

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Cirurgia

**ASSOCIAÇÃO DA MOTILIDADE ESOFÁGICA INEFICAZ COM A
EXPOSIÇÃO ÁCIDA ELEVADA NO ESÔFAGO DISTAL**

Autor: Paulo Roberto de Miranda Gomes Júnior

Orientador: Richard Ricachenevsky Gurski

Co-orientador: André Ricardo Pereira da Rosa

Dissertação de Mestrado

2009

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Cirurgia

**ASSOCIAÇÃO DA MOTILIDADE ESOFÁGICA INEFICAZ COM A
EXPOSIÇÃO ÁCIDA ELEVADA NO ESÔFAGO DISTAL**

Autor: Paulo Roberto de Miranda Gomes Júnior

Orientador: Richard Ricachenevsky Gurski

Co-orientador: André Ricardo Pereira da Rosa

Dissertação de Mestrado

2009

Dedicatória

Aos meus pais, Paulo Roberto de Miranda Gomes e Maria Lígia Costa, pelo exemplo de dedicação e amor, pelo incentivo constante a à educação e a à busca pelo saber; pela família feliz e harmoniosa, alicerces fundamentais da minha formação.

À minha querida esposa Daíse pelo apoio sempre presente, pelo incentivo incansável, pela compreensão para com as horas dedicadas a este Mestrado Acadêmico. Pelo amor sempre presente que me deu segurança para concluir esta árdua etapa de minha formação.

Aos meus irmãos Fernando, Suzana, Ana Lígia e Giulia; pela amizade e companheirismo, prova de amor sem igual. Sempre juntos estaremos, não importando a distância que nos separe.

A toda a família Müller – Norberto, Marília e Erik, e a família Psychholz – Gerda, Elisabeth e João Carlos, pelo apoio e confiabilidade desinteressados. Lembranças para sempre de famílias unidas e acolhedoras que me receberam de corações abertos. Apoio necessário nas horas difíceis em que precisei do calor de um abraço.

Aos amigos que deixei em Porto Alegre – Roberto, Waldyr, Jader, Franco e Bernardo. Pelos bons momentos que compartilhamos. Que sejam eternos em nossas memórias.

Obrigado.

Agradecimentos

Gostaria de, primeiro, agradecer ao Prof. Dr. Richard Ricachenevsky Gurski, meu orientador, pelo estímulo e orientação para a realização deste mestrado acadêmico, assim como a pela paciência demonstrada no período de convivência. Agradecer pelo privilégio de poder compartilhar da vivência em ambiente científico e profissional do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Exemplo de correta relação com pacientes, alunos, médicos e demais prestadores de saúde. Pai zeloso e amigo fiel. Na vida, o que fica são os exemplos, e o Prof. Richard será sempre meu exemplo de figura ética, justa, correta e amiga.

Ao Dr. André Ricardo Pereira da Rosa, meu co-orientador, pelo desprendimento e disponibilidade dispensados em nossa convivência sempre harmoniosa. O Dr. André foi fundamental para o enriquecimento técnico na área de avaliação da motilidade esofágica. Também ele um exemplo de profissional de caráter irretocável e de conduta digna. Grande amigo e professor. Excelente pai.

Ao Dr. Bernardo Silveira Wolkweis pela amizade, colaboração e orientação na realização desta tese de mestrado. Pela disponibilidade dispensada na ajuda, sempre que solicitado.

Ao Dr. Tiago Sakae pela colaboração e orientação na análise estatística do artigo científico.

Aos professores da Comissão do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Cirurgia da UFRGS, em especial ao Dr. Adamastor Pereira, pela maneira em que com que incentivam a prática da ciência, pela oportunidade de participar deste programa de ensino de altíssima qualidade, pela paciência e compreensão na realização desta tese de mestrado.

Ao Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, na figura do Dr. Manoel Trindade, pela convivência e oportunidades que muito me ajudaram na formação profissional.

Ao Laboratório de Motilidade Digestiva do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com especial atenção ao Prof. Dr. Sérgio Barros e a Dra. Cristina Arruda, pela atenção, apoio e disponibilidade dispensadas.

Ao grande Escritor Marco Antônio Arantes pela revisão gramatical de excelência incontestável. Figura de sabedoria inigualável e de prestatividade infinita.

A todos que possibilitaram a conclusão deste trabalho, muito obrigado!

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas.....	VIII
Lista de Figuras.....	IX
Artigo de Revisão.....	1 - 35
Resumo do Artigo de Revisão.....	2
1. Introdução.....	3
1.1. Aspectos Históricos.....	3
1.2. Definição.....	5
1.3. Epidemiologia.....	6
2. Apresentação Clínica.....	8
3. Fisiopatologia.....	10
3.1. Relaxamentos Transitórios do Esfíncter Esofágico Inferior.....	10
3.2. Hérnia Hiatal.....	12
3.3. Dismotilidade Esofágica.....	12
4. Diagnóstico.....	14
4.1. Teste Terapêutico.....	14
4.2. Endoscopia Digestiva Alta.....	15
4.3. Rx Contrastado do Esôfago (Esofagograma).....	16
4.4. Manometria Esofágica.....	17
4.5. pHmetria Esofágica de 24 horas.....	19
4.6. Impedânciometria Esofágica.....	21
5. Tratamento.....	23
5.1. Medidas Comportamentais.....	23
5.2. Tratamento Medicamentos.....	24
5.3. Tratamento Cirúrgico.....	26
6. Referências Bibliográficas.....	28

Justificativa.....	36
Objetivos.....	37
Artigo Original.....	38 - 56
Resumo do Artigo Original.....	39
1. Introdução.....	40
2. Métodos.....	41
2.1. Pacientes.....	41
2.2. Critérios de Inclusão e Exclusão.....	41
2.3. Manifestações Clínicas.....	42
2.4. Endoscopia Digestiva Alta.....	43
2.5. Manometria Esofágica.....	43
2.6. pHmetria Esofágica de 24 horas.....	44
2.7. Variáveis Estudadas.....	45
2.8. Análise Estatística.....	45
3. Resultados.....	46
4. Discussão.....	49
5. Referências Bibliográficas.....	54
Artigo em Inglês.....	57 – 73
Abstract.....	58
1. Introduction.....	59
2. Methods.....	60
2.1. Patients.....	60
2.2. Inclusion and Exclusion Criteria.....	60
2.3. Clinical Manifestations.....	61
2.4. Upper Endoscopy.....	61
2.5. Esophageal Manometry.....	62
2.6. Twenty-Four-Hour Esophageal pH-metry.....	63

2.7. Statistical Analysis.....	63
3. Results.....	64
4. Discussion.....	67
5. References.....	71
Anexo.....	74

LISTA DE ABREVIATURAS

DRGE	– Doença do Refluxo Gastroesofágico
E EI	– Esfíncter Esofágico Inferior
HH	– Hérnia Hiatal
pH-metria 24 hs	– pHmetria Esofágica de 24 horas
IBP	– Inibidor de Bomba de Prótons
RTEEI	– Refluxo transitório do Esfíncter Esofágico Inferior
MEI	– Motilidade Esofágica Ineficaz
EDA	– Endoscopia Digestiva Alta
EB	– Esôfago de Barrett
JEG	– Junção Esôfago-gástrica

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Artigo de revisão

Figura 1. Epidemiologia da DRGE.....	7
Figura 2. Manometria Esofágica.....	18

Artigo Original

Tabela 1	Características da Amostra.....	46
Tabela 2	Fatores de Risco para o resultado positivo da pH-metria esofágica de 24hs.....	47
Tabela 3	Análise de Regressão Logística Multivariada mostrando as chances de resultado positivo na pH-metria esofágica de 24horas em pacientes com MEI, EEI defeituoso, HH e esofagite.....	48

Artigo Original (Versão em Inglês)

Table 1	Sample Characteristics.....	65
Table 2	Association of risk factors with positive 24 h esophageal pH-metry results.....	66
Table 3	Multivariate logistic regression analysis of 24 h esophageal pH-metry in patients with IEM, defective LES, HH, and esophagitis.....	67

**ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS E TERAPÊUTICOS DA
DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO
ARTIGO DE REVISÃO.**

Autores:

Paulo Roberto de Miranda Gomes Júnior

Andre Ricardo Pereira da Rosa

Richard Ricachenevsky Gurski

Local de Realização:

Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo.

Rua Ramiro Barcelos, 2350 – CEP 90035-003. Bairro Rio Branco – Porto Alegre – RS – Brasil. Fone: (51) 21018232.

Endereço para Correspondências:

Paulo Roberto de Miranda Gomes Júnior.

Rua Coronel Ivan Dêntice Linhares, 106. Bairro Coqueiros – Florianópolis – SC – Brasil. Fone: (48) 32440010 / 88423021.

Email: paulogomes_med@hotmail.com

RESUMO

Aspectos fisiopatológicos e terapêuticos da Doença do Refluxo Gastroesofágico – Artigo de Revisão.

Objetivos: Realizar uma revisão da literatura sobre a Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE), atentando sobre o que há de novo no entendimento desta enfermidade.

Introdução: A história da DRGE inicia-se na metade do século XX, quando apareceram os primeiros relatos sobre a esofagite péptica. A partir da década de 70, com os estudos de Johnson e DeMeester, iniciou-se o entendimento da fisiopatologia da DRGE, com ênfase na importância da disfunção do Esfíncter Esofágico Inferior (EEI) na etiologia desta doença. Trata-se de condição comum que acomete cerca de 20% da população adulta dos países ocidentais.

Manifestações clínicas: Apresenta um amplo espectro de sintomas. Os sintomas típicos são a pirose e a regurgitação que, embora com boa sensibilidade para DRGE, não são específicos, necessitando de ferramentas para confirmação diagnóstica. Os sintomas extra-esofágicos ou atípicos (sintomas do trato respiratório alto e otorrinolaringológicos) mostram-se, na prática clínica, cada vez mais prevalentes e com baixa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de DRGE.

Fisiopatologia: É multifatorial, com especial importância do EEI e seus relaxamentos transitórios, assim como as mudanças estruturais do EEI decorrentes da Hérnia Hiatal (HH), condição muitas vezes associada à DRGE. A perda da capacidade de clareamento esofágico (*clearance*), também denominada de dismotilidade esofágica, ganha cada vez mais importância na gênese da DRGE, conforme evolui o conhecimento acerca de sua fisiopatologia.

Diagnóstico: As principais ferramentas diagnósticas para DRGE são: o Teste Terapêutico, a Endoscopia Digestiva Alta, o Esofagograma (radiografia contrastada do esôfago), a Manometria Esofágica, a pH-metria Esofágica de 24 horas e a Impedanciometria Esofágica. Devido à dificuldade na utilização desta última, a pH-metria de 24 hs continua sendo o método mais utilizado para o diagnóstico da DRGE.

Tratamento: As formas de tratamento são as mudanças comportamentais, o tratamento medicamentoso – principalmente com o uso dos Inibidores de Bomba de Prótons (IBP) – e o tratamento cirúrgico, com as válvulas antirrefluxo.

Palavras-chave: Doença do Refluxo Gastroesofágico, Motilidade Esofágica Ineficaz, Manometria Esofágica, pH-metria esofágica de 24 hs.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Aspectos Históricos

A história da Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) teve início na primeira metade do século XX quando surgiram os primeiros relatos sobre úlceras esofágicas associadas à intensa esofagite, diagnosticadas através de exames de necropsia realizados com endoscópios rudimentares. O termo “esofagite péptica” foi citado pela primeira vez em 1935 por Winkelstein, mas foi Philip Allison, um cirurgião torácico inglês que, pela primeira vez, em 1951, reconheceu que pirose, regurgitação e esofagite eram comumente associadas com Hérnia Hiatal (HH). Nessa mesma época, Norman Barrett, outro cirurgião torácico de Londres, usou pela primeira vez o termo “esofagite de refluxo” (1, 2) . Após a II Guerra Mundial, nos Estados Unidos, intensificaram-se os estudos sobre a fisiologia esofágica. Concentrados principalmente na Clínica Mayo, tais estudos permitiram a identificação do Esfíncter Esofágico Inferior (EEI) em 1956. Até então, a idéia da existência de um esfíncter na junção esôfago-gástrica em humanos gerava discussão, pois não se identificava visualmente um esfíncter anatômico, como nas espécies de morcegos (3). A partir de 1975, com DeMeester e seus estudos de aferição manométrica das pressões intra-esofágicas, foram definidas as características normais do EEI e a importância de outras características, que não somente a pressão de repouso, no mecanismo antirrefluxo realizado pelo EEI. DeMeester realçou a importância do comprimento total e do comprimento abdominal para uma boa função do EEI. Foram DeMeester e Johnson que, nessa mesma época, também desenvolveram o método de monitorização prolongada do pH

esofágico que até hoje é considerado como o exame mais próximo de um padrão ouro para o diagnóstico da DRGE (4-6).

1.2. Definição

Não existe consenso internacional sobre a definição da DRGE, sendo o assunto tema de intensa discussão. No Brasil, a DRGE foi definida como uma afecção crônica decorrente do fluxo retrógrado de parte do conteúdo gastroduodenal para o esôfago e/ou órgãos adjacentes, acarretando variável espectro de sintomas (esofágicos ou extra-esofágicos), associados ou não a lesões teciduais (7). É um conceito abrangente que admite a participação do componente duodenogástrico na fisiopatologia da afecção, inclui a presença dos sintomas esofágicos e extra-esofágicos, destacando que os sintomas podem ou não ser acompanhados por lesões teciduais esofágicas diagnosticadas pelo exame endoscópico (8). Pela definição do recente Consenso Internacional Baseado em Evidências de Montreal sobre DRGE (9), ela ocorre quando o refluxo do conteúdo gástrico na luz esofágica causa sintomas que interferem na qualidade de vida do paciente e/ou cursa com complicações. O consenso define como sintomas característicos de DRGE a pirose e a regurgitação, e a esofagite como principal complicação. DeMeester definiu DRGE como a exposição anormal do conteúdo gástrico na luz esofágica, não importando seus sintomas ou complicações (10).

1.3. Epidemiologia

A DRGE é uma doença comum, sendo uma das principais queixas que levam o paciente ao consultório do gastroenterologista. Estima-se que seja responsável por até 75% das queixas referentes a doenças do esôfago (11). Como engloba um amplo espectro de apresentações clínicas, que variam desde sintomas relacionados com o refluxo (pirose / regurgitação), até complicações do refluxo gastroesofágico (esofagite / estenose), bem como o fato de haver discrepância no conceito de DRGE na comunidade internacional, é difícil estabelecer a real prevalência de DRGE nas diversas regiões do mundo (12). Em um recente estudo de revisão da literatura, a prevalência de DRGE foi de 20% na população adulta dos Estados Unidos, 15% na da Europa Ocidental e 5% na da China (13). No Brasil, acredita-se que a prevalência seja algo perto de 12% da população adulta (14, 15). Já a incidência de DRGE no mundo ocidental gira em torno de 5 novos casos por 1.000 habitantes ao ano (13).



Figura 1: Epidemiologia da DRGE (Adaptado de Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. Gut 2005;54(5):710-7).

2. Apresentação Clínica

Os sintomas da DRGE são ocasionados pela presença de conteúdo gastroduodenal na luz esofágica. Podemos distinguir duas formas de apresentação clínica da DRGE: a com os sintomas esofágicos ou típicos e a com os sintomas extra-esofágicos ou atípicos (15).

A primeira seria a forma clássica da doença, com o predomínio dos sintomas de pirose e de regurgitação, os chamados sintomas típicos. Pirose, ou queimação retroesternal, é um sintoma caracterizado como um desconforto ou sensação de queimação que ocorre atrás do esterno, iniciando-se no epigastro e com irradiação para a região cervical. Ocorre devido à presença de conteúdo ácido sobre a mucosa do esôfago (pH esofágico < 4). Regurgitação é a percepção do retorno do conteúdo gástrico ou esofágico na boca ou orofaringe. Deve ser diferenciada de vômito pela ausência de náuseas ou contração abdominal (15). Os pacientes com DRGE podem sentir a presença de conteúdo líquido que queima na orofaringe e que pode conter alguns restos alimentares não digeridos, o que caracteriza a regurgitação (12). Apesar dos sintomas típicos sugerirem a presença da afecção e a DRGE ser a principal causa de pirose, vale salientar que outras doenças, como úlcera péptica, gastrites e eventualmente neoplasias, podem cursar com um deles. Contudo, quando tais queixas coexistem, a possibilidade de o paciente ter DRGE pode ser superior a 90% (8, 15).

A outra maneira da DRGE apresentar-se é através de sintomas extra-esofágicos, ou sintomas atípicos. A DRGE tem sido associada a sintomas pulmonares e de doenças de vias aéreas inferiores como asma, tosse crônica, bronquite, pneumonia aspirativa e fibrose pulmonar idiopática; sinais e sintomas otorrinolaringológicos incluindo rouquidão, laringite, estenose

subglótica, granuloma de prega vocal e carcinoma de laringe, além de outras manifestações extra-esofágicas como dor torácica não cardíaca, erosão dentária, sinusite, faringite e apnéia do sono (16-18). A maioria dos pacientes com os sintomas extra-esofágicos da DRGE não apresenta os sintomas típicos. Isto confere dificuldade em se fazer o diagnóstico da DRGE com sintomas atípicos. Sem os sintomas clássicos da DRGE a monitorização do pH esofágico em 24 horas (pH-metria-24h) torna-se uma ferramenta necessária para se documentar o refluxo patológico (16, 19). Dor torácica indistinguível clinicamente da angina cardíaca também é uma forma de apresentação da DRGE, sendo que a DRGE é a principal causa de dor torácica de origem não cardíaca (15, 20, 21).

3. Fisiopatologia

A fisiopatologia da DRGE é um dos campos mais investigados das doenças do trato gastrointestinal alto; contudo, nosso conhecimento acerca da doença ainda é limitado. Atualmente uma disfunção do EEI é considerada o principal agente facilitador do refluxo do conteúdo gástrico para o esôfago.

3.1. Relaxamentos Transitórios do EEI

Mesmo indivíduos saudáveis podem experimentar episódios de refluxo gastroesofágico e queixar-se dos sintomas de DRGE. Estes sintomas ocorrem devido a uma condição fisiológica chamada de relaxamentos transitórios do EEI (RTEEI). Estes relaxamentos transitórios ocorrem principalmente após a ingestão alimentar e são relacionados com a distensão gástrica, quando a pressão abdominal intragástrica ultrapassa a pressão de repouso do EEI. Acredita-se que sejam um reflexo neural em resposta à distensão fúndica desencadeada sobretudo por alimentos ricos em carboidratos (comum em bebidas tipo refrigerantes de cola); seriam mediados pela colecistocinina e por receptores GABA. Ocorrem simultaneamente com a inibição da crura diafragmática, o que pode caracterizar um mecanismo reflexo mediado por uma resposta vagal (3, 22). Em indivíduos normais geram sintomas fugazes e que não interferem na qualidade de vida do paciente, não caracterizando a DRGE. Atualmente, porém, sabe-se que os RTEEI ocorrem com frequência muito alta nos pacientes com DRGE e que a maioria dos eventos de refluxo registrados na pH-metria de 24 horas são precedidos por este tipo de evento. Cerca de 70% dos episódios de refluxo nos pacientes com DRGE ocorrem relacionados aos

RTEEI. Hoje, acredita-se que os RTEEI sejam o principal mecanismo envolvido na gênese da doença. Este é um novo entendimento sobre a DRGE, que faz com que o foco de estudo sobre os mecanismos da DRGE saia da idéia estática sobre o comportamento do EEI, com ênfase na sua pressão de repouso, para uma visão dinâmica do processo de refluxo. Através dos RTEEI explica-se porque pacientes que possuem EEI com pressão de repouso normal desenvolvem DRGE. Repetidos RTEEI levam a frequentes exposições da mucosa esofágica ao conteúdo gástrico, que causam apenas um leve dano tecidual enquanto o esôfago dispõe de um mecanismo de *clearance* eficaz. É a forma inicial da DRGE que está associada com pouca ou nenhuma lesão tecidual visível à endoscopia e classificada como DRGE não-erosiva. Aqui se enquadram a grande maioria dos pacientes de DRGE. Se existirem outras causas que influenciem negativamente a função do EEI, como as HHs e a obesidade, os RTEEI ficam ainda mais frequentes devido a alterações estruturais do EEI decorrentes de tais situações. Com o tempo, o EEI vai perdendo seu tônus de repouso e evoluindo para uma fase mais avançada da DRGE. A partir daí o EEI passa a apresentar baixos valores pressóricos do tônus de repouso com piora das características do refluxo, ocorrendo o aparecimento da forma clássica da doença erosiva, com suas complicações. Embora seja um importante fator para a origem do refluxo, os RTEEI por si só não explicam a fisiopatologia da DRGE, sendo apenas uma parte dos mecanismos do refluxo (3, 23-27)

3.2. Hérnia Hiatal (HH)

A relação entre HH e DRGE foi observada primeiramente por Alisson em 1951, quando a DRGE e HH passaram a ser consideradas como sinônimos, devido à frequente associação entre elas (2, 28). Hoje se estima que as HHs ocorrem em cerca de 50 - 94% dos pacientes com refluxo e são mais frequentes nos que apresentam esofagite do que entre os que não apresentam (25, 26, 29). O mecanismo de como as HHs predis põem o refluxo gastroesofágico pode ser explicado em parte pelo fato da perda do componente do diafragma na constituição da barreira gastroesofágica antirrefluxo. A presença de HH também facilita o refluxo gastroesofágico por promover uma disfunção do EEI decorrente de seu deslocamento cranial e a mudança das características de pressão ao qual está submetido. Este fato leva a alterações na estrutura do esfíncter, fundamentais ao seu bom funcionamento: a diminuição do comprimento total, a perda ou diminuição de sua porção abdominal e a redução da pressão de repouso. A mudança na posição do EEI devido à presença de HH também está associada à disfunção motora peristáltica de esôfago (3, 5, 6, 25, 26, 28-31).

3.3. Dismotilidade Esofágica

Outro fator importante na patogênese da DRGE é a perda da capacidade de *clearance* ou esvaziamento esofágico. O *clearance* depende do bom funcionamento motor através da função peristáltica do corpo esofágico. Uma diminuição desta capacidade resulta em um aumento no tempo de exposição ácida anormal sobre a mucosa, determinando dano esofágico (26, 31, 32). Ainda não está claro se o dano à mucosa esofágica

secundário ao persistente contato do conteúdo gástrico é a causa da diminuição do peristaltismo ou se a causa seria uma disfunção peristáltica primária do esôfago (29, 33, 34). Acredita-se que aproximadamente 40 a 60% dos pacientes com DRGE apresentam algum tipo de alteração de motilidade (35, 36). Esses pacientes formam um grupo heterogêneo de indivíduos que ficam em um ponto entre os com motilidade normal e aqueles com distúrbio primário da motilidade (acalasia) (37). Eram classificados como apresentando um distúrbio não-específico da motilidade. Leite, em 1997, sugeriu uma reclassificação deste subgrupo de pacientes e introduziu o termo hoje mundialmente aceito Motilidade Esofágica Ineficaz (MEI) para aqueles que apresentam, durante o estudo manométrico do corpo esofágico, pressão média no esôfago distal <30 mmHg ou $>30\%$ de ondas não-peristálticas (38). Pacientes com MEI apresentam episódios mais intensos de refluxo, maior dificuldade no *clearance* esofágico e maior incidência de sintomas respiratórios. Em geral, quanto pior a função peristáltica do esôfago, mais grave a DRGE (39). Geralmente a MEI representa um achado tardio na DRGE, sendo uma situação que pode ser evitada com o início precoce do tratamento (19, 33-35).

4. Diagnóstico

Muito tem sido publicado no sentido de orientar como diagnosticar a DRGE. Constantes revisões são periodicamente realizadas devido ao contínuo avanço no entendimento da fisiopatologia do refluxo. São diversos os testes propedêuticos à disposição do médico para o diagnóstico da DRGE, sendo os principais: o Teste Terapêutico, a Endoscopia Digestiva Alta (EDA), a Radiografia Contrastada do Esôfago - esofagograma, a pH-metria esofágica de 24 hs, a manometria esofágica e a impedanciometria (21, 40, 41).

4.1. Teste Terapêutico

Pirose e regurgitação juntas são sintomas com boa especificidade para DRGE. Na sua presença, podemos realizar um teste terapêutico que ajudará a fazer o diagnóstico de DRGE nos pacientes que responderem bem ao tratamento. Outros testes diagnósticos serão necessários se os mesmos não responderem ao teste terapêutico, quando existirem sinais de alarme que sugiram doença complicada (disfagia, odinofagia, sangramento, perda de peso ou anemia), ou quando a duração dos sintomas for longa o suficiente para que se possa ter suspeita de Esôfago de Barrett (EB). Pacientes que não respondem ao teste terapêutico geralmente possuem outra causa para justificar tais sintomas, mas uma falha no teste não exclui a possibilidade de DRGE. Um teste com dose plena de inibidor de bomba de prótons possui 75% de sensibilidade e 55% de especificidade para o diagnóstico de DRGE, quando comparado com a pH-metria 24hs (15).

4.2. Endoscopia Digestiva Alta (EDA)

A EDA permite a visualização direta da mucosa esofágica e, portanto, é o exame de escolha para diagnosticar as complicações da DRGE: esofagite de refluxo, hemorragia, estenoses, EB e adenocarcinoma. A esofagite de refluxo é a principal complicação da DRGE, mas acomete somente 50 a 60% dos pacientes com a afecção (42). O diagnóstico é feito através da visualização direta de lesões na mucosa esofágica na junção esôfago-gástrica ou imediatamente acima dela (9, 15).

Várias classificações já foram publicadas para graduar a esofagite de refluxo, sendo que, de acordo com a classificação de Los Angeles (43), a esofagite de refluxo é classificada da seguinte maneira: grau A - uma ou mais erosões esofágicas não-confluentes com até 5 mm de extensão; grau B - uma ou mais erosões esofágicas não-confluentes maiores que 5 mm de extensão; grau C - erosões esofágicas confluentes envolvendo menos que 75% da circunferência do órgão; e grau D - erosões esofágicas confluentes envolvendo 75% ou mais da circunferência do órgão. As estenoses esofágicas ocorrem somente em uma minoria de pacientes com DRGE e se apresentam com o sintoma de disfagia, isto é, dificuldade de progredir o alimento através do esôfago. Disfagia é um sintoma de alerta e sempre deve ser investigado para que se possa fazer o diagnóstico diferencial com câncer esofágico (9).

O EB é a metaplasia intestinal da mucosa esofágica; ou seja, a transformação do epitélio estratificado normal do esôfago para um epitélio glandular especializado (tipo intestinal). Para que o diagnóstico de EB seja feito, é necessária a comprovação histopatológica na amostra de biópsia da mucosa esofágica realizada por EDA. Trata-se de medida de extrema

importância reconhecer e prontamente tratar o EB, pois é a lesão precursora do adenocarcinoma de esôfago. Pacientes que apresentam lesões de EB maiores de 3cm apresentam risco aumentado de 30 a 125 vezes maior para o desenvolvimento de adenocarcinoma quando comparados à população em geral (44).

Contudo, a presença do conteúdo gástrico refluído para o esôfago distal não causa dano tecidual na mucosa esofágica em cerca de metade dos pacientes com DRGE e, portanto, a ausência de lesões esofágicas à EDA não exclui o diagnóstico de refluxo patológico. Quando ausente as lesões na mucosa esofágica, a EDA possui sensibilidade para o diagnóstico de DRGE em torno de 62%, mas, se as lesões estiverem presentes a sensibilidade no diagnóstico de DRGE sobe para 98% (10, 42).

4.3. Radiografia Contrastada do Esôfago – esofagograma

Assim como a EDA, a pH-metria de 24 hs e a manometria, o esofagograma baritado constitui-se em importante ferramenta para a investigação da DRGE, como avaliação pré-operatória de cirurgia antirrefluxo e particularmente importante na detecção e classificação das HHs e estenoses esofágicas. Portanto, assim como a EDA, serve para a identificação das complicações decorrentes do refluxo patológico (45). Estudos recentes questionam o real valor do esofagograma na avaliação da DRGE, considerando que as informações nele contidas são mais bem avaliadas pela EDA (46).

4.4. Manometria Esofágica

A manometria esofágica é uma excelente ferramenta para a avaliação da integridade da junção esôfago-gástrico (JEG) e da função motora do esôfago. Na última década tornou-se muito popular, devido à grande disponibilidade na prática clínica atual, sendo o principal exame para o estudo das anormalidades motoras do esôfago, como a acalasia, espasmo difuso esofageano, o esôfago hipercontrátil (esôfago em quebra-nozes e EEI hipertensivo), a DRGE e as colagenoses com o envolvimento esofagiano (37, 51-53). Sua utilidade está principalmente na avaliação dos pacientes com disfagia não-estrutural, da dor torácica de origem não cardíaca, dos sintomas sugestivos de DRGE, e como exame pré-operatório da cirurgia antirrefluxo (54-56).

Na DRGE, estudos manométricos demonstram que quanto maior a disfunção da JEG, maior a gravidade da DRGE, sendo que pacientes com EB apresentam valores pressóricos do EEI inferiores a 10 mmHg (39). Entretanto, 60% dos pacientes com DRGE apresentam pressão de repouso do EEI normal. Dessa forma, a manometria sozinha possui sensibilidade de 84%, especificidade de 89% e acurácia de 87% para diagnóstico de DRGE (42). Isso se deve à ocorrência dos RTEEI na gênese da DRGE. Os RTEEI raramente são identificados durante a avaliação convencional da manometria esofágica (54). Novos estudos sobre a utilização da monitorização manométrica esofágica de 24 horas mostram que esta nova modalidade de manometria pode caracterizar melhor os eventos pressóricos dos RTEEI (57).

Outra importante função do estudo manométrico do esôfago é orientar o posicionamento do cateter de pH-metria de 24 hs (15, 56). Através da

localização do EEI, com o conhecimento da posição de seus limites inferior e superior, é que podemos nos certificar da correta localização do cateter, fator este importante no resultado do exame. Um cateter mais cranial subestima o verdadeiro valor do resultado da pH-metria, enquanto que quando muito próximo do EEI leva a resultados excessivamente elevados.

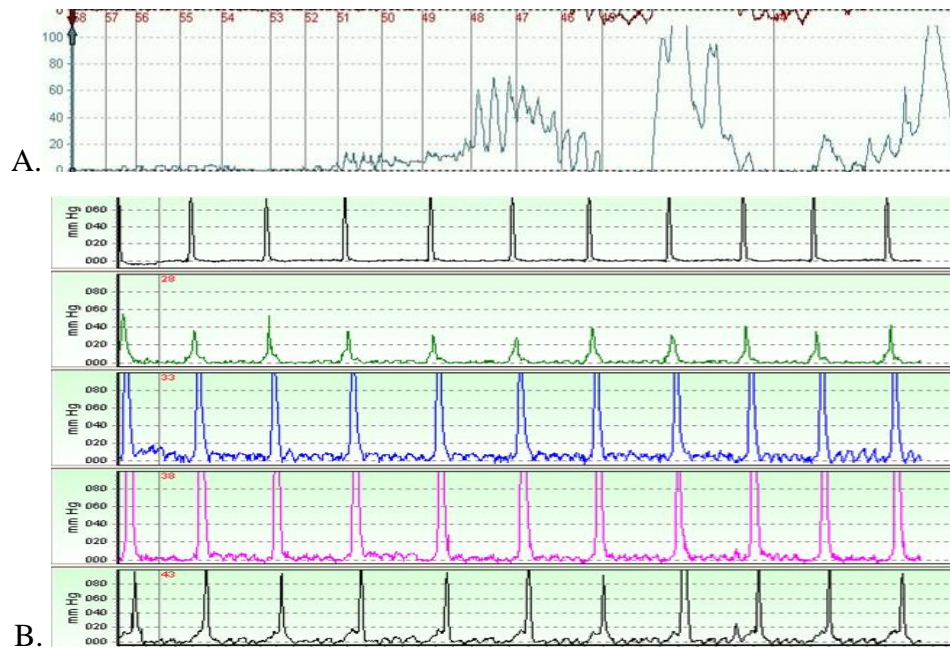


Figura 2: Manometria Esofágica. A. Traçado manométrico do EEI. Note o aumento da pressão em relação à linha de base que se inicia aos 50 cm e termina aos 45 cm (EEI=5cm). B. Traçado manométrico do corpo esofágico. Note a presença de ondas propulsivas e com boa amplitude por toda a extensão do corpo esofágico medidas através de transdutores de pressão posicionados a cada 5 cm ao longo as sonda de manometria (Banco de dados do Instituto do Aparelho Digestivo - IAD, Porto Alegre, Brasil).

4.5. pH-metria esofágica de 24 horas

Dos testes disponíveis para o diagnóstico da DRGE, o que mais cresceu em popularidade nos últimos anos é a pH-metria esofágica de 24 hs. A monitorização contínua do pH esofágico já existe desde o início da década de 60, mas foram os estudos de Johnson e DeMeester, na década seguinte, que simplificaram o procedimento e criaram o atual método de interpretação (4, 47, 48). Trata-se de uma técnica que mede e quantifica o tempo de exposição do esôfago distal ao suco gástrico e ainda correlaciona a exposição ácida com os sintomas do paciente (10). Na maioria dos casos, o suco gástrico que reflui para a luz do esôfago distal possuiu íons de hidrogênio. A presença destes íons pode ser detectada pela monitorização do pH esofágico por um período de 24 horas (10, 49).

Embora a exposição esofágica ácida retrógrada seja a responsável pelos sintomas típicos, a simples presença desses sintomas por si só não é indicativa do diagnóstico de DRGE. A pirose possui 68 e 63% de sensibilidade e especificidade, respectivamente, como ferramenta diagnóstica. Na ausência de esofagite visualizada pela EDA, outras condições podem levar ao aparecimento de tais sintomas, como: espasmo esofágico difuso, esôfago em quebra-nozes, acalasia, carcinoma esofágico, doença ulcerosa péptica, estenose de piloro, colelitíase e doença coronariana (50). Na presença de sintomas atípicos é ainda mais complicado fazer o diagnóstico de DRGE, com taxas de sensibilidade e especificidade ainda menores do que com os sintomas típicos. A pH-metria esofágica de 24 horas, em comparação com os outros testes diagnósticos, é o método que apresentou os melhores índices de sensibilidade e especificidade, ambos em torno de 96% (42). A razão para isso é que, enquanto os outros testes

avaliam de modo indireto a presença do refluxo ácido no esôfago, a pH-metria realmente mede a quantidade e o tempo de exposição do conteúdo gástrico ácido sobre a mucosa esofágica (10).

A Associação Americana de Gastroenterologia reconhece a importância de se identificar a presença de DRGE e indica a realização de pH-metria de 24 horas nas seguintes situações: 1) documentar o refluxo ácido anormal em pacientes com exame endoscópico normal e que pretendem ser submetidos a algum tipo de cirurgia antirrefluxo; 2) avaliar pacientes submetidos a cirurgia antirrefluxo com suspeita de permanecerem com refluxo anormal; 3) avaliar pacientes com sintomas de refluxo e com achados endoscópicos normais ou duvidosos e que sejam refratários ao tratamento com IBP; 4) detectar refluxo em pacientes com dor torácica após avaliação cardíaca normal; 5) avaliar pacientes com sintomas otorrinolaringológicos (laringite, faringite, tosse crônica); 6) investigação de asma com início na vida adulta, não-alérgica e com suspeita de ser induzida pelo refluxo (10).

O principal objetivo da pH-metria de 24 horas é identificar o tempo em que a luz do esôfago distal fica exposta ao pH inferior a 4, valor definido por DeMeester através da análise de 50 voluntários saudáveis (4). O exame permite quantificar o tempo em que o esôfago permanece em contato com o suco gástrico e como e quando essa exposição ocorre (em poucos e longos ou muitos e curtos episódios; durante o dia, depois das refeições ou durante o sono), quantificar o tempo que o esôfago leva para clarear sua luz do conteúdo ácido gástrico e correlacionar a exposição ácida com os sintomas dos pacientes. É importante que seja medido durante um período de 24 horas para que se avalie um ciclo circadiano completo, assim como os efeitos das atividades diárias e da posição do corpo. Porém, se somente for usado o

tempo absoluto em que o pH esofágico é menor que 4, não será possível caracterizar como realmente ocorre o refluxo. Por exemplo, embora o tempo absoluto em que o pH inferior a 4 seja igual, poucos episódios de longa duração são mais danosos do que muitos e curtos episódios de refluxo (é como passar a mão por uma chama de vela: provavelmente haverá uma queimadura grave se houver um longo tempo em contato com a chama e pouca ou nenhuma lesão se for passada muitas vezes a mão rapidamente, embora o tempo total de exposição à chama seja o mesmo). Portanto, além da análise do tempo total de pH inferior a 4 na luz esofágica, também a frequência e a duração dos episódios de refluxo são informações importantes. Através da pH-metria de 24 horas é possível determinar os percentuais do tempo total em que o pH é inferior a 4, em quais posições (ortostática ou supina) tal queda ocorre com mais frequência e o número total dos episódios de refluxo, bem como a duração dos mesmos, com ênfase no número de episódios com tempo maior que 5 minutos. Todas essas variáveis foram estudadas por DeMeester e são avaliadas através de um sistema de escore usado até hoje, o chamado Escore de DeMeester(4, 10).

4.6. Impedanciometria Esofágica

Nas últimas três décadas o diagnóstico de DRGE foi feito principalmente com base na detecção de variações nos níveis de pH no esôfago distal, usando o conceito de refluxo ácido para definir a DRGE. O conceito de refluxo ácido tem validade clínica para a maioria dos pacientes. No entanto, torna-se cada vez mais evidente que um número considerável de indivíduos ainda permanecem sintomáticos apesar do uso de doses plenas de medicação antiácida. Criou-se, então, a hipótese de que muitos dos sintomas

da DRGE, principalmente os sintomas atípicos, poderiam ser decorrentes da presença de refluxo não-ácido ou fracamente ácido (58-60). O problema é que a mensuração do refluxo não-ácido ou fracamente ácido era muito difícil de ser realizado e restrito apenas a ambientes experimentais através de exames tediosos e com muitas limitações, dificultando seu uso na prática clínica diária.

A impedância é um valor de resistência inversamente proporcional à condutividade elétrica do conteúdo em um meio. A impedanciometria esofágica é um exame capaz de reconhecer a presença e o trânsito do bolo alimentar na cavidade esofágica, detectando o refluxo sem levar em consideração os valores do pH (61, 62). Além de caracterizar e diferenciar, através de suas características físico-químicas de impedância, os refluxos líquido, gasoso e misto (refluxo líquido e gasoso) do material intra-esofágico, o referido exame consegue, ainda, determinar a direção de movimento dos refluxos (63). Quando associado à técnica de pH-metria esofágica (impedancio-pH-metria esofágica) o método consegue, além de detectar a presença do refluxo, qualificá-lo como ácido ou não-ácido (64-66).

5. Tratamento

O tratamento da DRGE visa o alívio dos sintomas, a cicatrização das lesões e a prevenção das recidivas e complicações (8). O tratamento pode se dar através de medidas conservadoras (mudanças comportamentais no estilo de vida e tratamento farmacológico) e do tratamento cirúrgico (cirurgia antirrefluxo).

5.1. Mudanças Comportamentais

A educação dos pacientes sobre os fatores comportamentais que levam ao refluxo é um importante passo para o tratamento da DRGE. Elevar a cabeceira da cama em 15 centímetros, cessar o hábito de fumar, evitar o decúbito por até 3 horas após a alimentação, evitar a ingestão de porções volumosas de alimentos e de bebidas gaseificadas são medidas que ajudam a controlar os sintomas de DRGE. A diminuição do peso corporal diminui a exposição ácida no esôfago distal. Acredita-se que certos tipos de alimentos, como chocolates, condimentos à base de pimentas e café, também levam a uma redução na pressão do EEI e, portanto, devem ser evitados por indivíduos com DRGE. Estas orientações têm sido repassadas para os pacientes com refluxo patológico, embora a verdadeira eficácia de tais manobras não possa ser sustentada por critérios de Medicina Baseada em Evidências (evidências fracas) (67). As modificações no estilo de vida beneficiam muitos pacientes com DRGE, embora não sejam, por si só, suficientes para o controle dos sintomas na maioria dos pacientes (8, 15, 68).

5.2. Tratamento Medicamentoso

O tratamento medicamentoso da DRGE tem como objetivo a neutralização ácida do conteúdo gástrico, diminuindo assim a agressão da mucosa esofágica pelo refluxo patológico. Entre as classes de medicamentos disponíveis estão os antiácidos ou alginatos (hidróxido de alumínio, bicarbonato de sódio, bicarbonato de potássio, carbonato de cálcio, entre outros), os antagonistas dos receptores H_2 (cimetidina e ranitidina) e os IBP (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, robeprazol e esomeprazol). Os agentes pró-cinéticos (metoclopramida, cisaprida, bromoprida, domperidona, baclofen) também fazem parte do arsenal terapêutico, agindo na melhora da dismotilidade esofágica e acelerando o esvaziamento gástrico, fatores envolvidos na gênese da DRGE (15).

Os antiácidos causam um rápido aumento do pH intragástrico, sendo rápidos no alívio dos sintomas de refluxo, porém possuem tempo de ação curto. São superiores ao placebo no alívio dos sintomas de DRGE e úteis para as formas leves de DRGE (15, 69). Os antagonistas dos receptores H_2 (ARH_2) são eficazes em diminuir a acidez gástrica, principalmente a pós-prandial. São particularmente úteis quando usados previamente a uma atividade que sabidamente irá ocasionar refluxo, como exercício físico ou refeição copiosa. Em comparação com os antiácidos, os antagonistas H_2 demoram mais para diminuir o pH intragástrico (cerca de 30 minutos após o uso), porém apresentam maior duração de ação. São capazes de cicatrizar a esofagite num tratamento contínuo de oito semanas (8, 15, 70). Os IBP vêm sendo usados com segurança e efetividade por mais de uma década nos Estados Unidos para controle da acidez gástrica. Trazem alívio dos sintomas

e curam a esofagite mais rapidamente do que qualquer outro agente usado para o tratamento da DRGE.

Em extensa revisão bibliográfica utilizando estudos randomizados comparando a eficácia do ARH₂, IBP e placebo, verificou-se que o alívio dos sintomas ocorreu em 27% dos pacientes tratados com placebo, 60% dos tratados com ARH₂ e 83% com os tratados com IBP. A cura da esofagite ocorreu em 24% dos pacientes que usaram placebo, 50% dos pacientes que usaram ARH₂ e 78% dos tratados com IBP. Os IBP são os medicamentos mais usados na prática clínica para o controle da DRGE (15). Os agentes promotores da motilidade são usados em pacientes selecionados como terapia adjuvante à supressão ácida. Defeitos na motilidade esôfago-gástrica (incompetência do EEI, diminuição do *clearance* esofágico e retardo do esvaziamento gástrico) são situações centrais na gênese da DRGE e, uma vez corrigidos, auxiliam no controle da mesma (15).

A melhora nos sintomas de DRGE que ocorre com a supressão ácida promovida por plenas doses de IBP geralmente é perdida quando da interrupção do tratamento. A maioria dos pacientes com DRGE necessitará de tratamento continuado com IBP por toda a vida. Portanto, uma terapia de manutenção é foco central no tratamento do refluxo. A referida terapia deverá manter os pacientes assintomáticos e prevenir as complicações decorrentes da DRGE. Os IBP, associados ou não a agentes pró-cinéticos, mais mudanças no estilo de vida comprovaram ser o melhor esquema de terapia de manutenção, embora 50% dos pacientes tenham recidiva dos sintomas e da esofagite mesmo em uso de apropriadas doses de medicação (8, 15).

5.3. Tratamento Cirúrgico

O grande problema do tratamento clínico da DRGE não é controlar os sintomas, mas sim manter os pacientes assintomáticos por longos períodos. O tratamento cirúrgico deve ser proposto e apresentado como uma alternativa terapêutica em pacientes que necessitam de tratamento clínico continuado (8). Um aspecto importante no uso dos medicamentos é que eles agem somente nos sintomas ácidos dependentes, porém não têm efeito sobre os sintomas relacionados pela presença do refluxo alcalino ou não-ácido (71). A persistência dos sintomas em pacientes tratados por IBP ocorre em 30 a 40% das vezes por queixas não dependentes do refluxo ácido. Quando os pacientes são submetidos à avaliação por impedancio-pH-metria percebe-se que tais sintomas são decorrentes pela presença física do conteúdo gástrico na luz esofágica (8, 65, 72-74).

A cirurgia antirrefluxo se propõe a agir na gênese da DRGE criando uma barreira anatômica na transição esôfago-gástrica, impedindo assim a ocorrência de refluxo gastroesofágico de maneira duradoura, com índices superiores a 90% no controle dos sintomas em estudos de acompanhamento de longo prazo. Promove o aumento no tônus do EEI através da confecção de uma válvula antirrefluxo utilizando o fundo gástrico - fundoplicatura. Foi desenvolvida na década de 50 por Allison e aperfeiçoada por Nissen na década seguinte (75). A partir dos anos 90, com o advento da videolaparoscopia, ocorreu um grande aumento na frequência de realização do procedimento e, hoje, a fundoplicatura videolaparoscópica de Nissen é o procedimento padrão para o tratamento cirúrgico da DRGE. Diversos estudos demonstram que a cirurgia antirrefluxo é superior ao tratamento clínico com IBP para controle a longo prazo dos sintomas de refluxo com

significativa melhora da qualidade de vida dos pacientes submetidos à cirurgia quando comparados ao tratamento clínico, com evidência de melhora na função motora do esôfago e com baixos índices de complicações (76-83).

6. Referências Bibliográficas

1. Barrett NR. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and 'oesophagitis'. *Br J Surg* 1950;38(150):175-82.
2. Allison PR. Reflux esophagitis, sliding hiatal hernia, and the anatomy of repair. *Surg Gynecol Obstet* 1951;92(4):419-31.
3. Crookes PF. Physiology of reflux disease: role of the lower esophageal sphincter. *Surg Endosc* 2006;20 Suppl 2:S462-6.
4. DeMeesterTR, 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.
5. DeMeesterTR, Johnson LF. Position of the distal esophageal sphincter and its relationship to reflux. *Surg Forum* 1975;26:364-6.
6. Pellegrini CA, DeMeesterTR, Skinner DB. Response of the distal esophageal sphincter to respiratory and positional maneuvers in humans. *Surg Forum* 1976;27(62):380-2.
7. Moraes-Filho J, Cecconello I, Gama-Rodrigues J, Castro L, Henry MA, Meneghelli UG, et al. Brazilian consensus on gastroesophageal reflux disease: proposals for assessment, classification, and management. *Am J Gastroenterol* 2002;97(2):241-8.
8. Nasi A, de Moraes-Filho JP, Cecconello I. [Gastroesophageal reflux disease: an overview]. *Arq Gastroenterol* 2006;43(4):334-41.
9. 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 paper]. *Z Gastroenterol* 2007;45(11):1125-40.
10. Streets CG, DeMeesterTR. Ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring: why, when, and what to do. *J Clin Gastroenterol* 2003;37(1):14-22.
11. Peters JH, DeMeesterTR. Gastroesophageal reflux. *Surg Clin North Am* 1993;73(6):1119-44.
12. Kahrilas PJ. Diagnosis of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98(3 Suppl):S15-23.

13. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005;54(5):710-7.
14. 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.
15. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100(1):190-200.
16. Gurski RR, da Rosa AR, do Valle E, de Borba MA, Valiati AA. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *J Bras Pneumol* 2006;32(2):150-60.
17. DeMeesterTR, Bonavina L, Iascone C, Courtney JV, Skinner DB. Chronic respiratory symptoms and occult gastroesophageal reflux. A prospective clinical study and results of surgical therapy. *Ann Surg* 1990;211(3):337-45.
18. Everett CF, Morice AH. Gastroesophageal reflux and chronic cough. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2004;50(3):205-13.
19. Fouad YM, Katz PO, Hatlebakk JG, Castell DO. Ineffective esophageal motility: the most common motility abnormality in patients with GERD-associated respiratory symptoms. *Am J Gastroenterol* 1999;94(6):1464-7.
20. Eslick GD, Coulshed DS, Talley NJ. Diagnosis and treatment of noncardiac chest pain. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005;2(10):463-72.
21. Dughera L, Navino M, Cassolino P, Pellicano R. The diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2007;53(2):143-52.
22. Pandolfino JE, Zhang QG, Ghosh SK, Han A, Boniquit C, Kahrilas PJ. Transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux: mechanistic analysis using concurrent fluoroscopy and high-resolution manometry. *Gastroenterology* 2006;131(6):1725-33.
23. van Herwaarden MA, Samsom M, Smout AJ. Excess gastroesophageal reflux in patients with hiatus hernia is caused by mechanisms other than transient LES relaxations. *Gastroenterology* 2000;119(6):1439-46.

24. Grossi L, Ciccaglione AF, Travaglini N, Marzio L. Transient lower esophageal sphincter relaxations and gastroesophageal reflux episodes in healthy subjects and GERD patients during 24 hours. *Dig Dis Sci* 2001;46(4):815-21.
25. Kahrilas PJ, Shi G, Manka M, Joehl RJ. Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distention in reflux patients with hiatal hernia. *Gastroenterology* 2000;118(4):688-95.
26. Kahrilas PJ, Lee TJ. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *Thorac Surg Clin* 2005;15(3):323-33.
27. Mittal RK, Holloway RH, Penagini R, Blackshaw LA, Dent J. Transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 1995;109(2):601-10.
28. Fein M, Ritter MP, DeMeesterTR, Oberg S, Peters JH, Hagen JA, et al. Role of the lower esophageal sphincter and hiatal hernia in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg* 1999;3(4):405-10.
29. Fornari F, Callegari-Jacques SM, Scussel PJ, Madalosso LF, Barros EF, Barros SG. Is ineffective oesophageal motility associated with reflux oesophagitis? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19(9):783-7.
30. Zaninotto G, DeMeesterTR, Schwizer W, Johansson KE, Cheng SC. The lower esophageal sphincter in health and disease. *Am J Surg* 1988;155(1):104-11.
31. Xenos ES. The role of esophageal motility and hiatal hernia in esophageal exposure to acid. *Surg Endosc* 2002;16(6):914-20.
32. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ, Kern M, Arndorfer RC, Reece A. Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis. *Gastroenterology* 1986;91(4):897-904.
33. Meneghetti AT, Tedesco P, Damani T, Patti MG. Esophageal mucosal damage may promote dysmotility and worsen esophageal acid exposure. *J Gastrointest Surg* 2005;9(9):1313-7.
34. Chrysos E, Prokopakis G, Athanasakis E, Pechlivanides G, Tsiaoussis J, Mantides A, et al. Factors affecting esophageal motility in gastroesophageal reflux disease. *Arch Surg* 2003;138(3):241-6.
35. Diener U, Patti MG, Molena D, Fisichella PM, Way LW. Esophageal dysmotility and gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg* 2001;5(3):260-5.

36. Lemme EM, Abrahao-Junior 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.
37. Hannig C, Wuttge-Hannig A, Rummeny E. [Esophageal motility disorders]. *Radiologe* 2007;47(2):123-36.
38. 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.
39. 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.
40. Dogan I, Mittal RK. Esophageal motor disorders: recent advances. *Curr Opin Gastroenterol* 2006;22(4):417-22.
41. Evans DF. Manometry and 24-hour pH monitoring in diagnosis and management of GORD. *Br J Hosp Med (Lond)* 2006;67(7):350-4.
42. Fuchs KH, DeMeesterTR, Albertucci M. Specificity and sensitivity of objective diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Surgery* 1987;102(4):575-80.
43. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galniche 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.
44. DeMeesterSR, Peters JH, DeMeesterTR. Barrett's esophagus. *Curr Probl Surg* 2001;38(8):558-640.
45. Meyer GW, Castell DO. Evaluation and management of diseases of the esophagus. *Am J Otolaryngol* 1981;2(4):336-44.
46. Linke GR, Borovicka J, Schneider P, Zerz A, Warschkow R, Lange J, et al. Is a barium swallow complementary to endoscopy essential in the preoperative assessment of laparoscopic antireflux and hiatal hernia surgery? *Surg Endosc* 2008;22(1):96-100.
47. Jamieson JR, Stein HJ, DeMeesterTR, Bonavina L, Schwizer W, Hinder RA, et al. Ambulatory 24-h esophageal pH monitoring: normal values, optimal

- thresholds, specificity, sensitivity, and reproducibility. *Am J Gastroenterol* 1992;87(9):1102-11.
48. Johnson LF, DeMeesterTR. Development of the 24-hour intraesophageal pH monitoring composite scoring system. *J Clin Gastroenterol* 1986;8 Suppl 1:52-8.
 49. DeMeesterTR, Wang CI, Wernly JA, Pellegrini CA, Little AG, Klementschtisch P, et al. Technique, indications, and clinical use of 24 hour esophageal pH monitoring. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;79(5):656-70.
 50. Galmiche JP, Clouse RE, Balint A, Cook IJ, Kahrilas PJ, Paterson WG, et al. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology* 2006;130(5):1459-65.
 51. Agrawal A, Hila A, Tutuian R, Mainie I, Castell DO. Clinical relevance of the nutcracker esophagus: suggested revision of criteria for diagnosis. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(6):504-9.
 52. Beaumont H, Boeckxstaens G. Recent developments in esophageal motor disorders. *Curr Opin Gastroenterol* 2007;23(4):416-21.
 53. Bordin DS, Bor S. [Manometry as a method of assessment of the esophageal motor function]. *Eksp Klin Gastroenterol* 2006(3):13-20.
 54. Pandolfino JE, Kahrilas PJ. AGA technical review on the clinical use of esophageal manometry. *Gastroenterology* 2005;128(1):209-24.
 55. Katz PO, Menin RA, Gideon RM. Utility and standards in esophageal manometry. *J Clin Gastroenterol* 2008;42(5):620-6.
 56. Gideon RM. Manometry: technical issues. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2005;15(2):243-55.
 57. Stein HJ, Singh S, DeMeesterTR. 'Efficacy' of esophageal peristalsis: a manometric parameter to quantify esophageal body dysfunction. *Dis Esophagus* 2004;17(4):297-303.
 58. Fein M, Ireland AP, Ritter MP, Peters JH, Hagen JA, Bremner CG, et al. Duodenogastric reflux potentiates the injurious effects of gastroesophageal reflux. *J Gastrointest Surg* 1997;1(1):27-32; discussion 33.
 59. Fass J, Silny J, Braun J, Heindrichs U, Dreuw B, Schumpelick V, et al. Measuring esophageal motility with a new intraluminal impedance device. First clinical results in reflux patients. *Scand J Gastroenterol* 1994;29(8):693-702.

60. Kauer WK, Peters JH, DeMeesterTR, Ireland AP, Bremner CG, Hagen JA. Mixed reflux of gastric and duodenal juices is more harmful to the esophagus than gastric juice alone. The need for surgical therapy re-emphasized. *Ann Surg* 1995;222(4):525-31; discussion 531-3.
61. Castell DO, Mainie I, Tutuian R. Non-acid gastroesophageal reflux: documenting its relationship to symptoms using multichannel intraluminal impedance (MII). *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2005;116:321-33; discussion 333-4.
62. Lin KM, Ueda RK, Hinder RA, Stein HJ, DeMeesterTR. Etiology and importance of alkaline esophageal reflux. *Am J Surg* 1991;162(6):553-7.
63. Park W, Vaezi MF. Esophageal impedance recording: clinical utility and limitations. *Curr Gastroenterol Rep* 2005;7(3):182-9.
64. Wise JL, Murray JA. Utilising multichannel intraluminal impedance for diagnosing GERD: a review. *Dis Esophagus* 2007;20(2):83-8.
65. Tamhankar AP, Peters JH, Portale G, Hsieh CC, Hagen JA, Bremner CG, et al. Omeprazole does not reduce gastroesophageal reflux: new insights using multichannel intraluminal impedance technology. *J Gastrointest Surg* 2004;8(7):890-7; discussion 897-8.
66. Bredenoord AJ, Tutuian R, Smout AJ, Castell DO. Technology review: Esophageal impedance monitoring. *Am J Gastroenterol* 2007;102(1):187-94.
67. Nowak M, Buttner P, Harrison S, Daniell K, Raasch B, Speare R. Effectiveness of lifestyle measures in the treatment of gastroesophageal reflux disease - a case series. *Ther Clin Risk Manag* 2006;2(3):329-34.
68. Vemulapalli R. Diet and lifestyle modifications in the management of gastroesophageal reflux disease. *Nutr Clin Pract* 2008;23(3):293-8.
69. Giannini EG, Zentilin P, Dulbecco P, Iiritano E, Bilardi C, Savarino E, et al. A comparison between sodium alginate and magaldrate anhydrous in the treatment of patients with gastroesophageal reflux symptoms. *Dig Dis Sci* 2006;51(11):1904-9.
70. Adachi K, Komazawa Y, Mihara T, Azumi T, Fujisawa T, Katsube T, et al. Comparative study of the speed of acid-suppressing effects of oral administration of cimetidine and famotidine. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20(7):1012-5.

71. Bremner RM, Crookes PF, DeMeesterTR, Peters JH, Stein HJ. Concentration of refluxed acid and esophageal mucosal injury. *Am J Surg* 1992;164(5):522-6; discussion 526-7.
72. Mehta S, Bennett J, Mahon D, Rhodes M. Prospective trial of laparoscopic nissen fundoplication versus proton pump inhibitor therapy for gastroesophageal reflux disease: Seven-year follow-up. *J Gastrointest Surg* 2006;10(9):1312-6; discussion 1316-7.
73. Fass R. Proton-pump inhibitor therapy in patients with gastro-oesophageal reflux disease: putative mechanisms of failure. *Drugs* 2007;67(11):1521-30.
74. Mainie I, Tutuian R, Shay S, Vela M, Zhang X, Sifrim D, et al. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut* 2006;55(10):1398-402.
75. DeMeesterTR, Johnson LF, Kent AH. Evaluation of current operations for the prevention of gastroesophageal reflux. *Ann Surg* 1974;180(4):511-25.
76. Lindeboom MY, Ringers J, Straathof JW, van Rijn PJ, Neijenhuis P, Masclee AA. The effect of laparoscopic partial fundoplication on dysphagia, esophageal and lower esophageal sphincter motility. *Dis Esophagus* 2007;20(1):63-8.
77. Herbella FA, Tedesco P, Nipomnick I, Fisichella PM, Patti MG. Effect of partial and total laparoscopic fundoplication on esophageal body motility. *Surg Endosc* 2007;21(2):285-8.
78. Bojke L, Hornby E, Sculpher M. A comparison of the cost effectiveness of pharmacotherapy or surgery (laparoscopic fundoplication) in the treatment of GORD. *Pharmacoeconomics* 2007;25(10):829-41.
79. DeMeesterTR, Bonavina L, Albertucci M. Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease. Evaluation of primary repair in 100 consecutive patients. *Ann Surg* 1986;204(1):9-20.
80. Mahon D, Rhodes M, Decadt B, Hindmarsh A, Lowndes R, Beckingham I, et al. Randomized clinical trial of laparoscopic Nissen fundoplication compared with proton-pump inhibitors for treatment of chronic gastro-oesophageal reflux. *Br J Surg* 2005;92(6):695-9.

81. Pastore R, Crema E, Silveira Mde C, Presoto AF, Herbella FA, Del Grande JC. [Electromanometry and acid pHmetry of 24 hours in postoperative evaluation of the hiatoplasty and total antireflux wrap laparoscopic]. *Arq Gastroenterol* 2006;43(2):112-6.
82. Remes-Troche JM, Maher J, Mudipalli R, Rao SS. Altered esophageal sensory-motor function in patients with persistent symptoms after Nissen fundoplication. *Am J Surg* 2007;193(2):200-5.
83. Schneider JH, Kramer KM, Konigsrainer A, Granderath FA. The lower esophageal sphincter strength in patients with gastroesophageal reflux before and after laparoscopic Nissen fundoplication. *Dis Esophagus* 2007;20(1):58-62.

JUSTIFICATIVA

A DRGE é um dos temas mais discutidos na literatura especializada em Gastroenterologia, devido principalmente à sua incidência crescente e ao desenvolvimento de esquemas terapêuticos eficazes no seu controle a longo prazo.

A MEI tem sido foco de muitos estudos devido ao entendimento de que a função motora é primordial no mecanismo antirrefluxo. Através da capacidade de clareamento esofágico, o esôfago sadio consegue conduzir de volta ao estômago o conteúdo gástrico que reflui para a sua luz. Novos estudos, que levam em consideração o controle da DRGE após tratamento cirúrgico, demonstram que ocorre melhora da função motora esofágica após a cirurgia, sugerindo que a dismotilidade seja consequência e não a causa da DRGE.

A associação positiva de DRGE com esofagite, HH, EEI defeituoso e MEI já é bastante conhecida. Até o momento existem poucas evidências sobre a associação direta da presença de refluxo ácido patológico, medido através de pH-metria de 24 horas, com MEI. Em função da necessidade de trabalhos que busquem comprovar esta hipótese, foi realizado esse estudo na tentativa de contribuir para o melhor entendimento da fisiopatologia da DRGE.

OBJETIVO

O objetivo do presente estudo é avaliar a associação entre a dismotilidade esofágica, caracterizada manometricamente como MEI, com a exposição ácida elevada na luz do esôfago, determinado por pH-metria esofágica de 24 horas.

ASSOCIAÇÃO DA MOTILIDADE ESOFÁGICA INEFICAZ COM A EXPOSIÇÃO ÁCIDA ELEVADA NO ESÔFAGO DISTAL

Autores:

Paulo Roberto de Miranda Gomes Júnior

Andre Ricardo Pereira da Rosa

Thiago Sakae

Richard Ricachenevsky Gurski

Local de Realização:

Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo.

Rua Ramiro Barcelos, 2350 – CEP 90035-003. Bairro Rio Branco – Porto Alegre – RS – Brasil. Fone: (51) 21018232.

Endereço para Correspondências:

Paulo Roberto de Miranda Gomes Júnior.

Rua Coronel Ivan Dêntice Linhares, 106. Bairro Coqueiros – Florianópolis – SC – Brasil. Fone: (48) 32440010 / 88423021.

Email: paulogomes_med@hotmail.com

RESUMO

ASSOCIAÇÃO DA MOTILIDADE ESOFÁGICA INEFICAZ COM A EXPOSIÇÃO ÁCIDA ELEVADA NO ESÔFAGO DISTAL

Objetivos: Avaliar a associação entre a dismotilidade esofágica, caracterizada como Motilidade Esofágica Ineficaz (MEI), com a presença de refluxo ácido patológico avaliado pela pH-metria de 24 horas, controlando por Esfíncter Esofágico Inferior (EEI) estruturalmente defeituoso, Hérnia Hiatal (HH) e Esofagite, em pacientes em investigação de Doença do Refluxo Gastroesofágico.

Métodos: Foram estudados 311 pacientes referenciados para investigação de DRGE em laboratório de motilidade esofágica. Os pacientes foram submetidos à Endoscopia Digestiva Alta (EDA), Manometria Esofágica, pH-metria Esofágica de 24 horas e a uma entrevista sobre os sintomas clínicos apresentados. Foram comparados os grupos de pH-metria negativa com o de pH-metria positiva quanto à presença dos fatores de risco – MEI, EEI defeituoso, HH e Esofagite. A associação entre MEI e pH-metria positiva foi primeiramente avaliada através de análise univariada e, posteriormente, através de análise de regressão logística (multivariada).

Resultados: Do total de 311 pacientes estudados, 208 preencheram os critérios de inclusão. A idade média foi 47 anos, com 88 pacientes apresentando pH-metria normal e 120 pH-metria positiva. Após a análise univariada, foi observado que a ocorrência de MEI, EEI defeituoso e HH foi significativamente maior no grupo de pH-metria positiva. Após análise de regressão logística, a ocorrência de MEI e EEI defeituoso permaneceram significativamente maior no grupo de pH-metria positiva.

Conclusões: MEI está associada à presença de refluxo ácido anormal, avaliado através de pH-metria esofágica de 24 horas, independentemente da presença de EEI defeituoso, HH ou Esofagite.

Palavras-chave: Doença do Refluxo Gastroesofágico, Motilidade Esofágica Ineficaz, Manometria Esofágica, pH-metria esofágica de 24 horas

1. INTRODUÇÃO

A Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE), afecção crônica decorrente do fluxo retrógrado de parte do conteúdo gastroduodenal para o esôfago, acarreta um amplo espectro de sintomas que interferem na qualidade de vida dos pacientes. Trata-se de doença comum, que acomete aproximadamente 20% da população adulta dos países ocidentais (1-3).

A disfunção da motilidade esofágica, classificada como Motilidade Esofágica Ineficaz (MEI), ocorre em cerca de 40 a 60% dos pacientes com DRGE e está associada a uma piora na função de clareamento esofágico (4, 5). A MEI determina retardo no esvaziamento ácido, levando a um maior tempo de contato do conteúdo ácido com a mucosa esofágica. O refluxo ácido crônico pode acarretar alteração na função da fibra muscular do esôfago, tanto no Esfíncter Esofágico Inferior (EEI) quanto no corpo (6-8). A MEI é um achado tardio da DRGE e existem evidências de reversão dessas alterações após intervenção terapêutica em um número expressivo de pacientes (4, 9-11). Foi observado, também, que existe uma correlação positiva entre o grau de dismotilidade e a gravidade da lesão esofágica, sendo que, quanto pior a função motora, mais severa é a esofagite (12).

A associação entre Hérnia Hiatal (HH) e esofagite de refluxo também já está bem estabelecida. Na HH ocorre deslocamento cranial da zona de alta pressão da junção esôfago-gástrica, levando o EEI em direção ao tórax e determinando modificações estruturais que facilitam o refluxo patológico. Entre as modificações estruturais destacam-se a diminuição do tônus de repouso, o encurtamento do EEI e a perda de seu componente intra-abdominal (6, 13-16). Também existe correlação entre HH e MEI, com pacientes com HH apresentando maior incidência de MEI, embora os

mecanismos que levam a tal associação ainda não estejam totalmente esclarecidos (6, 7, 14, 15, 17, 18).

Apesar desses aspectos já conhecidos, pouco se sabe sobre a correlação entre exposição ácida no esôfago distal e dismotilidade esofágica ou outras alterações motoras do esôfago. O objetivo desse estudo é verificar se há associação entre exposição ácida patológica, medida pela pH-metria de 24 horas, e dismotilidade esofágica, avaliada pela manometria esofágica.

2. MÉTODOS

2.1. Pacientes

No período de janeiro de 2005 a dezembro de 2007, foram inicialmente avaliados, prospectivamente, 311 pacientes com suspeita clínica de DRGE, encaminhados para realização de manometria esofágica e de pH-metria esofágica de 24 horas nos laboratórios de motilidade digestiva do Instituto do Aparelho Digestivo do Rio Grande do Sul e do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foram coletadas prospectivamente informações em relação aos sintomas, aos achados da endoscopia digestiva alta (EDA) e aos dados obtidos na manometria e na pH-metria esofágicas, conforme ficha de coleta de dados, em anexo.

2.2. Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos pacientes em investigação de DRGE que não estivessem em uso de medicação antirrefluxo e que concordassem com a realização de investigação diagnóstica completa (EDA, manometria e pH-

metria esofágicas). Foram excluídos do estudo pacientes cuja manometria evidenciou outros distúrbios motores do esôfago (acalásia, esôfago em quebra-nozes, espasmo difuso do esôfago ou esclerodermia) e pacientes submetidos a procedimento cirúrgico prévio sobre o esôfago ou o estômago ou, ainda, sobre a região tóraco-abdominal.

Do total de 311 casos, foram excluídos 40 pacientes submetidos previamente a cirurgia antirrefluxo para tratamento da DRGE, 35 pacientes que não completaram a avaliação proposta, 7 pacientes que estavam em uso de medicação (seja de inibidores da bomba de prótons ou de pró-cinéticos), 8 pacientes com acalásia, 5 pacientes com diagnóstico de espasmo esofageano difuso, 5 pacientes com esôfago em quebra-nozes, 1 paciente submetido a cirurgia bariátrica, 1 paciente com cirurgia tóraco-abdominal prévia e 1 paciente com lúpus eritematoso sistêmico, totalizando 103 pacientes. Foram estudados, portanto, 208 pacientes.

2.3. Manifestações clínicas

Os pacientes foram questionados de acordo com a presença ou não de sintomas relacionados à DRGE: pirose, regurgitação, disfagia, tosse, asma, disfonia, dor torácica, globo faríngeo e pigarro. A presença de sintomas foi considerada positiva quando os sintomas ocorriam pelo menos com periodicidade semanal.

2.4. Endoscopia Digestiva Alta

Todos os pacientes estudados foram submetidos à EDA previamente à manometria. Os pacientes foram classificados quanto à presença ou não de esofagite de acordo com a classificação de Los Angeles (19). Não foi levado em consideração para a análise estatística o grau da esofagite, mas sim a sua presença ou não. Outra variável analisada foi a presença ou não de HH. Foi considerada presença de HH quando a linha Z, marcador endoscópico que caracteriza a junção esôfago-gástrica, encontrava-se 2 centímetros ou mais acima do pinçamento diafragmático (20).

2.5. Manometria esofágica

A manometria esofágica teve por objetivo avaliar o EEI em relação à sua pressão basal (mmHg), sua extensão torácica e abdominal (centímetros) e a sua pressão de relaxamento (mmHg). Foi utilizado o aparelho de manometria Dynapack MPX 816 (Dynamed, São Paulo, Brasil), com cateter de perfusão de água de oito canais, marcado a cada centímetro. Foi aplicada a técnica de tração retrógrada manual, com o paciente na posição supina e em jejum de no mínimo 6 horas. Inicialmente era verificado o posicionamento intragástrico do cateter e, posteriormente, estudado o EEI. A pressão de repouso do EEI era avaliada imediatamente após o ponto de inversão de pressão na altura no ponto médio expiratório. Foi considerado EEI estruturalmente defeituoso quando havia pelo menos um dos seguintes achados: pressão de repouso inferior a 6 mmHg, comprimento total do EEI inferior a 2 centímetros ou comprimento abdominal do EEI inferior a 1 centímetro (18). O corpo esofágico foi avaliado com sensores de pressão

posicionados a 3, 8 e 13 cm acima do bordo proximal do EEI, através de 10 deglutições de água (5 mililitros cada) em intervalos de 30 segundos. As curvas pressóricas foram gravadas e medidas através do programa Gastromaster (Dynamed, São Paulo, Brasil). O diagnóstico de MEI foi definido quando havia a presença de 30% ou mais de ondas não-peristálticas ou com amplitude média no esôfago distal inferior a 30 mmHg (21).

2.6. pH-metria esofágica de 24 horas

Os exames foram realizados através de equipamento portátil de registro de pH (Sigma Instrumentos, Belo Horizonte, Brasil), o qual era conectado a um cateter com eletrodo de antimônio. Outro sensor externo, de referência, foi conectado ao tórax do paciente. Após a calibração em soluções com pH 4 e 7, o cateter era introduzido através de uma narina até se posicionar a 5 centímetros acima do bordo proximal do EEI, identificado através de manometria prévia. Os pacientes eram instruídos a manter sua atividade habitual e anotar em um diário a hora do início e do fim das refeições assim como a mudança postural (supina ou ortostática), além de registrar a ocorrência de sintomas durante o período. No dia seguinte o equipamento era retirado e os dados transferidos para um programa de computador para interpretação (Esograph 4.0, Sigma Instrumentos, Belo Horizonte, Brasil). Os pacientes foram classificados como tendo o resultado da pHmetria negativa para refluxo (normal) ou positiva (refluxo). Foi considerada presença de refluxo ácido patológico, ou pHmetria positiva, quando o Escore de DeMeester foi superior a 14,7 (22, 23).

2.7. Variáveis estudadas

As variáveis analisadas foram: idade, sexo, presença ou não de manifestações clínicas (pirose, regurgitação, disfagia, tosse crônica, asma, disfonia, dor torácica, globo faríngeo, pigarro), presença ou não de HH e esofagite, presença ou não de MEI e de EEI defeituoso, além da presença ou não de refluxo ácido patológico na pH-metria esofágica de 24 horas.

2.8. Análise estatística

O teste *t de Student* foi utilizado para a comparação das médias das variáveis não-categóricas. Para as variáveis categóricas, foi utilizado o teste χ^2 (qui-quadrado). Os efeitos da MEI, do EEI defeituoso, da HH e da esofagite sobre o resultado da pH-metria esofágica de 24 horas foram primeiramente calculados na forma de análise de regressão logística univariada, expressada em razão de chances ou *odds-ratio* (OR) com intervalo de confiança (IC) de 95%. Em seguida, foi realizada análise de regressão logística multivariada para avaliar a associação da pH-metria positiva com MEI, controlada por EEI defeituoso, HH e esofagite, sendo que os dados foram agora expressos em *odds-ratio* ajustado (OR_a) com intervalo de confiança de 95%. OR foi considerada estatisticamente significativa quando os valores do IC 95% ficava acima de 1. O valor de *p* utilizado para limite da significância foi 0,05. As análises foram feitas pelo programa estatístico SPSS versão 15.

3. RESULTADOS

A idade média dos 208 pacientes estudados foi de 47 anos (idade mínima 17 anos; idade máxima 82 anos). Não houve diferença significativa entre as distribuições das médias de idade entre os grupos de pH-metria negativa (média de 46,5 anos) e de pH-metria positiva (média de 47,5 anos) ($p = 0,619$). Em relação ao sexo, 131 pacientes eram do sexo feminino (63%) e 77, do sexo masculino (37%), distribuídos entre os grupos analisados conforme mostra a Tabela 1. Também não houve diferença estatisticamente significativa na distribuição dos sexos nos grupos de pH-metria positiva com pH-metria negativa ($p = 0,112$). Com relação às manifestações clínicas, não foi encontrada diferença significativa na distribuição dos sintomas entre os grupos de pH-metria negativa e positiva.

Tabela 1 – Características da Amostra

	pH-metria – n= 88 (42,3%)	pH-metria + N= 120 (57,7%)	T n = 208 (100%)	p
Idade Média (anos)	46,5	47,5	47	0,619
Sexo (n /%)				0,112
Feminino	61 (69,3)	70 (58,3)	131 (63)	
Masculino	27 (30,7)	50 (41,7)	77 (37)	
Sintomas (n/%)				
Pirose	58 (65,9)	85 (70,8)	143(68,8)	0,454
Regurgitação	38 (43,2)	61 (50,8)	99 (47,6)	0,326
Disfagia	14 (15,9)	28 (23,3)	42 (20,2)	0,223
Tosse	21 (23,9)	36 (30)	57 (27,4)	0,349
Asma	8 (9)	8 (6,7)	16 (7,7)	0,602
Disfonia	12 (13,6)	24 (20)	36 (17,3)	0,268
Dor torácica	12 (13,6)	17 (14,2)	29 (13,9)	1,000
Globus faríngeo	12 (13,6)	22 (18,3)	34 (16,3)	0,489
Pigarro	41 (46,6)	53 (44,2)	94 (45,2)	0,779

A Tabela 2 mostra a distribuição dos indivíduos nos grupos de pH-metria positiva e negativa no que se refere aos fatores em estudo. Em relação ao resultado da avaliação manométrica, 16 / 208 (7,7%) pacientes apresentavam MEI, com predomínio no grupo de pH-metria esofágica positiva, no qual se encontravam 15 (93,8%) dos pacientes ($p=0,003$). Também houve diferença significativa na distribuição dos 52 / 208 (25%) pacientes com EEI defeituoso, com 39 (75%) deles no grupo de pH-metria positiva ($p=0,004$). Em relação aos achados endoscópicos, foi observado que a presença de HH ocorreu em 98 / 208 (47,1%) do total de pacientes, sendo que 64 (65,3%) se encontravam no grupo de pH-metria positiva contra 34 (34,7%) no grupo de pH-metria negativa, apresentando diferença estatisticamente significativa ($p= 0,049$). Já o achado de esofagite esteve presente em 68 / 208 (32,7%) de todos os pacientes, sendo que no grupo pH-metria positiva encontraram-se 46 (65,3%) destes contra 22 (32,4%) no grupo de comparação, porém sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,052$).

Tabela 2: Fatores de Risco para o resultado positivo da pH-metria esofágica de 24 horas

	pH-metria – n= 88 (42,3%)	pH-metria + n= 120 (57,7%)	T n = 208 (100%)	P
Fator de Risco (n/%)				
MEI	1 (1,1)	15 (12,5)	16 (7,7)	0,003
EEI defeituoso	13 (14,8)	39 (32,5)	52 (25)	0,004
HH	34 (38,6)	64 (53,3)	98 (47,1)	0,049
Esofagite	22 (25)	46 (38,3)	68 (32,7)	0,052

Na análise de regressão logística (Tabela 3), foram avaliados a presença de MEI, EEI defeituoso, HH e esofagite. Quando avaliado de maneira univariada, ou seja, sem considerar a influência dos outros fatores

de risco para a ocorrência do resultado, pacientes com MEI apresentavam 12,43 vezes mais chances de terem pH-metria de 24 horas positiva quando comparados a pacientes sem MEI ($p < 0,05$). Após a análise de regressão logística (análise multivariada), ou seja, quando foi avaliada a MEI controlando a presença de EEI defeituoso, HH e esofagite, as chances de apresentar pH-metria positiva diminuiu para 8,89 vezes, porém ainda se mantendo a diferença estatística nos grupos comparados ($p < 0,05$). Situação semelhante também ocorreu quando foi avaliada a ocorrência de EEI defeituoso, em que as chances passaram de 2,78 vezes na análise univariada ($p < 0,05$) para 2,23 vezes após a regressão logística, mantendo a significância do resultado ($p < 0,05$). Em relação à HH, as chances passaram de 1,82 ($p < 0,05$) na análise univariada para 1,43 ($p > 0,05$) após análise multivariada, ocorrendo perda da significância estatística. Já a presença de esofagite representou uma razão de chances de 1,86 na análise univariada e após análise multivariada de 1,6, ambas sem diferença significativa ($p > 0,05$).

Tabela 3: Análise de Regressão Logística Multivariada mostrando as chances de resultado positivo na pH-metria esofágica de 24 horas em pacientes com MEI, EEI defeituoso, HH e esofagite

Fator de risco	Análise de Regressão Logística	
	OR (IC 95%)	OR _a (IC 95%)
MEI	12,43 (1,72 – 90,05)*	8,89 (1,13 – 70,15)*
EEI defeituoso	2,78 (1,38 – 5,57)*	2,23 (1,07 – 4,64)*
HH	1,82 (1,04 – 3,17)*	1,43 (0,79– 2,6)
Esofagite	1,86 (0,98 – 3,61)	1,6 (0,84 – 3,04)

* = $p < 0,05$

4. DISCUSSÃO

A presença dos sintomas sugestivos de refluxo sejam eles típicos ou atípicos é o que leva ao início da investigação diagnóstica de DRGE. É sabido também que a simples presença de tais sintomas não é suficiente para diagnosticar a DRGE, pois são comuns a uma gama variada de doenças. Dessa forma, sempre serão necessários exames complementares para confirmar a hipótese de DRGE (2, 24, 25). Tal fato aparece de maneira marcante na análise dos sintomas, os quais não apresentam diferença significativa nas distribuições entre os grupos de pH-metria positiva e negativa.

A associação de MEI com esofagite já foi citada e reconhecida há mais de vinte anos por Kahrilas (8) e é sistematicamente confirmada por diversos estudos (4, 10, 11, 16). Recentemente, Fornari *et all* realizaram uma análise de regressão multivariada em 387 pacientes com DRGE e concluíram que pacientes com esofagite apresentam 1,7 vezes mais chances de apresentarem MEI do que pacientes sem esofagite (16). Diener *et all*, em uma análise de 1.006 pacientes com DRGE, relataram que no grupo dos pacientes com MEI estavam os indivíduos com lesões endoscópicas mais graves (4). Em 2003, Chrysos *et all*, em um estudo com 147 pacientes com DRGE, também verificaram que quanto pior o grau de lesão esofágica verificada pela endoscopia, pior a função motora do esôfago (11). Meneghetti *et all*, em uma revisão de 827 pacientes com DRGE, relatam que lesões na mucosa mais graves estão associadas a pacientes com maiores disfunções da motilidade do corpo esofágico (10). Contudo, todos os autores afirmam que não se sabe se o dano da mucosa leva à disfunção da

motilidade ou a própria disfunção é o fator primário que leva a um maior dano esofágico.

Nesse estudo não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com pH-metria positiva ou negativa quando comparados quanto à presença de esofagite, tanto na análise univariada quanto na multivariada. Esperava-se que praticamente a totalidade de pacientes com esofagite apresentasse também uma exposição ácida anormal no esôfago distal e que estivesse no grupo de pH-metria positiva. Chama a atenção que a pH-metria esofágica de 24 horas foi um preditor mais fidedigno da presença da DRGE do que os sintomas ou a presença de esofagite. Todavia, a tendência estatística demonstrada nesse estudo ($p = 0,52$) em relação à presença de esofagite aponta para uma diferença significativa na medida em que houvesse um maior número de pacientes.

A associação entre HH e MEI também já foi estudada por diversos autores (7, 14, 26). Xenos *et al* avaliaram 51 pacientes com sintomas sugestivos de DRGE quanto à presença de HH e concluíram que a HH estava associada à presença de refluxo ácido patológico (7). DeMeester *et al*, avaliando 102 pacientes com DRGE com manometria e pH-metria de 24 horas, concluíram que pacientes com HH possuem maior incidência de exposição ao refluxo ácido patológico, assim como possuem maior dificuldade de eliminar a presença do refluxato para a luz gástrica (piora da capacidade de *clearance*) (26). Fein *et al* avaliaram a amplitude de contração no esôfago distal em pacientes com e sem HH e concluíram que a presença de HH está associada a uma redução significativa na pressão da amplitude da contração do esôfago distal nos pacientes com DRGE, mas não encontraram esta associação nos indivíduos com HH e sem DRGE. Este fato

demonstra que, mais do que a presença de HH, é a presença do refluxo ácido patológico que interfere na amplitude de contração do esôfago distal (14).

A associação entre HH e DRGE também já foi exaustivamente discutida. No início dos estudos sobre DRGE foi encontrada tão forte associação entre HH e DRGE que se chegou a concluir que se tratava da mesma entidade (13). No presente estudo, houve diferença estatisticamente significativa quanto à presença de HH nos grupos com e sem pH-metria positiva na análise univariada. Soma-se a isso o fato de que, no grupo de pH-metria positiva, estava a maior parte dos indivíduos com HH. No momento, porém, em que foi realizada a análise de regressão multivariada, controlando a presença de HH por outros fatores de risco, esta diferença não se repetiu. Há senso comum na literatura mundial quanto à importância da HH na fisiopatogenia da DRGE, com piora da função motora do esôfago distal, piora da capacidade de *clearance* e modificações estruturais no EEI que interferem no seu bom funcionamento, sendo a HH uma importante causa na fisiopatogenia da DRGE. Os resultados desse estudo, porém, não demonstraram associação exclusiva entre a presença de HH e uma maior exposição ácida medida pela pH-metria.

A presença de EEI estruturalmente defeituoso (18) está geralmente associada à HH, sendo que o deslocamento cranial do EEI devido à HH é que leva a tais modificações no EEI. O EEI defeituoso predispõe o refluxo ácido patológico do conteúdo gástrico na luz do esôfago distal, o que já ficou claramente demonstrado na literatura (14, 17). Hoje já se sabe que, quando as alterações estruturais do EEI estão presentes, a doença é mais avançada, enquanto que o mecanismo inicial associado com a gênese do refluxo em relação ao EEI são seus relaxamentos transitórios (15, 17, 27, 28). Nesse estudo foi verificada esta associação positiva entre EEI

defeituoso e pH-metria positiva, confirmando vários relatos prévios de que o EEI defeituoso está associado ao refluxo ácido patológico (14, 17, 18).

Embora a DRGE seja um dos assuntos que mais geram estudos na área de Gastroenterologia, na extensa revisão bibliográfica realizada sobre o tema para servir de base a este estudo somente uma citação sobre a associação de dismotilidade esofágica e pH-metria foi encontrada (20). Cadiot et al (20), em uma análise de regressão logística para estudar os fatores envolvidos na gênese da esofagite de refluxo, concluiu que o número de refluxos com duração maior que 5 minutos, que caracterizam a dificuldade de *clearance* esofágico, determinados pela pH-metria de 24 horas, é fator primordial para a ocorrência da esofagite de refluxo.

No presente estudo foi percebida uma clara associação entre a existência de MEI e pH-metria positiva, sendo que do total de pacientes que apresentaram MEI, 93% pertenciam ao grupo de pH-metria positiva na análise univariada (OR= 12,43) e, mais importante, após a análise multivariada, controlada pelos outros fatores de risco, esta associação ainda continuou forte, com $OR_a = 8,89$. A importância em estabelecermos esta associação salienta a necessidade de uma completa avaliação neste subgrupo de pacientes que ultrapassa a simples avaliação clínica e endoscópica.

Com o crescente número de publicações relatando o resultado do tratamento cirúrgico para DRGE, está se formando um novo conceito de que pode haver melhora da função motora do corpo esofágico após a retirada da agressão do conteúdo gástrico refluído (29-32). Estes novos achados levam à conclusão de que, na realidade, a disfunção motora é consequência da lesão na parede esofágica provocada pelo refluxato e não necessariamente a causa primária que facilitaria a ocorrência do refluxo. A MEI seria, portanto, uma forma de complicação mais tardia da DRGE.

Em conclusão, a presença de conteúdo ácido gástrico na luz esofágica, determinado através de pH-metria de 24 horas, está associada a uma chance de nove vezes maior de ocorrência de dismotilidade esofágica, notadamente do tipo Motilidade Esofágica Ineficaz.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moraes-Filho J, Ceconello I, Gama-Rodrigues J, Castro L, Henry MA, Meneghelli UG, et al. Brazilian consensus on gastroesophageal reflux disease: proposals for assessment, classification, and management. *Am J Gastroenterol* 2002;97(2):241-8.
2. Nasi A, de Moraes-Filho JP, Ceconello I. [Gastroesophageal reflux disease: an overview]. *Arq Gastroenterol* 2006;43(4):334-41.
3. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005;54(5):710-7.
4. Diener U, Patti MG, Molena D, Fisichella PM, Way LW. Esophageal dysmotility and gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg* 2001;5(3):260-5.
5. Lemme EM, Abrahao-Junior 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.
6. Kahrilas PJ, Lee TJ. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *Thorac Surg Clin* 2005;15(3):323-33.
7. Xenos ES. The role of esophageal motility and hiatal hernia in esophageal exposure to acid. *Surg Endosc* 2002;16(6):914-20.
8. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ, Kern M, Arndorfer RC, Reece A. Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis. *Gastroenterology* 1986;91(4):897-904.
9. Fouad YM, Katz PO, Hatlebakk JG, Castell DO. Ineffective esophageal motility: the most common motility abnormality in patients with GERD-associated respiratory symptoms. *Am J Gastroenterol* 1999;94(6):1464-7.
10. Meneghetti AT, Tedesco P, Damani T, Patti MG. Esophageal mucosal damage may promote dysmotility and worsen esophageal acid exposure. *J Gastrointest Surg* 2005;9(9):1313-7.

11. Chrysos E, Prokopakis G, Athanasakis E, Pechlivanides G, Tsiaoussis J, Mantides A, et al. Factors affecting esophageal motility in gastroesophageal reflux disease. *Arch Surg* 2003;138(3):241-6.
12. 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.
13. Allison PR. Reflux esophagitis, sliding hiatal hernia, and the anatomy of repair. *Surg Gynecol Obstet* 1951;92(4):419-31.
14. Fein M, Ritter MP, DeMeesterTR, Oberg S, Peters JH, Hagen JA, et al. Role of the lower esophageal sphincter and hiatal hernia in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg* 1999;3(4):405-10.
15. Kahrilas PJ, Shi G, Manka M, Joehl RJ. Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distention in reflux patients with hiatal hernia. *Gastroenterology* 2000;118(4):688-95.
16. Fornari F, Callegari-Jacques SM, Scussel PJ, Madalosso LF, Barros EF, Barros SG. Is ineffective oesophageal motility associated with reflux oesophagitis? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19(9):783-7.
17. Crookes PF. Physiology of reflux disease: role of the lower esophageal sphincter. *Surg Endosc* 2006;20 Suppl 2:S462-6.
18. Zaninotto G, DeMeesterTR, Schwizer W, Johansson KE, Cheng SC. The lower esophageal sphincter in health and disease. *Am J Surg* 1988;155(1):104-11.
19. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galimiche 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. Cadot G, Bruhat A, Rigaud D, Coste T, Vuagnat A, Benyedder Y, et al. Multivariate analysis of pathophysiological factors in reflux oesophagitis. *Gut* 1997;40(2):167-74.
21. 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.

22. Johnson LF, DeMeesterTR. Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1974;62(4):325-32.
23. Johnson LF, DeMeesterTR. Development of the 24-hour intraesophageal pH monitoring composite scoring system. *J Clin Gastroenterol* 1986;8 Suppl 1:52-8.
24. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100(1):190-200.
25. Kahrilas PJ. Diagnosis of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98(3 Suppl):S15-23.
26. DeMeesterTR, Lafontaine E, Joelsson BE, Skinner DB, Ryan JW, O'Sullivan GC, et al. Relationship of a hiatal hernia to the function of the body of the esophagus and the gastroesophageal junction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;82(4):547-58.
27. van Herwaarden MA, Samsom M, Smout AJ. Excess gastroesophageal reflux in patients with hiatus hernia is caused by mechanisms other than transient LES relaxations. *Gastroenterology* 2000;119(6):1439-46.
28. Grossi L, Ciccaglione AF, Travaglini N, Marzio L. Transient lower esophageal sphincter relaxations and gastroesophageal reflux episodes in healthy subjects and GERD patients during 24 hours. *Dig Dis Sci* 2001;46(4):815-21.
29. Lindeboom MY, Ringers J, Straathof JW, van Rijn PJ, Neijenhuis P, Masclee AA. The effect of laparoscopic partial fundoplication on dysphagia, esophageal and lower esophageal sphincter motility. *Dis Esophagus* 2007;20(1):63-8.
30. Herbella FA, Tedesco P, Nipomnick I, Fisichella PM, Patti MG. Effect of partial and total laparoscopic fundoplication on esophageal body motility. *Surg Endosc* 2007;21(2):285-8.
31. DeMeesterTR, Bonavina L, Albertucci M. Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease. Evaluation of primary repair in 100 consecutive patients. *Ann Surg* 1986;204(1):9-20.
32. Schneider JH, Kramer KM, Konigsrainer A, Grandrath FA. The lower esophageal sphincter strength in patients with gastroesophageal reflux before and after laparoscopic Nissen fundoplication. *Dis Esophagus* 2007;20(1):58-62.

Association of pathological acid exposure in the distal esophagus with inefficient esophageal motility

Authors:

Paulo Roberto de Miranda Gomes Júnior

Andre Ricardo Pereira da Rosa

Thiago Sakae

Richard Ricachenevsky Gurski

Institution:

Departament of Surgery, School of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil

Correspondences to:

Paulo Roberto de Miranda Gomes Júnior.

Coronel Ivan Dêntice Linhares Street, N° 106.

Florianópolis – Santa Catarina – Brazil. CEP 88080600.

Email: paulogomes_med@hotmail.com

ABSTRACT

Objectives: To assess the association between esophageal dysmotility, characterized as inefficient esophageal motility (IEM), and the presence of pathological acid reflux due to a structurally defective lower esophageal sphincter (LES), hiatus hernia (HH), or esophagitis in patients suspected of having gastroesophageal Reflux reflux disease (GERD).

Methods: Three hundred and eleven patients referred for GERD diagnostic procedures in a gastroesophageal motility laboratory were included in the study. Patients underwent upper endoscopy (UE), esophageal manometry, 24-hour esophageal pH-metry and an interview regarding their clinical symptoms. The following risk factors of patients in the negative pH-metry group were compared to those in the positive pH-metry group: IEM, defective LES, HH, and esophagitis. The association between IEM and positive pH-metry results was first assessed by means of univariate analysis and later determined with logistic regression analysis (multivariate).

Results: Of the total 311 patients studied, 208 met the inclusion criteria (mean age 47 years); 88 had normal pH-metry results and 120 had positive pH-metry results. Univariate analysis revealed that the occurrence of IEM, defective LES, and HH was significantly greater in the positive pH-metry group. Following logistic regression analysis, the occurrence of IEM remained significantly greater in the positive pH-metry group.

Conclusions: IEM is associated with the presence of abnormal acid reflux, as assessed by 24-hour esophageal pH-metry, regardless of the presence of defective LES, HH, or esophagitis.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, inefficient esophageal motility, esophageal manometry, 24-hour esophageal pH-metry

1. INTRODUCTION

Gastroesophageal reflux disease (GERD), a chronic pathology resulting from the reversed flow of gastroduodenal contents into the esophagus, causes a variety of symptoms that can interfere with patient quality of life. A common disease, it affects approximately 20% of the adult population in Western countries (1–3).

Esophageal motility dysfunction, known as ineffective esophageal motility (IEM), occurs in 40%–60% of patients with GERD and is associated with a decrease in esophageal clearance function (4, 5). IEM causes a delay in acid clearance, leading to a longer contact time between the acid and the esophageal mucosa. Chronic acid reflux can also result in alteration of the esophageal muscle fiber, in the lower esophageal sphincter (LES) as well as in the esophageal body (6–8). IEM is a late finding of GERD, and there is evidence of amelioration of the condition following therapeutic intervention (4, 9–11). A positive correlation has also been observed between the degree of dysmotility and the severity of the esophageal lesion; i.e., the worse the motor function, the more severe the esophagitis (12).

The association between hiatal hernia (HH) and reflux esophagitis is well-established. In patients with HH, there is a cranial dislocation of the esophageal high-pressure zone at the gastric junction, moving the LES towards the chest and causing structural changes in the LES that lead to pathological reflux. Among the most notable structural changes are a decrease in the rest tonus and shortening of the LES, accompanied by the loss of its intra-abdominal component (6, 13–16). There is also a correlation

between HH and IEM, with a higher incidence of IEM in HH patients however, the mechanisms leading to this association have not been fully elucidated (6, 7, 14, 15, 17, 18).

Currently, little is known about the correlation between acid exposure in the distal esophagus and esophageal dysmotility or other esophageal motor changes. Therefore, we investigated the association between pathological acid exposure (measured by 24 h pH-metry) and esophageal dysmotility (assessed by manometry).

2. METHODS

2.1. Patients

Between January 2005 and December 2007, we prospectively evaluated 311 patients with symptoms of GERD. These patients were referred to the digestive motility laboratories of the *Instituto do Aparelho Digestivo* and the *Hospital de Clínicas* in Porto Alegre, Brazil, for esophageal manometry and 24 h esophageal pH-metry. Data were prospectively obtained regarding symptoms and from the upper endoscopy (UE), esophageal manometry, and 24 h pH-metry procedures.

2.2. Inclusion and Exclusion Criteria

The trial included patients with GERD symptoms who were not using antireflux medication and who agreed to a complete diagnostic evaluation (UE and esophageal manometry and pH-metry). It excluded patients whose

manometry results indicated esophageal motor disorders (achalasia, nutcracker esophagus, diffuse esophageal spasm, or sclerodermia) and patients who had undergone a previous surgical procedure in the esophagus, stomach, or thoracic-abdominal region.

Of the 311 patients that we initially evaluated, 103 patients were excluded: 40 patients who had undergone previous antireflux surgery, 35 patients who had not completed the proposed evaluation, seven patients who were using medication to treat GERD symptoms (proton pump inhibitors or prokinetics), eight patients with achalasia, five patients with a diagnosis of diffuse esophageal spasm, five patients with nutcracker esophagus, one patient who underwent bariatric surgery, one patient with previous thoracic-abdominal surgery, and one patient with systemic lupus erythematosus. Therefore, 208 patients were included in the trial.

2.3. Clinical Manifestations

Patients were questioned about the presence or absence of GERD-related symptoms: pyrosis, regurgitation, dysphagia, cough, asthma, dysphonia, chest pain, globus pharyngeus, and throat clearing. The presence of symptoms was regarded as positive when symptoms occurred at least weekly.

2.4. Upper Endoscopy

All of the patients underwent a UE prior to the manometry. Patients were classified according to the presence or absence of esophagitis in accordance with the Los Angeles classification (19). The degree of esophagitis was not

taken into account for statistical analysis. We also analyzed the presence or absence of HH. It was considered to be present when the Z line, an endoscopic marker that characterizes the esophageal-gastric junction, was ≥ 2 cm above the diaphragmatic impingement (20).

2.5. Esophageal Manometry

We performed esophageal manometry to assess the basal pressure, thoracic and abdominal extension, and relaxation pressure of the LES. We used was a Dynapack MPX 816 (Dynamed, São Paulo, Brazil) with an eight-channel water perfusion catheter, marked at each centimeter. After the patient had fasted for at least 6 h, the pull-through technique was applied with the patient in the supine position. After the intra-gastric positioning of the catheter was verified first, the LES was observed. The LES rest pressure was assessed immediately after the pressure inversion point at the mean expiratory point. The LES was considered to be structurally defective when at least one of the following findings was present: < 6 mmHg rest pressure, < 2 cm total length of the LES, < 1 cm abdominal length (18). The esophageal body was assessed with pressure sensors positioned 3, 8, and 13 cm above the proximal edge of the LES, while the patient swallowed water ten times (5 ml each time) at 30 s intervals. Pressure curves were recorded and measured by the Gastromaster (Dynamed, São Paulo, Brazil) program. An IEM diagnosis was made when there were $\geq 30\%$ nonperistaltic waves or when the mean amplitude in the distal esophagus was < 30 mmHg (21).

2.6. Twenty-Four-Hour Esophageal pH-metry

We performed the pH-metry tests with a portable pH-recording device (Sigma Instruments, Belo Horizonte, Brazil), which was connected to a catheter with an antimony electrode. Another external reference sensor was connected to the patient's chest. After calibration in pH 4 and 7 solutions, the catheter was introduced through one nostril until it was 5 cm above the proximal edge of the LES (identified during the previously performed manometry). Patients were instructed to pursue their normal activities and to keep diaries describing when their meals began and ended, as well as their postural changes (supine or orthostatic) and the occurrence of symptoms throughout the 24 h period. On the following day, the device was removed and the data were transferred to a computer program for interpretation (Esograph 4.0; Sigma Instruments, Belo Horizonte, Brazil). Pathological acid reflux was considered to be present when the DeMeester score was higher than 14.7 (22, 23).

2.7. Statistical Analysis

We analyzed the following variables: age, gender, presence or absence of clinical manifestations (pyrosis, regurgitation, dysphagia, chronic cough, asthma, dysphonia, chest pain, globus pharyngeus, and throat clearing), presence or absence of HH and esophagitis, presence or absence of IEM, and defective LES. In addition, during the 24 h esophageal pH-metry, we measured the presence or absence of pathological acid reflux.

We used the Student's *t*-test to compare the noncategorical mean variables. For the categorical variables, we used the chi-square test. The

effects of the IEM, defective LES, HH, and esophagitis on the 24 h esophageal pH-metry results were primarily calculated using univariate logistic regression analysis, and were expressed as odds ratio (OR) with a 95% confidence interval (CI). Subsequent multivariate logistic regression analyses were carried out to assess the association between the pH-metry results and IEM while controlling for defective LES, HH, and esophagitis. These data were expressed as adjusted odds ratio (OR_a) with a 95% CI. The OR was considered to be statistically significant when the 95% CI value was above 1. A result was considered to be statistically significant if $p \leq 0.05$. The analyses were made using the SPSS statistical program version 15.

3. RESULTS

The mean age of the 208 patients studied was 47 years (range 17–82 years). There was no significant difference between the mean age distributions among the negative pH-metry groups (mean age 46.5 years) and the positive pH-metry groups (mean age 47.5 years) ($p = 0.619$). Of the 208 patients, 131 were female (63%) and 77 were male (37%) (Table 1). There was no statistically significant difference in the gender distribution in the positive pH-metry groups and the negative pH-metry groups ($p = 0.112$). Regarding clinical manifestations, there was no statistically significant difference in the distribution of symptoms in the negative and positive pH-metry groups.

Table 1. Sample characteristics.

	pH-metry (-) <i>n</i> = 88 (42.3%)	pH-metry (+) <i>n</i> = 120 (57.7%)	Total patients <i>n</i> = 208 (100%)	<i>p</i>
Mean age (years)	46.5	47.5	47	0.619
Gender (<i>n</i>, %)				0.112
Female	61 (69.3)	70 (58.3)	131 (63)	
Male	27 (30.7)	50 (41.7)	77 (37)	
Symptoms (<i>n</i>, %)				
Pyrosis	58 (65.9)	85 (70.8)	143(68.8)	0.454
Regurgitation	38 (43.2)	61 (50.8)	99 (47.6)	0.326
Dysphagia	14 (15.9)	28 (23.3)	42 (20.2)	0.223
Cough	21 (23.9)	36 (30)	57 (27.4)	0.349
Asthma	8 (9)	8 (6.7)	16 (7.7)	0.602
Dysphonia	12 (13.6)	24 (20)	36 (17.3)	0.268
Chest pain	12 (13.6)	17 (14.2)	29 (13.9)	1.000
Globus pharyngeus	12 (13.6)	22 (18.3)	34 (16.3)	0.489
Throat clearing	41 (46.6)	53 (44.2)	94 (45.2)	0.779

Table 2 shows the distribution of the individuals in the positive and negative pH-metry groups, taking the factors under study into account. Manometric evaluation revealed that 16/208 patients (7.7%) presented with IEM; a significantly higher number of patients with IEM were in the positive pH-metry group (15 patients [93.8%]). There was also a significant difference in the distribution of patients with a defective LES; of the 52/208 patients (25%) with a defective LES, 39 (75%) of them were in the positive pH-metry group. Endoscopy revealed that HH was present in 98/208 patients (47.1%); 64 (65.3%) of these patients were in the positive pH-metry group, while 34 (34.7%) were in the negative pH-metry group. This was a statistically significant difference ($p = 0.049$). Esophagitis was present in 68/208 (32.7%) patients; 46 (65.3%) were in the positive pH-metry group and 22 (32.4%) were in the comparison group. However, this was not a statistically significant difference ($p = 0.052$).

Table 2. Association of risk factors with positive 24 h esophageal pH-metry results.

	pH-metry (-) <i>n</i> = 88 (42.3%)	pH-metry (+) <i>n</i> = 120 (57.7%)	Total patients <i>n</i> = 208 (100%)	<i>p</i>
Risk factor (<i>n</i>, %)				
IEM	1 (1.1)	15 (12.5)	16 (7.7)	0.003
Defective LES	13 (14.8)	39 (32.5)	52 (25)	0.004
HH	34 (38.6)	64 (53.3)	98 (47.1)	0.049
Esophagitis	22 (25)	46 (38.3)	68 (32.7)	0.052

Using logistic regression analysis (Table 3), we assessed the association of GERD with the following risk factors: IEM, defective LES, HH, esophagitis. When assessed in a univariate manner, i.e., disregarding the influence of other risk factors in the result, patients with IEM were more likely to have had a positive 24 h pH-metry result compared to patients without IEM (OR = 12.13, $p < 0.05$). When multivariate analysis was applied; i.e., when IEM was assessed while controlling for the presence of defective LES, HH, and esophagitis, the OR_a for a positive pH-metry result was 8.89, a statistically significant difference ($p < 0.05$). When the LES was defective, the OR decreased from 2.78 in the univariate analysis ($p < 0.05$) to OR_a 2.23 after logistic regression; statistical significance was maintained ($p < 0.05$). With HH as the risk factor, the OR decreased from 1.82 ($p < 0.05$) in the univariate analysis to OR_a 1.43 ($p > 0.05$) after the multivariate analysis; statistical significance was lost. The risk factor esophagitis had a univariate analysis OR of 1.86 and a multivariate analysis OR_a of 1.6 after the multivariate analysis; neither were statistically significant ($p > 0.05$).

Table 3. Multivariate logistic regression analysis of 24 h esophageal pH-metry in patients with IEM, defective LES, HH, and esophagitis.

Logistic Regression Analysis		
Risk Factor	OR (95% CI)	OR _a (95% CI)
IEM	12.43 (1.72–90.05)*	8.89 (1.13–70.15)*
Defective LES	2.78 (1.38–5.57)*	2.23 (1.07–4.64)*
HH	1.82 (1.04–3.17)*	1.43 (0.79–2.6)
Esophagitis	1.86 (0.98–3.61)	1.6 (0.84–3.04)

*, $p < 0.05$.

4. DISCUSSION

The presence of symptoms suggesting reflux, both typical and atypical, usually leads to a diagnostic investigation of GERD. However, the presence of these symptoms is not sufficient to diagnose GERD, because they are common to a wide array of diseases. Thus, complementary tests are needed to when GERD is suspected (2, 24, 25). In our study, analysis of GERD symptoms confirmed that there was not a statistically significant difference in their distribution between positive and negative pH-metry groups.

The association of IEM and esophagitis has been recognized for more than twenty years (8), and has been systematically confirmed by several trials (4, 10, 11, 16). Recently, Fornari *et al.* conducted a multivariate regression analysis in 387 patients with GERD and concluded that patients with esophagitis are 1.7 times more likely to present with IEM than patients without esophagitis (16). Diener *et al.*, in an analysis of 1,006 patients with GERD, reported that the group with IEM included individuals with more severe endoscopic lesions (4). In 2003, Chrysos *et al.* observed that in 147 GERD patients, the more-severe the esophageal lesions detected by endoscopy, the greater the decrease in esophageal motor function (11). Meneghetti *et al.*, in a review of 827 GERD patients, reported that more

severe lesions in the mucosa were associated with greater motility dysfunction of the esophageal body (10). However, all of the authors of the studies described above state that whether mucosal damage leads to motility dysfunction or whether the dysfunction itself is the primary factor leading to greater esophageal damage is unknown.

In our trial, when we considered esophagitis, we found that neither univariate nor multivariate analyses yielded statistically significant differences between the positive and negative pH-metry groups. We had expected that nearly all of the patients with esophagitis would also have abnormal acid exposure in the distal esophagus, and that they would be in the positive pH-metry group. Surprisingly, 24 h esophageal pH-metry was a more reliable predictor of GERD than were symptoms or esophagitis. However, although in our study esophagitis was not a statistically significant risk factor for GERD ($p = 0.52$), if more patients had been included it might have become significant.

The association between HH and IEM has also been studied by several authors (7, 14, 26). Xenos *et al.* evaluated HH in 51 patients with symptoms suggestive of GERD and concluded that the HH was associated with the presence of pathological acid reflux (7). DeMeester *et al.*, evaluating 102 patients with GERD using manometry and 24 h pH-metry, concluded that patients with HH have a greater incidence of exposure to pathological acid reflux, as well as greater difficulty eliminating refluxate into the gastric lumen (worse clearance capacity) (26). Fein *et al.* assessed the amplitude of contraction in the distal esophagus in patients with and without HH and concluded that HH is associated with a significant reduction in the contraction amplitude pressure in the distal esophagus in patients with GERD; the authors did not find the same association in individuals with HH

but not GERD. This indicates that, more so than the presence of HH, it is the presence of pathological acid reflux that interferes with contraction amplitude of the distal esophagus (14).

The association between HH and GERD has been studied extensively. In early GERD trials, the association between HH and GERD was so strong that they were thought to be the same entity (13). In the present trial, after univariate analysis there was a statistically significant difference with regard to the presence of HH in the positive and negative pH-metry groups; the positive pH-metry group included most individuals with HH. However, when we conducted multivariate regression analysis controlling for the presence of HH due to other risk factors, this difference was not replicated. There is a widely held belief that HH is an important risk factor in the pathophysiology of GERD, leading to a decline in distal esophageal motor function, a decrease in clearance capacity, and structural changes to the LES that interfere with its function. However, the results of our trial did not demonstrate an exclusive association between the presence of HH and greater acid exposure, as measured by pH-metry.

The presence of a structurally defective LES (18) is generally associated with HH; cranial dislocation of the LES due to HH can lead to structural changes in the LES. A defective LES predisposes patients to pathological acid reflux of gastric contents into the lumen of the distal esophagus; this has been clearly demonstrated in the literature (14, 17). When structural changes are present in the LES, GERD is more advanced, whereas the early mechanisms associated with the genesis of reflux are the transient relaxations of the LES (15, 17, 27, 28). We verified the positive association between defective LES and positive pH-metry in our trial,

confirming several previous reports stating that a defective LES is associated with pathological acid reflux (14, 17, 18).

Although GERD generates a large number of trials in the field of gastroenterology, during an extensive review of the GERD literature, we found only one reference regarding the association between esophageal dysmotility and pH-metry (20). In a logistic regression analysis to study the factors involved in the genesis of reflux esophagitis, Cadiot *et al.* (20) concluded that the number of refluxes with a duration greater than 5 min (which characterizes difficulty in esophageal clearance), as determined by 24 h pH-metry, is the main risk factor for the occurrence of reflux esophagitis. In the present trial, we observed a clear association between IEM and positive pH-metry; of all the patients who presented with IEM, 93% were in the positive pH-metry group in the univariate analysis (OR = 12.43). Most importantly, following multivariate analysis, this association continued to be strong (OR_a = 8.89). This association reinforces the need for a complete evaluation of this patient subgroup extending beyond a simple clinical and endoscopic evaluation.

A number of recent publications reporting the results of surgical treatment for GERD have provided evidence for improved motor function of the esophageal body once it is no longer being regularly exposed to refluxed gastric contents (29-32). This indicates that motor dysfunction is likely a result of lesions on the esophageal wall caused by refluxate, rather than a primary cause of GERD that facilitates the occurrence of reflux. Thus, IEM may be a late-stage complication of GERD.

In conclusion, the presence of gastric acid in the esophageal lumen, as determined by 24-hour pH-metry, was associated with a 9-fold greater likelihood of esophageal dysmotility, most of which was of the IEM type.

5. REFERENCES

1. Moraes-Filho J, Cecconello I, Gama-Rodrigues J, Castro L, Henry MA, Meneghelli UG, et al. Brazilian consensus on gastroesophageal reflux disease: proposals for assessment, classification, and management. *Am J Gastroenterol* 2002;97(2):241-8.
2. Nasi A, de Moraes-Filho JP, Cecconello I. [Gastroesophageal reflux disease: an overview]. *Arq Gastroenterol* 2006;43(4):334-41.
3. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005;54(5):710-7.
4. Diener U, Patti MG, Molena D, Fisichella PM, Way LW. Esophageal dysmotility and gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg* 2001;5(3):260-5.
5. Lemme EM, Abrahao-Junior 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.
6. Kahrilas PJ, Lee TJ. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *Thorac Surg Clin* 2005;15(3):323-33.
7. Xenos ES. The role of esophageal motility and hiatal hernia in esophageal exposure to acid. *Surg Endosc* 2002;16(6):914-20.
8. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ, Kern M, Arndorfer RC, Reece A. Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis. *Gastroenterology* 1986;91(4):897-904.
9. Fouad YM, Katz PO, Hatlebakk JG, Castell DO. Ineffective esophageal motility: the most common motility abnormality in patients with GERD-associated respiratory symptoms. *Am J Gastroenterol* 1999;94(6):1464-7.
10. Meneghetti AT, Tedesco P, Damani T, Patti MG. Esophageal mucosal damage may promote dysmotility and worsen esophageal acid exposure. *J Gastrointest Surg* 2005;9(9):1313-7.
11. Chrysos E, Prokopakis G, Athanasakis E, Pechlivanides G, Tsiaoussis J, Mantides A, et al. Factors affecting esophageal motility in gastroesophageal reflux disease. *Arch Surg* 2003;138(3):241-6.

12. 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.
13. Allison PR. Reflux esophagitis, sliding hiatal hernia, and the anatomy of repair. *Surg Gynecol Obstet* 1951;92(4):419-31.
14. Fein M, Ritter MP, DeMeesterTR, Oberg S, Peters JH, Hagen JA, et al. Role of the lower esophageal sphincter and hiatal hernia in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg* 1999;3(4):405-10.
15. Kahrilas PJ, Shi G, Manka M, Joehl RJ. Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distention in reflux patients with hiatal hernia. *Gastroenterology* 2000;118(4):688-95.
16. Fornari F, Callegari-Jacques SM, Scussel PJ, Madalosso LF, Barros EF, Barros SG. Is ineffective oesophageal motility associated with reflux oesophagitis? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19(9):783-7.
17. Crookes PF. Physiology of reflux disease: role of the lower esophageal sphincter. *Surg Endosc* 2006;20 Suppl 2:S462-6.
18. Zaninotto G, DeMeesterTR, Schwizer W, Johansson KE, Cheng SC. The lower esophageal sphincter in health and disease. *Am J Surg* 1988;155(1):104-11.
19. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galniche 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. Cadiot G, Bruhat A, Rigaud D, Coste T, Vuagnat A, Benyedder Y, et al. Multivariate analysis of pathophysiological factors in reflux oesophagitis. *Gut* 1997;40(2):167-74.
21. 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.
22. Johnson LF, DeMeesterTR. Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1974;62(4):325-32.

23. Johnson LF, DeMeesterTR. Development of the 24-hour intraesophageal pH monitoring composite scoring system. *J Clin Gastroenterol* 1986;8 Suppl 1:52-8.
24. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100(1):190-200.
25. Kahrilas PJ. Diagnosis of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98(3 Suppl):S15-23.
26. DeMeesterTR, Lafontaine E, Joelsson BE, Skinner DB, Ryan JW, O'Sullivan GC, et al. Relationship of a hiatal hernia to the function of the body of the esophagus and the gastroesophageal junction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;82(4):547-58.
27. van Herwaarden MA, Samsom M, Smout AJ. Excess gastroesophageal reflux in patients with hiatus hernia is caused by mechanisms other than transient LES relaxations. *Gastroenterology* 2000;119(6):1439-46.
28. Grossi L, Ciccaglione AF, Travaglini N, Marzio L. Transient lower esophageal sphincter relaxations and gastroesophageal reflux episodes in healthy subjects and GERD patients during 24 hours. *Dig Dis Sci* 2001;46(4):815-21.
29. Lindeboom MY, Ringers J, Straathof JW, van Rijn PJ, Neijenhuis P, Masclee AA. The effect of laparoscopic partial fundoplication on dysphagia, esophageal and lower esophageal sphincter motility. *Dis Esophagus* 2007;20(1):63-8.
30. Herbella FA, Tedesco P, Nipomnick I, Fisichella PM, Patti MG. Effect of partial and total laparoscopic fundoplication on esophageal body motility. *Surg Endosc* 2007;21(2):285-8.
31. DeMeesterTR, Bonavina L, Albertucci M. Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease. Evaluation of primary repair in 100 consecutive patients. *Ann Surg* 1986;204(1):9-20.
32. Schneider JH, Kramer KM, Konigsrainer A, Grandrath FA. The lower esophageal sphincter strength in patients with gastroesophageal reflux before and after laparoscopic Nissen fundoplication. *Dis Esophagus* 2007;20(1):58-62.

ANEXO

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAM DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIRURGIA
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
INSTITUTO DO APARELHO DIGESTIVO
SERVIÇO DE CIRURGIA DO APARELHO DIGESTIVO**

Ficha N°. _____

1. Dados Demográficos

Nome: _____

Data de Nascimento: ___/___/___

Idade (anos): _____

Sexo (___) 1. Masculino 2. Feminino

2. Manifestações Clínicas: 1. Sim 2. Não

Pirose (___)

Regurgitação (___)

Disfagia (___)

Tosse (___)

Asma (___)

Disfonia (___)

Dor torácica (___)

Globus Faríngeo (___)

Pigarro (___)

3. Dados Endoscópicos

Esofagite (___) 1. Sim 2. Não

Hérnia Hiatal (___) 1. Sim 2. Não

4. Dados Manométricos

EEI defeituoso (___) 1. Sim 2. Não

MEI (___) 1. Sim 2. Não

5. Dados de pHmetria

Negativa (___)

Positiva (___)