a um viés na resposta ao TBa e, no teste escalonado, existe a possibilidade de antecipação da resposta a um próximo estímulo de intensidade previsível. Protocolos com distensão aleatória têm a vantagem de serem menos previsíveis e menos sujeitos a erros deste tipo¹⁶⁰.

Existe alguma controvérsia se uma exposição ácida aguda, como no TPA, poderia sensibilizar o esôfago à distensão mecânica. Devault *et al* observaram que o ácido não tinha efeito sobre o limiar de dor esofagiana¹⁶¹, ao passo que Mehta *et al* demonstraram que controles e pacientes com testes esofagianos normais, diminuía o limiar de dor após a perfusão ácida¹⁶². Peghini *et al* observaram que tal diminuição só ocorria nos pacientes com TPA positivo¹⁶³, enquanto Hu *et al* concluíram que a exposição ácida aguda sensibilizava o esôfago à percepção da distensão intraluminal com barostato. Os últimos autores sugeriram que a sensibilização do esôfago induzida pelo ácido poderia levar a uma alteração das vias aferentes esofagianas, ligando a hiperalgesia visceral ao refluxo gastroesofágico¹⁶⁰. Mais recentemente, um estudo de Drewes *et al* utilizou um sistema de planimetria por impedância para avaliar o comportamento de 30 indivíduos saudáveis à distensão do balão, antes e após a perfusão ácida. Os

autores concluíram que ocorria uma sensibilização ao estímulo mecânico após a infusão de ácido e o grau de sensibilização era relacionado ao volume de ácido infundido. Além disso, detectaram um aumento de 50% na área de dor referida com a distensão do balão, após a sensibilização. A análise mecânica demonstrou uma hiperreatividade do esôfago na distensão que se seguiu ao TPA, com um aumento no número das contrações fásicas, sem mudanças no tônus muscular. A conclusão foi que a perfusão ácida do esôfago sensibilizava as vias sensoriais aferentes e facilitava as contrações secundárias¹⁴³.

Há evidências de que a velocidade de insuflação do balão também seja importante na determinação do limiar sensitivo e que, quanto mais rápida a insuflação, menor o limiar para percepção do balão e para dor. Tem sido sugerido que uma insuflação mais rápida estimularia receptores mais profundos e a insuflação mais lenta, receptores mais superficiais. Quando a distensão fosse sustentada, haveria o recrutamento de receptores adicionais, aumentando também a sensibilidade¹⁶⁴.

Outra observação descrita em pacientes com dor torácica foi o aumento dos escores de dor em resposta a insuflações repetidas do balão intra-esofágico, o que não foi observado em pacientes com disfagia ou indivíduos controles. Como não houve correlação com alterações motoras, sugeriu-se a existência de anormalidades na sensibilidade visceral¹⁶⁵.

Com a proposta de diminuir a subjetividade do teste e padronizar o método para possibilitar a comparação entre os resultados de vários estudos, algumas modificações vêm sendo implantadas no TBa.

Alguns autores preconizam o uso de uma “escala análoga visual” eletrônica para acessar a intensidade da sensação durante o teste¹⁶⁶, valorizando

também as áreas em que a dor é referida no tórax ou outro local, durante o estímulo de maior intensidade¹⁶⁷.

Outra tentativa de padronização constitui-se no uso de barostatos eletrônicos que permitem programar a seqüência de distensões e registrar a pressão e o volume do balão simultaneamente. Hu *et al* afirmaram que este é um método reproduzível de medir a complacência do corpo esofágico e seu limiar sensitivo¹⁶⁰.

A planimetria esofágica por impedância é outra técnica nova usada para medir as propriedades sensoriais, motoras e biomecânicas do esôfago. O acoplamento de eletrodos térmicos, elétricos e um canal para perfusão ácida permitem uma avaliação multimodal da sensibilidade^{166, 167}.

3 PACIENTES E MÉTODOS:

Trata-se de um estudo transversal e comparativo realizado no Ambulatório de Doenças do Esôfago e na Unidade de Esôfago do Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da UFRJ, no período de maio de 2006 a julho de 2008, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa desta instituição, com registro de número 079/06 – CEP.

3.1 Pacientes:

Foram selecionados pacientes do ambulatório de doenças do esôfago do HUCFF que apresentavam pirose pelo menos duas vezes por semana como queixa principal. Pirose foi definida como uma sensação de queimação retro-esternal estendendo-se da base do esterno para a região cervical, que poderia ou não vir acompanhada de regurgitação.

Os critérios de inclusão foram:

- Pacientes com idades entre 18 e 85 anos com endoscopia digestiva alta realizada há menos de 6 meses, antes do início do tratamento anti-secretor ou há pelo menos 6 meses sem utilizá-lo;
- resultado da endoscopia com ausência de erosões esofagianas macroscópicas ou outras complicações de DRGE como estenose, úlcera ou esôfago de Barrett. (Não foi vetada a participação de pacientes cujas endoscopias revelaram apenas hiperemia, edema ou friabilidade da mucosa esofagiana).

Critérios de exclusão:

Foram excluídos os pacientes que:

- apresentavam pirose, mas este sintoma não era a queixa principal;
- já tinham diagnóstico de esofagite erosiva em outra fase de sua doença;
- eram portadores de úlcera péptica, doença do colágeno ou acalasia;
- tinham passado de cirurgia do tubo gastrointestinal alto;
- apresentavam doenças sistêmicas graves, tais como doença neurológica, insuficiência cardíaca, respiratória, hepática ou renal descompensadas;
- estavam em uso de drogas psicotrópicas ou outras medicações que alterassem a sensibilidade visceral.

Os pacientes eram recebidos no ambulatório de doenças do esôfago pela mesma e única pesquisadora, que, após coleta da anamnese e realização do exame físico, explicava detalhadamente as possibilidades diagnósticas e os métodos disponíveis para sua investigação. Os pacientes eram então convidados a participar do atual estudo, sendo obtida a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 1) dos que concordassem.

3.2 Métodos:

Todos os pacientes foram submetidos a um protocolo (anexo 3) que constou de um questionário clínico, EMN, pHm, TPA e TBa.

O paciente comparecia à Unidade de Esôfago do Serviço de Gastroenterologia do HUCFF em uma data previamente agendada. Nesta oportunidade era preenchido o questionário clínico e a seguir realizado o exame de EMN. Após este e, utilizando o mesmo catéter, procedia-se ao TBa, seguido do TPA,

obrigatoriamente nesta ordem. Por vezes a pHm era realizada neste mesmo dia, outras vezes era marcada para outra ocasião, sendo o resultado encaminhado ao prontuário posteriormente.

Este estudo contou também com voluntários saudáveis assintomáticos, contactados de forma pessoal e aleatória para participação em outra pesquisa que visava a determinação do padrão normal de pHm¹⁶⁸. Os mesmos eram então convidados a autorizar também a realização do TBa imediatamente após a EMN. Aos que concordavam, era solicitada a assinatura do termo de consentimento específico dos controles (anexo 2). Este grupo foi constituído por 11 indivíduos saudáveis, sendo 7 (64%) mulheres e 4 (36%) homens, com média de idade de 36,9 ± 12,7 anos e mediana de 39 anos (19-53).

Este voluntário comparecia ao mesmo setor do hospital na data marcada, sendo preenchido o questionário clínico específico (anexo 4) a fim de excluir queixas compatíveis com DRGE, disfagia, dor torácica indefinida e outras doenças ou uso de medicamentos. No mesmo dia era realizada a EMN, seguindo-se o TBa, da mesma forma que era realizado com os pacientes.

3.2.1 Questionário Clínico:

A história clínica foi registrada com base em questionário orientado, visando uniformizar as informações. O modelo (anexo 3) recolhe dados sobre a identificação do paciente, seu peso, altura, o cálculo de seu IMC (peso[Kg]/altura [m]²) e um resumo da história da doença atual.

A queixa de pirose foi detalhada, questionando-se a presença de fatores desencadeantes como alimentos, fumo, consumo de café, estresse, alteração de postura e fatores atenuantes como leite, antiácidos e mudanças posturais. A

quantificação do sintoma foi feita por meio do cálculo de um escore descrito por Fibbe et al ¹⁶⁹ que compreende o produto entre a freqüência do sintoma e a sua gravidade, sendo a queixa considerada mais grave quanto maior for o escore. À freqüência foi conferido um valor de 0 a 4 pontos (0=sem sintomas, 1=sintomas mensais, 2=semanais, 3=mais de uma vez por semana e 4=sintomas diários). No caso deste estudo, levando-se em conta os critérios de inclusão, todos os pacientes obtiveram 3 ou 4 pontos para o item de freqüência da pirose. A gravidade foi quantificada com pontuação de 1 a 3 (1 ponto = sintomas facilmente controlados com dieta ou uso ocasional de antiácidos; 2 pontos = sintomas que requerem terapia médica contínua e 3 pontos = persistência dos sintomas apesar de tratamento médico adequado).

Foram registradas informações sobre a presença de sintomas associados como regurgitação, disfagia, odinofagia, dor torácica, perda de peso, pigarro, rouquidão, tosse, chiado no peito, globus, queixas dispépticas (plenitude pós-prandial, náuseas, vômitos, má digestão) e queixas intestinais (diarréia, constipação ou alternância entre elas).

A regurgitação foi caracterizada como ácida, alimentar, noturna, pós-prandial ou outra e foi calculado o mesmo escore descrito para a pirose.

Caso o sintoma de disfagia estivesse presente, documentava-se o seu tipo (alta ou baixa), a sua ocorrência com alimentos sólidos, líquidos ou pastosos, sua freqüência (constante ou intermitente), sua evolução (progressiva ou não) e se ocorriam episódios de impactação alimentar ou sintomas associados.

No caso de dor torácica eram apontados a sua localização (precórdio, retro-esternal ou outra), a sua irradiação, o tipo de dor (aperto, pontada, queimação ou mal definida) e os fatores desencadeantes ou atenuantes.

Com relação aos hábitos de vida e doenças anteriores investigou-se a existência de uso regular de bebidas alcoólicas (consumo médio de álcool > 30g/dia para o homem e 20g/dia para a mulher), tabagismo atual, diabetes mellitus, asma brônquica e a presença de diagnóstico prévio de dispepsia funcional, SII, enxaqueca, depressão ou fibromialgia.

Na mesma ficha do histórico clínico eram anotados os resultados da endoscopia digestiva alta já realizada, analisando-a quanto à presença de hérnia hiatal. Esta foi considerada presente quando a junção esôfagogástrica situava-se a mais de 2 cm do pinçamento diafragmático. Os laudos de esofagografia e laringoscopia, caso houvesse, eram também registrados.

3.2.2 Exames Complementares:

3.2.2.1 Esofagomanometria:

Realizada após jejum de 4 h e interrupção por 24 h de medicamentos com comprovada interferência sobre a motilidade esofagiana, como bloqueadores de canais de cálcio, procinéticos e nitratos.

Com o paciente sentado, após anestesia tópica de uma das narinas com xilocaína gel a 2%, era introduzido por ela o catéter de exame e posicionado na cavidade gástrica, com o auxílio de deglutições de água. Após a passagem do catéter, o paciente era colocado em posição supina e checada a sua localização intragástrica, refletida por uma deflexão de onda positiva na inspiração.

O exame era iniciado após fixação da linha de base tendo como zero a pressão intragástrica expiratória, depois de alguns minutos de adaptação. Um sensor era posicionado ao nível da cartilagem cricóide para registro das deglutições

e outro na parede abdominal, no epigástrico, para registro dos movimentos respiratórios.

O exame utilizou o equipamento computadorizado da Alacer Biomédica Brasil, usando um catéter de polivinil de 4,5 mm de diâmetro com 8 lúmens de 0,5 mm cada, cujas 4 aberturas distais têm disposição radial a cada 90° no mesmo nível e as 4 proximais distam 5 cm entre si. Na abertura mais proximal, a 20 cm da extremidade do catéter, foi colocado o balão de látex que seria posteriormente utilizado no TBa. As 7 aberturas do catéter que ficaram disponíveis foram ligadas a transdutores externos de pressão e perfundidas durante o estudo por uma bomba de perfusão capilar-hidráulica a um fluxo constante de 0,6 ml/min. As pressões captadas pelos transdutores foram registradas por um polígrafo, convertidas em informações digitais e transferidas, via fibra óptica, para um computador, sendo exibidas em tempo real. A análise destes traçados foi feita através de aplicativos específicos (AlacerBio versão 1.0.0.1), que permitem também o armazenamento dos dados para análise posterior com impressão de relatórios e gráficos.

A técnica empregada foi semelhante à de Richter¹⁷⁰ que consiste em estudo do EEI, corpo esofágico e esfíncter superior.

No estudo do EEI empregou-se os 5 canais de pressão distais, sendo 4 no mesmo nível e o quinto 5 cm acima para registro simultâneo da peristalse do corpo esofágico. Foi utilizada a técnica da retirada lenta, a cada 1 cm, para determinação do comprimento e pressão basal de repouso. Após estabilização do traçado por cerca de 20 s em cada centímetro ou preferencialmente no ponto de maior pressão, eram administrados goles de 5 ml de água para análise de seus relaxamentos, num total de pelo menos 6.

Na avaliação do corpo esofágico foram utilizadas as 4 aberturas distais disponíveis intercaladas por 5 cm, posicionando-se a mais distal delas 3 cm acima do limite superior do esfíncter inferior. Assim as aberturas ficaram situadas a 3, 8, 13 e 18 cm do EEI. Procedeu-se então a administração de 10 goles de 3 a 5 ml de água à temperatura ambiente, com intervalos de 20 s.

O estudo do esfíncter esofágico superior não foi realizado devido à presença do balão na abertura a 20 cm, impossibilitando o registro das pressões a este nível, e, para estudá-lo com os demais canais mais distais, o balão se situava na nasofaringe, o que gerava extremo desconforto ao paciente.

Após a realização do exame foram revistos os traçados e determinada a pressão de repouso do EEI (média das maiores pressões expiratórias de cada um dos 4 canais radiais empregados), assim como foram analisados seus relaxamentos. No estudo do corpo do esôfago foram avaliadas a forma, amplitude, duração e velocidade das ondas peristálticas e o percentual de falhas de condução.

Os valores normais foram os estabelecidos em um estudo nacional¹⁷¹ de 32 voluntários saudáveis e foram usados como referência de normalidade (Quadro 2).

Quadro 2 - Valores normais de esofagomanometria em 32 voluntários saudáveis¹⁷¹

Esfíncter esofágico inferior	Valor normal (média \pm desvio-padrão)
Pressão basal	17 \pm 7 mmHg
Relaxamento completo	> 75% da pressão basal ou resíduo < 8 mmHg em pelo menos 80% das deglutições
Corpo esofágico	
a 18 cm do EEI (P2)	42 \pm 21 mmHg
a 13 cm do EEI (P3)	53 \pm 19 mmHg
a 8 cm do EEI (P4)	73 \pm 26 mmHg
a 3 cm do EEI (P5)	95 \pm 34 mmHg
Amplitude distal máxima *	\leq 140 mmHg

EEI: esfíncter esofágico inferior

*(Média P4+2 desvios-padrão) + (Média P5+2 desvios-padrão) / 2

Para o diagnóstico dos distúrbios primários da motilidade foram utilizados os critérios habitualmente empregados na Unidade de Esôfago do HUCFF, que se baseiam nos estudos de Richter *et al*⁸³ e Spechler e Castell¹⁷² modificados e encontram-se especificados a seguir:

- Desordens do relaxamento do EEI: relaxamentos ausentes, incompletos e/ou curtos (< 6 s) do EEI em > 20% das deglutições úmidas, sem outras alterações manométricas sugestivas de acalasia;
- Espasmo esofágico (EE): contrações simultâneas de todo o corpo esofágico ou pelo menos no esôfago distal, em número \geq 20% das deglutições de água, intercaladas com ondas peristálticas, quando é chamado de espasmo esofágico difuso (EED). Quando as contrações simultâneas se restringem a uma pequena parte do esôfago, com peristalse acima e abaixo das mesmas, denominamos espasmo esofágico segmentar¹⁷³ (EEseg). Podem ocorrer contrações espontâneas e/ou repetidas, ondas de grande amplitude e de caráter repetitivo e relaxamentos incompletos do EEI em parte das deglutições;
- Esôfago em quebra-nozes (EQN): ondas peristálticas de elevada amplitude no esôfago distal (a 3 e 8 cm do EEI), atingindo média > 140 mmHg¹⁷¹;
- EEI hipertenso (EEI hiper): pressão basal de repouso do EEI > 32 mmHg¹⁷¹;
- EEI hipotenso (EEI hipo): pressão basal de repouso do EEI < 10 mmHg;
- Motilidade esofágica ineficaz (MEI): ondas de amplitude reduzida e/ou falha de condução de onda, de caráter segmentar ou global, em > 20% das deglutições⁸⁰;
- Distúrbios motores inespecíficos (DMI): ondas de triplo pico, retrógradas ou de duração aumentada em > 20% das deglutições.

3.2.2.2 PHmetria Esofagiana Prolongada:

O exame era realizado logo após os exames de EMN, TBa e TPA ou em outro dia, após um jejum de 4 h. Os pacientes que estavam usando alguma droga anti-secretora eram orientados a suspendê-la, sendo suspenso o IBP por 10 dias, o antagonista H₂ por 2 dias e o procinético por 24h antes do exame.

Foram utilizados registradores portáteis com catéter de sensor de cristal de antimônio e eletrodo de referência externo modelos: módulo MK III da Synectics Medical, SMP 2128 da Sigma Instrumentos e AL-1 da Alacer Biomédica. Todos eram calibrados em soluções padrão fornecidas pelos respectivos fabricantes, com pH 7,01 e 1.01, antes do início do exame.

Após anestesia tópica de uma das narinas com xilocaína gel a 2%, o eletrodo de referência era untado com gel condutor e fixado com esparadrapo à pele do tórax e, em seguida, passado o catéter de pHm com o auxílio de deglutições de água, até o estômago, reconhecido pela queda do pH para valores abaixo de 4. Logo após tracioná-va-se cranialmente o catéter até posicioná-lo 5 cm acima da borda superior do EEI previamente determinada pela EMN. A fixação era feita com esparadrapo ao dorso do nariz e posteriormente o cabo era conectado ao registrador portátil, que por sua vez era pendurado no tronco do paciente com uma alça.

Um diário era fornecido ao paciente para que registrasse os horários em que assumisse as posições supina e ereta, o horário das refeições e os sintomas que porventura apresentasse, com os respectivos horários de ocorrência. Os pacientes eram orientados a retornar às suas casas e manter sua rotina, evitando apenas ingerir alimentos ácidos, como frutas cítricas e refrigerantes. No dia seguinte, após um período mínimo de 22 h, os mesmos retornavam ao hospital para a retirada do equipamento, que era ligado ao computador para transferência dos dados

gravados. Logo após, as informações do diário eram inseridas e processadas pelo software de cada aparelho (EsopHogram versão 5.5 da Synectics, Esograph versão 3.0 da Sigma Instrumentos e pHmetria versão 1.17 da Alacer Biomédica) gerando um gráfico e valores numéricos que refletiam a exposição ácida no esôfago. Considerou-se episódio de refluxo quando o pH do esôfago caía a menos de 4 por pelo menos 15 s. Para interpretação destes resultados adotou-se como valores normais aqueles descritos por Johnson e De Meester¹⁷⁴, apresentados no quadro 3.

A pHm foi considerada anormal caso o percentual (%) de tempo de pH < 4 no período total de exame e/ou no período de posição ereta e/ou no período de posição supina, estivessem alterados.

Quadro 3 - Valores normais adotados para pHmetria¹⁷⁴

Parâmetro	Valor normal
Nº de episódios de refluxo	≤ 50
Nº de episódios de refluxo > 5 minutos	≤ 3
Episódio mais longo de refluxo	< 9 minutos
Tempo total de pH < 4	≤ 4,5%
Tempo de pH < 4 na posição ereta	≤ 7,0%
Tempo de pH < 4 na posição supina	≤ 2,5%
Escore de De Meester	< 14,72

A partir da anormalidade do % de tempo de pH < 4 nas posições ereta e supina, foram identificados 3 tipos de refluxo anormal¹⁷⁵: o ereto (% tempo de pH < 4 anormal na posição ereta isoladamente), o supino (% tempo de pH < 4 anormal no decúbito isoladamente) e o refluxo bipoisicional (quando havia anormalidade tanto no % do tempo na posição ereta quanto na posição supina).

Foi avaliado também o IS, ou seja, a relação entre os sintomas apresentados e os episódios de refluxo. Consideramos que um sintoma se correlacionou com um episódio de refluxo quando registramos uma queda do pH para valores abaixo de 4 com duração mínima de 15 s, num período de 2 min antes até 2 min após o registro do sintoma. O IS foi determinado analisando-se o gráfico manualmente e calculado conforme o critério de Wiener et al ⁴⁰, aplicando-se a fórmula:

$$\bullet \text{ IS} = \text{N}^{\circ} \text{ de sintomas associados a refluxo} / \text{N}^{\circ} \text{ total de sintomas} \times 100$$

Foi considerado positivo quando $\geq 50\%$, indicando uma associação positiva entre os sintomas e a ocorrência de refluxo ácido.

As figuras 3, 4 e 5 ilustram exames de pHm com IS positivo, negativo e sem sintomas durante o exame, respectivamente.

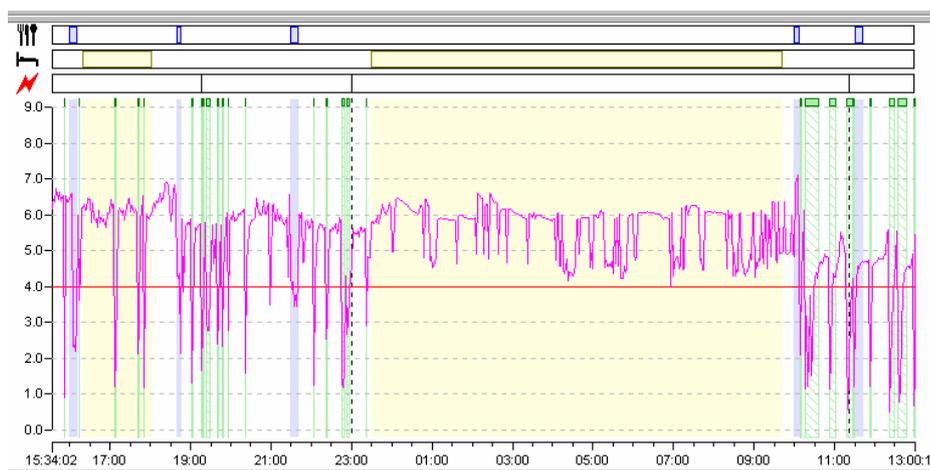


Figura 3 – Exame de pHmetria (eixo vertical: valores de pH; eixo horizontal: tempo em horas) Traçado normal com índice de sintomas positivo. As linhas tracejadas verticais em preto correspondem à ocorrência de pirose que coincide, em 100% das vezes, com a queda do pH para valores abaixo de 4 (episódios de refluxo).

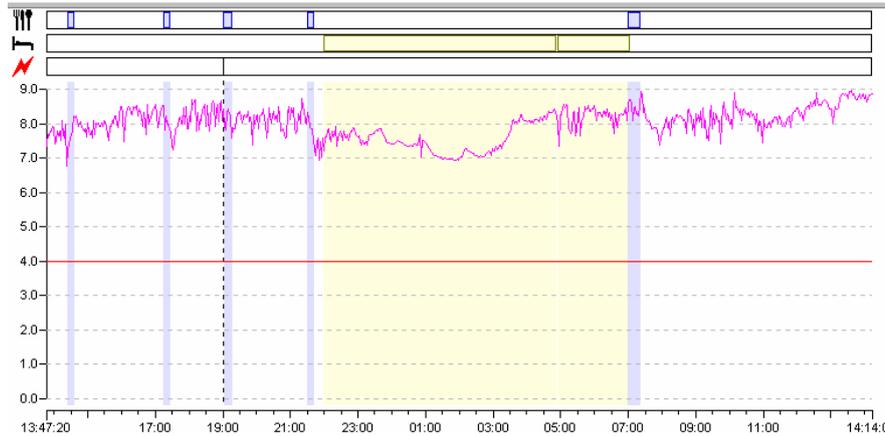


Figura 4 – Exame de pHmetria (eixo vertical: valores de pH; eixo horizontal: tempo em horas)
 Traçado com ausência de refluxo e índice de sintomas negativo.
 A linha vertical tracejada em preto corresponde à ocorrência de pirose que não se acompanha de queda do pH para valores abaixo de 4.

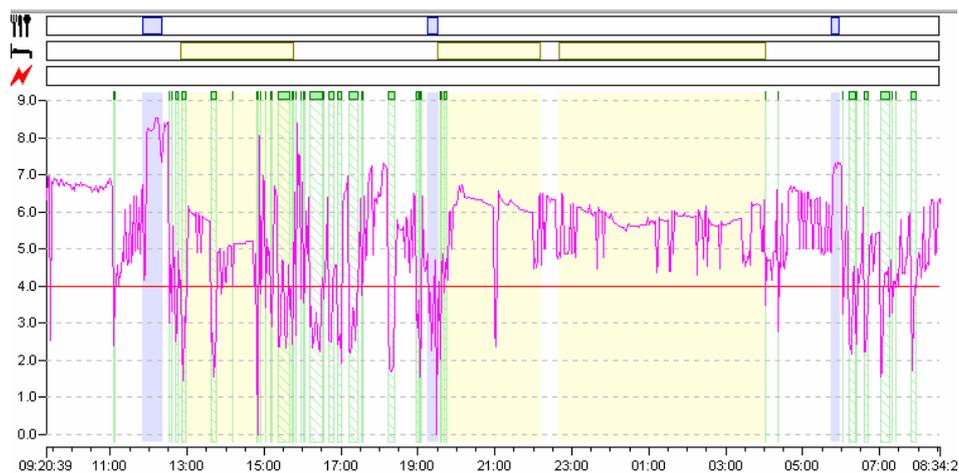


Figura 5 – Exame de pHmetria (eixo vertical: valores de pH; eixo horizontal: tempo em horas)
 Traçado mostrando refluxo anormal na posição ereta, sem registro de sintomas durante o exame (não há linha preta vertical tracejada).

3.2.2.3 Testes Provocativos:

Realizados após suspensão, caso em uso, de IBP por 10 dias e antagonista H2 por dois dias.

3.2.2.3.1 Teste de Distensão do Balão:

Foi utilizado um balão confeccionado artesanalmente, baseado na descrição de Barish et al¹⁵⁶, com pequenas modificações.

O balão foi montado sobre o catéter de EMN na abertura situada aos 20 cm da extremidade, utilizando um segmento de 3 cm de dreno de látex (Penrose nº 1 – Cirúrgica Brasil, São Paulo) e fixado com fita dental. O diâmetro do balão com 5 cm³ de insuflação de ar era de 20 mm, com 10 cm³ o diâmetro era de 25 mm, com 15 cm³ de 30 mm e com 20 cm³ de 35 mm.

O teste era realizado utilizando o mesmo catéter da EMN, o qual era reposicionado, de maneira que o balão se situasse 10 cm acima do EEI.

Antes de iniciar o procedimento explicava-se ao paciente que ele deveria acusar a percepção de alguma sensação diferente no tórax (desconforto, empuxo, aperto, pressão ou dor), porém não era obrigatório que sentisse algo.

Com uma seringa de 20 cm³ o balão era insuflado com ar, de forma escalonada, iniciando-se com 1 cm³ e aplicando-se incrementos de 1 cm³ a cada insuflação até o surgimento da sensação de percepção do balão ou até atingir o volume máximo de 20 cm³. O ar era insuflado manualmente durante 2 s e a insuflação era mantida por 10 s, sendo o balão esvaziado totalmente. Entre cada incremento de volume o balão era mantido vazio por 5 s para prevenir a acomodação do esôfago à distensão gradual do balão. Quando ocorria a sensação de percepção do balão o mesmo era desinsuflado e anotava-se o volume que havia gerado esta sensação. Repetia-se o mesmo procedimento com o volume anotado, porém com a seringa desconectada sem que o paciente percebesse, a fim de diminuir a subjetividade do teste. Para que o mesmo fosse confiável, não deveria haver relato de nenhuma sensação diferente nesta etapa e, caso isto acontecesse, o

teste era considerado inconclusivo. A seguir era feita nova insuflação verdadeira com o mesmo volume, para avaliar a reprodutibilidade do limiar de percepção do balão, o qual era definitivamente anotado.

Os 11 voluntários assintomáticos foram submetidos ao TBa usando a mesma técnica descrita acima. Todos referiram a percepção do balão com valores que variaram de 5 a 20 cm³, sendo a mediana de 10 cm³. Este valor foi usado como parâmetro para comparação do limiar de sensibilidade ao estímulo mecânico com os demais pacientes do estudo.

3.2.2.3.2 Teste de Perfusão Ácida:

Foi empregada uma forma modificada do teste de Bernstein¹⁵¹ realizada com o paciente na posição supina, objetivando aumentar o tempo de contato da mucosa com o ácido e reduzir o tempo de exame.

Após a realização do TBa era explicado ao paciente que seriam infundidas diferentes soluções por dentro do catéter e que ele deveria informar caso apresentasse algum sintoma.

A extremidade distal do catéter era então posicionada 6 cm acima da borda superior do EEI e o teste era iniciado com a infusão de solução salina a 0,9% pela sua luz, na velocidade de 7 ml/min por 2 min. Sem que o paciente notasse, a infusão era trocada para uma solução de ácido clorídrico a 0,1 N na mesma velocidade, por 10 min. A ausência de reprodução do sintoma após a infusão ácida constituía um teste negativo. Se o paciente acusasse pirose ou dor torácica durante a exposição ao ácido, a solução salina era novamente infundida por 10 min ou até o alívio dos sintomas, quando então a infusão da solução ácida era repetida. Todas estas trocas de solução eram realizadas atrás da cabeceira do paciente, de maneira

que ele não percebesse. O teste era considerado positivo apenas quando o sintoma era reproduzido nos dois momentos de infusão ácida.

3.3 Classificação dos Pacientes :

De acordo com os resultados obtidos no exame de pHm, os pacientes foram classificados em 4 subgrupos:

- Subgrupo de pHmetria anormal (pHmA): aqueles com valores de exposição ácida anormal ao exame de pHm;
- Subgrupo de refluxo fisiológico sintomático (RFS): pacientes com valores normais de exposição ácida à pHm, porém com IS positivo;
- Subgrupo de pirose funcional (PF): pacientes com pHm normal e IS negativo;
- Subgrupo de pHm normal assintomático (pHmN ASS): pacientes com pHmetria normal que permaneceram assintomáticos durante o exame de pHm.

3.3.1 Estudo Comparativo entre os Subgrupos:

As variáveis abaixo relacionadas foram analisadas em cada subgrupo e posteriormente comparadas.

3.3.1.1 Aspectos Clínicos e Demográficos:

- **Idade;**
- **IMC:** foi considerado peso normal quando o IMC se situava entre 20 e 24,9, sobre-peso quando entre 25 e 29,9 e obeso quando maior que 30;

- **Sexo;**
- **Pirose:** frequência de aparecimento (2 ou mais vezes por semana e diária), resposta ao tratamento e escore de gravidade;
- **Sintomas associados à pirose:** prevalência de regurgitação, disfagia, dor torácica, globus, manifestações respiratórias e otorrinolaringológicas, queixas dispépticas e intestinais;
- **Doenças anteriores e hábitos de vida:** diabetes mellitus, asma brônquica, dispepsia funcional, SII, enxaqueca, depressão, fibromialgia, uso regular de bebidas alcoólicas e tabagismo.

3.3.1.2 Hérnia Hiatal: analisada a sua prevalência.

3.3.1.3 Esofagomanometria:

- **Presença de EMN anormal;**
- **Alterações manométricas encontradas:** as alterações motoras apresentadas foram agrupadas em 3 tipos: EEI hipo isolado, alterações do corpo esofágico isoladas e associação de EEI hipo e alterações motoras do corpo;
- **Pressão de repouso do EEI:** avaliou-se a média \pm desvio-padrão e a mediana da pressão de repouso do EEI.

3.3.1.4 pHmetria Esofágica Prolongada:

- **Resultados de pHmetria prolongada:** descreveu-se os valores médios \pm desvio-padrão e medianas do percentual de tempo total de refluxo, de tempo de refluxo na posição ereta e supina, do escore de

De Meester, do nº de episódios de refluxo e o IS. Comparou-se as variáveis descritas acima entre os subgrupos de pacientes com exposição ácida normal (RFS, PF e pHmN ASS);

- **Padrões de refluxo anormal no subgrupo de pHmA:** analisou-se o nº e percentual de pacientes quanto à posição preferencial de refluxo (refluxo anormal ereto, supino ou biposicional) no subgrupo de pHmA;
- **Padrões de sintomas:** avaliou-se o nº de pacientes com sintomas à pHm, o nº de pacientes com IS positivo em relação ao número total de pacientes e ao nº de pacientes sintomáticos, comparando-se os pacientes com pHmA e pHmN.

3.3.1.5 Testes Provocativos:

3.3.1.5.1 Teste de Perfusão Ácida:

Foi analisada a frequência de pacientes com TPA positivo e negativo em cada subgrupo. Posteriormente foram comparados os portadores de pHmA e RFS com os indivíduos com PF e pHmN ASS.

3.3.1.5.2 Teste de Distensão do Balão:

Avaliou-se a média \pm desvio-padrão e mediana (valor mínimo e máximo) de volume de ar insuflado, em cm³, que gerou percepção do balão nos subgrupos de pHmA, RFS, PF, pHmN ASS e indivíduos controles. Foram comparados o grupo total de pacientes com o grupo controle e, posteriormente, os vários subgrupos entre si.

3.4 Análise Estatística:

A análise estatística foi realizada junto à disciplina de Bioestatística da UFRJ.

Todos os dados foram lançados em planilha do pacote estatístico SPSS versão 13 (SPSS Inc., EUA) e os resultados obtidos nos grupos foram comparados.

Para comparação de variáveis categóricas como sexo, frequência e comportamento da pirose, sintomas associados, doenças prévias, hábitos de vida, a presença ou ausência de alterações manométricas e a positividade do TPA, empregou-se o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, este último quando o valor esperado era pequeno.

O teste não paramétrico de Kruskal-Wallis foi utilizado para comparar os 4 subgrupos independentes (pHmA, RFS, PF, pHmN ASS) em relação às distribuições das variáveis idade, IMC, pressão média de repouso do EEI, valores percentuais e nº de episódios de refluxo à pHm. A avaliação do volume de ar insuflado que gerou percepção do balão no TBa empregou o mesmo teste estatístico comparando os 4 subgrupos já descritos, acrescidos do grupo controle. Para comparação de 2 grupos (pHmN e pHmA ou controles e pacientes), aplicou-se o teste de Mann-Whitney.

Quando estatisticamente associados, utilizou-se a correção de Bonferroni para comparações de 2 a 2.

Em todos os testes fixou-se o nível de significância em 5% ($p = 0,05$), estabelecendo este nível para a rejeição da hipótese de nulidade.

4 RESULTADOS:

4.1 Caracterização da Amostra Estudada:

Foram avaliados 73 pacientes do ambulatório de doenças do esôfago do HUCFF que apresentavam pirose pelo menos 2 vezes por semana como queixa principal e endoscopia sem erosões esofagianas. Deste grupo, 2 pacientes foram excluídos: um por falha técnica da pHm, não havendo aceitação em repeti-la e outro por desistência no momento da realização do exame. Restaram 71 indivíduos que compuseram a amostra do presente estudo.

Entre estes, havia 54 (76,1%) mulheres e 17 (23,9%) homens, com média de idade de $51,52 \pm 13,19$ e mediana de 52,00 (20 – 82) anos.

Trinta e dois (45,1%) pacientes apresentaram pHmA e 39 (54,9%) pHmN, sendo 5 (7,0%) pacientes com RFS, 18 (25,4%) com PF e 16 (22,5%) com pHmN ASS (figura 6).

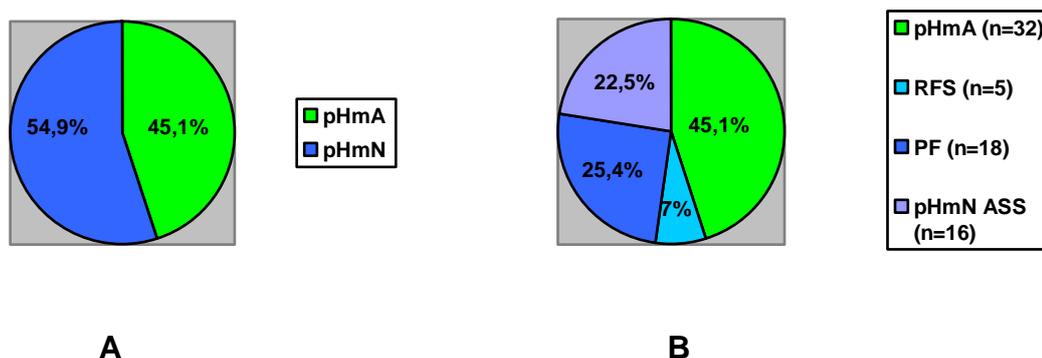


Figura 6 – Distribuição de pacientes com pirose e endoscopia sem erosões esofagianas, segundo resultado da pHmetria. **A)** pHmetria normal (pHmN) e pHmetria anormal (pHmA); **B)** pHmA, refluxo fisiológico sintomático (RFS), pirose funcional (PF) e pHmetria normal assintomáticos durante o exame (pHmN ASS).

4.2 Comparação entre os Subgrupos:

4.2.1 Aspectos Clínicos e Demográficos:

4.2.1.1 Idade:

Tabela 1 – Idade (anos) nos subgrupos de Doença do Refluxo Não Erosiva e Pirose Funcional

SUBGRUPO	IDADE				N Total
	Mínima	Máxima	Mediana	Média	
pHmA*	28	82	55,00	55,16	32
RFS*	33	49	38,00	39,40	5
PF*	20	73	52,50	50,11	18
pHmN ASS*	21	78	50,50	49,63	16
Total	20	82	52,00	51,52	71

pHmA: pHmetria anormal; RFS: refluxo fisiológico sintomático; PF: pirose funcional;
pHmN ASS: pHmetria normal assintomáticos durante o exame.

* $p = 0,026$

A distribuição quanto à idade dos pacientes nos 4 subgrupos revelou que o subgrupo de RFS era mais jovem que os demais, sendo calculado o valor de $p = 0,026$.

4.2.1.2 Distribuição dos Pacientes quanto ao Sexo:

Tabela 2 – Distribuição por sexo nos subgrupos de Doença do Refluxo Não Erosiva e Pirose Funcional

Subgrupo	Masculino		Feminino		Total	
	N	%	N	%	N	%
pHmA *	10	31,2	22	68,8	32	100,0
RFS*	1	20,0	4	80,0	5	100,0
PF*	3	16,7	15	83,3	18	100,0
pHmN ASS*	3	18,8	13	81,2	16	100,0
Total	17	23,9	54	76,1	71	100,0

pHmA: pHmetria anormal; RFS: refluxo fisiológico sintomático; PF: pirose funcional;
pHmN ASS: pHmetria normal assintomáticos durante o exame.

* $p = 0,694$

Observou-se que, embora haja uma prevalência maior de pacientes do sexo feminino nos 4 subgrupos, não houve diferença significativa quanto à distribuição dos sexos entre eles ($p=0,694$).

4.2.1.3 Índice de Massa Corpórea:

Tabela 3 – Índice de Massa Corpórea nos subgrupos de Doença do Refluxo Não Erosiva e Pirose Funcional

	IMC(kg/m ²)			N total
	Mediana	Média	DP	
pHmA*	25,59	25,57	3,96	32
RFS*	27,58	26,95	2,20	5
PF*	25,99	25,02	3,35	18
pHmN ASS*	22,75	23,80	3,21	16
Total	25,78	25,13	3,59	71

IMC: índice de massa corpórea, DP: desvio-padrão; pHmA: pHmetria anormal; RFS: refluxo fisiológico sintomático; PF: pirose funcional; pHmN ASS: pHmetria normal assintomáticos durante o exame.

* $p = 0,205$

Analisando-se as médias e medianas do IMC em cada subgrupo, encontrou-se valores na faixa de IMC compatível com sobrepeso nos subgrupos de pHmA, RFS e PF, enquanto os pacientes com pHmN ASS situaram-se na faixa de peso normal. Porém, esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,205$).

4.2.1.4 Sintomas:

4.2.1.4.1 Pirose:

Tabela 4 – Comportamento da pirose nos subgrupos de pacientes com Doença do Refluxo Não Erosiva e Pirose Funcional (n = 71)

	pHmA (n=32)	RFS (n=5)	PF (n=18)	pHmN ASS (n=16)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	<i>p valor</i>
Frequência:					
≥ 2 X/semana	17 (53,1%)	2 (40,0%)	9 (50,0%)	7 (43,8%)	<i>p</i> = 0,908
Diariamente	15 (46,9%)	3 (60,0%)	9 (50,0%)	9 (56,3%)	
Gravidade (Resposta ao tratamento):					
Fácil controle com dieta	5 (15,6%)	3 (60,0%)	2 (11,1%)	3 (18,7%)	<i>p</i> = 0,005
Requer Tr contínuo	23 (71,9%)	0 (0,0%)	8 (44,4%)	6 (37,5%)	
Tem sintomas apesar do Tr	4 (12,5%)	2 (40,0%)	8 (44,4%)	7 (43,8%)	
Escore de gravidade					
Média (± DP)	6,88 ± 2,22	7,00 ± 4,58	8,28 ± 2,95	8,25 ± 3,49	<i>p</i> = 0,277
Mediana	7,00	4,00	8,00	8,00	

pHmA: pHmetria anormal; RFS: refluxo fisiológico sintomático; PF: pirose funcional; pHmN ASS: pHmetria normal assintomáticos durante o exame; Tr: tratamento.

A hipótese de igualdade para a frequência de pirose nos quatro subgrupos não pode ser rejeitada ($p=0,908$).

Detectou-se diferença estatística significativa entre os subgrupos no que diz respeito à resposta ao tratamento da pirose ($p=0,005$). Este resultado se deu basicamente por conta da diferença entre o subgrupo de pHmA e RFS ($p=0,005$), observando-se que o primeiro apresenta um maior número de pacientes requerendo tratamento contínuo. Esta diferença persiste significativa ao se considerar a correção de Bonferroni.

Ao estudo estatístico, não houve diferença no escore de gravidade da pirose entre os 4 subgrupos ($p = 0,277$).

4.2.1.4.2 Sintomas Associados à Pirose:

Tabela 5 - Prevalência de sintomas associados à pirose nos subgrupos de Doença do Refluxo Não Erosiva e Pirose Funcional (n = 71)

Sintomas	pHmA (n = 32)	RFS (n = 5)	PF (n = 18)	pHmN ASS (n = 16)	<i>p</i> valor
Regurgitação	31 (96,9%)	5 (100,0%)	16(88,9%)	16 (100,0%)	<i>p</i> = 0,457
Disfagia	9 (28,1%)	1 (20,0%)	7 (38,9%)	5 (31,3%)	<i>p</i> = 0,836
Dor torácica	17 (53,1%)	3 (60,0%)	13 (72,2%)	4 (25,0%)	<i>p</i> = 0,044
Globus	12 (37,5%)	4 (80,0%)	10 (55,6%)	8 (50,0%)	<i>p</i> = 0,288
Manifestações respiratórias	14 (43,8%)	2 (40,0%)	12 (66,7%)	5 (31,3%)	<i>p</i> = 0,207
Manifestações ORL	19 (59,4%)	3 (60,0%)	16 (88,9%)	8 (50,0%)	<i>p</i> = 0,061
Queixas dispépticas	20 (62,5%)	3 (60,0%)	13 (72,2%)	9 (56,3%)	<i>p</i> = 0,775
Queixas intestinais	9 (28,1%)	4 (80,0%)	8 (44,4%)	9 (56,3%)	<i>p</i> = 0,080

pHmA: pHmetria anormal; RFS: refluxo fisiológico sintomático; PF: pirose funcional; pHmN ASS: pHmetria normal assintomáticos durante o exame; ORL: otorrinolaringológicas.

De uma forma geral, com relação aos sintomas relatados, percebeu-se uma semelhança entre os diversos subgrupos. Especificamente com relação à dor torácica, observou-se um $p=0,044$, revelando uma diferença estatística significativa na distribuição deste sintoma entre os quatro subgrupos. Este achado se deveu à maior ocorrência de dor torácica no subgrupo de PF, especialmente por sua diferença com relação ao subgrupo de pHmN ASS ($p = 0,015$).

4.2.1.5 Prevalência de Doenças Anteriores e Hábitos de Vida:

A distribuição das doenças anteriores e hábitos de vida foi similar entre os 4 subgrupos de pacientes estudados (tabela 6).

Tabela 6 - Prevalência de doenças anteriores e hábitos de vida nos subgrupos de Doença do Refluxo Não Erosiva e Pirose Funcional (n = 71)

Doenças anteriores / Hábitos de vida	pHmA n = 32	RFS n = 5	PF n = 18	pHmN ASS n = 16	<i>p</i> valor
Diabetes mellitus	1 (3,1%)	0 (0,0%)	2 (11,1%)	0 (0,0%)	<i>p</i> = 0,457
Asma brônquica	3 (9,4%)	0 (0,0%)	3 (16,7%)	2 (12,5%)	<i>p</i> = 0,892
Dispepsia funcional	10 (31,3%)	2 (40,0%)	7 (38,9%)	5 (31,3%)	<i>p</i> = 0,927
Sínd. intestino irritável	1 (6,3%)	1 (20,0%)	0 (0,0%)	2 (12,5%)	<i>p</i> = 0,178
Enxaqueca	16 (50,0%)	3 (60,0%)	7 (38,9%)	7 (43,8%)	<i>p</i> = 0,816
Depressão	10 (31,3%)	2 (40,0%)	9 (50,0%)	7 (43,8%)	<i>p</i> = 0,558
Fibromialgia	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (5,6%)	1 (6,3%)	<i>p</i> = 0,363
Uso de álcool	2 (6,3%)	0 (0,0%)	1 (5,6%)	1 (6,3%)	<i>p</i> = 1,000
Tabagismo	8 (25,0%)	0 (0,0%)	1 (5,6%)	2 (12,5%)	<i>p</i> = 0,269

pHmA: pHmetria anormal; RFS: refluxo fisiológico sintomático; PF: pirose funcional; pHmN ASS: pHmetria normal assintomáticos durante o exame.

4.2.2 Prevalência de Hérnia Hiatal:

Tabela 7 – Prevalência de hérnia hiatal nos subgrupos de Doença do Refluxo Não Erosiva e Pirose Funcional

SUBGRUPO	Hérnia hiatal		N Total
	Presente	Ausente	
pHmA*	13 (40,6%)	19 (59,4%)	32 (100,0%)
RFS*	0 (0,0%)	5 (100,0%)	5 (100,0%)
PF*	4 (22,2%)	14 (77,8%)	18 (100,0%)
pHmN ASS*	4 (25,0%)	12 (75,0%)	16 (100,0%)
Total	21 (29,6%)	50 (70,4%)	71 (100%)

pHmA: pHmetria anormal; pHmN: pHmetria normal; RFS: refluxo fisiológico sintomático; PF: pirose funcional; pHmN ASS: pHmetria normal assintomáticos durante o exame.

* *p* = 0,247

Na comparação entre os 4 subgrupos de pacientes não foi constatada diferença significativa em relação à frequência de hérnia hiatal (*p* = 0,247).

4.2.3 Esofagomanometria:

4.2.3.1 Presença de Alterações Manométricas:

Tabela 8 - Distribuição dos subgrupos de Doença do Refluxo Não Erosiva e Pirose Funcional quanto ao resultado da esofagomanometria

	EMN anormal	EMN normal	Total	% de anormais
pHmA*	20	12	32	62,5
RFS*	4	1	5	80,0
PF*	9	9	18	50,0
pHmN ASS*	10	6	16	62,5
Total	43	28	71	60,6

EMN: esofagomanometria; pHmA: pHmetria anormal; RFS: refluxo fisiológico sintomático; PF: pirose funcional; pHmN ASS: pHmetria normal assintomáticos durante o exame.

* $p = 0,661$

Não houve diferença estatística significativa entre o achado de esofagomanometrias anormais nos quatro subgrupos ($p = 0,661$).

4.2.3.2 Alterações Manométricas Encontradas:

Tabela 9 – Distribuição das alterações manométricas encontradas nos subgrupos de Doença do Refluxo Não Erosiva e Pirose Funcional

Alterações manométricas	pHmA n(%)	RFS n(%)	PF n (%)	pHmN ASS n(%)	Total n(%)
EEL hipo isolado*	7 (35,0%)	2 (50,0%)	2 (22,2%)	4 (40,0%)	15 (34,9%)
Alterações motoras do corpo isoladas*	10 (50,0%)	1 (25,0%)	5 (55,6%)	4 (40,0%)	20 (46,5%)
EEL hipo + alterações motoras do corpo*	3 (15,0%)	1 (25,0%)	2 (22,2%)	2 (20,0%)	8(18,6%)
Total N (%)	20 (100,0%)	4 (100,0%)	9 (100,0%)	10 (100,0%)	43 (100,0%)

pHmA: pHmetria anormal; RFS: refluxo fisiológico sintomático; PF: pirose funcional; pHmN ASS: pHmetria normal assintomáticos durante o exame; EEL hipo: esfíncter esofágico inferior hipotenso.

* $p = 0,931$

A análise estatística demonstrou não haver diferença significativa em relação à frequência das alterações manométricas encontradas nos subgrupos de pHmA, RFS, PF e pHmN ASS ($p = 0,931$).

No subgrupo de pHmA, as alterações motoras isoladas do corpo foram EQN (6 casos), EED (2 casos), MEI (1 caso) e EESeg (1 caso). As alterações manométricas que se associaram ao EEI hipo foram MEI (2 casos) e DMI (1 caso).

No subgrupo de RFS a anormalidade motora isolada do corpo foi MEI (1 caso) e a alteração associada ao EEI hipo foi DMI (1 caso).

Entre os pacientes com PF, as anormalidades motoras isoladas do corpo esofágico foram EQN (2 casos), DMI (2 casos) e MEI (1 caso). As associadas ao EEI hipo foram EQN (1 caso) e MEI (1 caso).

No subgrupo de pacientes com pHmN ASS a EMN mostrou as seguintes alterações isoladas do corpo: EQN (2 casos), MEI (1 caso) e DMI (1 caso). As anormalidades associadas ao EEI hipo foram MEI (1 caso) e DMI (1 caso).

4.2.3.3 Pressão de Repouso do EEI:

O estudo estatístico dos valores da pressão de repouso do EEI nos subgrupos de pHmA, RFS, PF e PHmN ASS não revelou diferença significativa ($p = 0,330$) (tabela 10).

Tabela 10 – Pressão de repouso do EEI nos subgrupos de pacientes com Doença do Refluxo Não Erosiva e Pirose Funcional (n = 71)

	Pressão de repouso do EEI (mmHg)			
	Mediana	Média	DP	N total
pHmA*	13,97	15,52	8,78	32
RFS*	9,80	11,01	2,64	5
PF*	16,50	17,62	9,24	18
pHmN ASS*	10,96	13,72	7,04	16
Total	13,97	15,30	7,04	71

EEI: esfíncter esofágico inferior; DP: desvio-padrão; pHmA: pHmetria anormal; RFS: refluxo fisiológico sintomático; PF: pirose funcional; pHmN ASS: pHmetria normal assintomáticos durante o exame.

* $p = 0,330$

4.2.4 PHmetria Esofágica Prolongada:

4.2.4.1 Resultados de PHmetria Prolongada nos 4 Subgrupos:

Os resultados de pHmetria estão expostos na tabela 11.

Ao se avaliar exclusivamente os três subgrupos com pHm normal, constatou-se que não houve diferença significativa em relação ao percentual de tempo de refluxo no período total de exame ($p = 0,284$) e no período de posição ereta ($p = 0,665$) entre os 3 subgrupos. Com respeito ao percentual de tempo de refluxo na posição supina, observou-se que o subgrupo com RFS apresentou maiores valores de exposição ácida em relação aos subgrupos de PF e pHmN ASS, o que alcançou significância estatística ($p = 0,022$).

Não houve diferença significativa em relação ao número de episódios de refluxo ($p = 0,603$) e ao escore de De Meester ($p = 0,151$) nos 3 subgrupos de exposição ácida normal.

Dos 71 pacientes estudados, 27 (38%) ficaram assintomáticos durante o exame pHmétrico (11 pacientes com pHmA e 16 pacientes com pHmN).

Entre os pacientes com pHmA, 12 (37,5%) apresentaram IS positivo, 9 (28,1%) exibiram IS negativo e 11 (34,3%) permaneceram assintomáticos durante o exame de pHm.

Tabela 11 - Resultados de pHmetria nos subgrupos de Doença do Refluxo Não Erosiva e Pirose Funcional (n = 71)

	pHmA (n = 32)	RFS (n = 5)	PF (n = 18)	pHmN ASS (n = 16)
% de refluxo no tempo total				
Média ± DP	9,22 ± 5,63	1,80 ± 0,53	1,34 ± 1,23	1,86 ± 1,38
Mediana	8,06	1,75	0,87	1,26
	<i>p</i> = 0,284			
% de refluxo na posição ereta				
Média ± DP	10,34 ± 8,08	2,32 ± 1,44	2,17 ± 1,94	2,88 ± 1,97
Mediana	11,60	2,70	1,22	2,30
	<i>p</i> = 0,665			
% de refluxo na posição supina				
Média ± DP	7,18 ± 6,20	0,92 ± 0,71	0,27 ± 0,38	0,32 ± 0,50
Mediana	7,10	0,80	0,09	0,09
	<i>p</i> = 0,022			
Escore de De Meester				
Média ± DP	33,44 ± 23,08	6,50 ± 1,36	4,27 ± 2,78	7,04 ± 4,95
Mediana	26,90	7,30	3,45	7,05
	<i>p</i> = 0,151			
Nº de episódios de refluxo				
Média ± DP	28,92 ± 16,27	19,25 ± 9,91	13,75 ± 9,57	16,50 ± 10,20
Mediana	28,00	16,00	13,50	15,50
	<i>p</i> = 0,603			
Nº de pacientes com IS positivo n(%)	12 (37,5%)	5 (100%)	0 (0%)	–

pHmA: pHmetria anormal; RFS: refluxo fisiológico sintomático; PF: pirose funcional; pHmN ASS: pHmetria normal assintomáticos durante o exame.

4.2.4.2 Padrões de Refluxo Anormal no Subgrupo de pHmA:

Analisando-se os 32 pacientes com pHmA quanto à posição preferencial de refluxo, não se observou nenhum padrão de refluxo predominante neste subgrupo de pacientes (Figura 7).

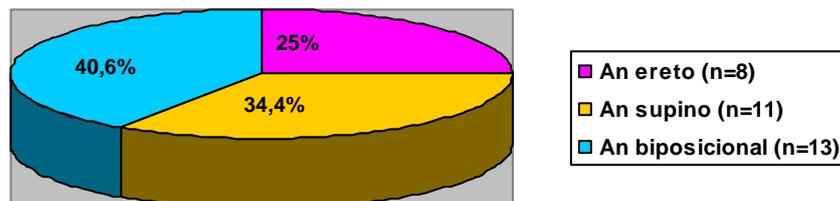


Figura 7 – Padrões de refluxo nos pacientes com pHmetria anormal (n=32). An: refluxo anormal.

4.2.4.3 Padrões de Sintomas à PHmetria:

Tabela 12 – Padrão de sintomas à pHmetria dos pacientes com pHmA e pHmN (n = 71)

	pHmA	pHmN	<i>p valor</i>
Nº de pacientes c/ sintomas à pHm	21 (65,6%)	23 (59,0%)	0,566
Nº de pacientes com IS + /Nº total de pacientes	12/32 (37,5%)	5/39 (12,8%)	0,046
Nº de pacientes com IS+ /Nº de pacientes com sintomas	12/21 (57,1%)	5/23 (21,7%)	0,016

pHmA: pHmetria anormal; pHmN: pHmetria normal; IS+: Índice de sintomas positivo.

Na comparação entre pacientes com pHmA e pHmN, observou-se que o número de pacientes que referiram sintomas durante a pHm foi similar ($p=0,566$). Todavia, a prevalência de pacientes com IS positivo foi maior no grupo de pHmA, considerando-se todos os pacientes do grupo ($p=0,046$) e levando em conta apenas os que relataram sintomas durante o exame ($p=0,016$).

4.2.5 Testes Provocativos:

4.2.5.1 Teste de Perfusão Ácida:

Tabela 13 - Distribuição dos subgrupos de Doença do Refluxo Não Erosiva e Pirose Funcional quanto ao resultado do TPA

	TPA positivo	TPA negativo	Total	% TPA positivo
pHmA*	20	12	32	62,5
RFS*	4	1	5	80,0
PF*	7	11	18	38,9
pHmN ASS*	5	11	16	31,3
Total	36	35	71	50,7

pHmA: pHmetria anormal; RFS: refluxo fisiológico sintomático; PF: pirose funcional; pHmN ASS: pHmetria normal assintomáticos durante o exame; TPA: teste de perfusão ácida.

* $p = 0,074$

Ao se analisar a tabela acima, observou-se um maior percentual de resultados positivos do TPA nos subgrupos de pHmA e RFS em relação aos subgrupos de PF e pHmN ASS. O estudo estatístico comparando os 4 subgrupos revelou um $p = 0,074$.

A análise comparativa dos pacientes com pHmA e RFS com os portadores de PF e pHmN ASS, revelou que os primeiros apresentaram positividade significativamente maior do TPA ($p = 0,018$) (Figura 8).

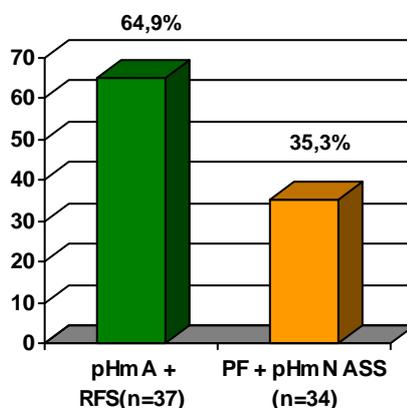


Figura 8 – Distribuição do teste de perfusão ácida positivo nos pacientes com pHmetria anormal (pHmA) e refluxo fisiológico sintomático (RFS) vs portadores de pirose funcional (PF) e pHmetria normal assintomáticos (pHmN ASS); $p = 0,018$.

4.2.5.2 Teste de Distensão do Balão:

No grupo total, o TBa foi considerado inconclusivo em 2 pacientes, sendo um pertencente ao grupo de pHmA e um ao grupo de pHmN ASS.

A média e mediana de volume de ar insuflado que gerou percepção do balão foi de $8,65 \pm 4,56$ e $8,00$ (3-20) cm^3 respectivamente no grupo total de 69 pacientes avaliados. Estes valores foram de $11,64 \pm 4,92$ e $10,00$ (5-20) cm^3 no grupo controle. Encontrou-se um menor limiar de sensibilidade ao TBa no grupo de pacientes em relação aos controles. O estudo estatístico desta distribuição revelou um $p = 0,056$ (figura 9).

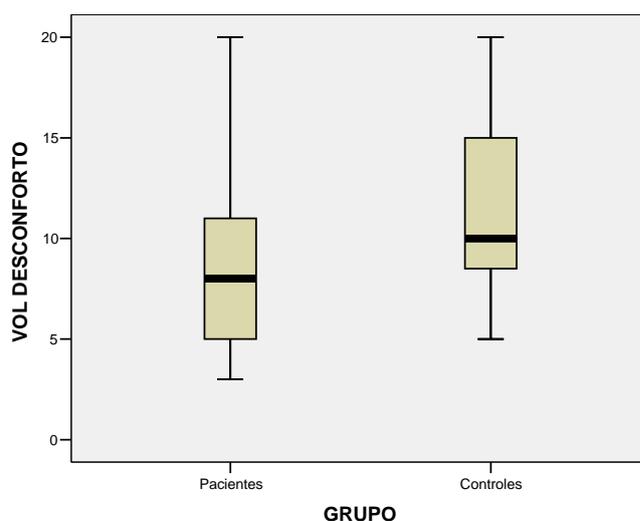


Figura 9 - Distribuição da mediana de volume de ar insuflado, em cm^3 , que causou percepção do balão ao teste de distensão do balão em pacientes e controles; $p = 0,056$.

Na avaliação de cada subgrupo de pacientes separadamente, registrou-se as médias e medianas de volume de ar insuflado que foi perceptível, estando os valores de cada subgrupo expostos na tabela 14.

Tabela 14 – Distribuição do volume de ar insuflado que gerou percepção do balão nos subgrupos de Doença do Refluxo Não Erosiva e Pirose Funcional (n= 69)

Subgrupo	Volume de ar insuflado (cm ³)				n total
	Média ± DP	Mediana	Mínimo	Máximo	
pHmA*	8,90 ± 4,28	8,00	3	20	31
RFS*	6,80 ± 4,81	4,00	3	13	5
PF*	8,67 ± 4,98	7,50	3	19	18
pHmN ASS*	8,73 ± 4,87	9,00	3	20	15
Total	8,65 ± 4,56	8,0	3	20	15

pHmA: pHmetria anormal; RFS: refluxo fisiológico sintomático; PF: pirose funcional; pHmN ASS: pHmetria normal assintomáticos durante o exame.

* $p = 0,714$.

A análise estatística destes resultados não demonstrou diferença significativa entre tais valores nos 4 subgrupos ($p=0,714$) e nem quando se incluiu o grupo controle ($p = 0,302$) (Figura 10).

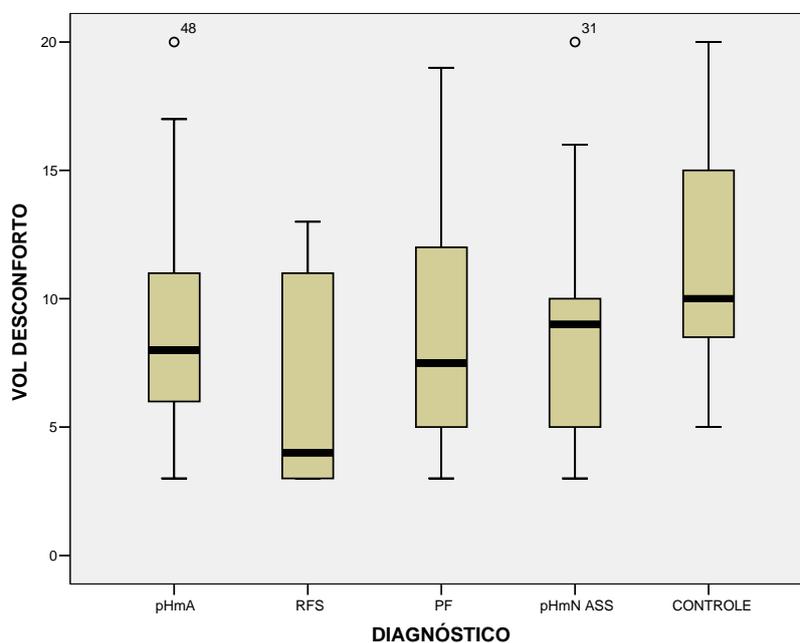


Figura 10 – Distribuição da mediana de volume de ar insuflado, em cm³, que causou percepção do balão ao teste de distensão do balão no grupo controle e nos vários subgrupos de doença do refluxo não erosiva e pirose funcional (PF).
pHmA: pHmetria anormal; RFS: refluxo fisiológico sintomático; pHmN ASS: pHmetria normal assintomáticos durante o exame; $p = 0,302$.

5 DISCUSSÃO:

A DRGE está entre os problemas gastrointestinais mais comuns nos serviços de atenção primária à saúde. Cinquenta a 70% destes pacientes não apresentam lesões esofagianas à endoscopia, enquanto cerca de 34% desenvolvem EE e apenas 6% apresentam complicações como estenose péptica, úlceras, esôfago de Barrett ou adenocarcinoma do esôfago⁵. Considerando-se que a evolução da forma não erosiva para EE e/ou complicações é pouco comum^{27, 33-39}, o maior impacto desta doença é dado pelos sintomas, que afetam significativamente a qualidade de vida dos pacientes.

Durante as últimas décadas, os estudos sobre DRGE privilegiaram as pesquisas sobre a lesão da mucosa esofágica produzida pelo refluxo ácido excessivo em detrimento do estudo dos sintomas gerados por ele. A maioria dos ensaios terapêuticos sobre DRGE se concentrou quase exclusivamente na avaliação das taxas de cicatrização da mucosa e na melhora sintomática de pacientes portadores de EE.

Todavia, é sabido que a intensidade das queixas de pirose e regurgitação não tem relação com a gravidade da lesão endoscópica²⁰. Além disso, a DRNE exibe um curso crônico, com períodos de exacerbação e remissão, semelhante ao da forma erosiva de doença⁵, apresentando uma resposta 10 a 30% menor ao tratamento com IBP^{6, 23, 24}.

Ao se estudar esta forma de doença, denominada pelo consenso de Montreal como “síndrome esofágica sintomática”¹, o foco passa a ser o sintoma, uma vez que não existe lesão da mucosa esofágica. As evidências sugerem que este grupo de pacientes é heterogêneo, abrigando vários subgrupos com diferentes

mecanismos causadores de sintomas, os quais poderiam se beneficiar de uma abordagem terapêutica individualizada¹⁷.

Estes aspectos estimularam o interesse científico sobre a forma não erosiva da DRGE, refletido nos objetivos do presente estudo.

5.1 Quanto à Metodologia Empregada:

Como salientado por Navarro-Rodriguez e Fass, há de se ter cuidado no estabelecimento do diagnóstico de DRNE²⁸. Como a doença tem evolução crônica, não é raro que os pacientes já tenham consultado outros médicos e venham em uso de medicação anti-secretora. Assim, o diagnóstico de DRNE poderia ser inadvertidamente atribuído a um caso de EE curada. O atual estudo procurou minimizar esta possibilidade, definindo que fossem incluídos apenas os pacientes que apresentassem endoscopia normal antes do início do tratamento ou sem usá-lo por um período mínimo de seis meses. Foram excluídos aqueles que já haviam apresentado EE em outra época de sua evolução.

Poderiam ocorrer algumas limitações pelo fato do exame endoscópico ter sido realizado por diferentes profissionais, não havendo uma perfeita padronização do procedimento. No entanto, o diagnóstico de EE foi considerado apenas na presença de erosões macroscópicas, o que corresponde a um dado bastante objetivo, com pouca variabilidade inter-observador, conforme os estudos para definição da classificação de Los Angeles¹⁹. Segundo o consenso de Genval⁴, as lesões que apresentam pouca concordância entre os endoscopistas são as alterações menores como edema, eritema e friabilidade, consideradas como DRNE neste estudo.

Um questionário sobre sintomas implica em algum grau de avaliação subjetiva. Para sistematizar a coleta de dados, todos os pacientes foram entrevistados pessoalmente pela autora. Como existe considerável superposição entre sintomas de refluxo e queixas dispépticas^{66, 74}, atentou-se para a seleção de pacientes em que o sintoma predominante era a pirose, evitando-se o recrutamento de pacientes com dispepsia funcional.

Esta subjetividade também está implícita na avaliação da resposta aos testes provocativos. A realização dos mesmos antes do conhecimento prévio dos resultados da pHm evitou que os achados fossem interpretados de forma tendenciosa.

Existe alguma controvérsia se o TPA realizado anteriormente ao TBa, poderia sensibilizar o esôfago à distensão mecânica. Devault *et al* observaram que o ácido não tinha efeito sobre o limiar de dor esofágica¹⁶¹, ao passo que Mehta *et al* demonstraram que controles e pacientes apresentavam redução do limiar de dor após a perfusão ácida¹⁶². Esta última observação foi compartilhada por outros autores^{163,160,143} e isto foi levado em consideração quando se definiu que o TBa fosse realizado invariavelmente antes do TPA, no intuito de diminuir a interferência deste sobre o limiar de sensibilidade mecânica.

Como a maioria dos artigos sobre testes provocativos trata de investigação de dor torácica, muitos autores reportam os resultados do TBa como o volume de ar que causou dor^{149, 155, 156}. No caso do TPA, quando se investiga dor no peito, habitualmente o resultado é considerado positivo quando há registro de dor torácica à perfusão ácida, não sendo valorizado o relato de sensação de pirose¹⁴⁹. Neste estudo, como o interesse era avaliar apenas a hipersensibilidade visceral ao estímulo mecânico e ácido, analisou-se somente o volume de ar insuflado que gerou

percepção do balão no TBa e valorizou-se tanto a pirose quanto a dor torácica para a positividade do TPA.

Para efeitos de comparação dos resultados do TBa utilizando esta metodologia, foi incluído um grupo de 11 voluntários saudáveis. Estes indivíduos eram predominantemente do sexo feminino (64%), prevalência semelhante à do grupo estudado (76,1%). No entanto, a média de idade deste grupo foi um pouco menor que a dos pacientes (36,9 X 51,5 anos). Há relatos na literatura de diminuição da sensibilidade ao estímulo ácido⁵⁹ e mecânico⁶⁰ em pacientes idosos. Entretanto, nos trabalhos citados acima, o corte no valor da idade para se considerar um indivíduo idoso foi de 60 e 65 anos respectivamente. Apesar da diferença de idade, ambos os grupos são considerados jovens de acordo com os trabalhos que estudaram o efeito da idade sobre a sensibilidade esofagiana.

Para um melhor entendimento da metodologia empregada neste estudo, há necessidade de contextualizá-lo no tempo. Na época em que foi elaborado o projeto de pesquisa, vigoravam os critérios de Roma II para doenças funcionais, segundo os quais os pacientes com pirose e endoscopia normal eram subdivididos, de acordo com os resultados da pHm, em portadores de DRNE (pHmA) e PF (pHmN)^{14, 135}. A maior parte dos artigos publicados sobre o tema analisavam e comparavam estes dois grupos, com pequenas variações^{41, 51, 53, 101, 104, 119}. Porém, com a evolução do conhecimento, observou-se que o grupo com pHmN era heterogêneo, havendo diferenças sobretudo relacionadas à hipersensibilidade visceral e, conseqüentemente, à resposta ao tratamento anti-secretor¹³¹.

No mesmo ano do início do estudo (2006) foram publicados os novos critérios de Roma III, estabelecendo que pacientes com pHmA e RFS fossem categorizados como DRNE. A denominação de PF ficou reservada aos pacientes

com pHmN e IS negativo¹⁵. Esta diferença de nomenclatura gerou alguma dificuldade na confrontação dos presentes resultados com aqueles encontrados por outros autores. No entanto, observou-se que o grupo de pacientes com RFS era pequeno e correspondia a apenas 7% do total de pacientes e a 12,8% dos pacientes com pHmN. Desta forma, o número de indivíduos que provavelmente teve seu diagnóstico modificado de PF para DRNE foi pequeno, sendo possível valorizar os resultados encontrados antes de 2006 nas comparações com os resultados atuais, sem grandes prejuízos.

A opção de classificar os pacientes em pHmA, RFS e PF foi inspirada em alguns trabalhos que haviam observado que o grupo com RFS, além de exibir hipersensibilidade ao ácido, apresentava os menores limiares de sensibilidade ao estímulo mecânico^{12, 176}. Trimble *et al* fizeram inclusive uma analogia entre o grupo de RFS e o “esôfago irritável” descrito por Vantrappen para dor torácica^{12, 177}. Todavia, os autores avaliaram apenas os pacientes com IS positivo, não fazendo alusão àqueles com IS negativo ou que não apresentaram sintomas durante a pHm. Na presente pesquisa preferiu-se incluir estas duas últimas categorias, visto que as mesmas representavam respectivamente 25,4% e 22,5% da amostra.

Em relação aos pacientes assintomáticos durante o exame de pHm, optou-se por distingui-los dos demais, uma vez que não era possível incluí-los no grupo com IS positivo ou negativo. A maioria dos estudos na literatura não avalia este grupo ou os considera como IS negativo, o que não reflete a realidade. A proposta de mantê-los como grupo à parte, objetivou estudá-los e avaliar se os mesmos apresentavam alguma característica em comum com os demais grupos. Isto poderia auxiliar na conduta clínica desta importante parcela de pacientes.

O pequeno tamanho da amostra no grupo de RFS (n=5) certamente gerou algumas limitações à análise estatística, mas este resultado reflete a baixa prevalência de pacientes com este diagnóstico na população estudada. Ao mantê-los como grupo em separado, buscou-se analisar a própria desproporção de ocorrência, além de relevar o seu papel na avaliação da hipersensibilidade esofágica.

5.2 Quanto aos Resultados:

5.2.1 Avaliação da Amostra Estudada:

Entre os 71 pacientes com pirose e endoscopia sem erosões esofagianas, foi observado que 54,9% apresentaram pHmN e 45,1% pHmA, o que está de acordo com os achados de vários autores^{41, 52, 53, 92, 106, 178, 179}. O alto percentual de indivíduos com pHmN pode explicar algumas diferenças no comportamento clínico destes pacientes, especialmente no que diz respeito à pior resposta ao tratamento com IBP^{41,6,180}.

Neste trabalho registrou-se também que 5 (7%) pacientes apresentaram pHmN com IS positivo (RFS), 18 (25,4%) exibiram pHmN com IS negativo (PF) e 16 (22,5%) obtiveram resultados de pHmN porém ficaram assintomáticos durante o exame (figura 6).

O quadro 4 exhibe os resultados de vários autores que estudaram a distribuição destes subgrupos de DRNE e PF em várias populações, não havendo muitas diferenças em relação aos presentes resultados.

Chama a atenção o trabalho de Soto-Pérez *et al*¹⁷⁹, que apesar do grande número de indivíduos avaliados, excluiu da análise os pacientes com pHmN assintomáticos durante o teste.

Autor do estudo	N	pHmN n (%)	RFS n(%)	pHmN IS - (n%)	pHmN ASS n(%)
Shi,G ⁹²	771	462 (59,9%)	96 (12,4%)	235 (30,4%)	135 (17,5%)
Martinez, SD ⁴¹	71	39 (54,9%)	7 (9,8%)	12 (16,9%)	20 (28,2%)
Shapiro, M ⁵³	52	30 (57,7%)	7 (13,5%)	5 (9,6%)	18 (34,6%)
Soto-Pérez, JC ¹⁷⁹	300	163 (54%)	62 (21%)	101 (33%)	-
Frazzoni, M ⁵²	145	61 (42%)	-	-	-
Carmona-Sánchez, R ¹⁰⁶	111	80(72%)	10 (9%)	58 (52%)	12 (11%)
Presente estudo	71	39 (54,9%)	5 (7%)	18 (25,4%)	16 (22,5%)

Quadro 4 – Estudos sobre a prevalência dos vários subgrupos de pacientes com doença do refluxo não erosiva e pirose funcional. (pHmN: pHmetria normal; RFS: refluxo fisiológico sintomático; pHmN IS -: pHmetria normal com índice de sintomas negativo; pHmN ASS: pHmetria normal assintomáticos durante o exame).

5.2.2 Aspectos Clínicos e Demográficos:

5.2.2.1 Idade:

Como demonstrado na tabela 1, observou-se uma uniformidade dos subgrupos de pHmA, PF e pHmN ASS com relação à idade, sendo a média do grupo total de 51,52 anos, semelhante ao que foi observado por outros autores^{45, 48}. Destacou-se o subgrupo de RFS, o qual era significativamente mais jovem (p=0,026).

A análise deste resultado deve ser vista com algumas reservas, dado ao número pequeno de pacientes no subgrupo de RFS. No entanto, esta observação estimula a curiosidade sobre um possível caráter evolutivo desta categoria de pacientes. Maiores estudos são necessários sobre a história natural dos pacientes com esôfago ácido-sensível. É possível que com o envelhecimento eles passem a apresentar diminuição da sensibilidade ao ácido obtendo melhora de suas queixas ou evoluam para formas de DRGE com exposição ácida anormal.

5.2.2.2 Sexo:

Observou-se maior prevalência do sexo feminino em todo o grupo de pacientes com pirose e endoscopia normal, achado que se reproduz nos subgrupos, seja com pHmA ou pHmN (tabela 2).

Vários estudos têm demonstrado predomínio de pacientes do sexo feminino no grupo de DRNE em relação ao grupo de EE^{45, 50, 181, 182}. Frazzoni *et al*, no entanto, encontraram maior prevalência de pacientes do sexo masculino nos grupos de EE e DRNE pHmA em relação aos pacientes com DRNE pHmN e controles⁵¹. Outros autores também observaram um predomínio do gênero feminino em pacientes com pHmN IS negativo (PF) em relação aos portadores de DRNE pHmA⁶³. Ao contrário, o estudo de Shapiro *et al* revelou um predomínio de pacientes do sexo masculino no grupo de DRNE como um todo. Porém, mesmo predominando o sexo masculino, a proporção de mulheres foi maior no grupo de DRNE pHmN em relação aos portadores de pHmA (47% X 32%). Os autores atribuíram esta diferença na distribuição dos gêneros às características peculiares da população local⁵³.

5.2.2.3 Índice de Massa Corpórea:

Como observado na tabela 3 não foram detectadas diferenças em relação ao IMC nos 4 subgrupos de pacientes com pirose e endoscopia normal ($p=0,205$).

O excesso de peso classicamente predispõe a um risco maior de EE⁵⁴ e pacientes obesos apresentam uma prevalência mais elevada de EE em relação aos indivíduos com peso normal^{45, 56, 57}. Um estudo coreano recente não observou diferenças de IMC entre pacientes com EE e DRNE, o que pode sugerir a existência de variações na relação entre peso e EE na população oriental⁵⁰.

No atual trabalho observou-se que o IMC médio dos pacientes encontrava-se na faixa de sobrepeso (tabela 3). Este fato pode ser reflexo do aumento na prevalência de excesso de peso na população brasileira (51,6% com peso acima do normal)¹⁸³, associado a uma alta prevalência de sintomas de DRGE³. Novos estudos são necessários para concluir se as duas condições estão relacionadas ou não.

5.2.2.4 Manifestações Clínicas:

5.2.2.4.1 Pirose:

A gravidade dos sintomas de DRGE não se correlaciona com a presença ou intensidade da EE^{20, 184, 185}, podendo ocorrer sintomas graves e freqüentes em pacientes sem lesões esofágicas.

Na tabela 4 estão documentados os valores da freqüência e gravidade da pirose nos quatro subgrupos de pacientes. Não se observou diferenças em relação à freqüência de ocorrência do sintoma ($p=0,908$), o que está de acordo com os resultados de Shapiro *et al.* Estes autores, ao compararem indivíduos com DRNE pHmN e pHmA, observaram que pacientes com pHmN apresentavam uma história mais longa de pirose, porém não detectaram diferenças em relação à gravidade ou freqüência da mesma⁵³.

Em contrapartida, Hershcovici *et al* compararam pacientes com DRNE pHmA com portadores de PF (PHmN IS negativo) e observaram que os sintomas de refluxo foram mais intensos no grupo de pHmA⁶³.

O escore descrito por Fibbe *et al* analisa o produto entre a freqüência da pirose e a sua gravidade. Esta última é avaliada considerando-se o controle dos sintomas apenas com dieta, a necessidade de tratamento contínuo ou a persistência dos sintomas apesar do tratamento¹⁶⁹. Como pode ser percebido, este escore

espelha muito mais o comportamento de cada grupo em relação ao tratamento do que a gravidade da doença em si. Assim, o subgrupo com pHmA tem o maior percentual de pacientes que requerem tratamento contínuo e o menor percentual de indivíduos que persistem com sintomas apesar da medicação. Especula-se que este grupo tenha maior índice de resposta à terapia anti-secretora em relação aos demais.

Corroborando tal achado, tem sido demonstrado que existe uma correlação positiva entre a extensão da exposição ácida esofágica e a resposta ao tratamento com drogas anti-secretoras em pacientes com DRNE. Assim, quanto maior o percentual médio de tempo de pH < 4, maior o número de pacientes que respondem à terapia com IBP^{6, 24, 186}. A dificuldade de tratamento dos pacientes com pHmN também se manifesta clinicamente como uma demora maior no tempo de resposta à medicação¹⁸⁷.

Alguns autores acreditam que este insucesso da terapia se deve ao fato destes pacientes serem relativamente refratários aos efeitos farmacodinâmicos do IBP sobre a acidez gástrica pós-prandial¹⁸⁸.

No entanto, pacientes com pirose, endoscopia normal e pHmN ainda podem responder ao IBP. Em um pequeno estudo demonstrou-se que esta resposta é muito mais provável nos pacientes com IS positivo, sendo pouco usual no grupo de IS negativo^{189, 190}. Este artigo suporta a teoria de que pacientes com RFS têm um esôfago sensível ao ácido e fazem parte do espectro de DRGE¹⁸⁹.

5.2.2.4.2 Sintomas Associados à Pirose:

Ao se analisar a tabela 5, observa-se que os sintomas de regurgitação, manifestações otorrinolaringológicas e queixas dispépticas foram bastante prevalentes, acometendo igualmente mais de 50% dos pacientes de todos os subgrupos estudados. Estes achados estão de acordo com as observações de Savarino *et al* de que até 50% dos pacientes com DRNE apresentam sintomas dispépticos do tipo dismotilidade⁷⁴.

Shi *et al* notaram que pacientes com RFS apresentavam freqüentemente, além dos sintomas clássicos de DRGE, flatulência, plenitude, dificuldade de eructar e náuseas, que se superpunham aos padrões de sintomas da dispepsia funcional⁹². No atual estudo não foi observado predomínio de tais sintomas neste subgrupo de pacientes (tabela 5).

Em muitos casos a DRGE é relacionada a manifestações extra-esofágicas ou atípicas como tosse, asma, laringite e dor torácica, sendo a maioria delas associadas à DRNE¹⁹¹. Jaspersen *et al* detectaram a presença destas manifestações em 32,8% dos pacientes com DRGE, sendo a proporção significativamente mais alta em portadores de EE¹⁹². Outros autores, ao contrário, observaram que a apresentação clínica típica com sintomas extra-esofágicos associados foi aproximadamente igual nos dois grupos (EE e DRNE)^{26, 193}.

A maioria dos trabalhos não distingue os vários subgrupos de DRNE ao abordar os sintomas extra-esofágicos, exceto um estudo chinês que observou maior prevalência destas queixas em pacientes com RFS em comparação aos portadores de DRNE pHmA¹⁹⁰.

Não foram observadas diferenças na prevalência dos sintomas de regurgitação, disfagia, globus, manifestações respiratórias ou otorrinolaringológicas,

queixas dispépticas ou intestinais entre os quatro subgrupos estudados. Existem muitas semelhanças entre estes resultados e aqueles encontrados por Shapiro *et al.* Estes autores, ao compararem pacientes com DRNE pHmN e pHmA, não detectaram diferenças em relação à gravidade ou freqüência de sintomas como regurgitação, disfagia, queixas respiratórias ou otorrinolaringológicas⁵³.

Outra similaridade entre o estudo de Shapiro *et al* e este, está na observação de uma prevalência significativamente maior de dor torácica em pacientes com PF (pHmN IS negativo). Aqueles autores encontraram aumento do relato de dor torácica em pacientes com DRNE pHmN⁹⁴.

Dor torácica e PF podem ser manifestações observadas em pacientes com doenças funcionais do trato gastrointestinal, as quais podem vir associadas umas às outras. Shapiro *et al* também observaram escores mais elevados de somatização neste grupo de pacientes⁵³. Outros estudos demonstraram que a somatização comumente se acompanha de dores no corpo, fadiga e tonteira¹⁹⁴. Interessante é o relato recente de Jones *et al* demonstrando uma correlação forte entre somatização e dor torácica nos pacientes com dispepsia funcional. A dor torácica também foi significativamente correlacionada com depressão, ansiedade e ansiedade fóbica¹⁹⁵. Estudos têm relatado que o perfil psicológico não é diferente em pacientes sem esofagite com pHmN e pHmA. Porém, os pacientes que apresentam IS negativo à pHm demonstraram traços de ansiedade e histeria¹³⁰, além de maior prevalência de outras desordens psiquiátricas como depressão e comportamento obsessivo-compulsivo¹³¹. O diagnóstico de depressão foi comum nos pacientes estudados (tabela 6), porém não foi observada predominância deste diagnóstico em nenhum dos subgrupos em particular.

5.2.2.4.3 Prevalência de Doenças Anteriores e Hábitos de Vida:

Muitas pesquisas demonstram que existe uma considerável superposição entre sintomas experimentados por portadores de DRGE e aqueles diagnosticados como SII, dispepsia e até enxaqueca. Estima-se que as queixas não esofagianas ocorram em pelo menos 30% destes pacientes, o que sugere que a hipersensibilidade visceral generalizada possa estar envolvida na origem dos sintomas de DRGE^{196 63, 66}.

Neumann *et al* compararam a prevalência de sintomas de SII e dispepsia funcional em pacientes com DRGE e concluíram que estas queixas foram comuns em todas as formas da doença, não havendo diferença significativa entre DRNE, EE ou esôfago de Barrett⁷¹. Em contrapartida, Alvariz *et al* encontraram maior prevalência de sintomas dispépticos em portadores de DRNE do que nos pacientes com EE⁷².

Zimmerman *et al* demonstraram que a prevalência de queixas intestinais compatíveis com SII em um grupo de portadores de DRNE pHmA foi de 49%, bem maior que a observada em controles (18%)⁶⁹. O mesmo grupo de autores, em outro estudo, comparou a presença destes sintomas intestinais em pacientes com DRNE pHmA e PF (pHmN IS negativo), encontrando uma prevalência similar em ambos os grupos⁶³. Posteriormente estes investigadores detectaram maior ocorrência de sintomas não digestivos no grupo de DRNE pHmA em relação a controles saudáveis, registrando maiores escores de dor, alterações do sono e neurastenia nos pacientes⁷⁰. Estes especialistas ressaltaram que a intensidade de todos os sintomas foi associada à gravidade das queixas de refluxo, porém sem demonstrar relação com o grau de exposição esofagiana ao ácido^{63, 70}. Alguns trabalhos recentemente publicados estão de acordo com esta observação, pois não

encontraram diferenças quanto à prevalência de sintomas intestinais em pacientes com DRNE pHmN e pHmA^{53, 73}. Estes achados reforçam a idéia de que a hipersensibilidade visceral tem participação na gênese destes sintomas.

Como demonstrado na tabela 6, a prevalência de diagnósticos prévios de enxaqueca e dispepsia funcional foi alta nesta amostra, sem predomínio em nenhum dos subgrupos, ratificando alguns achados da literatura¹⁹⁶. O diagnóstico de depressão, embora tenha sido associado por alguns autores aos pacientes com IS negativo¹³¹, não foi mais prevalente no grupo de PF. A presença de diabetes mellitus, asma brônquica, fibromialgia, uso de álcool ou tabagismo tiveram sua análise prejudicada devido ao pequeno volume de pacientes com estas condições.

Chamou a atenção o fato de que o número de indivíduos que haviam sido diagnosticados como SII foi bem menor (no máximo 20%) do que aquele observado nos trabalhos referidos acima. Tal achado contrasta com o número maior de pacientes que relataram queixas intestinais durante o questionário desta pesquisa (tabela 5), sugerindo que a doença pode ter sido subdiagnosticada, ou que ainda vai ser feito este diagnóstico pelo médico assistente.

O quadro de dispepsia funcional também merece alguma consideração. Para se diferenciar dispepsia funcional e DRGE, a orientação é guiar-se pelo sintoma predominante. Então, como um paciente com diagnóstico prévio de dispepsia funcional posteriormente é rotulado de DRNE? Será que 33,8% dos pacientes deste estudo alternaram sua queixa principal? Em uma revisão sobre o tema, Dent afirma que esta questão nem sempre é fácil de resolver¹⁹⁷. Um estudo recente avaliou 196 pacientes que receberam o diagnóstico de dispepsia funcional após endoscopia e entrevista clínica, excluindo os pacientes que apresentavam “azia” como queixa predominante. Destes, 188 indivíduos completaram um auto-

questionário que descrevia a sensação de pirose, sem mencionar o termo “azia”. Quarenta e dois por cento daqueles pacientes rotulados de dispépticos marcaram a opção de queixa predominante como a “sensação de queimação ascendente do estômago ou da parte baixa do tórax em direção ao pescoço”¹⁹⁸. Como ficou provado neste estudo, existem diferenças regionais e culturais que ocasionam muita variabilidade no significado do termo “azia”. Salienta-se a importância da descrição do sintoma, procurando por características adicionais que apontem para o diagnóstico de DRGE, como a ocorrência no período pós-prandial e o pronto alívio com antiácidos¹⁹⁷. Ciente destas dificuldades, foi tomada extrema cautela na seleção de pacientes, descrevendo os sintomas e excluindo aqueles em que a pirose não constituísse a queixa principal. É provável que o diagnóstico prévio tenha sido pouco preciso.

5.2.3 Prevalência de Hérnia Hiatal:

A presença de hérnia hiatal tem ressurgido como importante fator na promoção ou exacerbação da DRGE. Uma hérnia não redutível interfere com a função do EEI, promove o refluxo ácido e prejudica a sua depuração no esôfago, o que predispõe tanto a um maior número de eventos de refluxo, como a uma exposição ácida mais prolongada. Estudos também demonstraram maior sensibilidade à indução de relaxamentos transitórios secundários à distensão do fundo gástrico em pacientes com hérnia de hiato¹⁹⁹. Esta combinação de efeitos pode explicar a associação de hérnia e DRGE mais grave e a prevalência quase universal desta anormalidade em pacientes com esôfago de Barrett²⁰⁰.

Um grande estudo realizado na Dinamarca e Suécia identificou 424 pacientes com DRNE, sendo 37% deles portadores de hérnia hiatal. Outros estudos

demonstraram que a hérnia de hiato era significativamente mais prevalente nos portadores de EE do que naqueles sem EE^{5, 45, 49, 50, 201}. Frazzoni *et al* relataram maior ocorrência de hérnia hiatal em pacientes com EE (68%), EE complicada (64%) e nos pacientes com DRNE pHmA (49%) em relação aos pacientes com DRNE pHmN (31%) e controles (25%)⁵¹. Posteriormente os mesmos autores ampliaram a sua amostra e encontraram resultados semelhantes, havendo maior prevalência de hérnia nos portadores de EE (66%), EE ulcerada (74%) e esôfago de Barrett longo (83%) em relação aos pacientes com DRNE pHmN (31%) e controles (27%). Todavia, neste trabalho, não foi significativa a diferença entre portadores de DRNE pHmA (47%) e pHmN (31%)⁵². Estes achados foram similares aos encontrados por Shapiro⁵³.

O atual estudo encontrou uma prevalência de hérnia hiatal de 29,6%, similar ao estudo de Carlsson *et al* (29%)⁴⁵. Como nos dois últimos trabalhos acima relatados, também não constatou diferenças na prevalência de hérnia hiatal entre os vários subgrupos de pacientes, como pode ser observado na tabela 7.

5.2.4 Esofagomanometria:

A DRGE é um distúrbio da motilidade que se associa a alterações da barreira anti-refluxo e a mecanismos defeituosos de depuração esofagiana do conteúdo gástrico refluído. A eficiência desta depuração mecânica depende da força de gravidade, da peristalse primária do corpo esofagiano evocada pela deglutição e da peristalse secundária desencadeada pela distensão esofagiana ou pelo refluxo ácido⁷⁸. Ineficiência da peristalse esofágica pode prolongar o tempo de exposição da mucosa ao conteúdo gástrico refluído, promovendo esofagite e suas complicações.

Quanto à barreira anti refluxo, três mecanismos têm sido identificados que permitem o refluxo do conteúdo gástrico através da junção esôfagogástrica para o interior do esôfago: a hipotensão do EEI, a presença de hérnia hiatal e os relaxamentos transitórios do esfíncter⁵².

Alguns especialistas encontraram valores de pressão basal do EEI mais altos em pacientes com DRNE pHmN do que naqueles com pHmA^{51, 119}. Frazzoni *et al* observaram que, com relação à pressão do EEI, o grupo com pHmN se assemelhava ao grupo controle, enquanto que aqueles com pHmA eram parecidos com os portadores de EE ou DRGE complicada. Isto foi diferente com relação à motilidade do corpo, onde os mesmos pesquisadores não encontraram diferenças na amplitude esofagiana distal entre indivíduos controles e portadores de DRNE com pHmN ou pHmA, embora a amplitude média tenha sido significativamente mais baixa nos pacientes com EE e suas complicações⁵¹. Estes resultados se confirmaram em um estudo posterior realizado pelo mesmo grupo com um número maior de pacientes⁵². Em contrapartida, outros autores observaram a ocorrência de ondas de menor amplitude no grupo de pHmA quando comparado ao de pHmN¹¹⁹,
202 .

Na atual pesquisa, avaliou-se a pressão basal do EEI nos 4 subgrupos de pacientes e encontrou-se valores médios na faixa de normalidade, não sendo observada diferença entre os pacientes com pHmA, RFS, PF ou pHmN ASS (tabela 10). Além disso, a prevalência de alterações de motilidade do corpo esofagiano isoladas ou associadas à hipotensão do EEI também foi semelhante nos 4 subgrupos (tabela 9). Estes achados são similares aos observados por Thoua *et al*, que não encontraram diferenças na pressão do EEI ou na amplitude das contrações

esofágicas proximais ou distais, ao compararem pacientes com DRNE pHmA com aqueles com PF (pHmN IS negativo)¹²¹.

A MEI, o distúrbio motor mais freqüente na DRGE, foi menos prevalente na presente amostra (11,3%) (tabela 9) do que naquela analisada por Lemme *et al* em 2001(38%)⁸⁶, ressaltando-se a baixa prevalência de MEI observada no grupo de DRNE pHmA (3 casos = 9,3%).

Uma vez observado que não foram constatadas diferenças quanto à prevalência de hérnia de hiato (tabela 7), de MEI (tabela 9) e que a pressão do EEI foi semelhante nos 4 subgrupos estudados (tabela 10), subentende-se que os relaxamentos transitórios do EEI devam ser o principal mecanismo fisiopatogênico dos eventos de refluxo na DRNE pHmA.

5.2.5 PHmetria Esofágiana Prolongada:

Pesquisas que analisam a exposição ácida nos vários grupos de DRGE têm demonstrado que o tempo de refluxo medido pela pHm aumenta progressivamente à medida que se caminha da DRNE para a EE e esôfago de Barrett²⁰⁰.

Comparando-se os grupos de DRGE, os pacientes com DRNE apresentam os mais baixos níveis de exposição ácida, considerando-se o percentual de tempo total, tempo ereto e tempo supino de pH < 4 à pHm⁸⁶. De fato, os valores médios obtidos com a pHm são apenas levemente alterados neste grupo de pacientes.

A identificação de portadores de PF é essencial para uma classificação adequada dos pacientes com pirose e endoscopia normal. Todavia há de se ter cautela quando se define uma população de pacientes tendo como base um teste

com baixa sensibilidade (pH com IS). Wiener *et al* demonstraram que a reprodutibilidade da pHm é baixa em pacientes com exposição ácida limítrofe²⁰³, como o grupo deste trabalho. Além disso, a pHm pode excluir alguns indivíduos com doença verdadeiramente relacionada ao ácido que não apresentaram sintomas durante o exame e ignorar pacientes que são sintomáticos com refluxos fracamente ácidos²⁵. Resguardadas tais limitações, o exame ainda é a melhor maneira de avaliar os casos mais difíceis de DRGE.

Analisando-se a tabela 11 observa-se, naturalmente, que os pacientes com pHmA exibem maiores valores de tempo de exposição ácida (nos tempos total, ereto e supino) do que os demais subgrupos com pHmN. Isto também é observado em relação ao escore de De Meester e ao número de episódios de refluxo. Ao se avaliar exclusivamente os três subgrupos com pHmN, observou-se que o percentual de tempo de refluxo na posição supina foi significativamente maior no subgrupo de RFS do que nos portadores de PF e pHmN ASS. Além do pequeno número de pacientes no subgrupo de RFS, os subsídios encontrados na literatura não são suficientes para interpretar adequadamente tal observação, fazendo com que este resultado seja encarado com reservas.

Com relação aos padrões de refluxo anormal, sabe-se que a exposição ácida noturna é menor nos pacientes com DRNE, quando comparada aos portadores de EE e esôfago de Barrett⁵. No presente estudo, ao se analisar os 32 pacientes com pHmA quanto ao tipo de refluxo (figura 7), não se observou nenhum padrão predominante, mas causou surpresa a alta prevalência de pacientes com refluxo anormal na posição supina e em ambas as posições (refluxo biposicional). Estes padrões de refluxo costumam estar associados a formas complicadas de DRGE⁹¹, geralmente associadas a alterações motoras (MEI) que levam ao

comprometimento da depuração do ácido esofágico, fato não observado nestes pacientes.

Alguns autores acreditam que os indivíduos com maior exposição ácida têm chance maior de apresentar sintomas durante o exame de pHmetria e de exibir um IS positivo^{41, 53, 93}. Comparando-se os pacientes com pHmA e pHmN (tabela 12), observou-se um número semelhante de pacientes que apresentaram sintomas durante o exame de pHm. Entretanto, a positividade do IS foi significativamente maior nos pacientes com pHmA, considerando-se o número total de pacientes ou o número de pacientes sintomáticos durante o exame. Tais achados reforçam a idéia de que a exposição ácida aumenta a quimio-sensibilidade^{10, 13, 142}.

5.2.6 Testes Provocativos:

Vários autores têm publicado sobre a participação da hipersensibilidade ao ácido e ao estímulo mecânico nos pacientes com DRNE. O trabalho clássico de Trimble *et al* consistiu em realizar TBa em 20 pacientes com RFS, 11 pacientes com refluxo anormal e IS positivo, 15 voluntários assintomáticos e 9 pacientes com esôfago de Barrett. Os autores encontraram um menor limiar para percepção do balão e para dor em pacientes com RFS em relação aos demais grupos estudados. A aplicabilidade destas observações ao grupo total de DRNE permanece questionável, uma vez que as alterações foram restritas a um subgrupo. Os 11 pacientes com pHmA (4 com EE), não demonstraram hipersensibilidade ao TBa, uma vez que seus resultados foram similares aos do grupo controle saudável¹².

Esta observação foi semelhante à encontrada por Fass *et al*, que realizaram TPA e TBa em pacientes com DRGE (27% com DRNE) e demonstraram

um aumento de sensibilidade ao estímulo químico, mas não ao estímulo mecânico, nos pacientes com DRNE e exposição ácida anormal¹³.

O grupo de Shapiro estudou 52 pacientes com DRNE (30 com pHmN e 22 com pHmA) e observou que os pacientes com pHmN apresentaram maior negatividade do TPA. Além disso, na avaliação da intensidade da resposta ao mesmo, os pacientes com pHmA relataram pirose com um tempo menor de infusão, referindo sintomas de maior intensidade e escores sensoriais mais altos. Os autores concluíram que há um aumento da sensibilidade química ao ácido em pacientes com DRNE pHmA, porém este achado não foi observado nos pacientes com pHmN⁵³.

Rodriguez-Stanley *et al* avaliaram 152 pacientes com história de pirose e alívio com antiácidos, sendo 66 com pHmN (79% deles com DRNE). Destes, 89% experimentaram TPA positivo e 52% relataram dor ao TBa. Estes autores observaram que, quando comparados a controles saudáveis, havia maior sensibilidade ao estímulo mecânico em pacientes com pirose (a maioria com DRNE) seja com pHmN ou pHmA. Os resultados do TPA foram similares nestes dois grupos de pacientes. A conclusão do trabalho foi que aproximadamente 30% dos pacientes em uso freqüente de antiácidos apresentavam sensibilidade ao estímulo ácido ou mecânico, apesar de pHm e endoscopia normais¹¹⁹. Existem algumas críticas a este trabalho de Rodriguez-Stanley, pois o grupo não foi composto totalmente por pacientes com DRNE e os autores não constituíram um grupo controle próprio para avaliar seus resultados com o TBa (Utilizaram os valores obtidos por outros grupos em outra amostra de população).

Um estudo japonês realizado por Miwa *et al*, avaliou a presença de sensibilidade ao ácido em 66 indivíduos, 26 classificados como DRNE, 34 como EE, 6 como esôfago de Barrett, além de 14 controles normais. Os pesquisadores

encontraram valores mais elevados de intensidade do sintoma e escore sensorial ao TPA no grupo com DRNE¹²⁰.

Recentemente, Thoua *et al* avaliaram 14 pacientes com EE, 14 com DRNE pHmA e 11 com DRNE pHmN, comparando-os com 12 controles saudáveis. Foi realizado o TPA, observando-se que o grupo de pacientes com DRNE exibiu maior sensibilidade ao ácido que os indivíduos controles e aqueles portadores de EE. A infusão de ácido foi realizada no esôfago distal e proximal, sendo que a última causou dor mais intensa em pacientes com DRNE. Todavia, os resultados encontrados foram diferentes daqueles descritos pela maioria dos outros pesquisadores: a sensibilidade ao ácido foi mais pronunciada nos pacientes com pHmN (todos sem associação entre sintoma e refluxo e portanto, portadores de PF). Os autores afirmaram que esta hipersensibilidade não era associada a alterações motoras detectáveis à EMN e poderia ser atribuída a um fenômeno antecipatório, uma vez que a infusão distal do ácido foi a primeira a ser realizada e poderia causar hipervigilância com relação ao estímulo subsequente¹²¹.

O presente estudo buscou avaliar o grupo de pacientes com pirose e endoscopia sem erosões esofagianas em relação à quimio-sensibilidade e mecano-sensibilidade, por meio de testes provocativos.

Ao se analisar os resultados da tabela 13, observa-se uma positividade maior do TPA em pacientes com pHmA e RFS em relação aos subgrupos de PF e pHmN ASS. Quando os dois primeiros foram comparados estatisticamente com os dois últimos, observou-se que esta diferença foi significativa ($p = 0,018$) (figura 8).

É interessante observar que os subgrupos de DRNE pHmA e RFS são justamente aqueles diagnosticados pelos critérios de Roma III como portadores de DRGE¹⁵. Compreendem pacientes em que a resposta ao tratamento com IBP

apresenta os melhores resultados, sugerindo que o ácido seja o fator determinante na etiologia dos sintomas^{6, 189, 190}.

Considerou-se que estes achados foram concordantes com aqueles de Fass *et al*¹³ e Shapiro *et al*⁵³, que observaram maior sensibilidade ao ácido em pacientes com pHmA.

Com relação ao TBa, o volume de ar insuflado necessário para causar percepção do balão foi menor no grupo de pacientes do que nos controles saudáveis (figura 9). Esta diferença, embora não tenha sido estatisticamente significativa ($p=0,056$), demonstrou uma tendência à maior sensibilidade ao estímulo mecânico nos pacientes com DRNE e PF como um todo. Ao se comparar os pacientes com pHmA, RFS, PF, pHmN ASS e controles não foram evidenciadas diferenças em relação à mecano-sensibilidade ($p=0,302$) (tabela 14 e figura 10).

Estes resultados confirmam os achados de Rodriguez-Stanley *et al*¹¹⁹, os quais observaram que havia maior sensibilidade ao estímulo mecânico em pacientes com pirose (a maioria com DRNE), com pHmN ou pHmA, em relação a controles saudáveis. Não foram reproduzidos os achados de Trimble *et al*¹², que registraram menores limiares sensitivos à distensão do balão no grupo com RFS quando comparado a pacientes com pHmA, controles saudáveis e portadores de esôfago de Barrett.

5.3 Considerações Finais:

O grupo de pacientes com pirose e endoscopia sem erosões é complexo e abriga pacientes com os diagnósticos de DRNE e PF.

Foi interessante observar que o quadro clínico é bastante semelhante, não havendo características distintas o suficiente para diferenciar os vários subgrupos.

O alívio dos sintomas e melhora da qualidade de vida é o objetivo mais importante do tratamento destes pacientes. Porém, a terapia nestes casos é mais difícil, não se restringindo ao uso de anti-secretores, cuja resposta não é uniforme. Os pacientes com DRNE (pHmA e RFS), os quais apresentam maiores evidências de sensibilidade ao ácido, são os que mais se beneficiam desta abordagem.

Aqueles pacientes em que o ácido não pode ser correlacionado com os sintomas (PF e pHmN ASS) apresentam ainda algum grau de hipersensibilidade ao estímulo mecânico, podendo ter benefícios com o uso de moduladores de sensibilidade visceral, como os antidepressivos tricíclicos.

Salienta-se que o sucesso do tratamento neste grupo depende de uma abordagem holística do indivíduo, que muitas vezes está além da prescrição de uma medicação.

Muitas perguntas ainda restam para serem respondidas. É provável que com o surgimento de novos métodos diagnósticos como a impedancia-pHmetria, a ultra-sonografia intraluminal de alta frequência e os exames que avaliam o processamento cerebral, o diagnóstico dos pacientes com DRNE fique mais preciso e os critérios diagnósticos das doenças funcionais, mais limitado.

Pretende-se dar continuidade a este estudo, incorporando-se os novos métodos e ampliando-se a atual amostra.

6 **CONCLUSÕES:**

1. As características demográficas nos subgrupos de pacientes com DRNE e nos portadores de PF foram semelhantes, com exceção da idade, menor nos portadores de RFS.

2. Em relação ao quadro clínico, houve maior prevalência de dor torácica nos pacientes com PF e o subgrupo de pHmA foi o que mais referiu necessidade de tratamento contínuo e menor refratariedade à medicação anti-secretora.

3. As alterações manométricas, seja em relação ao EEI ou ao corpo esofágico, foram semelhantes nos 4 subgrupos .

4. O conjunto total de pacientes com DRNE e PF apresentou tendência à hipersensibilidade ao estímulo mecânico.

5. Os pacientes com pHmA e RFS exibiram maior sensibilidade ao ácido.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(8):1900-20; quiz 43.
2. 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):1448-56.
3. 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):122-7.
4. Dent J BJ, Fendrick AM, Fennerty MB, Janssens J, Kahrilas PJ, Lauritsen K, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management - the Genval Workshop Report *Gut* 1999; 44(suppl 2):S1-S16.
5. Fass R. Erosive esophagitis and nonerosive reflux disease (NERD): comparison of epidemiologic, physiologic, and therapeutic characteristics. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41(2):131-7.
6. Lind T, Havelund T, Carlsson R, Anker-Hansen O, Glise H, Hernqvist H, et al. Heartburn without oesophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32(10):974-9.
7. Fass R, Fennerty MB, Vakil N. Nonerosive reflux disease - current concepts and dilemmas. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(2):303-14.
8. Fass R, Tougas G. Functional heartburn: the stimulus, the pain, and the brain. *Gut* 2002; 51(6):885-92.
9. Pehlivanov N, Liu J, Mittal RK. Sustained esophageal contraction: a motor correlate of heartburn symptom. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281(3):G743-51.
10. Bredenoord AJ, Weusten BL, Curvers WL, Timmer R, Smout AJ. Determinants of perception of heartburn and regurgitation. *Gut* 2006; 55(3):313-8.
11. Meyer JH, Lembo A, Elashoff JD, Fass R, Mayer EA. Duodenal fat intensifies the perception of heartburn. *Gut* 2001; 49(5):624-8.

12. Trimble KC, Pryde A, Heading RC. Lowered oesophageal sensory thresholds in patients with symptomatic but not excess gastro-oesophageal reflux: evidence for a spectrum of visceral sensitivity in GORD. *Gut* 1995; 37(1):7-12.
13. Fass R, Naliboff B, Higa L, Johnson C, Kodner A, Munakata J, et al. Differential effect of long-term esophageal acid exposure on mechanosensitivity and chemosensitivity in humans. *Gastroenterology* 1998; 115(6):1363-73.
14. Clouse RE, Heading RC, Janssens J, Wilson JA. Functional esophageal disorders. *Gut* 1999; 45(Suppl II):II31-II6.
15. Galmiche JP, Clouse RE, Balint A, Cook IJ, Kahrilas PJ, Paterson WG, et al. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130(5):1459-65.
16. Aanen MC, Weusten BL, Numans ME, de Wit NJ, Samsom M, Smout AJ. Effect of proton-pump inhibitor treatment on symptoms and quality of life in GERD patients depends on the symptom-reflux association. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42(5):441-7.
17. Savarino V, Savarino E, Parodi A, Dulbecco P. Functional heartburn and non-erosive reflux disease. *Dig Dis* 2007; 25(3):172-4.
18. Klauser AG, Schindlbeck NE, Muller-Lissner SA. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 1990; 335(8683):205-8.
19. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999; 45(2):172-80.
20. Fennerty MB, Johnson DA. Heartburn severity does not predict disease severity in patients with erosive esophagitis. *MedGenMed* 2006; 8(2):6.
21. Carlsson R, Frison L, Lundell L. Relationship between symptoms, endoscopic findings and treatment outcome in reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1996; (110):A77.
22. Fass R, Ofman JJ. Gastroesophageal reflux disease-should we adopt a new conceptual framework? *Am J Gastroenterol* 2002; 97(8):1901-9.
23. Bate CM, Griffin SM, Keeling PW, Axon AT, Dronfield MW, Chapman RW, et al. Reflux symptom relief with omeprazole in patients without unequivocal oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10(4):547-55.

24. Dean BB, Gano AD Jr, Knight K, Ofman JJ, Fass R. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2(8):656-64.
25. Pandolfino JE, Shah N. A new confusing model of GERD: a spectrum of phenotypic progression. *Dig Liver Dis* 2006; 38(9):648-51.
26. Agüero GC, Lemme EM, Alvariz A, Carvalho BB, Schechter RB, Abrahao L Jr. Prevalence of supraesophageal manifestations in patients with gastroesophageal erosive and non-erosive reflux disease. *Arq Gastroenterol* 2007; 44(1):39-43.
27. Sontag SJ, Sonnenberg A, Schnell TG, Leya J, Metz A. The long-term natural history of gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40(5):398-404.
28. Navarro-Rodriguez T, Fass R. Functional heartburn, nonerosive reflux disease, and reflux esophagitis are all distinct conditions-a debate: pro. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007; 10(4):294-304.
29. Pace F, Santalucia F, Bianchi Porro G. Natural history of gastro-oesophageal reflux disease without oesophagitis. *Gut* 1991; 32(8):845-8.
30. Pace F, Bollani S, Molteni P, Bianchi Porro G. Natural history of gastro-oesophageal reflux disease without oesophagitis (NERD)-a reappraisal 10 years on. *Dig Liver Dis* 2004; 36(2):111-5.
31. Pace F, Bianchi Porro G. Gastroesophageal reflux disease: a typical spectrum disease (a new conceptual framework is not needed). *Am J Gastroenterol* 2004; 99(5):946-9.
32. Fry LC, Monkemuller K, Malfertheiner P. Functional Heartburn, Nonerosive Reflux Disease, and Reflux Esophagitis Are All Distinct Conditions--A Debate: Con. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007; 10(4):305-11.
33. Labenz J, Nocon M, Lind T, Leodolter A, Jaspersen D, Meyer-Sabellek W, et al. Prospective follow-up data from the ProGERD study suggest that GERD is not a categorical disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(11):2457-62.
34. Garrido Serrano A, Guerrero Igea FJ, Lepe Jimenez JA, Perianes Hernandez C. Clinical features and endoscopic progression of gastroesophageal reflux disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2003; 95(10):712-6, 07-11.

35. 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.
36. Bardhan KD, Royston C, Nayyar AK. Reflux rising! An essay on witnessing a disease in evolution. *Dig Liver Dis* 2006; 38(3):163-8.
37. Isolauri J, Luostarinen M, Isolauri E, Reinikainen P, Viljakka M, Keyrilainen O. Natural course of gastroesophageal reflux disease: 17-22 year follow-up of 60 patients. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(1):37-41.
38. McDougall NI, Johnston BT, Collins JS, McFarland RJ, Love AH. Disease progression in gastro-oesophageal reflux disease as determined by repeat oesophageal pH monitoring and endoscopy 3 to 4.5 years after diagnosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9(12):1161-7.
39. Schindlbeck NE, Klauser AG, Berghammer G, Londong W, Muller-Lissner SA. Three year follow up of patients with gastroesophageal reflux disease. *Gut* 1992; 33(8):1016-9.
40. Wiener GJ, Richter JE, Copper JB, Wu WC, Castell DO. The symptom index: a clinically important parameter of ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1988; 83(4):358-61.
41. Martinez SD, Malagon IB, Garewal HS, Cui H, Fass R. Non-erosive reflux disease (NERD)-acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17(4):537-45.
42. Martinez S, Malagon IB, Garewal HS. Non-erosive reflux disease (NERD) - is it really just a mild form of gastroesophageal reflux disease (GERD)? *Gastroenterology* 2001; 120(5, suppl 1):A424 (Abstract).
43. Numans ME, Lau J, de Wit NJ, Bonis PA. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med* 2004; 140(7):518-27.
44. Galmiche JP, Barthelemy P, Hamelin B. Treating the symptoms of gastro-oesophageal reflux disease: a double-blind comparison of omeprazole and cisapride. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11(4):765-73.

45. Carlsson R, Dent J, Watts R, Riley S, Sheikh R, Hatlebakk J, et al. Gastro-oesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole. International GORD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10(2):119-24.
46. Robinson M, Earnest D, Rodriguez-Stanley S, Greenwood-Van Meerveld B, Jaffe P, Silver MT, et al. Heartburn requiring frequent antacid use may indicate significant illness. *Arch Intern Med* 1998; 158(21):2373-6.
47. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, Bolling-Sternevald E, et al. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: a Kalixanda study report. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40(3):275-85.
48. Lind T, Havelund T, Lundell L, Glise H, Lauritsen K, Pedersen SA, et al. On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis-a placebo-controlled randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(7):907-14.
49. Wu JC, Cheung CM, Wong VW, Sung JJ. Distinct clinical characteristics between patients with nonerosive reflux disease and those with reflux esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(6):690-5.
50. Hong SJ, Ko BM, Jung IS, Ryu CB, Moon JH, Cho JY, et al. Relevance of ineffective esophageal motility and hyperactive acid sensitization in patients with gastroesophageal reflux. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22(10):1662-5.
51. Frazzoni M, De Micheli E, Zentilin P, Savarino V. Pathophysiological characteristics of patients with non-erosive reflux disease differ from those of patients with functional heartburn. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(1):81-8.
52. Frazzoni M, Manno M, De Micheli E, Savarino V. Pathophysiological characteristics of the various forms of gastro-oesophageal reflux disease. Spectrum disease or distinct phenotypic presentations? *Dig Liver Dis* 2006; 38(9):643-8.
53. Shapiro M, Green C, Bautista JM, Peru RL, Malagon IB, Corvo M, et al. Functional heartburn patients demonstrate traits of functional bowel disorder but lack a uniform increase of chemoreceptor sensitivity to acid. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(5):1084-91.
54. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med* 2005; 143(3):199-211.

55. El-Serag HB. Obesity and disease of the esophagus and colon. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34(1):63-82.
56. Biccás B, Lemme EMO, Abrahão LJ, Aguero GC, Alvariz AC, Schechter RB. Higher prevalence of obesity in erosive gastroesophageal reflux disease. *Arq Gastroenterol* 2008, no prelo.
57. Aro P, Ronkainen J, Talley NJ, Storskrubb T, Bolling-Sternevald E, Agreus L. Body mass index and chronic unexplained gastrointestinal symptoms: an adult endoscopic population based study. *Gut* 2005; 54(10):1377-83.
58. Richter JE. Gastroesophageal reflux disease in the older patient: presentation, treatment, and complications. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(2):368-73.
59. Fass R, Pulliam G, Johnson C, Garewal HS, Sampliner RE. Symptom severity and oesophageal chemosensitivity to acid in older and young patients with gastro-oesophageal reflux. *Age Ageing* 2000; 29(2):125-30.
60. Lasch H, Castell DO, Castell JA. Evidence for diminished visceral pain with aging: studies using graded intraesophageal balloon distension. *Am J Physiol* 1997; 272(1 Pt 1):G1-3.
61. Kinekawa F, Kubo F, Matsuda K, Fujita Y, Tomita T, Uchida Y, et al. Relationship between esophageal dysfunction and neuropathy in diabetic patients. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(7):2026-32.
62. Kinekawa F, Kubo F, Matsuda K, Inoue H, Kuriyama S. Gastroesophageal reflux disease in diabetic patients. *Nippon Rinsho* 2007; 65(5):939-45 (abstract).
63. Hershcovici T, Zimmerman J. Functional heartburn vs. non-erosive reflux disease: similarities and differences. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(11):1103-9.
64. Zimmerman J. Irritable bowel, smoking and oesophageal acid exposure: an insight into the nature of symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(11-12):1297-303.
65. Irvine EJ. Quality of life assessment in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2004; 53 Suppl 4:iv35-9.
66. Modlin IM, Malfertheiner P, Hunt RH, Armstrong D, Holtmann G, Quigley EM, et al. GERD evaluation: time for a new paradigm? *J Clin Gastroenterol* 2007; 41(3):237-41.

67. Costantini M, Sturniolo GC, Zaninotto G, D'Inca R, Polo R, Naccarato R, et al. Altered esophageal pain threshold in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 1993; 38(2):206-12.
68. Trimble KC, Farouk R, Pryde A, Douglas S, Heading RC. Heightened visceral sensation in functional gastrointestinal disease is not site-specific. Evidence for a generalized disorder of gut sensitivity. *Dig Dis Sci* 1995; 40(8):1607-13.
69. Zimmerman J, Hershcovici T. Bowel symptoms in nonerosive gastroesophageal reflux disease: nature, prevalence, and relation to acid reflux. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42(3):261-5.
70. Hershcovici T, Zimmerman J. Nondigestive symptoms in non-erosive reflux disease: nature, prevalence and relation to acid reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(9):1127-33.
71. Neumann H, Monkemuller K, Kandulski A, Malfertheiner P. Dyspepsia and IBS symptoms in patients with NERD, ERD and Barrett's esophagus. *Dig Dis*. 2008; 26(3):243-7.
72. Alvariz A, Lemme EMO, Abrahão Jr LJ, Biccás BN, Agüero GC, Schechter RB. Prevalência de queixas dispépticas em pacientes com doença do refluxo gastroesofágico erosiva e não erosiva. *GED* 2008, no prelo.
73. Sarnelli G, De Giorgi F, Efficie E, Aprea G, Masone S, Savarese MF, et al. Correlation between oesophageal acid exposure and dyspeptic symptoms in patients with nonerosive reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20(4):264-8.
74. Savarino V, Savarino E. Is acid relevant in the genesis of dyspeptic symptoms associated with nonerosive reflux disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20(4):252-4.
75. Tack J, Caenepeel P, Arts J, Lee KJ, Sifrim D, Janssens J. Prevalence of acid reflux in functional dyspepsia and its association with symptom profile. *Gut* 2005; 54(10):1370-6.
76. Keohane J, Quigley EM. Functional dyspepsia and non-erosive reflux disease. A review. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2006; 52(3):261-7.
77. Quigley EM, DiBaise JK. Non-erosive reflux disease: the real problem in gastro-oesophageal reflux disease. *Dig Liver Dis* 2001; 33(7):523-7.

78. Klopocka M, Budzynski J, Swiatkowski M, Pulkowski G, Meder A. Differences in esophageal corpus motility in patients with pathological and non-pathological gastroesophageal reflux. *Med Sci Monit* 2006; 12(9):CR387-92.
79. Ho SC, Chang CS, Wu CY, Chen GH. Ineffective esophageal motility is a primary motility disorder in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 2002; 47(3):652-6.
80. Leite LP, Johnston BT, Barrett J, Castell JA, Castell DO. Ineffective esophageal motility (IEM): the primary finding in patients with nonspecific esophageal motility disorder. *Dig Dis Sci* 1997; 42(9):1859-65.
81. Vinjirayer E, Gonzalez B, Brensinger C, Bracy N, Obelmejas R, Katzka DA, et al. Ineffective motility is not a marker for gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(4):771-6.
82. Flores PP, Lemme EM, Coelho HS. Esophageal motor disorders in cirrhotic patients with esophageal varices non-submitted to endoscopic treatment. *Arq Gastroenterol* 2005; 42(4):213-20.
83. Richter JE. Oesophageal motility disorders. *Lancet* 2001; 358(9284):823-8.
84. Kruse-Andersen S, Wallin L, Madsen T. Reflux patterns and related oesophageal motor activity in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1990; 31(6):633-8.
85. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ, Kern M, Arndorfer RC, Reece A. Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis. *Gastroenterology* 1986; 91(4):897-904.
86. Lemme EM, Domingues GRS, Abrahao Jr LJ. Gastroesophageal reflux, lower esophageal sphincter pressure and ineffective esophageal motility in Barrett's esophagus: a comparative study. *Dis Esophagus* 2001; 14(suppl)(A093).
87. Lemme EM, Abrahao Jr LJ, Manhaes Y, Shechter R, Carvalho BB, Alvariz A. Ineffective esophageal motility in gastroesophageal erosive reflux disease and in nonerosive reflux disease: are they different? *J Clin Gastroenterol* 2005; 39(3):224-7.
88. Simrén M, Silny J, Holloway R, Tack J, Janssens J, Sifrim D. Relevance of ineffective oesophageal motility during oesophageal acid clearance. *Gut* 2003; 52(6):784-90.

89. Ho KY, Kang JY. Reflux esophagitis patients in Singapore have motor and acid exposure abnormalities similar to patients in the Western hemisphere. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(5):1186-91.
90. Quigley EM. Gastro-oesophageal reflux disease-spectrum or continuum? *Qjm* 1997; 90(1):75-8.
91. Frazzoni M, De Micheli E, Savarino V. Different patterns of oesophageal acid exposure distinguish complicated reflux disease from either erosive reflux oesophagitis or non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18(11-12):1091-8.
92. Shi G, Bruley des Varannes S, Scarpignato C, Le Rhun M, Galmiche JP. Reflux related symptoms in patients with normal oesophageal exposure to acid. *Gut* 1995; 37(4):457-64.
93. Green BT, O'Connor JB. Most GERD symptoms are not due to acid reflux in patients with very low 24-hour acid contact times. *Dig Dis Sci* 2004; 49(7-8):1084-7.
94. Shapiro M, Green C, Faybush EM, Esquivel RF, Fass R. The extent of oesophageal acid exposure overlap among the different gastro-oesophageal reflux disease groups. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23(2):321-9.
95. Portale G, Peters J, Hsieh CC, Tamhankar A, Arain M, Hagen J, et al. When are reflux episodes symptomatic? *Dis Esophagus* 2007; 20(1):47-52.
96. Rodrigo J, Hernandez CJ, Vidal MA, Pedrosa JA. Vegetative innervation of the esophagus. III. Intraepithelial endings. *Acta Anat (Basel)* 1975; 92(2):242-58.
97. van Malenstein H, Farre R, Sifrim D. Esophageal dilated intercellular spaces (DIS) and nonerosive reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(4):1021-8.
98. Barlow WJ, Orlando RC. The pathogenesis of heartburn in nonerosive reflux disease: a unifying hypothesis. *Gastroenterology* 2005; 128(3):771-8.
99. Hopwood D, Milne G, Logan KR. Electron microscopic changes in human oesophageal epithelium in oesophagitis. *J Pathol* 1979; 129(4):161-7.
100. Tobey NA, Carson JL, Alkiek RA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces: a morphological feature of acid reflux-damaged human esophageal epithelium. *Gastroenterology* 1996; 111(5):1200-5.

101. Caviglia R, Ribolsi M, Maggiano N, Gabbriellini AM, Emerenziani S, Guarino MP, et al. Dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in nonerosive reflux disease patients with physiological esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(3):543-8.
102. Zentilin P, Savarino V, Mastracci L, Spaggiari P, Dulbecco P, Ceppa P, et al. Reassessment of the diagnostic value of histology in patients with GERD, using multiple biopsy sites and an appropriate control group. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(10):2299-306.
103. Remes-Troche JM, Gomez-Escudero O, Ruiz JC, Schmulson MJ, Valdovinos Diaz MA. Perception of symptoms with minimal reductions of esophageal pH in patients with erosive and non-erosive GERD. *Rev Gastroenterol Mex* 2004; 69(1):30-6.
104. Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer R, Smout AJ. Characteristics of gastroesophageal reflux in symptomatic patients with and without excessive esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(11):2470-5.
105. Cicala M, Emerenziani S, Caviglia R, Guarino MP, Vavassori P, Ribolsi M, et al. Intra-oesophageal distribution and perception of acid reflux in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18(6):605-13.
106. Carmona-Sanchez R, Solana-Senties S, Esmer-Sanchez D, Tostado-Fernandez JF. Prevalence of different groups that comprise endoscopy-negative reflux disease. *Rev Gastroenterol Mex* 2005; 70(1):6-13.
107. Roberts NB. Review article: human pepsins - their multiplicity, function and role in reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24 Suppl 2:2-9.
108. Vaezi MF, Richter JE. Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1996; 111(5):1192-9.
109. Hak NG, Mostafa M, Salah T, El-Hemaly M, Haleem M, Abd El-Raouf A, et al. Acid and bile reflux in erosive reflux disease, non-erosive reflux disease and Barrett's esophagus. *Hepatogastroenterology* 2008; 55(82-83):442-7.
110. Kunsch S, Linhart T, Fensterer H, Adler G, Gress TM, Ellenrieder V. Prevalence of a pathological DGER (duodeno-gastric-oesophageal reflux) in patients with clinical symptoms of reflux disease. *Z Gastroenterol* 2008; 46(5):409-14.

111. Koek GH, Tack J, Sifrim D, Lerut T, Janssens J. The role of acid and duodenal gastroesophageal reflux in symptomatic GERD. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(7):2033-40.
112. Siddiqui A, Rodriguez-Stanley S, Zubaidi S, Miner Jr PB. Esophageal visceral sensitivity to bile salts in patients with functional heartburn and in healthy control subjects. *Dig Dis Sci* 2005; 50(1):81-5.
113. Bradley LA, Richter JE, Pulliam TJ, Haile JM, Scarinci IC, Schan CA, et al. The relationship between stress and symptoms of gastroesophageal reflux: the influence of psychological factors. *Am J Gastroenterol* 1993; 88(1):11-9.
114. Farre R, De Vos R, Geboes K, Verbecke K, Vanden Berghe P, Depoortere I, et al. Critical role of stress in increased oesophageal mucosa permeability and dilated intercellular spaces. *Gut* 2007; 56(9):1191-7.
115. Tutuian R, Castell DO. Review article: complete gastro-oesophageal reflux monitoring - combined pH and impedance. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24 Suppl 2:27-37.
116. Zerbib F, Duriez A, Roman S, Capdepon M, Mion F. Determinants of gastro-oesophageal reflux perception in patients with persistent symptoms despite proton pump inhibitors. *Gut* 2008; 57(2):156-60.
117. Emerenziani S, Sifrim D, Habib FI, Ribolsi M, Guarino MP, Rizzi M, et al. Presence of gas in the refluxate enhances reflux perception in non-erosive patients with physiological acid exposure of the oesophagus. *Gut*. 2008; 57(4):443-7.
118. Tipnis NA, Rhee PL, Mittal RK. Distension during gastroesophageal reflux: effects of acid inhibition and correlation with symptoms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293(2):G469-74.
119. Rodriguez-Stanley S, Robinson M, Earnest DL, Greenwood-Van Meerveld B, Miner PB, Jr. Esophageal hypersensitivity may be a major cause of heartburn. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94(3):628-31.
120. Miwa H, Minoo T, Hojo M, Yaginuma R, Nagahara A, Kawabe M, et al. Oesophageal hypersensitivity in Japanese patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 1:112-7.
121. Thoua NM, Khoo D, Kalantzis C, Emmanuel AV. Acid-related oesophageal sensitivity, not dysmotility, differentiates subgroups of patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(5):396-403.

122. Lee YC, Wang HP, Lin LY, Lee BC, Chiu HM, Wu MS, et al. Heart rate variability in patients with different manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Auton Neurosci* 2004; 116(1-2):39-45.
123. Campo SM, Capria A, Antonucci F, Martino G, Ciamei A, Rossini PM, et al. Decreased sympathetic inhibition in gastroesophageal reflux disease. *Clin Auton Res* 2001; 11(1):45-51.
124. Tillisch K, Mayer EA, Labus JS, Stains J, Chang L, Naliboff BD. Sex specific alterations in autonomic function among patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2005; 54(10):1396-401.
125. Barsky AJ, Klerman GL. Overview: hypochondriasis, bodily complaints, and somatic styles. *Am J Psychiatry* 1983; 140(3):273-83.
126. Fass R, Naliboff BD, Fass SS, Peleg N, Wendel C, Malagon IB, et al. The effect of auditory stress on perception of intraesophageal acid in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008; 134(3):696-705.
127. A Gallup survey on heartburn across América. Organization TG. Princeton. NJ. 1988.
128. Baker LH, Lieberman D, Oehlke M. Psychological distress in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1995; 90(10):1797-803.
129. Pustorino S, Guerrisi O, Calipari G, Federico G, Ianni G, Scarpignato EM, et al. Psycho-emotional distress and gastroesophageal reflux syndrome. *Minerva Gastroenterol Dietol* 1991; 37(1):1-9.
130. Johnston BT, Lewis SA, Collins JS, McFarland RJ, Love AH. Acid perception in gastro-oesophageal reflux disease is dependent on psychosocial factors. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30(1):1-5.
131. Kahrilas PJ. Review article: gastro-oesophageal reflux disease as a functional gastrointestinal disorder. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 7:50-5.
132. Rubenstein JH, Nojkov B, Korsnes S, Adlis SA, Shaw MJ, Weinman B, et al. Oesophageal hypersensitivity is associated with features of psychiatric disorders and the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26(3):443-52.
133. Bernstein LM, Baker LA. A clinical test for esophagitis. *Gastroenterology* 1958; 34(5):760-81.

134. Wu WC. Ancillary tests in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1990; 19(3):671-82.
135. Kahrilas PJ. Diagnosis of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98(3 Suppl):S15-23.
136. Siegel CI, Hendrix TR. Esophageal motor abnormalities induced by acid perfusion in patients with heartburn. *J Clin Invest* 1963; 42:686-95.
137. Kjellen G, Tibbling L. Oesophageal motility during acid-provoked heartburn and chest pain. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20(8):937-40.
138. Atkinson M, Bennett JR. Relationship between motor changes and pain during esophageal acid perfusion. *Am J Dig Dis* 1968; 13(4):346-50.
139. Richter JE, Johns DN, Wu WC, Castell DO. Are esophageal motility abnormalities produced during the intraesophageal acid perfusion test? *Jama* 1985; 253(13):1914-7.
140. Bhalla V, Liu J, Puckett JL, Mittal RK. Symptom hypersensitivity to acid infusion is associated with hypersensitivity of esophageal contractility. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287(1):G65-71.
141. Smith JL, Opekun AR, Larkai E, Graham DY. Sensitivity of the esophageal mucosa to pH in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1989; 96(3):683-9.
142. Marrero JM, de Caestecker JS, Maxwell JD. Effect of famotidine on oesophageal sensitivity in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1994; 35(4):447-50.
143. Drewes AM, Reddy H, Staahl C, Pedersen J, Funch-Jensen P, Arendt-Nielsen L, et al. Sensory-motor responses to mechanical stimulation of the esophagus after sensitization with acid. *World J Gastroenterol* 2005; 11(28):4367-74.
144. Johnson DA, Winters C, Spurling TJ, Chobanian SJ, Cattau Jr EL. Esophageal acid sensitivity in Barrett's esophagus. *J Clin Gastroenterol* 1987; 9(1):23-7.
145. Byrne PJ, Mulligan ED, O'Riordan J, Keeling PW, Reynolds JV. Impaired visceral sensitivity to acid reflux in patients with Barrett's esophagus. The role of esophageal motility. *Dis Esophagus* 2003; 16(3):199-203.

146. Jung B, Steinbach J, Beaumont C, Mittal RK. Lack of association between esophageal acid sensitivity detected by prolonged pH monitoring and Bernstein testing. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(3):410-5.
147. King AL, Anggiansah A, Anggiansah R, Wong T. Acid perfusion test: a useful test for evaluating esophageal acid sensitivity. *Dig Dis Sci* 2005; 50(9):1611-5.
148. Souto FJ, Lemme EM. Non-coronary chest pain: esophageal evaluation in 27 patients. *Arq Gastroenterol* 1990; 27(1):14-23.
149. Abrahao Jr LJ, Lemme EM. Role of esophageal provocative tests in the investigation of patients with chest pain of undetermined origin. *Arq Gastroenterol* 2005; 42(3):139-45.
150. Hewson EG, Sinclair JW, Dalton CB, Wu WC, Castell DO, Richter JE. Acid perfusion test: does it have a role in the assessment of non cardiac chest pain? *Gut* 1989; 30(3):305-10.
151. Richter JE, Hewson EG, Sinclair JW, Dalton CB. Acid perfusion test and 24-hour esophageal pH monitoring with symptom index. Comparison of tests for esophageal acid sensitivity. *Dig Dis Sci* 1991; 36(5):565-71.
152. Winwood PJ, Mavrogiannis CC, Smith CL. Reduced sensitivity to intraoesophageal acid in patients with reflux-induced strictures. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28(2):109-12.
153. de Moraes-Filho JP. Lack of specificity of the acid perfusion test in duodenal ulcer patients. *Am J Dig Dis* 1974; 19(9):785-90.
154. Kramer P, Hollander W. Comparison of experimental esophageal pain with clinical pain of angina pectoris and esophageal disease. *Gastroenterology* 1955; 29(5):719-43.
155. Richter JE, Barish CF, Castell DO. Abnormal sensory perception in patients with esophageal chest pain. *Gastroenterology* 1986; 91(4):845-52.
156. Barish CF, Castell DO, Richter JE. Graded esophageal balloon distention. A new provocative test for noncardiac chest pain. *Dig Dis Sci* 1986; 31(12):1292-8.
157. Borjesson M, Pilhall M, Eliasson T, Norssell H, Mannheimer C, Rolny P. Esophageal visceral pain sensitivity: effects of TENS and correlation with manometric findings. *Dig Dis Sci* 1998; 43(8):1621-8.

158. Ghillebert G, Janssens J. Provocation tests versus 24-h pH and pressure measurements. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7(12):1141-6.
159. Ghillebert G, Janssens J, Vantrappen G, Nevens F, Piessens J. Ambulatory 24 hour intraoesophageal pH and pressure recordings v provocation tests in the diagnosis of chest pain of oesophageal origin. *Gut* 1990; 31(7):738-44.
160. Hu WH, Martin CJ, Talley NJ. Intraesophageal acid perfusion sensitizes the esophagus to mechanical distension: a Barostat study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(9):2189-94.
161. DeVault KR. Acid infusion does not affect intraesophageal balloon distention-induced sensory and pain thresholds. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(6):947-9.
162. Mehta AJ, De Caestecker JS, Camm AJ, Northfield TC. Sensitization to painful distention and abnormal sensory perception in the esophagus. *Gastroenterology* 1995; 108(2):311-9.
163. Peghini PL, Johnston BT, Leite LP, Castell DO. Mucosal acid exposure sensitizes a subset of normal subjects to intra-oesophageal balloon distension. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8(10):979-83.
164. Nguyen P, Castell DO. Stimulation of esophageal mechanoreceptors is dependent on rate and duration of distension. *Am J Physiol* 1994; 267(1 Pt 1):G115-8.
165. Paterson WG, Wang H, Vanner SJ. Increasing pain sensation to repeated esophageal balloon distension in patients with chest pain of undetermined etiology. *Dig Dis Sci* 1995; 40(6):1325-31.
166. Drewes AM, Schipper KP, Dimcevski G, Petersen P, Andersen OK, Gregersen H, et al. Multimodal assessment of pain in the esophagus: a new experimental model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283(1):G95-103.
167. Reddy H, Arendt-Nielsen L, Staahl C, Pedersen J, Funch-Jensen P, Gregersen H, et al. Gender differences in pain and biomechanical responses after acid sensitization of the human esophagus. *Dig Dis Sci* 2005; 50(11):2050-8.
168. Agüero GC. PHmetria Esofagiana Ambulatorial em Voluntários Assintomáticos. Rio de Janeiro; 2006. Tese de Mestrado - UFRJ.

169. Fibbe C, Layer P, Keller J, Strate U, Emmermann A, Zornig C. Esophageal motility in reflux disease before and after fundoplication: a prospective, randomized, clinical, and manometric study. *Gastroenterology* 2001; 121(1):5-14.
170. Richter JE, Wu WC, Johns DN, Blackwell JN, Nelson JL, Castell JA, et al. Esophageal manometry in 95 healthy adult volunteers. Variability of pressures with age and frequency of "abnormal" contractions. *Dig Dis Sci* 1987; 32(6):583-92.
171. Lemme EM, Silva GR, Firman LGF; Pantoja JAS. Esofagomanometria computadorizada - resultados preliminares em voluntários saudáveis. *GED* 2001; 20:29-35.
172. Spechler SJ, Castell DO. Classification of oesophageal motility abnormalities. *Gut* 2001; 49(1):145-51.
173. Traube M, Peterson J, Siskind BN, McCallum RW. "Segmental aperistalsis" of the esophagus: a cause of chest pain and dysphagia. *Am J Gastroenterol* 1988; 83(12):1381-5.
174. Johnson LF, Demeester TR. Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1974; 62(4):325-32.
175. Demeester TR, Johnson LF, Joseph GJ, Toscano MS, Hall AW, Skinner DB. Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease. *Ann Surg* 1976; 184(4):459-70.
176. Bruley des Varannes S SG, Scarpignato C. Sensitivity to acid and distension in gastro-esophageal reflux disease (GORD) and the acid hypersensitivity oesophagus. *Gut* 1996; 39 (suppl 3):27S-32S. (abstract).
177. Vantrappen G, Janssens J, Ghillebert G. The irritable oesophagus-a frequent cause of angina-like pain. *Lancet* 1987; 1(8544):1232-4.
178. Lemme EM, Almeida SM, Firman CM, Pantoja JP, Nascimento FA. Prolonged esophageal pH monitoring. Evaluation of 170 tests. *Arq Gastroenterol* 1997; 34(2):71-7.
179. Soto Perez JC, Icaza ME, Vargas F, Valdovinos Diaz MA. Non-erosive gastroesophageal reflux disease. Incidence of clinical forms, characteristics of esophageal exposure to acid and symptomatic correlations. *Rev Gastroenterol Mex* 2003; 68(2):113-9.

180. Johnsson F, Weywadt L, Solhaug JH, Hernqvist H, Bengtsson L. One-week omeprazole treatment in the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33(1):15-20.
181. Carlsson R, Galmiche JP, Dent J, Lundell L, Frison L. Prognostic factors influencing relapse of oesophagitis during maintenance therapy with antisecretory drugs: a meta-analysis of long-term omeprazole trials. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11(3):473-82.
182. Cook MB, Wild CP, Forman D. A systematic review and meta-analysis of the sex ratio for Barrett's esophagus, erosive reflux disease, and nonerosive reflux disease. *Am J Epidemiol* 2005; 162(11):1050-61.
183. Pesquisa de Orçamento Familiar 2002-2003. IBGE. Disponível em <<http://www.ibge.gov.br>>.
184. DeVault KR. Review article: the role of acid suppression in patients with non-erosive reflux disease or functional heartburn. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23 Suppl 1:33-9.
185. Smout A. Endoscopy-negative acid reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11(suppl 2):81-5.
186. Richter JE, Peura D, Benjamin SB, Joelsson B, Whipple J. Efficacy of omeprazole for the treatment of symptomatic acid reflux disease without esophagitis. *Arch Intern Med* 2000; 160(12):1810-6.
187. Fass R, Shapiro M, Dekel R, Sewell J. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease--where next? *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(2):79-94.
188. Gardner JD, Gallo-Torres H, Sloan S, Robinson M, Miner PB. The basis for the decreased response to proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease patients without erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18(9):891-905.
189. Watson RG, Tham TC, Johnston BT, McDougall NI. Double blind cross-over placebo controlled study of omeprazole in the treatment of patients with reflux symptoms and physiological levels of acid reflux-the "sensitive oesophagus". *Gut* 1997; 40(5):587-90.

190. Fan YH, Lu B, Zhan LX, Zhang L. Oesophageal acid exposure test in non-erosive gastroesophageal reflux disease and the diagnostic value of rabeprazole. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2007; 46(6):475-7. Abstract.
191. Galmiche JP. Non-erosive reflux disease and atypical gastro-oesophageal reflux disease manifestations: treatment results. *Drugs* 2006; 66 Suppl 1:7-13; discussion 29-33.
192. 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):1515-20.
193. Dore MP, Pedroni A, Pes GM, Maragkoudakis E, Tadeu V, Pirina P, et al. Effect of antisecretory therapy on atypical symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 2007; 52(2):463-8.
194. Lipowski ZJ. Somatization: the experience and communication of psychological distress as somatic symptoms. *Psychother Psychosom* 1987; 47(3-4):160-7.
195. Jones MP, Sharp LK, Crowell MD. Psychosocial correlates of symptoms in functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3(6):521-8.
196. Locke GR. The epidemiology of functional gastrointestinal disorders in North America. *Gastroenterol Clin North Am* 1996; 25(1):1-19.
197. Dent J. Definitions of reflux disease and its separation from dyspepsia. *Gut* 2002; 50 Suppl 4:iv17-20; discussion iv1-2.
198. Carlsson R, Dent J, Bolling-Sternevald E, Johnsson F, Junghard O, Lauritsen K, et al. The usefulness of a structured questionnaire in the assessment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33(10):1023-9.
199. Kahrilas P, Shi G, Manka M, Joehl RJ. Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distension in reflux patients with hiatal hernia. *Gastroenterology* 2001; 118:688-95.
200. Quigley EM. New developments in the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease (GERD): implications for patient management. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17 Suppl 2:43-51.

201. Cameron AJ. Barrett's esophagus: prevalence and size of hiatal hernia. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(8):2054-9.

202. Dantas R, Aprile LRO. Contrações esofágicas em pacientes com pirose funcional e pacientes com doença do refluxo gastroesofágico não erosiva. *GED* 2005; 24(3):116-20.

203. Wiener GJ, Morgan TM, Copper JB, Wu WC, Castell DO, Sinclair JW, et al. Ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring. Reproducibility and variability of pH parameters. *Dig Dis Sci* 1988; 33(9):1127-33.

ANEXO 3: PROTOCOLO DOS PACIENTES

NOME: _____ PRONT: _____ Nº: _____

IDADE: _____ COR: _____ SEXO: _____ NATURAL: _____ PROFISSÃO: _____

ENDEREÇO: _____

_____ TEL: _____

PESO: _____ ALTURA: _____

QP: () PIROSE () REGURGITAÇÃO

HDA: _____

SINAIS E SINTOMAS ASSOCIADOS:

- () DISFAGIA () ODINOFAGIA () DOR TORÁCICA () VÔMITOS
() PERDA DE PESO () PIGARRO () ROUQUIDÃO () TOSSE
() CHIADO () GLOBUS () QUEIXAS DISPÉPTICAS
() QUEIXAS INTESTINAIS () OUTROS _____

HÁBITOS E DOENÇAS ANTERIORES:

- () ÁLCOOL () FUMO
() DIABETES MELLITUS () HAS () ASMA () PNEUMONIA
() ÚLCERA PÉPTICA () DISPEPSIA () INTESTINO IRRITÁVEL
() ENXAQUECA () DEPRESSÃO () FIBROMIALGIA () OUTRAS

CARACTERIZAÇÃO DOS SINTOMAS:

PIROSE:

FATORES DESENCADEANTES: () ALIMENTO () FUMO () CAFÉ () STRESS () POSTURA
FATORES ATENUANTES: () LEITE () ANTIÁCIDOS () POSTURA

FREQÜÊNCIA: ____ SEVERIDADE: ____ SCORE: _____

REGURGITAÇÃO:

() ÁCIDA () ALIMENTAR () NOTURNA () PÓS-PRANDIAL () OUTRA

FREQÜÊNCIA: ____ SEVERIDADE: ____ SCORE: _____

DISFAGIA:

- () SÓLIDOS () LÍQUIDOS () PASTOSOS () PROGRESSIVA
() CONSTANTE () INTERMITENTE () PARADOXAL () SÚBITA
() ALTA () BAIXA () IMPACTAÇÃO () SINTOMAS ASSOCIADOS

DOR TORÁCICA:

- () PRECÓRDIO () RE () IRRADIAÇÃO: _____
() APERTO () PONTADA () QUEIMAÇÃO () MAL DEFINIDA
() FATORES DESENCADEANTES: _____
() FATORES ATENUANTES: _____

EXAMES COMPLEMENTARES:

EDA: _____

ESOFAGOGRAFIA: _____

LARINGOSCOPIA: _____

EMN: _____

- PHMETRIA:** () NORMAL () REFLUXO SUPINO () R. ERETO () R. MISTO
() IS + () IS - () ASSINTOMÁTICO
TT _____ % TE _____ % TS _____ % Escore De Meester: _____ N° episódios: _____

TESTE DO BALÃO:

PERCEPÇÃO DO BALÃO: _____ ML
DESCRIÇÃO DA SENSACÃO: _____

TESTE DE BERNSTEIN:

- () POSITIVO () NEGATIVO

FREQÜÊNCIA: _____ pontos. 0- Não tem; 1-mensalmente; 2-semanalmente; 3->1X por semana; 4-diariamente
SEVERIDADE: _____ pontos 1- Fácil controle com dieta; 2- requer trat. médico contínuo; 3- tem sintomas apesar do trat.
SCORE: _____ doença leve: 1 a 4 pontos; moderada: 5 a 8 pontos; severa: 9 a 12 pontos.

ANEXO 4: PROTOCOLO DOS VOLUNTÁRIOS

NOME: _____ N^o: _____

IDADE: _____ COR: _____ SEXO: _____ NATURAL: _____ PROFISSÃO: _____

ENDEREÇO: _____

_____ TEL: _____

PESO: _____ ALTURA: _____

Tabagismo () Sim () Não

Etilismo () Sim () Não

Pirose () Sim () Não

Regurgitação () Sim () Não

Disfagia () Sim () Não

Odinofagia () Sim () Não

Cirurgia Gastrointestinal Alta () Sim () Não

Doenças Prévias: () Colagenoses
() Diabetes mellitus
() Úlcera péptica ou gastrite
() Doenças neurológicas

Medicações: () Antiácidos
() Procinéticos
() Antagonistas H2
() Inibidores de bomba de prótons
() outros

ANEXO 5: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DA AMOSTRA ESTUDADA

	NOME	CON T	IDA DE	COR	SE XO	IMC	SUBGRUP O	FR PIR	GR PIR	ESC PIR	REG	DISF	DT	ORL	PIG	ROU	RES	TOS	CHIA	GLO	QX DISP	QX INT	ALC	FUM	DM	AS MA	DIS PF	SII	ENX	DEP	FIBR	
1	MGCB	C	46	BR	F	28,52	C	.	.	.																						
2	LHRS	C	39	PT	F	25,39	C	.	.	.																						
3	MGVS	C	53	PT	F	24,38	C	.	.	.																						
4	MTJ	C	30	BR	F	35,15	C	.	.	.																						
5	FAD	C	20	BR	F	23,14	C	.	.	.																						
6	MEO	C	41	BR	F	29,29	C	.	.	.																						
7	RPS	C	19	BR	M	20,04	C	.	.	.																						
8	VS	C	51	BR	M	30,47	C	.	.	.																						
9	CASS	C	51	PT	M	24,50	C	.	.	.																						
10	EMC	C	32	PD	F	28,13	C	.	.	.																						
11	SLPJ	C	24	BR	M	21,79	C	.	.	.																						
12	MFA	P	68	BR	F	21,87	pHmA	4	3	12	S	S	N	S	N	S	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	S	S	N	S	N	
13	LFS	P	40	PD	M	24,21	pHmA	3	2	6	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	
14	MO	P	53	PD	F	27,54	pHmA	4	2	8	S	S	S	S	S	N	S	S	N	N	S	N	N	N	N	N	S	N	S	S	N	
15	ZNM	P	68	PT	F	32,43	pHmA	3	2	6	S	N	N	S	S	N	N	N	N	N	S	S	N	N	N	N	S	N	S	N	N	
16	MTSR	P	62	BR	F	28,56	pHmA	4	2	8	S	S	N	S	N	S	N	N	N	N	S	S	N	N	S	N	N	N	N	S	N	N
17	MMLX	P	50	PD	F	24,15	pHmA	4	2	8	N	N	S	S	S	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
18	FNS	P	55	PT	M	29,75	pHmA	3	1	3	S	N	S	S	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N
19	ESC	P	28	PT	F	25,07	pHmA	3	3	9	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N
20	NSC	P	54	PT	F	27,11	pHmA	4	2	8	S	S	N	S	S	N	S	S	N	N	S	N	S	N	N	N	N	N	N	S	S	N
21	ZSM	P	69	BR	F	20,19	pHmA	3	1	3	S	N	N	N	N	N	S	S	N	N	S	S	N	N	S	N	N	N	N	S	N	N
22	JPL	P	30	PD	M	19,26	pHmA	3	2	6	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
23	ACRS	P	38	BR	M	21,79	pHmNASS	3	2	6	S	N	S	S	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
24	MDS	P	54	BR	M	21,87	pHmNASS	4	2	8	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S	N	N	N	N	S	S	N	N	N	N
25	MCR	P	44	PD	F	23,30	pHmNASS	4	2	8	S	N	S	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	S	S	N	N
26	FGS	P	60	BR	F	21,48	pHmNASS	3	1	3	S	N	N	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	N	N	S	N	N	N	N	N
27	CQPM	P	21	BR	F	27,14	pHmNASS	3	1	3	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N

C: controle; P: paciente; BR: branca; PT: preta; Pd: parda; F: feminino; M: masculino; IMC: índice de massa corpórea; pHmA: pHmetria anormal; pHmNASS: pHmetria normal assintomática durante o exame; FR PIR: frequência de pirose (3 = mais de uma vez por semana; 4 = pirose diária); GR PIR: gravidade da pirose (1 = pirose facilmente controlada com a dieta; 2 = pirose requer terapia médica contínua; 3 = persistência da pirose apesar do tratamento); ESC PIR: escore da pirose (FR PIR X GR PIR); REG: regurgitação; DISF: disfagia; DT: dor torácica; ORL: queixas otorrinolaringológicas; PIG: pigarro; ROU: rouquidão; RES: manifestações respiratórias; TOS: tosse; CHIA: chiado; GLO: globus; QXDISP: queixas dispépticas; QXINT: queixas intestinais; ALC: alcoolismo; FUM: tabagismo; DM: diabetes mellitus; DISPF: dispepsia funcional; SII: síndrome do intestino irritável; ENX: enxaqueca; DEP: depressão; FIBR: fibromialgia; S: sim; N: não.

ANEXO 5 – CONTINUAÇÃO: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DA AMOSTRA ESTUDADA

	NOME	CON T	IDA DE	COR	SE XO	IMC	SUBGRUP O	FR PIR	GR PIR	ESC PIR	R EG	DI SF	DT	OR L	PIG	RO U	RES	TOS	CHIA	GLO	QX DIS P	QXI NT	ALC	F UM	DM	AS MA	DIS PF	SII	EN X	DE P	FIB
28	MLS	P	73	PD	F	25,78	pHmNASS	3	2	6	S	S	N	S	S	N	N	N	N	S	S	S	N	N	N	N	S	N	N	S	N
29	MPC	P	47	BR	F	21,77	pHmNASS	3	2	6	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S	N	S	N	N	N	N	N	S	N
30	VRFP	P	51	PD	F	28,68	pHmNASS	4	3	12	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	N	N	N	S	S	S	S	S	S
31	CVC	P	52	BR	F	19,05	pHmNASS	4	3	12	S	N	N	S	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
32	NOC	P	51	BR	F	22,21	pHmNASS	4	3	12	S	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S	S	N	N	N	N	N	N	S	S	N
33	JRM	P	50	BR	M	27,47	pHmNASS	4	3	12	S	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
34	HNF	P	45	BR	F	21,64	pHmNASS	4	2	8	S	S	N	S	N	S	S	S	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S	N
35	NRR	P	44	BR	F	29,72	pHmNASS	4	3	12	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	N	N	N	N	S	N	N	S	N	N
36	GCB	P	27	BR	F	23,42	pHmNASS	3	1	3	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S	N	N	N	N	S	N	S	N	N
37	AGS	P	59	BR	F	19,81	pHmNASS	3	3	9	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S	N	N	N	N	N	N	N	S	N
38	AFC	P	78	BR	F	25,78	pHmNASS	4	3	12	S	S	N	S	S	N	S	S	N	S	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N
39	JMCS	P	47	BR	F	21,98	pHmA	4	2	8	S	N	S	S	S	S	S	S	N	N	S	S	N	S	N	N	S	N	S	N	N
40	MJM	P	68	PD	F	32,01	pHmA	4	2	8	S	N	S	S	S	S	S	S	N	N	S	N	N	N	N	N	S	N	S	N	N
41	JRAC	P	55	PD	F	19,55	pHmA	3	2	6	S	N	S	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	S	N	N	S	N	S	S	N
42	SAA	P	53	BR	M	21,79	pHmA	4	2	8	S	N	N	S	S	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N
43	CJM	P	61	BR	F	19,62	pHmA	3	2	6	S	N	S	S	S	S	S	N	S	S	S	N	N	N	N	S	S	N	S	N	N
44	GRV	P	42	PD	F	26,66	pHmA	4	2	8	S	S	S	N	N	N	S	S	S	S	S	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N
45	JSB	P	66	PD	F	27,43	pHmA	3	2	6	S	N	N	S	S	N	S	S	S	N	S	S	N	N	N	N	N	N	S	N	N
46	SGP	P	61	PD	M	26,81	pHmA	3	2	6	S	N	S	S	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N
47	VMG	P	51	BR	F	27,29	pHmA	3	3	9	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	N	N	N	S	N	S	S	N
48	ABL	P	66	BR	F	24,19	pHmA	3	1	3	S	S	S	S	S	N	S	S	N	N	S	S	N	N	N	N	S	S	N	N	N
49	MCCG	P	66	PD	F	35,62	pHmA	4	2	8	S	N	N	S	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N
50	MGOS	P	44	BR	F	25,07	pHmA	3	2	6	S	S	S	S	S	N	S	S	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	N
51	MJJS	P	57	PD	F	25,39	pHmA	4	2	8	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N
52	LVS	P	49	BR	M	28,57	pHmA	4	2	8	S	S	S	S	S	S	S	S	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N
53	NPG	P	53	BR	F	26,56	pHmA	4	2	8	S	N	S	S	S	N	S	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N
54	SCFV	P	62	BR	F	23,62	pHmA	3	1	3	S	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N
55	LMCA	P	69	PD	F	29,77	pHmA	3	2	6	S	N	S	N	N	N	N	N	N	S	N	S	S	S	N	N	N	N	S	S	N
56	PFF	P	58	BR	M	26,82	pHmA	4	3	12	S	N	S	N	N	N	S	S	S	S	S	S		S	N	N	N	N	N	S	N

C: controle; P: paciente; BR: branca; PT: preta; Pd: parda; F: feminino; M: masculino; IMC: índice de massa corpórea; pHmA: pHmetria anormal; pHmNASS: pHmetria normal assintomáticos durante o exame; FR PIR: frequência de pirose (3 = mais de uma vez por semana; 4 = pirose diária); GR PIR: gravidade da pirose (1 = pirose facilmente controlada com a dieta; 2 = pirose requer terapia médica contínua; 3 = persistência da pirose apesar do tratamento); ESC PIR: escore da pirose (FR PIR X GR PIR); REG: regurgitação; DISF: disfagia; DT: dor torácica; ORL: queixas otorrinolaringológicas; PIG: pigarro; ROU: rouquidão; RES: manifestações respiratórias; TOS: tosse; CHIA: chiado; GLO: globus; QXDISP: queixas dispépticas; QXINT: queixas intestinais; ALC: alcoolismo; FUM: tabagismo; DM: diabetes mellitus; DISPF: dispepsia funcional; SII: síndrome do intestino irritável; ENX: enxaqueca; DEP: depressão; FIBR: fibromialgia; S: sim; N: não.

ANEXO 5 - CONTINUAÇÃO: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DA AMOSTRA ESTUDADA

	NOME	CON T	IDA DE	COR	SE XO	IMC	SUBGRUP O	FR PIR	GR PIR	ESC PIR	REG	DISF	DT	ORL	PIG	ROU	RES	TOS	CHIA	GLO	QXDISP	QXINT	ALC	FUM	DM	ASMA	DISPF	SII	ENX	DEP	FIBR
57	SCC	P	38	BR	M	23,66	pHmA	4	1	4	S	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N
58	ACPS	P	82	BR	M	25,79	pHmA	3	2	6	S	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
59	JHA	P	40	BR	M	20,00	pHmA	3	2	6	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
60	CMM	P	20	PD	F	23,14	PF	3	3	9	S	N	S	S	S	N	S	N	S	S	S	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N
61	LNA	P	58	BR	F	26,02	PF	4	3	12	S	S	S	S	S	S	S	S	N	N	S	S	N	N	N	N	S	N	S	S	N
62	MGSD	P	51	BR	F	27,76	PF	4	3	12	S	N	S	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	S	N	N	S	N
63	GXS	P	55	BR	F	26,34	PF	4	2	8	S	N	S	S	N	S	N	N	N	S	S	N	N	N	S	N	S	N	N	S	N
64	RST	P	55	BR	F	20,70	PF	4	2	8	S	N	N	S	S	S	S	S	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	S	S	N
65	NHFS	P	37	BR	F	23,42	PF	4	2	8	S	N	N	S	S	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N
66	ESC	P	30	BR	F	25,47	PF	3	2	6	S	N	S	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
67	SMFP	P	53	BR	F	20,88	PF	4	2	8	S	S	S	S	N	S	S	N	S	N	S	S	N	S	N	N	N	N	N	N	N
68	MRC	P	57	PD	M	26,57	PF	3	1	3	S	S	S	S	N	S	S	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
69	MJOR	P	55	PT	F	25,96	PF	3	2	6	S	N	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	N	N	N	S	S	N	N	S	N
70	VB	P	73	PD	M	19,91	PF	3	3	9	S	S	S	S	S	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
71	BMC	P	58	PD	F	27,88	PF	4	3	12	S	S	N	S	S	N	S	S	N	S	S	S	N	N	N	S	S	N	S	N	N
72	LEAS	P	39	PT	F	24,48	PF	4	3	12	S	S	S	S	S	N	S	S	N	S	S	S	N	N	N	N	S	N	S	S	N
73	MLSA	P	50	PT	F	28,90	PF	3	2	6	S	N	N	S	S	S	S	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
74	FCSA	P	39	BR	F	17,99	PF	4	3	12	S	N	S	S	S	N	S	S	N	S	S	S	N	N	N	N	N	N	S	S	N
75	MGGs	P	33	PD	F	25,80	RFS	4	3	12	S	N	S	S	S	N	S	S	N	S	S	S	N	N	N	N	N	N	N	S	N
76	VLC	P	39	BR	F	29,13	RFS	4	3	12	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	N	N	N	S	S	N	N	N
77	EBC	P	38	BR	F	27,58	RFS	3	1	4	S	N	N	S	S	N	N	N	N	S	S	S	N	N	N	N	S	N	S	S	N
78	LHAS	P	49	BR	F	23,72	RFS	4	1	4	S	S	N	N	N	N	N	N	N	S	N	S	N	N	N	N	N	N	S	N	N
79	RNS	P	38	PD	M	28,54	RFS	3	1	3	S	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N
80	SAL	P	49	BR	M	29,76	PF	3	1	3	S	N	N	S	S	N	N	N	N	S	S	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N
81	RS	P	52	PT	F	27,23	PF	3	2	6	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	N	N	N	S	S	N	N	S	S	S
82	RFT	P	71	BR	F	28,02	PF	3	3	9	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	N	N	N	N	N	N	S	S	N

C: controle; P: paciente; BR: branca; PT: preta; Pd: parda; F: feminino; M: masculino; IMC: índice de massa corpórea; pHmA: pHmetria anormal; PF: pirose funcional; RFS: refluxo fisiológico sintomático; FR PIR: frequência de pirose (3 = mais de uma vez por semana; 4 = pirose diária); GR PIR: gravidade da pirose (1 = pirose facilmente controlada com a dieta; 2 = pirose requer terapia médica contínua; 3 = persistência da pirose apesar do tratamento); ESC PIR: escore da pirose (FR PIR X GR PIR); REG: regurgitação; DISF: disfagia; DT: dor torácica; ORL: queixas otorrinolaringológicas; PIG: pigarro; ROU: rouquidão; RES: manifestações respiratórias; TOS: tosse; CHIA: chiado; GLO: globus; QXDISP: queixas dispépticas; QXINT: queixas intestinais; ALC: alcoolismo; FUM: tabagismo; DM: diabetes mellitus; DISPF: dispepsia funcional; SII: síndrome do intestino irritável; ENX: enxaqueca; DEP: depressão; FIBR: fibromialgia; S: sim; N: não.

ANEXO 6: RESULTADOS DE EXAMES COMPLEMENTARES E TESTES PROVOCATIVOS

	PACIENTE	SUBGR	HH	ALTMAN	EEIPMR	PHM	TT	TE	TS	NoEPISÓDIOS	ESCDM	IS	TBa	VOLPERCEP	TPA
1	MGCB	C				S	7	
2	LHRS	C				S	5	
3	MGVS	C				S	8	
4	MTJ	C				S	15	
5	FAD	C				S	15	
6	MEO	C				S	9	
7	RPS	C				S	10	
8	VS	C				S	19	
9	CASS	C				S	11	
10	EMC	C				S	9	
11	SLPJ	C				S	20	
12	MFA	pHmA	N	EEI HIPO	9,4	AN SUP	5,10	4,10	5,50	19	19,3	ASS	S	17	N
13	LFS	pHmA	N	NORMAL	13,0	AN ER	4,90	7,30	1,60	21	31,0	ASS	S	5	P
14	MO	pHmA	N	EES	14,0	AN BI	44,00	58,00	10,00	14	106	ASS	S	12	P
15	ZNM	pHmA	S	EQN	17,5	AN ER	4,30	7,20	,70	9	14,0	ASS	S	7	N
16	MTSR	pHmA	N	EEI HIPO	5,9	AN BI	16,50	20,20	7,40	46	62,8	ASS	S	11	P
17	MMLX	pHmA	S	NORMAL	10,4	AN SUP	1,40	,80	2,60	10	7,3	ASS	S	9	P
18	FNS	pHmA	S	MEI + EEI HIPO	6,8	AN BI	24,00	24,50	22,50	38	30,8	ASS	S	13	P
19	ESC	pHmA	N	EQN SEG	14,0	AN SUP	4,60	1,70	7,50	2	4,3	ASS	S	11	N
20	NSC	pHmA	S	NORMAL	24,0	AN SUP	2,50	1,50	4,70	21	12,5	ASS	S	5	P
21	ZSM	pHmA	S	EEI HIPO	5,5	AN BI	14,80	16,10	13,40	13	48,8	ASS	S	7	P
22	JPL	pHmA	N	NORMAL	20,8	AN BI	13,50	14,10	12,30	65	46,5	ASS	S	7	P
23	ACRS	pHmNASS	N	DMI M + EEI HIPO	9,8	N	4,19	6,13	,29	20	7,5	ASS	S	3	P
24	MDS	pHmNASS	S	EQN	24,6	N	3,94	5,39	,37	15	9,8	ASS	S	10	N
25	MCR	pHmNASS	N	EQN	16,7	N	,94	1,42	,00	21	7,8	ASS	S	6	P
26	FGS	pHmNASS	N	DMI M	10,9	N	,90	1,00	,50	20	2,8	ASS	N	.	N
27	CQPM	pHmNASS	N	NORMAL	10,7	N	,30	,50	,00	16	1,4	ASS	S	10	N

SUBGR: subgrupo; C: controle; pHmA: pHmetria anormal; pHmNASS: pHmetria normal assintomáticos durante o exame; HH: hérnia hiatal (S: sim; N: não); ALTMAN: alteração manométrica (EEI HIPO: esfíncter esofagiano inferior hipotenso; EES: espasmo esofagiano segmentar; EQN: esôfago em quebra-nozes; MEI: motilidade esofagiana ineficaz; EQN SEG: esôfago em quebra-nozes segmentar; DMI M: distúrbio motor inespecífico do tipo misto); EEI PMR: pressão média de repouso do esfíncter esofagiano inferior; PHM: pHmetria (AN SUP: anormal supino; AN ER: anormal ereto; AN BI: anormal biposicional; N: normal); TT: tempo total de exposição ácida; TE: tempo de exposição ácida na posição ereta; TS: tempo de exposição ácida na posição supina; NoEPISÓDIOS: Número de episódios de refluxo; ESCDM: escore de De Meester; IS: índice de sintomas (ASS: assintomáticos durante a pHmetria); TBa: teste de distensão do balão (S: sim; N: não); VOLPERCEP: volume de percepção do balão; TPA: teste de perfusão ácida (P: positivo; N: negativo).

ANEXO 6 – CONTINUAÇÃO: RESULTADOS DE EXAMES COMPLEMENTARES E TESTES PROVOCATIVOS

	PACIENTE	SUBGR	HH	ALTMAN	EEIPMR	PHM	TT	TE	TS	NoEPISÓDIOS	ESCDM	IS	TBa	VOLPERCEP	TPA
28	MLS	pHmNASS	N	EEI HIPO	8,5	N	,40	,67	,09	12	2,3	ASS	S	16	N
29	MPC	pHmNASS	S	NORMAL	16,5	N	,80	1,40	,00	9	2,8	ASS	S	10	N
30	VRFP	pHmNASS	N	EEI HIPO	9,4	N	3,19	5,48	,00	13	14,0	ASS	S	9	N
31	CVC	pHmNASS	N	MEI	12,2	N	1,26	2,30	,03	25	5,6	ASS	S	20	N
32	NOC	pHmNASS	N	NORMAL	15,2	N	,90	1,90	,10	13	3,5	ASS	S	4	P
33	JRM	pHmNASS	N	MEI + EEI HIPO	8,5	N	2,23	2,95	,46	31	13,1	ASS	S	4	N
34	HNF	pHmNASS	N	NORMAL	20,9	N	,00	,00	,00	1	,4	ASS	S	3	N
35	NRR	pHmNASS	S	EEI HIPO	4,5	N	3,20	4,51	1,04	31	11,6	ASS	S	6	P
36	GCB	pHmNASS	N	NORMAL	26,1	N	3,10	4,20	1,50	24	16,0	ASS	S	10	N
37	AGS	pHmNASS	S	EEI HIPO	8,0	N	1,15	2,17	,04	18	7,1	ASS	S	7	N
38	AFC	pHmNASS	N	NORMAL	17,0	N	,40	,70	,00	1	7,6	ASS	S	13	P
39	JMCS	pHmA	N	EQN	47,8	AN BI	13,70	13,20	14,30	27	45,8	P	S	4	N
40	MJM	pHmA	S	NORMAL	16,2	AN ER	16,30	25,60	1,31	41	42,1	N	S	11	P
41	JRAC	pHmA	S	EED	10,5	AN SUP	4,90	3,40	6,90	12	18,8	N	S	17	P
42	SAA	pHmA	S	EQN	20,9	AN ER	5,31	8,82	,67	8	21,3	N	S	8	N
43	CJM	pHmA	N	NORMAL	13,5	AN SUP	3,20	1,50	5,40	2	14,8	P	S	7	P
44	GRV	pHmA	S	EEI HIPO	8,5	AN SUP	6,90	3,50	12,10	7	28,4	P	S	8	P
45	JSB	pHmA	N	NORMAL	22,5	AN BI	20,10	15,40	22,80	10	74,7	N	S	6	N
46	SGP	pHmA	N	EED	17,4	AN BI	10,90	13,70	5,20	37	30,1	P	S	6	P
47	VMG	pHmA	S	EQN	21,5	AN BI	10,50	12,40	8,80	37	37,0	P	N	.	N
48	ABL	pHmA	N	EEI HIPO	9,9	AN BI	17,20	11,60	26,70	34	54,6	P	S	20	N
49	MCCG	pHmA	N	MEI	15,4	AN ER	10,50	16,40	,00	41	26,9	N	S	10	P
50	MGOS	pHmA	N	NORMAL	13,7	AN SUP	1,90	1,20	3,00	14	9,8	N	S	4	N
51	MJJS	pHmA	S	NORMAL	19,6	AN ER	5,78	8,84	,39	62	24,1	N	S	7	P
52	LVS	pHmA	N	MEI + EEI HIPO	6,0	AN SUP	9,70	6,80	13,10	24	34,9	P	S	14	P
53	NPG	pHmA	N	NORMAL	15,4	AN BI	7,00	7,10	7,60	41	28,7	P	S	6	P
54	SCFV	pHmA	S	DMI HIPER + EEI HIPO	9,5	AN ER	8,06	12,28	,31	38	25,3	P	S	9	N
55	LMCA	pHmA	N	EEI HIPO	8,9	AN BI	12,10	13,60	11,00	11	40,6	N	S	11	N
56	PFF	pHmA	S	EEI HIPO	8,3	AN BI	21,00	30,20	7,10	41	64,8	P	S	13	P

SUBGR: SUBGRUPO (pHmA: pHmetria anormal; pHmNASS: pHmetria normal assintomáticos durante o exame); HH: hérnia hiatal (S: sim; N: não); ALTMAN: alteração manométrica (EEI HIPO: esfíncter esofágico inferior hipotenso; EQN: esôfago em quebra-nozes; MEI: motilidade esofágica ineficaz; EED: espasmo esofágico difuso; DMI HIPER: distúrbio motor inespecífico do tipo hipermotilidade); EEI PMR: pressão média de repouso do esfíncter esofágico inferior; PHM: pHmetria (AN SUP: anormal supino; AN ER: anormal ereto; AN BI: anormal biposicional; N: normal); TT: tempo total de exposição ácida; TE: tempo de exposição ácida na posição ereta; TS: tempo de exposição ácida na posição supina; NoEPISÓDIOS: Número de episódios de refluxo; ESCDM: escore de De Meester; IS: índice de sintomas (ASS: assintomáticos durante a pHmetria); TBa: teste de distensão do balão (S: sim; N: não); VOLPERCEP: volume de percepção do balão; TPA: teste de perfusão ácida (P: positivo; N: negativo).

ANEXO 6 – CONTINUAÇÃO: RESULTADOS DE EXAMES COMPLEMENTARES E TESTES PROVOCATIVOS

	PACIENTE	SUBGR	HH	ALTMAN	EEIPMR	PHM	TT	TE	TS	NoEPISÓDIOS	ESCDM	IS	TBa	VOLPERCEP	TPA
57	SCC	pHmA	N	NORMAL	23,2	AN SUP	1,20	,00	3,00	5	6,0	N	S	3	N
58	ACPS	pHmA	N	NORMAL	12,7	AN SUP	6,30	4,00	8,30	23	26,1	P	S	5	P
59	JHA	pHmA	N	EQN	26,7	AN ER	7,50	13,20	,00	29	23,7	P	S	3	P
60	CMM	PF	N	NORMAL	25,8	N	2,50	4,60	,90	23	8,9	N	S	7	N
61	LNA	PF	S	EQN + EEI HIPO	9,7	N	1,40	3,00	,20	21	4,8	N	S	9	N
62	MGSD	PF	N	NORMAL	15,6	N	1,20	1,90	,30	14	4,9	N	S	17	N
63	GXS	PF	N	EQN	31,2	N	2,21	3,96	,00	19	8,2	N	S	6	N
64	RST	PF	N	DMI HIPER	19,6	N	,78	1,23	,03	12	3,5	N	S	19	P
65	NHFS	PF	N	NORMAL	17,9	N	,90	1,30	,60	10	3,4	N	S	9	N
66	ESC	PF	N	NORMAL	14,8	N	1,70	2,90	,00	31	6,9	N	S	5	P
67	SMFP	PF	N	NORMAL	18,0	N	,40	,60	,10	7	1,8	N	S	4	N
68	MRC	PF	N	NORMAL	14,9	N	3,80	5,50	,90	31	9,5	N	S	16	P
69	MJOR	PF	S	NORMAL	22,0	N	,60	,90	,10	5	2,1	N	S	3	P
70	VB	PF	N	MEI + EEI HIPO	9,7	N	,50	,80	,00	4	1,7	N	S	6	P
71	BMC	PF	S	EEI HIPO	7,5	N	4,00	6,10	,00	18	5,9	N	S	14	N
72	LEAS	PF	N	NORMAL	18,2	N	,00	,00	,00	0	,4	N	S	3	N
73	MLSA	PF	N	DMI HIPER	16,5	N	1,63	2,15	1,05	15	5,0	N	S	5	N
74	FCSA	PF	S	MEI	17,0	N	,34	,53	,09	4	2,9	N	S	4	P
75	MGGs	RFS	N	EEI HIPO	8,3	N	2,20	3,30	1,40	19	7,3	P	S	3	P
76	VLC	RFS	N	NORMAL	13,2	N	1,20	,30	1,80	12	4,5	P	S	13	P
77	EBC	RFS	N	MEI	14,4	N	1,70	3,00	,40	12	5,7	P	S	4	P
78	LHAS	RFS	N	EEI HIPO	9,8	N	2,50	3,60	,30	33	7,3	P	S	11	N
79	RNS	RFS	N	DMI M + EEI HIPO	9,4	N	1,80	2,40	1,20	20	7,7	P	S	3	P
80	SAL	PF	N	NORMAL	12,1	N	,20	,40	,00	5	1,4	N	S	9	P
81	RS	PF	N	EQN	40,6	N	,85	1,15	,38	14	3,2	N	S	8	N
82	RFT	PF	N	EEI HIPO	6,4	N	,50	,90	,00	13	2,2	N	S	12	N

SUBGR: subgrupo (pHmA: pHmetria anormal; PF: pirose funcional; RFS: refluxo fisiológico sintomático); HH: hérnia hiatal (S: sim; N: não); ALTMAN: alteração manométrica (EEI HIPO: esfíncter esofágico inferior hipotenso; EQN: esôfago em quebra-nozes; MEI: motilidade esofágica ineficaz; DMI M: distúrbio motor inespecífico do tipo misto; DMI HIPER: distúrbio motor inespecífico do tipo hiperomotilidade); EEI PMR: pressão média de repouso do tempo total de exposição ácida; TE: tempo de exposição ácida na posição ereta; TS: tempo de exposição ácida na posição supina; NoEPISÓDIOS: Número de episódios de refluxo; ESCDM: escore de De Meester; IS: índice de sintomas (ASS: assintomáticos durante a pHmetria); TBa: teste de distensão do balão (S: sim; N: não); VOLPERCEP: volume de percepção do balão; TPA: teste de perfusão ácida (P: positivo; N: negativo).

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)