RAFAEL LIMA KAHWAGE

**O efeito da prucaloprida na atividade motora do esôfago em pessoas
assintomáticas**

Ribeirão Preto–SP

2020

RAFAEL LIMA KAHWAGE

Versão corrigida

**O efeito da prucaloprida na atividade motora do esôfago em pessoas
assintomáticas**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a
obtenção de título de Doutor em Clínica Médica.

Área de concentração: Clínica Médica

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Brandt de Oliveira

Versão Corrigida

**Ribeirão Preto—SP
2020**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Kahwage, Rafael Lima

O efeito da prucaloprida na atividade motora do esôfago em pessoas assintomáticas. Ribeirão Preto, 2019.

94 p. : il.

Tese de doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Clínica Médica.

Orientador: de Oliveira, Ricardo Brandt.

1. Motilidade esofágica. 2. Manometria. 3. Prucaloprida.
4. *Bolus* esofágico. 5. Impedanciometria.

Nome: Kahwage, Rafael Lima

O efeito da prucaloprida na atividade motora do esôfago em pessoas assintomáticas.

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Clínica Médica.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

APOIO FINANCEIRO

O presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FAEPA).

DEDICATÓRIA

À Deus, minha família, esposa, filha e amigos, alicerces da minha vida.

AGRADECIMENTOS

À minha mãe Silvia que acredita em mim desde o primeiro sopro de vida.

Ao meu pai Rui, eterno trabalhador e batalhador que me proporcionou ser o profissional que sou hoje.

À minha esposa Paola, amada companheira, razão do meu viver.

À minha filha Isabela, fonte de amor e alegria que acalenta meus dias.

Ao meu orientador prof. Dr. Ricardo Brand de Oliveira, eterno ícone da Gastroenterologia, o qual me proporcionou grandes conhecimentos nos campos científico e profissional. Certamente, serão levados ao longo da minha caminhada.

Às amadas técnicas do laboratório de motilidade digestiva: Ilzanéia, Sônia e Anália; seres ímpares que estão dispostas, com um sorriso no rosto, a te levar até o outro lado do mundo, se preciso.

Às minhas irmãs Nathália e Tharuell, sem vocês a minha vida não seria feliz como o é hoje.

A todos aqueles que contribuíram, direta ou indiretamente, para a realização desta obra e que me mantiveram firme neste propósito.

RESUMO

Kahwage, R. L. **O efeito da prucaloprida na atividade motora do esôfago em pessoas assintomáticas**. 2019. 94 fl. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

INTRODUÇÃO: As funções primordiais do esôfago estão relacionadas à transferência do alimento da boca ao estômago e à formação de uma barreira antirefluxo para o conteúdo gástrico. Os receptores de serotonina podem ser encontrados nos plexos mioentéricos e neurônios mesentéricos do esôfago. A prucaloprida é um agonista de alta afinidade pelo receptor 5-HT₄, com ação pró-cinética na motilidade do trato gastrointestinal. O efeito da prucaloprida na atividade motora esofágica é pouco conhecido. Esse estudo visou agregar informações sobre o efeito da prucaloprida na motilidade esofágica através do estudo em suas porções: terço proximal, terço distal, esfíncter superior e esfíncter inferior, em duas posições, sentada e deitada, e em deglutições líquidas simples e múltiplas e rápidas deglutições (MRD). **OBJETIVOS:** avaliar os efeitos da prucaloprida na atividade motora no terço distal do corpo esofágico através da topografia de pressão esofágica; analisar os efeitos motores da prucaloprida no terço proximal do esôfago; identificar os efeitos da prucaloprida nos relaxamentos e pressões dos esfíncteres inferior e superior do esôfago do esfíncter inferior (EEI) e superior (EES) do esôfago; descrever os efeitos da prucaloprida na atividade motora no terço distal do corpo esofágico através da topografia de pressão esofágica, utilizando-se da MRD; estudar os efeitos da prucaloprida no esvaziamento completo do bolo de consistência líquida e na produção de ondas peristálticas no esôfago distal; avaliar se há diferença, quanto ao gênero, de efeitos na atividade motora esofágica no terço proximal e no esôfago distal e no esvaziamento completo do bolo de consistência líquida e na produção de ondas peristálticas no esôfago distal; identificar os efeitos adversos e alterações nos sinais vitais com o uso de prucaloprida. **CASUÍSTICA E MÉTODOS:** Voluntários saudáveis (n=37) foram submetidos a dois estudos de motilidade do esôfago por manometria de alta resolução, sendo tratados com placebo ou prucaloprida (1 mg por via oral), em um estudo clínico, prospectivo, de único centro, randomizado, placebo-controlado, duplo-cego, do tipo *cross-over*. Foram analisados os seguintes parâmetros manométricos: CFV (velocidade da frente contrátil), DCI (integral de contração distal), DL (latência distal), PB (quebra peristáltica), IRP-EEI (pressão de relaxamento integrada do EEI), ECP (extensão de contração proximal), PCI (integral de contração proximal), DCP (duração de contração proximal), IRP-EES; e impedanciométricos: TBTT (tempo do trânsito total do bolo) e % falhas de trânsito. **RESULTADOS:** Demonstrativo da diferença entre os tratamentos (placebo-prucaloprida) e intervalo de confiança. Na posição sentada, os valores de DCI medidos após prucaloprida (-465,66 mmHg; [-699,2; -232,1]) foram significativamente ($p<0,01$) mais elevados do que após placebo. Resultado similar para o DCI foi encontrado na posição deitada (-434,99 mmHg; [-697,1; -172,8]; $p<0,01$). Houve redução nos valores de DL na posição sentada (0,53 s; [0,17;0,89]; $p<0,01$) e na posição deitada (0,44 s; [0,14;0,75]; $p<0,01$). Houve aumento dos valores de IRP-EEI na posição deitada (-1,53 mmHg; [-2,94; -0,13]; $p=0,03$). Houve redução na DCP na posição sentada (0,19 s; [0,01-0,36]; $p=0,04$). Nas MRD, houve um aumento no DCI (-0,57 log; [-0,89; -0,25]; $p<0,01$) na posição sentada; aumento no IRP-EEI (-1,24 mmHg; [-2,27; -0,2]; $p=0,02$) na posição sentada; aumento no PCI (-114,49 mmHg; [-216,33; -12,65]; $p=0,03$) na posição deitada. Com relação ao gênero (masculino

-feminino) houve: um aumento do CFV no sexo masculino (0,21 log; [0,07-0,36]; $p<0,01$) na posição deitada; aumento no IRP-EES no sexo feminino (-21,16 mmHg; [-41,35; -0,98]; $p=0,04$) na posição sentada; aumento na PRM (pressão respiratória média) no sexo feminino (-12,94 mmHg; [-24,48; -1,41]; $p=0,03$) na posição deitada; aumento no TBTT no sexo feminino (-1,03 s; [-1,74; -0,32]; $p<0,01$) na posição deitada.

CONCLUSÃO: Os nossos dados demonstram um efeito procinético no esôfago distal, em ambas as posições sentada e deitada, em ambas as deglutições líquidas simples e MRD, com um predomínio maior do efeito motor nas pressões do EEI e EES e em relação ao aumento do tempo de esvaziamento esofágico no gênero feminino.

Palavras-chave: prucaloprida, serotonina, motilidade gastrointestinal, esôfago, manometria, impedanciometria.

ABSTRACT

Kahwage, R. L. **The effect of prucalopride on esophageal motor activity in asymptomatic people.** 2019. 94 fl. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

INTRODUCTION: The primary functions of the esophagus are related to the transfer of food from the mouth to the stomach and the formation of an anti-reflux barrier to gastric contents. Serotonin receptors can be found in the myenteric plexuses and mesenteric neurons of the esophagus. Prucalopride is a high affinity 5-HT₄ receptor agonist, with prokinetic action on gastrointestinal tract motility. The effect of prucalopride on esophageal motor activity is poorly understood. This study aimed to aggregate information about the effect of prucalopride on esophageal motility through the study in its portions: proximal third, distal third, upper sphincter and lower sphincter, in two positions, sitting and supine, and in simple and multiple and rapid liquid swallows. (MRD). **OBJECTIVES:** To evaluate the effects of prucalopride on motor activity in the distal third of the esophageal body through esophageal pressure topography; analyze the motor effects of prucalopride on the proximal third of the esophagus; identify the effects of prucalopride on the relaxation and pressure of the lower (LES) and upper sphincter of the lower (UES) of the esophagus; describe the effects of prucalopride on motor activity in the distal third of the esophageal body through esophageal pressure topography using the MRD; study the effects of prucalopride on the complete emptying of the liquid consistency bolus and on the production of peristaltic waves in the distal esophagus; to assess whether there are gender differences in effects on esophageal motor activity in the proximal third and distal esophagus; identify adverse effects and changes in vital signs with the use of prucalopride. **CASUISTRY AND METHODS:** Healthy volunteers (n = 37) underwent two esophageal motility studies by high-resolution manometry and were treated with placebo or prucalopride (1 mg orally) in a prospective, randomized, single-center, experimental study, placebo-controlled, double-blinded, cross-over type. The following manometric parameters were analyzed: CFV (contractile velocity front), DCI (distal contraction integral), DL (distal latency), CP (peristaltic break), IRP-EEI (LES integrated relaxation pressure), ECP (extension proximal contraction), PCI (proximal contraction integral), DCP (proximal contraction duration), IRP-EES; and impedanciometric: TBTT (total bolus transit time) and % peristaltic failures. **RESULTS:** Demonstration of difference between treatments (placebo-prucalopride) and confidence interval. In the sitting position, ICD values measured after prucalopride (-465.66 mmHg; [-699.2; -232.1]) were significantly (p <0.01) higher than after placebo. Similar result for DCI was found in lying position (-434.99 mmHg; [-697.1; -172.8]; p <0.01). There was a reduction in DL values in the sitting position (0.53 s; [0.17; 0.89]; p <0.01) and in the lying position (0.44 s; [0.14; 0.75]; p <0.01). IRP-LES values increased in the lying position (-1.53 mmHg; [-2.94; -0.13]; p = 0.03). There was a reduction in DCP in the sitting position (0.19 s; [0.01-0.36]; p = 0.04). In MRD, there was an increase in ICD (-0.57 log; [-0.89; -0.25]; p <0.01) in the sitting position; increase in IRP-LES (-1.24 mmHg; [-2.27; -0.2]; p = 0.02) in sitting position; increase in PCI (-114.49 mmHg; [-166.33; -12.65]; p = 0.03) lying down. Regarding gender (male-female) there was: an increase in CFV in males (0.21 log; [0.07-0.36]; p <0.01) in the lying position; increase in IRP-UES in females (-21.16 mmHg; [-41.35; -0.98]; p = 0.04) in sitting position; increase in PRM (mean respiratory pressure) in females (-12.94 mmHg; [-24.48; -1.41]; p = 0.03) in lying position; increase in TBTT in females (-

1.03 s; [-1.74; -0.32]; $p < 0.01$) in lying position. **CONCLUSION:** Our data demonstrate a prokinetic effect on the distal esophagus, in both sitting and lying positions, in both simple liquid and MRD swallowing, with a greater predominance of motor effect on LES and UES pressures and in relation to increased esophageal emptying time in female gender.

Keywords: prucalopride, serotonin, gastrointestinal motility, esophagus, manometry, impedanciometry.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema ilustrativo de uma deglutição normal de um bolo líquido.....	21
Figura 2 - Ilustração esquemática da passagem de bolo alimentar no esôfago.....	22
Figura 3 - Esquema ilustrativo do gradiente neural ao longo do esôfago.....	23
Figura 4 - Mudanças na impedância observadas durante o trânsito do bolo entre dois canais, que distam 2 cm entre si.....	26
Figura 5 - Desenho do estudo.....	37
Figura 6 - Demonstração do registro do IRP para o esfíncter esofágico inferior.....	40
Figura 7 - Representação de deglutição líquida através da análise de topografia de pressão esofágica pela manometria esofágica de alta resolução.....	42
Figura 8 - Demonstração da deglutição líquida através da análise de topografia de pressão esofágica pela manometria esofágica de alta resolução.....	43
Figura 9 - Demonstração da deglutição líquida através da análise de topografia de pressão esofágica pela manometria esofágica de alta resolução.....	44
Figura 10 - Demonstração do registro do IRP e pressão basal para o esfíncter esofágico superior.....	45
Figura 11 - Demonstração das variáveis adaptadas de Chicago para o esôfago proximal.....	46
Figura 12 - Demonstração da deglutição através das janelas de impedanciometria (janela superior) e manometria de alta resolução (janela infer.....	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Idade e características antropométricas da amostra dos 37 voluntários pertencentes ao estudo.....	51
Tabela 2 - Parâmetros da manometria de alta resolução para o estudo do esôfago distal, da junção esofagogástrica e esôfago proximal, nas posições sentada e deitada, relacionados às deglutições líquidas simples, após o tratamento com o placebo e a prucaloprida.....	52
Tabela 3 - Parâmetros da manometria de alta resolução para o estudo do esôfago distal, da junção esofagogástrica e esôfago proximal, na posição sentada, relacionada às deglutições líquidas simples e ao gênero masculino e feminino entre os tratamentos com o placebo e a prucaloprida.....	55
Tabela 4 - Parâmetros da manometria de alta resolução para o estudo do esôfago distal, da junção esofagogástrica e esôfago proximal, na posição deitada, relacionada às deglutições líquidas simples e ao gênero masculino e feminino entre os tratamentos com o placebo e a prucaloprida.....	56
Tabela 5 - Parâmetros da manometria de alta resolução para o estudo do esôfago distal, da junção esofagogástrica e esôfago proximal, nas posições sentada e deitada, relacionada às deglutições múltiplas rápidas, após o tratamento com o placebo e a prucaloprida.....	58
Tabela 6 - Estimativa entre os parâmetros da manometria de alta resolução para o estudo do esôfago distal, da junção esofagogástrica e esôfago proximal, nas posições sentada e deitada, relacionada às deglutições líquidas simples entre os tratamentos com o placebo e a prucaloprida.....	60
Tabela 7 - Estimativa entre os parâmetros da manometria de alta resolução para o estudo do esôfago distal, da junção esofagogástrica e esôfago proximal, nas posições sentada e deitada, relacionada às deglutições múltiplas rápidas, entre os tratamentos com o placebo e a prucaloprida.....	61
Tabela 8 - Estimativa entre os parâmetros da manometria de alta resolução para o estudo do esôfago distal, da junção esofagogástrica e esôfago proximal, nas posições sentada e deitada, relacionada às deglutições líquidas simples, e ao gênero masculino e feminino, após a exposição à prucaloprida.....	62
Tabela 9 - Estimativa entre os parâmetros da manometria de alta resolução para o estudo do esôfago distal, da junção esofagogástrica e esôfago proximal, nas posições sentada e deitada, relacionada às deglutições múltiplas rápidas, e ao gênero masculino e feminino, após a exposição à prucaloprida.....	63
Tabela 10 - Pressão respiratória média (PRM) e pressão expiratória máxima (PEM) do esfíncter esofágico inferior e pressão basal (Pbasal) e pressão residual (Presidual) do esfíncter esofágico superior, nas posições sentada e deitada, após a exposição ao placebo e a prucaloprida.....	64

Tabela 11 - Comparativo entre as variáveis pressão respiratória média (PRM) e pressão expiratória máxima (PEM) do esfíncter esofágico inferior e pressão basal (Pbasal) e pressão residual (Presidual) do esfíncter esofágico superior, nas posições sentada e deitada, após a exposição ao placebo e a prucaloprida.....65

Tabela 12 - Comparativo entre as variáveis pressão respiratória média (PRM) e pressão expiratória máxima (PEM) do esfíncter esofágico inferior e pressão basal (Pbasal) e pressão residual (Presidual) do esfíncter esofágico superior, nas posições sentada e deitada, em relação ao gênero masculino e feminino, após a exposição à prucaloprida.....66

Tabela 13 - Parâmetros da impedanciometria denominados tempo total de trânsito do bolo e porcentagem de falhas de trânsito, nas posições sentada e deitada, após a exposição ao placebo e a prucaloprida.....67

Tabela 14 - Estimativa das variáveis de impedanciometria denominadas tempo total de trânsito do bolo e porcentagem de falhas de trânsito, nas posições sentada e deitada, após a exposição ao placebo e a prucaloprida.....67

Tabela 15 - Estimativa das variáveis de impedanciometria denominadas tempo total de trânsito do bolo e porcentagem de falhas de trânsito, nas posições sentada e deitada, após a exposição à prucaloprida, em relação ao gênero masculino e feminino.....68

Tabela 16 - Estimativa das frequências dos sintomas apresentados após a exposição ao placebo e a prucaloprida.....69

Tabela 17 - Estimativa dos sinais vitais após a exposição ao placebo e a prucaloprida.....70

LISTA DE SIGLAS

5-HT	Serotonina
5-HT4	Receptor 4 da serotonina
BT	<i>Bolus transit</i> ou trânsito do bolo
CDP	<i>Contractile deceleration point</i> ou ponto de desaceleração contrátil
CE	Células enterocromafins
CFV	<i>Contractile front velocity</i> ou velocidade da frente contrátil
CGRP	Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina
CM	Centímetro
DCI	<i>Distal contractile integral</i> ou integral de contração distal
DCP	Duração da contração proximal
DL	<i>Distal latency</i> ou latência distal
DP	Desvio padrão
ECP	Extensão de contração proximal
EDA	Endoscopia digestiva alta
EES	Esfíncter esofágico superior
EEI	Esfíncter esofágico inferior
F	Feminino
FC	Frequência cardíaca
IC-95%	Intervalo de confiança de 95 por cento
HCFMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
HRM	<i>High resolution manometry</i> ou manometria de alta resolução
IMC	Índice de massa corpórea
IRP	<i>Integrated relaxation pressure</i> ou pressão de relaxamento integrada
JEG	Junção esofagogástrica
KG	Quilograma
LS	<i>Liquid swallow</i> ou deglutição líquida
M²	Metro ao quadrado
M	Masculino
MAR	Manometria esofágica de alta resolução

MMHG	Milímetros de mercúrio
MRD	Múltiplas e rápidas deglutições
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
PB	<i>Peristaltic break</i> ou quebra peristáltica
Pbasal	Pressão basal
PCI	<i>Proximal contractile integral</i> ou integral de contração proximal
PEM	Pressão expiratória máxima
Presidual	Pressão residual
PRM	Pressão respiratória média
SEED	Seriografia do esôfago, estômago e duodeno
S	Segundos
SNC	Sistema nervoso central
TBTT	<i>Total bolus transit time</i> ou tempo do trânsito total do bolo
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGI	Trato gastrointestinal

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	19
1.1 Anatomia e Fisiologia do Esôfago.....	19
1.2 Estudos da função esofageana.....	23
1.3 Serotonina e Sistema serotoninérgico.....	26
1.4 Outros agonistas 5-HT4.....	29
1.5 Aspectos gerais sobre a Prucaloprida.....	29
 2. OBJETIVOS.....	 33
 3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	 34
3.1 Participantes do estudo.....	34
3.2 Descrição dos aspectos éticos.....	34
3.3 Delineamento do estudo.....	34
3.4 Critérios de inclusão.....	35
3.5 Critérios de exclusão.....	35
3.6 Procedimento de coleta de dados.....	35
3.7 Randomização.....	36
3.8 Fases do Estudo.....	36
3.9 Procedimento de análise dos dados.....	38
3.10 Processamento dos comprimidos de prucaloprida e placebo.....	49
3.11 Análise estatística.....	49
 4. RESULTADOS.....	 51
4.1 Descrição amostral.....	51
4.2 Parâmetros da manometria de alta resolução das deglutições líquidas.....	51
4.3 Parâmetros da impedanciometria intraluminal das deglutições líquidas..	66
4.4 Efeitos adversos e dados relacionados aos sinais vitais com o uso de prucaloprida.....	68
 5. DISCUSSÃO.....	 71

5.1 Efeitos da prucaloprida na atividade motora no terço distal do corpo esofágico nas posições sentada e deitada.....	71
5.2 Efeitos da prucaloprida na atividade motora no terço proximal do esôfago nas posições sentada e deitada.....	73
5.3 Efeitos da prucaloprida no relaxamento e pressões do esfíncter inferior e superior do esôfago.....	74
5.4 Efeitos da prucaloprida na atividade motora no terço distal do corpo esofágico, utilizando-se o teste das múltiplas e rápidas deglutições, nas posições sentada e deitada.....	75
5.5 Efeitos da prucaloprida no esvaziamento completo do bolo de consistência líquida e na produção de ondas peristálticas no esôfago distal em ambas as posições sentada e deitada.....	76
5.6 Efeitos na atividade motora esofágica no terço proximal, no esôfago distal, esvaziamento completo do bolo de consistência líquida e na produção de ondas peristálticas no esôfago distal após a exposição à prucaloprida, em relação aos gêneros masculino e feminino.....	77
5.7 Efeitos adversos e descrição dos sinais vitais com o uso de prucaloprida....	79
 6. CONCLUSÃO.....	80
 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	82
 8. ANEXOS.....	90

1. INTRODUÇÃO

1.1 Anatomia e Fisiologia do Esôfago

As funções primordiais do esôfago estão relacionadas à transferência do alimento da boca ao estômago e à formação de uma barreira antirefluxo para o conteúdo gástrico. O esôfago é um órgão tubular composto por quatro camadas de tecidos, com um comprimento médio de 40 cm e luz interna virtual, no estado de repouso. Da porção mais interna para a externa, são conhecidas as camadas teciduais: mucosa, composta por epitélio escamoso e estratificado; submucosa; muscular, dividida em interna (circular) e externa (longitudinal), e uma delgada camada de tecido epitelial escamoso, denominada serosa, na sua porção torácica e uma camada de tecido conjuntivo frouxo na sua porção abdominal. O esôfago mantém contato com as estruturas e os órgãos do mediastino. Na sua extremidade proximal, há um complexo muscular, composto pelos músculos da hipofaringe, dentre eles, o cricofaríngeo, formando uma espécie de válvula com controle voluntário, denominada esfíncter esofágico superior (EES). Já na extremidade distal do esôfago, há um espessamento muscular das camadas dos músculos circulares e longitudinais associado a um pinçamento do músculo diafragma, dentre os quais compõem o esfíncter esofágico inferior (EEI). O EEI mantém-se, em seu estado basal, contraído (tônus basal) e possui um controle involuntário e uma função protetora contra o refluxo ácido do estômago. O esôfago é dividido, anatomicamente, em três regiões: cervical, torácica e abdominal. A região cervical é composta, quase exclusivamente, por musculatura estriada; a região torácica possui o maior comprimento, sendo composta por musculatura lisa e constrições fisiológicas pela croça da aorta e pelo brônquio fonte esquerdo; a porção mais distal, denominada abdominal, mede de 2 a 3 cm, e possui uma relação anatômica com o peritônio e os órgãos da cavidade abdominal. A irrigação arterial é constituída da seguinte maneira: a região cervical é irrigada por ramos da artéria tireóidea; a região torácica é irrigada por ramos das artérias brônquicas, intercostais e ramos oriundos diretamente da aorta; e a região abdominal é irrigada por ramos das artérias frênica e gástrica esquerda. A drenagem venosa ocorre, no terço inferior, pela veia gástrica esquerda e, nos dois terços superiores, pelas veias tireóideas inferiores, pericárdicas, brônquicas, ázigos e frênicas. A inervação do esôfago é dividida em intrínseca e extrínseca. A inervação intrínseca é composta, exclusivamente, pelo nervo vago, o qual possui vias aferentes sensitivas que

se comunicam com o núcleo do trato solitário no tronco cerebral; e vias eferentes motoras que se comunicam com o núcleo ambíguo e dorsal motor do vago, também localizados no tronco cerebral. O núcleo ambíguo é responsável pelas informações neurais advindas do terço proximal esofágico, composto pela musculatura estriada e o núcleo dorsal motor do vago pelas informações neurais geradas pelos dois terços distais do esôfago. Há estrita comunicação entre os nervos eferentes motores vagais e os neurônios do plexo mioentérico de Auerbach na musculatura lisa dos dois terços distais do órgão. A inervação intrínseca possui fisiologia conhecida, principalmente quanto à relação com a estrutura nervosa extrínseca vagal. Ela é composta pelos plexos de: Meissner (submucoso), que se comunica com vias aferentes parassimpáticas, oriundas do nervo vago, e simpáticas, oriundas dos nervos torácicos, que enviam sinais sensoriais para o núcleo do trato solitário; e Auerbach (mioentérico), que se comunica com vias eferentes parassimpáticas, oriundas do nervo vago, que recebem informações sensoriais dos núcleos ambíguo e dorsal motor com relação à contração das musculaturas circular e longitudinal (GERHARDT, 1983; NETTER, 1998).

O reflexo da deglutição é um complexo processo que abrange diversos tipos de músculos (tanto de componente estriado, quanto de componente liso), envolvendo neurônios periféricos e centrais, com núcleos centrais localizados na medula espinhal, que é objeto de estudos até hoje (GOYAL, 2006 e 2008).

O início da deglutição é dividido em três fases: a preparatória (fase oral – de controle voluntário e involuntário), a de transferência (fase faríngea – de controle involuntário) e a de transporte (fase esofágica – de controle involuntário) (GOYAL, 2006). A fase oral inicia-se quando da introdução do alimento na boca e o contato do mesmo com dois mecanismos: químico, relacionado ao contato químico com a saliva; e mecânico, relacionado à trituração do alimento pelos dentes. O início da deglutição alimentar corresponde ao momento, logo após a digestão oral, no qual a face anterior da língua retém o alimento de encontro ao palato duro. O movimento de propulsão do alimento da cavidade oral, após elevação da face anterior da língua junto ao palato duro, é denominado fase oral propulsiva (involuntária). Com esta fase, o alimento transfere-se à faringe. Na fase faríngea, ocorrem os seguintes eventos: a) elevação do palato mole com, consequente, fechamento da nasofaringe; b) compressão do bolo alimentar pela face posterior da língua ao encontro do palato mole; c) deslocamento da laringe em sentido anterior e superior e fechamento da epiglote; d) abertura do EES; e) compressão da base da língua junto à parede faríngea, propelindo o bolo ao esôfago proximal. Após

a passagem pela faringe, há a descida do palato mole, com abertura da nasofaringe, e a reabertura da laringe e faringe (MATSUO, 2008) (Figura 1).

Figura 1: Esquema ilustrativo de uma deglutição normal de um bolo líquido. Desenhos baseados em uma gravação por videofluoroscopia. (A) O bolo é mantido entre a superfície anterior da língua e o palato duro, em uma posição “pronta para engolir” (final da **fase preparatória oral - voluntária**). A língua pressiona o bolo contra o palato tanto no sentido anterior quanto no posterior para evitar derramamento. (B) O bolo é propulsionado da cavidade oral para a faringe (**fase propulsiva oral - involuntária**). A porção anterior da língua empurra o bolo contra o palato duro logo atrás dos incisivos superiores, enquanto a porção posterior da língua posterior se distancia do palato. (C-D) **Fase faríngea - involuntária**. (C) O palato mole eleva-se, fechando a nasofaringe. A área de contato da língua com o palato se dirige, posteriormente, comprimindo o bolo para dentro da faringe. A laringe é deslocada para cima e para frente à medida que a epiglote se inclina para trás. (D) O esfíncter esofágico superior se abre. A base da língua retrai-se para entrar em contato com a parede da faringe, que se contrai ao redor do *bolus*, iniciando na porção superior e, após, descendo em direção ao esôfago. (E) O palato mole desce, a laringe e a faringe reabrem-se. O esfíncter esofágico superior retorna ao estado habitual (fechado) após a passagem do bolus. **Fonte:** Adaptado de MATSUO, 2008.

A partir de então, o bolo alimentar perpassa sobre todas as regiões esofágicas, no sentido craniocaudal, em uma velocidade média de 5 cm por segundo, até ir ao encontro do EEI, o qual já se apresenta relaxado, imediatamente, após início da deglutição e abertura do EES. Dá-se o nome do movimento rítmico e coordenado da passagem do bolo alimentar na fase faríngea até as diversas topografias esofágicas, em direção ao estômago, de peristaltismo primário. As ondas peristálticas se iniciam logo após a abertura do EES e auxiliam na propulsão do bolo alimentar ao longo do órgão.

Elas correspondem ao movimento rítmico de dois grupamentos musculares já descritos acima: a) no sentido proximal, ocorre uma contração da musculatura circular interna logo após o bolo alimentar percorrê-la; b) durante a passagem do bolo alimentar, há relaxamento da musculatura circular; c) no sentido distal, há contração da musculatura longitudinal, antes do bolo percorrê-la e logo após a recepção do bolo alimentar pela porção musculatura circular relaxada (Figura 2).

Figura 2: Ilustração esquemática da passagem de bolo alimentar no esôfago. **Fonte:** Adaptado de <https://slideplayer.com/slide/8454779/>.

A acetilcolina é o principal neurotransmissor envolvido na ativação da musculatura estriada no terço proximal do esôfago, existindo escassas fibras do plexo mioentérico dentro desta musculatura. Essas fibras parecem funcionar como um mecanismo compensador inibitório para a predominante inervação excitatória vagal nesta área (WÖRL, 2005). O grau de influência excitatória colinérgica e inibitória não colinérgica, em diferentes níveis do esôfago, pode ser explicado por um modelo de mecanismo periférico em gradientes neurais estudado por CRIST e cols. (1984 e 1991). Nesse estudo, os autores evidenciaram o grau de influência excitatória e inibitória nos diferentes níveis do esôfago, sendo mais predominante a influência colinérgica na região proximal do esôfago, reduzindo-se nas porções distais do órgão. Na porção esfinteriana do órgão, há um predomínio de fibras colinérgicas, atuando para manter o

tônus na região. Na porção distal do esôfago, há um predomínio maior de nervos inibitórios, por vias conhecidas como inibitórias não colinérgicas e não adrenérgicas, cujo principal neurotransmissor é o óxido nítrico (Figura 3).

Figura 3: Esquema ilustrativo do gradiente neural ao longo do esôfago. **Fonte:** GI Motility online (May 2006) | doi:10.1038/gimo3

O trato gastrointestinal (TGI) é, quase que exclusivamente composto, desde a boca até o ânus, pelos mesmos tipos celulares e componentes teciduais, diferindo pouco de um órgão ao outro. Dessa maneira, os receptores de serotonina podem ser encontrados nos plexos mioentéricos e neurônios mesentéricos dos órgãos do TGI, incluindo o esôfago (SAXENA, 1995; SANGER, 2009; LI, 2015).

1.2. Estudos da função esofageana

A função esofageana pode ser avaliada por diferentes métodos, a seguir:

1.2.1. Estudos radiológicos

Exames radiológicos contrastados, como a seriografia do esôfago, estômago e duodeno (SEED), nos quais há registros de imagens em filmes radiológicos, em tempos diferentes do trânsito do contraste pelos órgãos supracitados, apresentam baixo risco

de exposição à radiação apresentada ao paciente. O exame é solicitado quando da suspeita de doença do refluxo gastroesofágico, megaesôfago ou acalásia.

O esofagograma baritado, exame muito similar à SEED, acaba por realizar registros de imagens em filmes radiológicos, em diferentes tempos, com foco na topografia esofágica, após a ingestão pelo paciente de contraste líquido ou em tablete. É um exame adequado e com alta sensibilidade para detectar os diversos graus de megaesôfago (I-IV), além de auxiliar na detecção de acalásia (BLONSKI, 2018).

1.2.2. Endoscopia digestiva alta

A avaliação do esôfago por meio da endoscopia digestiva alta (EDA) tem por objetivo a detecção de lesões na mucosa do órgão, seja por estenoses benignas (e.g.: anel de Schatzki) ou malignas (e.g.: tumores), seja pela presença de úlceras de origem péptica, infecciosa, idiopática, seja pela presença de divertículos, fístulas ou herniações. Por vezes, podem ser detectados espamos esofágicos durante o exame. Logo, a EDA é um método complementar na detecção de doenças que podem prejudicar o correto funcionamento do órgão, e não para avaliar *per se* sua capacidade funcional.

1.2.3. pHmetria do esôfago

É um exame que consiste na introdução de uma sonda, via nasal, com localização esofágica e sensores capazes de detectar os movimentos de cargas iônicas do tipo H⁺, possibilitando, dessa maneira, registrar, numericamente, o pH do conteúdo gástrico refluído ao esôfago. O exame tem duração de 24 horas, servindo como método auxiliar de alta sensibilidade e especificidade na detecção de doença do refluxo gastroesofágico.

1.2.4. Manometria esofágica

O exame consiste na introdução de uma sonda, via nasal, com localização esofágica e gástrica. A sonda possui sensores capazes de avaliar as diferentes pressões esofágicas, em diferentes níveis do esôfago. É capaz, também, de avaliar o relaxamento dos esfíncteres superior e inferior do esôfago, fornecendo informações com relação ao funcionamento do órgão. Pode ser considerado o melhor exame para avaliar a função motora esofágica. Atualmente, há dois tipos de manometria: a de perfusão (8

canais para avaliação convencional; 24 canais para a avaliação em alta resolução) e de cateter sólido (32 canais para a avaliação em alta resolução). Sabe-se que a manometria esofágica de alta resolução fornece: um melhor estudo da junção esôfago gástrica (ROMAN, 2009); uma precisa avaliação dos diferentes tipos de hérnia diafragmática (PANDOLFINO, 2006; TOLONE, 2018) e uma sensibilidade superior na detecção dos diferentes tipos de acalásia (ROMAN, 2009). A realização do exame em diferentes posições evidencia uma resposta contrátil mais vigorosa (maior valor no DCI), menor velocidade de propagação da onda peristáltica (com menor valor de CFV e maior DL) e maior pressão basal do EEI e valores de IRP na posição deitada (CARMO, 2014). Dessa maneira, o trânsito do bolo alimentar esofágico é menor na posição sentada, fato esse relacionado ao auxílio gravitacional nesta posição, com redução da pressão intrabolus no esôfago. Além disso, o estudo em diferentes posições permite agregar ganhos diagnósticos, tendo em vista que há um aumento na detecção de distúrbios motores esofágicos em cerca de 10% quando o estudo é realizado na posição deitada e na posição sentada (fisiológica) (CARMO, 2014). Há algumas manobras provocativas que podem auxiliar na detecção de distúrbios motores esofágicos, como as múltiplas e rápidas deglutições (MRD), deglutições sólidas, deglutições viscosas, teste de refeição padrão durante o exame, desafio da bebida rápida e prensa abdominal. A MRD auxilia na avaliação da reserva peristáltica, principalmente, em candidatos à cirurgia antirefluxo (CARLSON, 2018).

1.2.5. Impedanciometria esofágica

A impedância é um conceito oriundo da eletrodinâmica e é descrito como a oposição que um circuito elétrico faz à passagem de corrente quando submetido a uma tensão. É uma propriedade inversamente relacionada à condutividade elétrica da parede e do conteúdo de um órgão. Logo, se a condutividade é baixa, a impedância é alta. A título de exemplo, citam-se alguns dos conteúdos que podem ser refluídos ao esôfago: ar, água e refluxo ácido. Devido à ausência de cargas iônicas elétricas, o ar tem uma condutância muito menor do que o refluxo ácido (o qual possui grande carga de íons hidrogênio) e, portanto, uma impedância muito maior. Quando há uma mudança na característica do bolus, ou seja, o mesmo é constituído exclusivamente por água, por exemplo, a condutividade elétrica aumenta e a impedância diminui.

O estudo da impedanciometria esofágica intraluminal multicanal foi conduzida, há muito tempo, por Joseph Fass (1994). Consiste na introdução de uma sonda com múltiplos canais que detectam a passagem de cargas iônicas entre eles, demonstrando a característica do bolus e sua movimentação no esôfago. O exame auxilia no estudo da motilidade esofágica junto à manometria de alta resolução, agregando informações, dentre elas, o estudo de condições que cursam com a obstrução da junção esofagogástrica (SONG, 2019). Em termos gerais, considera-se a passagem de um bolus com baixa impedância entre dois canais quando há entrada em um canal proximal e a saída em um canal distal. A entrada do bolus no canal ocorre quando há queda de 50% da linha de base da impedância, em referência ao seu nadir; e a sua saída corresponde à recuperação da impedância em 50% do nadir até o retorno da linha de base (TUTUIAN, 2004) (Figura 4).

Figura 4: Mudanças na impedância observadas durante o trânsito do bolo entre dois canais, que distam 2 cm entre si. Há um aumento inicial da impedância, a partir da linha de base, o qual corresponde à entrada de ar. Após, observa-se a entrada do bolus com queda de 50% da impedância, com relação à linha de base, denotando entrada de bolus no primeiro canal. Em seguida, nota-se, após nadir, a recuperação da impedância em mais de 50%, com relação à linha de base, correspondente à saída de bolus do segundo canal. **Fonte:** Adaptado de Tutuian (2004).

1.3. Serotonina e Sistema Serotoninérgico

O papel da serotonina como neurotransmissor na modulação dos efeitos no sistema nervoso entérico vem sendo estudada há muitos anos (GADDUM, 1953 e 1957; JOHNSON, 1980; BRADLEY, 1986; CLARK, 1989). A serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5-HT) é um neurotransmissor produzido, tanto pelos neurônios serotoninérgicos do sistema nervoso central (SNC) e periférico, como nas células

enterocromafins (CE) da mucosa do trato gastrointestinal (WALTHER, 2003; CÔTE, 2003). Cerca de 95% da serotonina do organismo (em torno de 10mg) está presente no TGI, distribuída nas células enterocromafins (90%) e plexo mioentérico (10%) (GERSHON, 1965), e 5% no SNC, mais especificamente no cérebro (SIKANDER, 2009). O excedente da produção de serotonina, proveniente das CE, é armazenado nas plaquetas presentes no sangue periférico. As plaquetas permanecem como as únicas fontes séricas de 5-HT. As CE funcionam como um transdutor de sinal para a ativação do sistema nervoso intrínseco e extrínseco entérico, produzindo, armazenando e secretando 5-HT mediante diversos estímulos, como químicos, mecânicos e alimentares (GERSHON, 2007; SPILLER, 2008; MANOCHA, 2012).

Atualmente, há sete diferentes tipos de receptores de serotonina conhecidos e diversos subtipos (SIKANDER, 2009). Eles são enumerados em: 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ e 5-HT₇. Os tipos 5-HT₅, 5-HT₆ e 5-HT₇ estão distribuídos predominantemente no SNC (AIRAKSINEN, 1968). Já os receptores 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄ e 5-HT₇ estão situados no TGI e ligados a funções motoras (READ, 1994; TONINI, 1995; BRIEJER, 1995; PRINS, 2001). O receptor 5-HT₄ foi descoberto no final da década de 80 (SAXENA, 1986; DUMUIS, 1988 e 1989), e sua estrutura proteica, composta por duas variantes com 387 e 407 aminoácidos, foi revelada em 1994 por Gerald C. *et al.* Está localizado no hipocampo (TORRES, 1995), no plexo mioentérico e nos neurônios mesentéricos, possuindo como mecanismo a ativação da adenilato ciclase (GERSHON, 1999). Sua função está relacionada aos reflexos peristálticos (KADOWAKI, 1996; TULADHAR, 1996; GERSHON, 2007) e em facilitar a transmissão colinérgica, via liberação de acetilcolina e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina - CGRP, nos neurônios aferentes da via intrínseca primária entérica (GRIDER, 1996; PAN, 1999).

Quadro 1: Subtipos de receptores de serotonina.

Tipo	Localização no TGI	Localização no SNC	Efeitos no TGI
5-HT_{1A}	Nervos entéricos	Hipocampo	Inibição neuronal
5-HT_{1B}	Nervos simpáticos	Substância nigra, gânglios basais	Inibição neuronal, relaxamento gástrico

Quadro 1: Subtipos de receptores de serotonina.

Quadro 1: Subtipos de receptores de serotonina. Continuação.

5-HT_{1D}	Nervos entéricos?	Substância nigra, gânglios basais	Inibição neuronal
5-HT_{1P}	Nervos entéricos?		Despolarização neuronal
5-HT_{2A}	Íleo da cobaia	Córtex, núcleo caudado	Contração muscular, despolarização neuronal
5-HT_{2B}	Fundo gástrico do rato	Cerebelo	Contração
5-HT₃	Nervos vago, entérico e simpático	Área postrema	Despolarização neuronal, aumento na liberação de neurotransmissor
5-HT₄	Plexo mioentérico	Hipocampo	Contração muscular, facilitar a transmissão colinérgica
5-HT₇	Musculatura lisa	Tálamo, hipotálamo, hipocampo	Relaxamento

Legendas: TGI – trato gastrointestinal; SNC – sistema nervoso central. **Fonte:** Adaptado de SIKANDER, 2009.

A serotonina apresenta efeitos motores, secretórios e sensoriais no TGI, mediados através dos neurônios dos plexos submucoso e mioentérico e nervos mesentéricos, que respondem segundo a apresentação de variados receptores de 5-HT (SIKANDER, 2009). Além de atuar como neurotransmissor, é também conhecida sua ação hormonal parácrina, autócrina e endócrina (GERSHON, 1999; SIKANDER, 2009; BERTRAND, 2010). Alguns exemplos de efeitos e ações da serotonina podem ser citados: a náusea, o vômito, a secreção intestinal e a peristalse. Ainda, alguns estudos

(WADE, 1994; GERSHON, 1999) revelaram um efeito dicotômico desse neurotransmissor. Nesses estudos, a serotonina estimulava tanto neurônios colinérgicos a liberar acetilcolina, responsável pela contração da musculatura lisa, quanto neurônios nitrérgicos a liberar óxido nítrico, o que resultaria no relaxamento da mesma. À medida que o estudo sobre a fisiologia e a farmacologia da 5-HT e seus receptores avança, diferentes outras ações podem vir a ser descritas (BULBRING, 1958; WADE, 1994; ZHOU, 1999; SUGIWAR, 2004; GERSHON, 2004).

1.4. Outros agonistas 5-HT₄

Em 2009 e 2011, *European Medicines Agency* e *Health Canada* aprovaram a prucaloprida como nova opção terapêutica em pacientes com constipação intestinal crônica. É um agonista de alta afinidade pelo receptor 5-HT₄, com ação pró-cinética na motilidade do trato gastrointestinal (SANGER, 2010) via regulação dos reflexos peristálticos e liberação neuronal de acetilcolina e CGRP (vide acima). A medicação tem como vantagens a boa tolerância e os baixos riscos cardíacos se comparada aos seus antecessores, a cisaprida e o tegaserode. Tanto a cisaprida quanto o tegaserode são agonistas parciais dos receptores 5-HT₄ e, portanto, apresentam baixa atividade intrínseca quando ligados aos seus receptores. Foram utilizados, por muito tempo, no tratamento da doença do refluxo gastroesofágico em crianças, gastroparesia, pseudo-obstrução colônica e pirose noturna, no caso da cisaprida (QUIGLEY, 2011), e na constipação crônica intestinal e síndrome do intestino irritável, no caso do tegaserode (EVANS, 2007). Os principais efeitos adversos temidos dessas medicações estavam relacionados às complicações cardiovasculares, fazendo-as serem suspensas do mercado internacional (TACK, 2012).

1.5. Aspectos gerais sobre a Prucaloprida

Recentes estudos demonstraram a eficácia e a segurança da prucaloprida como tratamento farmacológico para a constipação intestinal (QUIGLEY, 2009; TACK, 2009). A resposta medicamentosa foi observada durante as primeiras quatro semanas de uso na dose de 2 mg, não havendo diferença ao longo do estudo de doze semanas. A dose diária de 4 mg foi responsável pelo aumento dos efeitos adversos, sem efeitos terapêuticos adicionais na população estudada. A melhora da qualidade de vida, a

redução na percepção da severidade da constipação pelos pacientes e o aumento dos movimentos espontâneos completos intestinais para uma frequência maior que 3 vezes na semana, demonstraram o promissor potencial terapêutico desta medicação.

Com relação à farmacocinética da prucaloprida, Chen X e cols. (2012) notaram que o tempo necessário para alcançar a concentração plasmática máxima da prucaloprida é de 2 horas. Nesse mesmo estudo, foi possível verificar, ainda, que o período livre de exposição da droga pelo organismo (*washout*) é de 7 dias. O hábito intestinal foi similar entre ambos os gêneros, masculino e feminino, apesar da menor concentração sérica da medicação no gênero masculino.

A atividade pró-cinética da prucaloprida já foi estudada em órgãos do TGI, principalmente no estômago, intestino delgado e intestino grosso. Esses estudos avaliaram a atividade motora do TGI através da radiografia contrastada, cintilografia e da manometria anorretal (POEN, 1999; BOURAS, 2001; EMMANUEL, 2002). Os resultados estavam relacionados ao aumento do esvaziamento gástrico e trânsito colônico, sem repercussões nos parâmetros da manometria anorretal (função esfinteriana), sensibilidade e complacência retal. Além disso, De Schryver AM e cols. (2002) demonstraram o efeito procinético da droga com o aumento das amplitudes de contração propagadas ao longo do cólon.

Estudos prévios da função motora esofágica com outros agonistas 5-HT₄ documentaram um aumento da contratilidade no esôfago médio com o uso do tegaserode (FOX, 2006), e um aumento no trânsito de bolus completo associado à redução no tempo total de trânsito do bolus às deglutições líquidas com o uso da mosaprida (CHO, 2006). Outro estudo evidenciou melhora no esvaziamento do bolus esofágico com o uso da cisaprida (SONG, 1997). Ainda, resultados de outros estudos demonstraram um aumento na pressão do esfíncter esofágico inferior, aumento da amplitude, número de contrações por minuto, velocidade e duração das ondas peristálticas e redução na frequência dos relaxamentos transitórios do EEI (GILBERT, 1987; CUCCHIARA, 1990; PATERSON, 1997).

O efeito da prucaloprida na atividade motora do esôfago é pouco estudado. Uma publicação recente (KESSING, 2014), com uma amostra de 21 pacientes, não revelou efeito significativo da prucaloprida sobre a peristalse primária do esôfago e a pressão basal do EEI, apesar de acelerar o esvaziamento gástrico, reduzir o número de refluxos ácidos e melhorar o clareamento ácido no esôfago. Esta publicação teve como foco a avaliação da prucaloprida como proposta terapêutica para a doença do refluxo

gastroesofágico. As limitações foram o pequeno tamanho amostral e o inadequado protocolo de fornecimento da medicação do tipo multidoses, o qual não respeitou a farmacocinética da prucaloprida. Sabe-se que, no protocolo utilizado no estudo, os efeitos da droga não são tão marcantes quando comparados ao fornecimento em dose única, e retornam ao basal após três dias de uso (CHEN, 2012). Outra pesquisa realizada por Yi e cols. (YI, 2016) evidenciou uma redução no limiar de volume de ar injetado para iniciar peristalse secundária no esôfago, após uma injeção rápida e lenta de ar, bem como um aumento de amplitude de onda de contração primária em todo o esôfago e aumento da pressão basal e residual do EEI. As limitações desse último trabalho foram o pequeno tamanho amostral e a análise por manometria convencional com 4 canais, em posição sentada apenas. Por último, um estudo eletrofisiológico demonstrou um aumento na atividade neuromuscular na porção distal do esôfago e fundo gástrico com a prucaloprida, somente após estímulo elétrico (BROAD, 2014).

O efeito motor da prucaloprida continua pouco conhecido com relação à motilidade esofágica. Como mencionado anteriormente, não há descrições na literatura acerca da ação sobre o esfíncter superior do esôfago e sobre o corpo proximal. Há apenas dois estudos conflitantes compostos de pequena amostragem, sobre a ação motora pró cinética no corpo esofágico distal e no esfíncter inferior.

O primeiro estudo, apresentado no ano de 2014, por Kessing e cols, com amostragem exclusivamente composta por homens, teve como foco o estudo da medicação sobre o mecanismo de clearance do refluxo gastroesofágico, por meio de impedanciometria esofágica e esvaziamento gástrico por meio da cintilografia, pois o autor não obteve resultados favoráveis, com relação aos efeitos pro cinéticos da prucaloprida, empregando o exame de manometria esofágica de alta resolução.

Já o segundo estudo, realizado por YI e cols. (2016), teve como objetivo o peristaltismo secundário induzido por distensão esofágica gasosa em adultos saudáveis, através de manometria esofágica convencional com cateter de 4 canais.

Dessa maneira, este estudo visou agregar informações sobre o efeito da prucaloprida na motilidade esofágica, relacionado ao peristaltismo primário, através do estudo em todas as suas porções: terço proximal, terço distal, esfíncter superior e esfíncter inferior, e em duas posições: sentada e deitada. Incorporou-se ao estudo a análise do efeito da prucaloprida na manobra provocativa de múltiplas e rápidas deglutições. Ainda, foi utilizada a combinação da manometria esofágica de alta resolução (MAR) e da impedanciometria para a avaliação espacial, temporal e

pressórica contínua do funcionamento do esôfago com melhor acurácia (CHO, 2006; GRÜBEL, 2008; FOX, 2004), com o objetivo de analisar o esvaziamento do esôfago, simultaneamente.

2. OBJETIVOS

Avaliar os efeitos da administração de prucaloprida a voluntários assintomáticos de 1 mg de prucaloprida, nas posições sentada e deitada, por meio de topografia de pressão esofágica sobre:

- 2.1** a atividade motora no terço distal e proximal do corpo esofágico;
- 2.2** os relaxamentos e pressões dos esfíncteres inferior e superior do esôfago;
- 2.3** a atividade motora no terço distal do corpo, utilizando-se da MRD;
- 2.4** o esvaziamento completo do bolo de consistência líquida e na produção de ondas peristálticas no esôfago distal;
- 2.5** a diferença, quanto ao gênero masculino e feminino, de efeitos na atividade motora esofágica no terço proximal e no esôfago distal e no esvaziamento completo do bolo de consistência líquida e na produção de ondas peristálticas no esôfago distal;
- 2.6** os possíveis efeitos adversos e alterações na frequência cardíaca e pressão arterial sistólica e diastólica.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Participantes do estudo

Os participantes do estudo consistiam de voluntários sadios convidados a participar da pesquisa por meio de anúncios e divulgação verbal, provenientes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP e da Faculdade de Direito de Ribeirão Preto-USP. Foram incluídos também familiares e conhecidos de voluntários sadios, já participantes da pesquisa, fora do âmbito hospitalar e do meio universitário. A definição do tamanho amostral foi baseada em estudo anterior (CHEN, 2011), o qual foi definido um tamanho amostral de 10 para um poder de teste de 80% para detecção de mínimas diferenças estatísticas.

3.2 Descrição dos aspectos éticos

O estudo foi submetido à apreciação prévia do Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP, com proposta de desenvolvimento em estrita obediência aos preceitos da Resolução 196 de 1996 do Conselho Nacional de Saúde para pesquisa em seres humanos (BRASIL, 1996). O estudo foi aprovado pelo referido comitê de ética na data de 15 de outubro de 2014 sob o processo nº 13128/2014.

Foi obtido o consentimento de todos os pacientes, após a devida informação sobre os objetivos do estudo. Este foi realizado mediante o emprego de linguagem de fácil compreensão e o estudo foi iniciado somente após a obtenção da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE - Anexo 1), em 2 vias, pelo participante. A publicação de todos os dados da atual pesquisa foi garantida, independentemente dos resultados, inclusive aos participantes do estudo.

3.3 Delineamento do estudo

Foi realizado um estudo clínico, prospectivo, de único centro, randomizado, placebo-controlado, duplo-cego, do tipo paralelo ou *cross-over*, com duração de 1 semana. O grupo constituído por voluntários recebeu tratamento com prucaloprida ou com placebo (n=40).

3.4 Critérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo voluntários saudáveis maiores de 18 anos, de ambos os sexos, após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 1).

3.5 Critérios de Exclusão

Não foram incluídos na pesquisa voluntários portadores de: infecções agudas e crônicas, doenças crônicas e degenerativas; sintomas dispépticos (epigastralgia tipo queimação, regurgitação ácida, pirose) e incapacitantes ou que necessitem de controle regular com medicação ou que possuam diagnóstico de doenças motoras do esôfago ou doença do refluxo gastroesofágico; sintomas esofagianos (dor torácica relacionada à causa esofageana, odinofagia, disfagia) e incapacitantes ou que necessitem de controle regular com medicação. Ainda, não participaram da pesquisa os portadores de cirurgias prévias no esôfago ou estômago ou diagnóstico de doença motora do esôfago, identificadas durante a realização de manometria; hipersensibilidade prévia à prucaloprida; efeitos adversos à prucaloprida; intolerância ao cateter de manometria e artefatos no registro do exame.

3.6 Procedimentos de coleta dos dados

3.5.1 Contato telefônico e entrevista inicial

Todos os participantes do estudo realizaram entrevistas por meio de contato telefônico e pessoal. O contato telefônico teve como objetivo realizar uma triagem do participante interessado, explicar o protocolo de estudo e orientar o preparo para o exame. A entrevista pessoal teve como objetivo explicar, com mais detalhes, o protocolo de estudo, TCLE (Anexo 1), os efeitos adversos das medicações e os cuidados que o voluntário deveria seguir antes, durante e após o exame. Os participantes, ainda, na entrevista pessoal, responderam a um questionário com as seguintes informações: nome completo, data de nascimento, sexo, idade, peso, altura, endereço residencial, medicações em uso no momento da pesquisa, presença de sintomas relacionados ao TGI e história patológica prévia.

3.7 Randomização

Foram eleitos para a randomização todos os participantes do estudo, após o preenchimento de todos os critérios de inclusão. A randomização foi realizada por método computadorizado.

3.8 Fases do Estudo

No primeiro dia (D1), após o preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE - Anexo 1), os participantes receberam, via randomização, ora o tratamento placebo, ora a prucaloprida, na dose de 1 mg, antes da realização da manometria esofágica de alta resolução. A medicação foi fornecida para uso em jejum, pela manhã, antes do café da manhã. Um lanche foi fornecido logo após o exame. Os pacientes receberam a medicação no HCFMRP-USP e aguardaram 2 horas (CHEN, 2012) para a realização da MAR (Figura 5).

Figura 5: Desenho do estudo. *O exame possui duração de 25 minutos, em média, realizado nas posições sentada e deitada, com um total de 24 deglutições líquidas em cada posição (10 deglutições líquidas simples e 2 deglutições múltiplas e rápidas ao final do exame). Legenda: D1= Dia 1 e D7= Dia 7.

A manometria esofágica de alta resolução foi realizada pelo aparelho “*Insight GI diagnostic system G3*”, modelo H06-2000H (Sandhill® Scientific, Inc., Highlands Ranch, CO, USA), no Laboratório de Motilidade Digestiva do HCFMRP-USP (DO CARMO, 2015).

No sétimo dia da fase de tratamento (D7), período de *wash-out* da prucaloprida (CHEN, 2012), os participantes do estudo receberam o tratamento oposto ao fornecido no D1 (paralelo ou *cross-over*) e foi realizada nova MAR, com o mesmo protocolo estabelecido no D1.

Os sinais vitais (pressão arterial e frequência cardíaca), saturação de oxigênio, efeitos adversos e sintomas, foram anotados durante a realização de MAR por meio da **Ficha de controle de parâmetros vitais e efeitos colaterais da MAR** (Anexo 2).

3.9 Procedimentos de análise dos dados

3.9.1 Etapas da extração dos dados dos exames

Para análise dos parâmetros manométricos e impedanciométricos esofágicos, utilizou-se o *software BioVIEW Analysis*, da *Sandhill Scientific*, versão 5.6.3.0. Previamente à realização de cada exame, cumpriu-se uma sequência de procedimentos técnicos antes da coleta dos dados estudados. Inicialmente, foi realizada a compensação de temperatura, através de ferramenta específica do *software* de análise. Posteriormente, foram verificados os locais de medida da pressão intragástrica e da pressão intraesofágica. Cada deglutição foi analisada individualmente, e os dados foram registrados, manualmente, em caderno elaborado para esta finalidade, com a diferenciação para as sequências de líquidos, múltiplas deglutições e medidas pressóricas do EEI e EES.

A padronização da análise foi realizada a partir da exclusão das deglutições com as seguintes características: mais de uma deglutição dentro da janela de 20 s após a ingestão de solução salina; a presença de deglutição seca em intervalo menor de 10 s antes da deglutição líquida; presença de artefatos no traçado manométrico, secundários à ocorrência de tosse, esforço de vômito ou outras interferências; e presença de artefatos no traçado de impedanciometria, tais como aerofagia e eructações.

Foram coletados dados referentes aos parâmetros manométricos e impedanciométricos do esôfago, antes e após a administração da prucaloprida, nas posições sentada e decúbito, além da utilização de protocolo específico para a realização das múltiplas deglutições. Este último, consistiu na administração de 2 ml de água potável, solicitando-se ao paciente que realize uma deglutição logo em seguida da outra. Foram realizadas 5 deglutições rápidas e simultâneas com a administração total de 10 ml de água potável. Ainda, foi registrada a ocorrência de falhas na contração distal e/ou proximal.

3.9.2 Estudo das variáveis geradas pela manometria esofágica de alta resolução

As variáveis manométricas contempladas na classificação de Chicago (CFV, DL, PB, DCI e IRP) foram calculadas de forma manual, através de ferramenta própria do software (“Chicago Calc”), sob o comando do pesquisador (Quadro 2). As variáveis da contração proximal foram calculadas com a utilização das mesmas ferramentas disponíveis na “Chicago Calc”, adaptadas para o estudo do corpo proximal (DA COSTA, 2015). Essas serão descritas adiante.

Quadro 2: Definições das medidas de pressão topográfica.
(Variáveis de Chicago – Kahrilas PJ, 2015)

CFV: <i>Contractile Front Velocity</i> ou velocidade da frente contrátil contrátil (cm/s)	Variável que analisa a inclinação da tangente, aproximadamente, do isocontorno de 30 mmHg entre o limite proximal da contração distal e o ponto de desaceleração contrátil. (CDP – <i>contractile deacceleration point</i> : ponto de inflexão ao longo do contorno isobárico de 30 mmHg, onde a velocidade de propagação reduz, demarcando o limite entre o esôfago tubular e a ampola frênica). Avaliação do padrão da contração: ondas normais vs. ondas rápidas (>7cm/s)
DL: <i>Distal Latency</i> ou latência distal (s)	Variável que analisa o período (s) entre o intervalo do relaxamento do EES e o CDP. Avalia o padrão da contração: ondas normais vs ondas prematuras (<5 s)
PB: <i>Peristaltic break</i> ou quebra peristáltica (cm)	Variável que analisa as quebras no contorno isobárico de 20 mmHg da contração peristáltica entre o esfíncter esofagiano superior e a JEG, medidas no eixo axial. Avalia o padrão da contração: ondas normais vs. ondas fragmentadas (>5 cm)
DCI: <i>Distal Contractile Integral</i> ou integral de contração distal (mmHg·s·cm)	Variável que analisa a amplitude x duração x extensão (mmHg·s·cm) da contração esofagiana distal, na linha isobárica maior que 20 mmHg, do limite proximal ao CDP. Avalia o vigor da contração: falhas (<100) vs. ondas ineficazes (100-450) vs. ondas hipercontráteis (>8.000)
IRP: <i>Integrated Relaxation Pressure</i> ou pressão de relaxamento integrada (mmHg)	Variável que analisa a média das menores pressões de relaxamento, medidas em 4 segundos contíguos ou não contíguos, na janela de relaxamento deglutitivo da JEG. Avalia o relaxamento do EEI: normal vs. falha no relaxamento (>24 mmHg na posição deitada e >17 mmHg na posição sentada)

Legendas: JEG: junção esofagogastrica; EEI: esfíncter esofágico inferior. **Fonte:** Adaptado de Dustin e Pandolfino (2012) e Da Costa (2015).

3.9.2.1 Estudo do esfíncter inferior e esfíncter superior do esôfago

O relaxamento do esfíncter inferior do esôfago, durante as deglutições líquidas, foi avaliado através da medida do IRP (*Integrated Relaxation Pressure*). O IRP corresponde à média da pressão dos 4 segundos, contíguos ou não contíguos, de relaxamento deglutitivo máximo, na janela de 10 segundos, que tem início no ponto

de relaxamento deglutitivo do EES. Após a seleção da área da janela de relaxamento deglutitivo, no valor padronizado de 6 centímetros, o IRP foi calculado de forma automatizada pelo *software*, através da ferramenta “Chicago Calc” (Figura 6).

A pressão respiratória média e a pressão expiratória máxima foram obtidas após delimitação do EEI, realizada de maneira automática, pelo *software* e selecionada a janela denominada “LESP”. Após, alcançaram-se os valores finais, após a seleção da ferramenta “Analysis Tool”.

Figura 6: Demonstração do registro do IRP para o esfíncter esofágico inferior. O início da janela de relaxamento coincide com o ponto de relaxamento deglutitivo do EES (seta tracejada vertical longa), e a janela delimita área de 10s no eixo horizontal, e área de 6 cm no eixo vertical. **Nota:** IRP: *Integrated Relaxation Pressure* ou pressão de relaxamento integrada; EES: esfíncter esofágico superior; EEI: esfíncter esofágico inferior. À direita, escala colorimétrica de pressão, variando de -10 mmHg a 150 mmHg, revelando marcação das linhas de contorno isobáricas de 30 mmHg (linha preta) e de 20 mmHg (linha cinza).

3.9.2.2 Estudo do esôfago distal

Após o término do registro do estudo, é realizada a compensação de temperatura no próprio *software BioVIEW Analysis*. Em seguida, é selecionada a

janela de 1 minuto, para estudo de cada deglutição de maneira isolada. A partir daí, dá-se início à análise dos isocontornos das deglutições peristálticas do corpo distal.

As linhas de isocontorno são necessárias para realizar os cálculos das variáveis de Chicago. Elas são exibidas automaticamente quando o estudo é aberto e, dessa maneira, inicia-se a análise. O software possui dois tipos de linha de isocontorno. A linha preta do isocontorno, correspondente ao valor de 30 mmHg, é usada para estudar as variáveis **CFV** (*Contractile Front Velocity* ou velocidade da frente contrátil) e **DL** (*Distal Latency* ou latência distal). A linha cinza (correspondente à pressão de 20 mmHg) é usada para estudar as variáveis **PB** (*Peristaltic break* ou quebra peristáltica) e **DCI** (*Distal Contractile Integral* ou integral de contração distal). Os valores das linhas de isocontorno podem ser configurados, segundo a preferência do usuário, arrastando os triângulos para a posição desejada na escala de pressões do próprio *software*.

Para cada deglutição, foram identificados os pontos P (proximal) e D (distal), que correspondem aos limites proximal e distal da contração distal, respectivamente. O ponto de desaceleração contrátil (CDP, denominado, em inglês, *contractile deceleration point*), coincidente com o ponto D, corresponde ao ponto de inflexão, ao longo do isocontorno de 30 mmHg, onde a velocidade de propagação diminui.

O CFV (*Contractile Front Velocity* ou velocidade da frente contrátil) foi calculado a partir do contorno isobárico de 30 mmHg, criando-se uma linha tracejada que se inicia no ponto P e se estende até o CDP. Quando, na contração distal, não foram observadas áreas delimitadas pelo isocontorno de 30 mmHg, foi utilizado o isocontorno de 20 mmHg para delimitar os limites proximal e distal do CFV (Figura 7).

Para o cálculo do DCI (*Distal Contractile Integral*) foi selecionada a área que compreende a onda de contração distal, delimitada, em seu limite proximal, pelo ponto P no isocontorno de 20 mmHg e, distalmente, pela zona de pressão da junção esôfago-gástrica. A delimitação dessa área é realizada de forma manual e o valor numérico do DCI foi obtido através da ferramenta “Chicago Calc” do *software* de análise.

Foram consideradas como falhas da contração distal as deglutições com DCI < 100 mmHg.s.cm (KAHRILAS, 2014).

Figura 7: Representação de deglutição líquida através da análise de topografia de pressão esofágica pela manometria esofágica de alta resolução. A janela de estudo compreende desde a faringe (localizada de 0 a 3 cm na coluna da esquerda) até o estômago (localizado de 30-35 cm na coluna da esquerda). O início da linha pontilhada, em preto, corresponde ao ponto P e o final desta linha corresponde ao CDP. Ao tangenciar estes dois pontos, é obtido o CFV. As linhas de isocontorno preta (30 mmHg) e cinza (20 mmHg) podem ser observadas na ilustração.

Legenda: EES: esfíncter esofagiano superior; EEL: esfíncter esofagiano inferior; CFV: *contractile front velocity*; CDP: *contractile deceleration point*. À direita, escala colorimétrica de pressão, variando de -10 mmHg a 150 mmHg, revelando marcação das linhas de contorno isobárico de 30 mmHg (linha preta) e de 20 mmHg (linha cinza). Adaptado de Da Costa, 2015.

O DL foi medido manualmente, através de ferramenta do “Chicago Calc”, no *software* utilizado. A latência distal corresponde ao período de tempo entre a abertura do esfíncter esofagiano superior e o CDP (Figura 8).

Figura 8: Demonstração da deglutição líquida através da análise de topografia de pressão esofágica pela manometria esofágica de alta resolução. A janela de estudo compreende desde a faringe (localizada de 0 a 3 cm na coluna da esquerda) até o estômago (localizado de 30-35 cm na coluna da esquerda). As marcações com bolas em branco correspondem ao ponto P (proximal) e CDP (distal). O quadrado pontilhado delimita a área do DCI. O DL (seta preta contínua) corresponde ao período de tempo entre a abertura do esfíncter esofágico superior (seta pontilhada apontada para baixo) e o CDP. **Legenda:** EES: esfíncter esofágico superior; EEI: esfíncter esofágico inferior; CFV: *contractile front velocity*; CDP: *contractile deceleration point*. À direita, escala colorimétrica de pressão, variando de -10 mmHg a 150 mmHg, revelando marcação das linhas de contorno isobárico de 30 mmHg (linha preta) e de 20 mmHg (linha cinza). Adaptado de Da Costa, 2015.

A integridade da contração distal foi verificada através da pesquisa de quebras peristálticas no isocontorno de 20 mmHg, no segmento distal da contração esofágica. A mesma era calculada após a identificação de falha do isocontorno de 20 mmHg entre a contração esofágica proximal e distal. O valor era obtido no eixo longitudinal (em centímetros). Quando identificadas, as quebras peristálticas foram classificadas em ausência de quebras ou quebras grandes (>5 cm). A extensão das quebras no isocontorno de 20 mmHg foi medida, manualmente, através da ferramenta *peristaltic break* da “Chicago Calc” (Figura 9).

Figura 9: Demonstração da deglutição líquida através da análise de topografia de pressão esofágica pela manometria esofágica de alta resolução. A janela de estudo compreende desde a faringe (localizada de 0 a 3 cm na coluna da esquerda) até o estômago (localizado de 30-35 cm na coluna da esquerda). O isocontorno de 20 mmHg está representado por uma linha cinza, que delimita áreas onde a pressão é superior a 20 mmHg. Nota-se a quebra no isocontorno de 20 mmHg, maior que 5 cm, correspondente ao PB (*Peristaltic break* ou quebra peristáltica). É observado também o encurtamento do EEI durante a deglutição. **Legenda:** EES: esfíncter esofágico superior; EEI: esfíncter esofágico inferior; CFV: *contractile front velocity*; CDP: *contractile deceleration point*. À direita, escala colorimétrica de pressão, variando de -10 mmHg a 150 mmHg, revelando marcação das linhas de contorno isobárico de 30 mmHg (linha preta) e de 20 mmHg (linha cinza). Adaptado de Da Costa, 2015.

3.9.2.3 Estudo do esfíncter superior do esôfago

Foi realizada uma adaptação do IRP para a análise do EES (IRP-EES). O IRP-EES corresponde à uma janela padronizada de 6 centímetros, iniciando-se, imediatamente, à abertura do EES, com a duração de 5 segundos.

O IRP foi calculado em todas as deglutições líquidas, em ambas as posições, sentada e deitada, e no protocolo de múltiplas deglutições.

A pressão basal do EES foi obtida após a delimitação do esfíncter, realizada de maneira manual, através de uma janela com duração de 10 segundos antes da primeira deglutição líquida, na posição sentada e deitada (Figura 10).

- ECP: foi utilizada a ferramenta *peristaltic break*, com os valores obtidos em centímetros;
- PCI: foi utilizada a ferramenta “DCI”, com os valores obtidos em mmHg.s.cm;
- DCP: foi utilizada a ferramenta “DL”, com os valores obtidos em segundos;
- Pressão basal do EES: delimitada área no EES, com duração de 10s, medida antes da abertura do EES da primeira deglutição líquida do estudo na posição sentada, e antes da primeira deglutição líquida na posição deitada.

Foram consideradas falhas da contração do esôfago proximal: a) a deglutição cuja extensão dentro do isocontorno de 20 mmHg foi inferior a 1 cm, medida através da ferramenta de PB (*peristaltic break*) e b) ondas de contração peristálticas com PCI <100 mmHg.s.cm.

Figura 11: Demonstração das variáveis adaptadas de Chicago para o esôfago proximal. O isocontorno de 30 mmHg está representado por uma linha preta, que delimita áreas onde a pressão é maior ou igual a 30 mmHg. As ferramentas de análise da contração proximal ECP, DCP e PCI estão destacadas na figura. A ECP foi calculada em cm, desde a borda inferior do EES até a primeira quebra de isocontorno de 30 mmHg da contração proximal. A seta tracejada branca marca o início da onda de contração proximal. O DCP foi medido em segundos, desde o início da onda de contração proximal (seta tracejada branca), até o final do isocontorno de 30 mmHg, no eixo horizontal. A área para cálculo do PCI (mmHg.s.cm) está delimitada por retângulo hachurado, delimitado superiormente pela borda inferior do EES e, inferiormente, pela primeira quebra do isocontorno de 30 mmHg da contração proximal. **Legenda:** EES: esfíncter esofágico superior; EEI: esfíncter esofágico inferior; PCI: *proximal contractile integral*; ECP: extensão da contração

proximal; DCP: duração da contração proximal. À direita, escala colorimétrica de pressão, variando de -10 mmHg a 150 mmHg, revelando marcação das linhas de contorno isobárico de 30 mmHg (linha preta) e de 20 mmHg (linha cinza). Adaptado de Da Costa, 2015.

Com relação à medição da DCP, foi utilizada a ferramenta DL (distal latency) da “Chicago Calc”. O DCP representou o período de tempo entre o início da contração proximal e o fim do isocontorno de 30 mmHg, medido em segundos. A DCP foi medida em segundos, desde o início da onda de contração proximal, até o final do isocontorno de 30 mmHg, no eixo horizontal (Figura 11). A ECP foi calculada em centímetros, desde a borda inferior do EES, até a primeira quebra de isocontorno de 30 mmHg da contração proximal. Para cálculo do PCI, foi delimitada uma área que tinha como limite superior a borda inferior do EES, e como limite inferior a primeira quebra do isocontorno de 30 mmHg da contração proximal, sendo utilizada a ferramenta da DCI da “Chicago Calc” (Figura 11).

3.9.3 Estudo do variável trânsito do bolo líquido pelo esôfago pela impedanciometria intraluminal

O estudo do trânsito do bolo líquido pelo esôfago foi realizado através de medidas por meio da impedanciometria intraluminal. Para a obtenção dos valores, foram delimitadas, de forma automática, áreas denominadas “MII Swallow”, na janela de 1 minuto, na escala de 1000 ohms, intervalo que compreende 5 segundos antes da abertura do EES e 20 segundos a partir do início da deglutição. O início de cada janela de deglutição foi alinhado com o início da abertura do esfíncter esofágico superior (Figura 12). Após o posicionamento adequado da janela de deglutição, foi verificada a ocorrência do trânsito líquido através da ferramenta automatizada TBTT (*total bolus transit time* ou tempo total de trânsito do bolo), a qual se localiza no botão denominado “Analysis Tool”.

Figura 12: Demonstração da deglutição através das janelas de impedanciometria (janela superior) e manometria de alta resolução (janela inferior). O início da janela de análise de impedanciometria (retângulo tracejado superior) coincide com a abertura do EES (seta longa). À direita, canto superior, o quadro informa que houve trânsito completo do bolo (Complete BT: Yes) e o valor do TBTT (total bolus transit time ou tempo total de trânsito do bolo) de 12,8s. O isocontorno de 30 mmHg está representado por uma linha preta, que delimita áreas onde a pressão é maior ou igual a 30 mmHg. A coluna esquerda inferior corresponde à escala colorimétrica de pressão, variando de -10mmHg a 150mmHg, revelando marcação das linhas de contorno isobárico de 30 mmHg (linha preta) e de 20 mmHg (linha cinza). A coluna esquerda superior corresponde à escala de impedanciometria em Ohms. **Legenda:** EES: esfíncter esofágico superior; EEI: esfíncter esofágico inferior; LS: *liquid swallow* ou deglutição líquida. Adaptado de Da Costa, 2015.

As deglutições foram divididas quanto à presença ou não de trânsito completo do líquido através do esôfago, avaliada pela ferramenta “complete BT”. Quando o “complete BT” demonstrou o resultado “No”, a deglutição foi considerada sem trânsito completo (ou falha peristáltica). Quando o “complete BT” demonstrou o resultado “Yes”, a deglutição foi caracterizada com trânsito completo, sendo então registrado o TBTT (s). Ao se excluir as deglutições sem trânsito completo, os valores de média e mediana não representam, portanto, a totalidade do grupo do estudo (n=37). Para a análise do TBTT, no grupo placebo, foram considerados, na posição sentada, 35 pacientes, e, na posição deitada, 36 pacientes. Já no grupo prucaloprida, em ambas as posições, o TBTT analisado foram de todos os 37 pacientes.

3.10 Processamento dos comprimidos de prucaloprida e placebo

Lotes de 10 comprimidos contendo 2 mg de prucaloprida, o equivalente a 1,321 mg de succinato de prucaloprida (Resolor® 2 mg; Fabricante: Janssen-Cilag S.p. A Latina, Itália; Importação, embalagem e comercialização: Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Situada na rodovia Presidente Dutra, km 154, São José dos Campos – SP CNPJ 51.780.468/0002-6) eram macerados e o material resultante foi dividido em 20 porções iguais e cada uma continha 1 mg de prucaloprida. Cada porção era adicionada à mistura de 0,19g de celulose microcristalina (Blanver), 0,01 de estearato de magnésio (Henrifarma) e 0,01 g de Explosol (Blanver). Pelo emprego de uma prensa manual própria (MA-098/1CPE, Marconi Ltda., Piracicaba, SP, Brasil), e usando matriz e punção de 8 mm de diâmetro e sob uma força de 20 KN, a mistura final era obtida na forma de um comprimido de 0,211 g, contendo 1 mg de prucaloprida (Quadro 3). Assim, de cada lote de 10 comprimidos originais de prucaloprida 2 mg, obtinham-se 20 comprimidos com 1 mg de prucaloprida.

Comprimidos cuja composição era idêntica ao acima descrito eram produzidos pelo mesmo processo e empregados como placebo, exceto pelo fato de que 1 mg de prucaloprida era substituída por 1 mg de celulose microcristalina.

Quadro 3: Composição dos comprimidos contendo 1 mg de prucaloprida.

Material	Fornecedor	(%)	g/dose
Prucaloprida	Janssen-Cilag	0,48	0,001
Celulose Microcristalina	Blanver	90,04	0,190
Estearato de Magnésio	Henrifarma	4,74	0,010
Explosol	Blanver	4,74	0,010
TOTAL		100,00	0,211

3.11 Análise estatística

Inicialmente, os dados foram descritos através de frequências absolutas e percentuais (variáveis qualitativas), e por meio de medidas como média, desvio-padrão, mínimo, mediana e máximo (variáveis quantitativas). Para comparar os tratamentos em relação aos sintomas foi proposto o teste de McNemar.

As comparações entre os tratamentos quanto aos sinais vitais foram feitas através do teste t-Student pareado.

Para as demais comparações, foi proposto o modelo de regressão linear com efeitos mistos (efeitos aleatórios e fixos). Os modelos lineares de efeitos mistos são utilizados na análise de dados em que as respostas estão agrupadas (mais de uma medida para um mesmo indivíduo) e a suposição de independência entre as observações em um mesmo grupo não é adequada (SCHALL, 1991). Esses modelos têm como pressuposto que seus resíduos têm distribuição normal, com média 0 e variância σ^2 constante. Nas situações em que tal pressuposto não foi observado, transformações logarítmicas na variável resposta foram utilizadas. Para as comparações, foi utilizado o pós-teste por contrastes ortogonais.

Para comparar os tratamentos quanto às taxas de falhas de trânsito, foi proposto um modelo linear generalizado com distribuição Binomial com função de ligação identidade e efeito aleatório. Tal modelo foi escolhido devido a natureza das variáveis de desfecho, número de eventos (falha) em um total de ensaios (10 deglutições). A classe de modelos lineares generalizados é uma extensão do modelo linear tradicional, que permite que a média populacional seja dependente de um preditor linear, através de uma função de ligação não linear, possibilitando, ainda, que a distribuição de probabilidade da variável resposta seja qualquer membro da família exponencial (Distribuição Normal, Binomial, Poisson e Gama). (MCCULLAGH, 1989). Todos os gráficos apresentados foram feitos com o auxílio do software R (R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2017. Disponível em: <<https://www.R-project.org/>>. Acesso: 01 abr. 2019), versão 3.4.1, e as análises através do SAS 9.2 (*The SAS system for Windows. Release 9.2. SAS Inst., Cary, NC. 2011*).

Para todas as comparações, adotou-se um nível de significância menor ou igual a 5%.

4. RESULTADOS

4.1 Descrição amostral

Foram selecionados quarenta participantes para o estudo e houve três desistências por motivo de efeitos adversos à provável droga ativa, entre eles, os mais frequentes foram diarreia (57%), cefaleia (51%) e dor abdominal (32%) (vide tabela 16). Após as desistências, a amostra final foi composta por 37 pacientes, 23 homens (62%) e 14 mulheres (38%). O estudo dos parâmetros manométricos e impedanciométricos foram realizados pela análise de dez deglutições líquidas e duas deglutições múltiplas e rápidas. Algumas características da amostra podem ser avaliadas na tabela 1.

Tabela 1. Idade e características antropométricas da amostra dos 37 voluntários pertencentes ao estudo.

Variável	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
IDADE (anos)	37	10,11	20	37	59
PESO (Kg)	81	19,93	50	79	135
ALTURA (cm)	171	8,87	150	172	189
IMC (Kg/m ²)	27	5,55	18,6	26	40,8

Legenda: IMC: índice de massa corpórea.

4.2 Parâmetros da manometria de alta resolução das deglutições líquidas

Foi extraída a média dos parâmetros manométricos de cada variável: esôfago distal (CFV, DCI, DL, PB), JEG (IRP), esôfago proximal (ECP, PCI, DCP, IRP-EES), EEI (PRM e PEM), EES (Pbasal e Presidual), impedanciometria intraluminal (TBTT e porcentagem de falhas de trânsito); e, a partir destes valores, foram calculados a média, o desvio padrão, o mínimo, a média das medianas e o máximo da amostra de 37 voluntários, nos tratamentos com placebo e prucaloprida.

Os resultados dos parâmetros da manometria de alta resolução esofágicos, para o estudo das deglutições líquidas simples no esôfago distal e esôfago proximal, obtidos com o uso do placebo e da prucaloprida, nas posições sentada e deitada, estão descritos na tabela 2.

Tabela 2. Parâmetros da manometria de alta resolução para o estudo do esôfago distal, da junção esofagogástrica e esôfago proximal, nas posições sentada e deitada, relacionados às deglutições líquidas simples, após o tratamento com o placebo e a prucaloprida.

Parâmetro	Tratamento	Posição	Média (DP)	Mínimo	Mediana	Máximo
Esôfago distal e JEG						
CFV	Placebo	Sentada	4,99 (2,26)	2,35	4,45	15,45
		Deitada	4,3 (1,44)	2,45	3,88	9,7
	Prucaloprida	Sentada	4,97 (1,95)	2,8	4,6	12,6
		Deitada	4,27 (1,19)	2,5	4	7,4
DCI	Placebo	Sentada	1270,0 (1072,8)	236	875,5	5397,5
		Deitada	2309,5 (1509,1)	265	2100	7502,5
	Prucaloprida	Sentada	1770,0 (1197,3)	154	1661,25	5061
		Deitada	2740,9 (1701,6)	421	2451	8507
DL	Placebo	Sentada	6,4 (1,22)	3,9	6,35	10,05
		Deitada	6,48 (1,04)	4,7	6,28	10,1
	Prucaloprida	Sentada	5,89 (1,00)	3,55	5,83	8
		Deitada	6,08 (1,08)	3,75	6	8,8
PB	Placebo	Sentada	3,9 (2,86)	1,1	2,7	11,3
		Deitada	2,49 (1,82)	1	1,63	6,65
	Prucaloprida	Sentada	3,55 (2,32)	0,3	3,2	10,8
		Deitada	2,01 (1,15)	0,4	2,15	3,9
IRP-EEI	Placebo	Sentada	6,57 (4,21)	-0,9	6,5	18,2
		Deitada	14,19 (5,73)	5,1	12,55	31,45
	Prucaloprida	Sentada	7,48 (4,42)	0,55	7	17,9
		Deitada	15,93 (5,32)	7,9	14,9	36,45
Esôfago proximal e EES						
ECP	Placebo	Sentada	4,55 (1,17)	2,3	4,5	7
		Deitada	4,84 (1,22)	2,5	4,7	8,25
	Prucaloprida	Sentada	4,64 (1,49)	0	4,95	7
		Deitada	4,96 (1,32)	2,7	4,75	7,75
PCI	Placebo*	Sentada	271,06 (133,37)	108	246,5	664,5
		Deitada	421,99 (204,82)	127	417	907

Tabela 2. Parâmetros da manometria de alta resolução para o estudo do esôfago distal, da junção esofagogástrica e esôfago proximal, nas posições sentada e deitada, relacionada às deglutições líquidas simples, após o tratamento com o placebo e a prucaloprida. Continuação.

Parâmetro	Tratamento	Posição	Média (DP)	Mínimo	Mediana	Máximo
DCP	Prucaloprida	Sentada	297,12 (143,53)	107	264	700,5
		Deitada	412,31 (215,69)	120	413,5	1211
	Placebo*	Sentada	2,41 (0,51)	1	2,47	3,35
		Deitada	2,81 (0,58)	1,3	2,85	3,95
IRP-EES	Prucaloprida	Sentada	2,23 (0,46)	1,35	2,2	3,05
		Deitada	2,71 (0,54)	1,6	2,75	3,75
	Placebo	Sentada	168,9 (57,15)	58,7	153,85	344,65
		Deitada	184,34 (63,24)	63,55	172,05	381,4
	Prucaloprida	Sentada	113,08 (37,2)	44,3	114,15	218,45
		Deitada	106,98 (40,17)	40,9	97,55	263,9

Legenda: DP: desvio padrão; JEG: junção esofagogástrica; CFV: *contractile front velocity* (cm/s); DCI: *distal contractile integral* (mmHg.s.cm); DL, *distal latency* (s); PB: *peristaltic break* (cm); IRP: *integrated relaxation pressure* (mmHg); ECP: extensão da contração proximal (cm); PCI, *proximal contractile integral* (mmHg.s.cm); DCP, duração da contração proximal (s); IRP-EES: *integrated relaxation pressure* (mmHg) para o EES; EES: esfíncter esofagiano superior. * valor- $p < 0.0001$ nas diferentes posições (sentada e deitada) para o tratamento. Valores expressos em média estimada segundo o modelo de regressão linear para efeitos mistos (aleatórios e fixos).

O resultado dos parâmetros da manometria de alta resolução, para o estudo das deglutições líquidas simples no esôfago distal e esôfago proximal, segundo o gênero, obtidos com o uso do placebo e da prucaloprida, nas posições sentada e deitada, é apresentado nas tabelas 3 e 4, respectivamente.

Tabela 3. Parâmetros da manometria de alta resolução para o estudo do esôfago distal, da junção esofagogástrica e esôfago proximal, na posição sentada, relacionada às deglutições líquidas simples e ao gênero masculino e feminino entre os tratamentos com o placebo e a prucaloprida.

Parâmetro	Gênero	Tratamento	Média (DP)	Mínimo	Mediana	Máximo
Esôfago distal e JEG						
CFV	Masculino	Placebo	5,4 (2,58)	2,35	4,95	15,45
		Prucaloprida	4,82 (1,42)	2,85	4,9	7,7
	Feminino	Placebo	4,31 (1,48)	2,7	4,1	8,85
		Prucaloprida	5,2 (2,66)	2,8	4,25	12,6
DCI	Masculino	Placebo	1276,4 (937,3)	236	865	3948
		Prucaloprida	1839,4 (1199,3)*	154	1863	4679
	Feminino	Placebo	1259,5 (1303,8)	319	902,25	5397,5
		Prucaloprida	1647,3 (1232,1)*	482,5	1299,5	5061
DL	Masculino	Placebo	6,27 (1,34)	3,9	6,2	10,0
		Prucaloprida	5,88 (0,98)	3,55	5,85	7,7
	Feminino	Placebo	6,61 (1,02)	3,95	6,7	7,7
		Prucaloprida	5,9 (1,08)*	3,8	5,55	8
PB	Masculino	Placebo	4,05 (3,23)	1,1	2,7	11,3
		Prucaloprida	3,31 (1,74)	1,15	3,1	6,5
	Feminino	Placebo	3,68 (2,39)	1,7	2,7	10
		Prucaloprida	3,86 (2,97)	0,3	3,4	10,8
IRP-EEI	Masculino	Placebo	6,3 (4,51)	-0,2	4,7	18,2
		Prucaloprida	6,82 (4,62)	0,55	5,25	17,9
	Feminino	Placebo	7,03 (3,77)	-0,9	7,08	12,65
		Prucaloprida	8,57 (3,98)	1,95	8,15	16,75
Esôfago proximal e EES						
ECP	Masculino	Placebo	4,48 (1,17)	2,45	4,45	7
		Prucaloprida	4,5 (1,78)	0	4,5	7
	Feminino	Placebo	4,66 (1,19)	2,3	5,1	6,2
		Prucaloprida	4,86 (0,86)	3,75	4,98	6,2
PCI	Masculino	Placebo	266,43 (141,3)	108	233	664,5
		Prucaloprida	274,88 (134,72)	107	233,75	663
	Feminino	Placebo	278,32 (124,6)	131	265,25	487
		Prucaloprida	331,35 (155,25)	153,5	288,5	700,5

Tabela 3. Parâmetros da manometria de alta resolução para o estudo do esôfago distal, da junção esofagogástrica e esôfago proximal, na posição sentada, relacionada às deglutições líquidas simples e ao gênero masculino e feminino entre os tratamentos com o placebo e a prucaloprida. Continuação.

Parâmetro	Gênero	Tratamento	Média (DP)	Mínimo	Mediana	Máximo
DCP	Masculino	Placebo	2,37 (0,59)	1	2,4	3,35
		Prucaloprida	2,23 (0,5)	1,35	2,15	3,05
	Feminino	Placebo	2,49 (0,35)	1,95	2,55	3,1
		Prucaloprida	2,24 (0,4)	1,7	2,25	2,95
IRP-EES	Masculino[†]	Placebo	101,93 (25,53)	62,75	99	147,65
		Prucaloprida	106,51 (32,67)	61,8	101,1	214,45
	Feminino	Placebo	121,51 (39,35)	43,05	126,23	196,15
		Prucaloprida	123,87 (42,71)	44,3	117,35	218,45

Legenda: DP: desvio padrão; JEG: junção esofagogástrica; CFV: *contractile front velocity* (cm/s); DCI: *distal contractile integral* (mmHg·s·cm); DL, *distal latency* (s); PB: *peristaltic break* (cm); IRP: *integrated relaxation pressure* (mmHg); ECP: extensão da contração proximal (cm); PCI, *proximal contractile integral* (mmHg·s·cm); DCP, duração da contração proximal (s); IRP-EES: *integrated relaxation pressure* (mmHg) para o EES; EES: esfíncter esofagiano superior; [†]valor-p ≤ 0,05 quando há comparação entre os gêneros para o efeito placebo; *valor-p ≤ 0,05 quando há comparação entre os tratamentos para o mesmo gênero. Valores expressos em média estimada segundo o modelo de regressão linear para efeitos mistos (aleatórios e fixos).

Tabela 4. Parâmetros da manometria de alta resolução para o estudo do esôfago distal, da junção esofagogástrica e esôfago proximal, na posição deitada, relacionada às deglutições líquidas simples e ao gênero masculino e feminino entre os tratamentos com o placebo e a prucaloprida.

Parâmetro	Gênero	Tratamento	Média (DP)	Mínimo	Mediana	Máximo
Esôfago distal e JEG						
CFV	Masculino [†]	Placebo	4,71 (1,51)	2,45	4,2	9,7
		Prucaloprida	4,55 (1,15) ^u	2,95	4,4	7,4
	Feminino	Placebo	3,58 (0,99)	2,5	3,45	6,3
		Prucaloprida	3,81 (1,14)	2,5	3,28	6,2
DCI	Masculino	Placebo	2300 (1429,5)	486	1861	6964,5
		Prucaloprida	2728,5 (1510,2)*	421	2563,5	6594,5
	Feminino	Placebo	2325,2 (1694,7)	265	2163	7502,5
		Prucaloprida	2761,18 (2039)*	853,5	2219,7	8507
DL	Masculino	Placebo	6,4 (1,18)	4,7	6,1	10,1
		Prucaloprida	5,98 (1)*	3,75	6	8,3
	Feminino	Placebo	6,62 (0,77)	5,75	6,3	8,25
		Prucaloprida	6,23 (1,21)	3,9	5,88	8,8
PB	Masculino	Placebo	2,58 (1,89)	1	1,75	6,65
		Prucaloprida	2,06 (1,3)	0,4	2,15	3,9
	Feminino	Placebo				
		Prucaloprida	1,91 (0,99)	1	1,78	3,1
IRP-EEI	Masculino	Placebo	13,05 (5,5)	5,1	12,45	30,25
		Prucaloprida	15,1 (6,16)*	7,9	14,4	36,45
	Feminino	Placebo	16,04 (5,82)	10,05	16,23	31,45
		Prucaloprida	17,29 (3,3)	12,85	17,3	23,5
Esôfago proximal e EES						
ECP	Masculino	Placebo	4,84 (1,4)	2,5	4,7	8,25
		Prucaloprida	4,97 (1,56)	2,7	5	7,75
	Feminino	Placebo	4,86 (0,9)	3,75	4,73	6,25
		Prucaloprida	4,93 (0,84)	3,75	4,63	6,6
PCI	Masculino	Placebo	386,28 (186,44)	127	357,5	823,5
		Prucaloprida	365,7 (184,03)	120	334,5	741,5
	Feminino	Placebo	480,64 (226,68)	152	456	907
		Prucaloprida	488,89 (247,7)	146	427,75	1211

Tabela 4. Parâmetros da manometria de alta resolução para o estudo do esôfago distal, da junção esofagogástrica, e esôfago proximal, na posição deitada, relacionada às deglutições líquidas simples e ao gênero masculino e feminino entre os tratamentos com o placebo e a prucaloprida. Continuação.

Parâmetro	Gênero	Tratamento	Média (DP)	Mínimo	Mediana	Máximo
DCP	Masculino	Placebo	2,78 (0,63)	1,3	2,75	3,95
		Prucaloprida	2,65 (0,57)	1,6	2,65	3,75
	Feminino	Placebo	2,87 (0,52)	2,1	2,93	3,9
		Prucaloprida	2,81 (0,51)	1,85	2,88	3,5
IRP-EES	Masculino	Placebo	98,87 (32,37)	52,05	92,2	178,55
		Prucaloprida	109,32 (44,26)	54,3	96,95	263,9
	Feminino	Placebo	109,69 (42,34)	51,65	99,3	171,2
		Prucaloprida	103,14 (33,58)	40,9	110,03	158,9

Legenda: DP: desvio padrão; JEG: junção esofagogástrica; CFV: *contractile front velocity* (cm/s); DCI: *distal contractile integral* (mmHg·s·cm); DL, *distal latency* (s); PB: *peristaltic break* (cm); IRP: *integrated relaxation pressure* (mmHg); ECP: extensão da contração proximal (cm); PCI, *proximal contractile integral* (mmHg·s·cm); DCP, duração da contração proximal (s); IRP-EES: *integrated relaxation pressure* (mmHg) para o EES; EES: esfíncter esofagiano superior; †valor-p ≤ 0,05 quando há comparação entre os gêneros para o efeito placebo; º valor-p ≤ 0,05 quando há comparação entre os gêneros para o efeito prucaloprida; *valor-p ≤ 0,05 quando há comparação entre os tratamentos para o mesmo gênero. Valores expressos em média estimada segundo o modelo de regressão linear para efeitos mistos (aleatórios e fixos).

Os resultados dos parâmetros da manometria de alta resolução esofágicos, para o estudo das deglutições múltiplas rápidas no esôfago distal e esôfago proximal, obtidos com o uso do placebo e da prucaloprida, nas posições sentada e deitada, estão descritos na tabela 5.

Tabela 5. Parâmetros da manometria de alta resolução para o estudo do esôfago distal, da junção esofagogástrica e esôfago proximal, nas posições sentada e deitada, relacionada às deglutições múltiplas rápidas, após o tratamento com o placebo e a prucaloprida.

Parâmetro	Tratamento	Posição	Média (DP)	Mínimo	Mediana	Máximo
Esôfago distal e JEG						
CFV	Placebo	Sentada	2,51 (7,43)	-34,7	3,5	9,25
		Deitada	3,99 (1,78)	2	3,53	9,15
	Prucaloprida	Sentada	5,48 (6,81)	2,05	3,63	42,8
		Deitada	3,55 (4,43)	-19,75	3,5	11,4
DCI	Placebo	Sentada	2227,2 (2051,2)	149	1614	9741,5
		Deitada	3338,7 (2333,6)	234	2460	9390
	Prucaloprida	Sentada	3211,1 (2493,7)	438,5	2571,5	11066
		Deitada	3708,5 (2940,5)	456,5	2604,5	10804
DL	Placebo	Sentada	15,71 (2,09)	12,7	15,55	20,05
		Deitada	15,38 (1,89)	12,35	15,15	20,8
	Prucaloprida	Sentada	15,22 (2,26)	10,85	14,5	19,8
		Deitada	14,14 (4,04)	0	14,45	21,9
PB	Placebo	Sentada	5,9 (3,58)	0,3	5,45	13,2
		Deitada	3,94 (3,34)	0,8	2,45	8,4
	Prucaloprida	Sentada	3,1 (1,71)	0,5	3,5	6,3
		Deitada	5,71 (3,83)	1,15	4,8	10,9
IRP-EEI	Placebo	Sentada	3,5 (4,65)	-7	2,65	18,05
		Deitada	10,42 (5,28)	2,5	9,35	28,2
	Prucaloprida	Sentada	4,5 (4,11)	-2,5	3,75	12,75
		Deitada	11 (5)	3,8	10,55	31,55
Esôfago proximal e EES						
ECP	Placebo	Sentada	5,09 (1,23)	2,9	5,28	7,55
		Deitada	4,75 (1,19)	2,95	4,63	7,55
	Prucaloprida	Sentada	5,36 (1,27)	1,9	5,3	7,6
		Deitada	5,05 (1,34)	2,05	4,85	7,95
PCI	Placebo	Sentada	570,5 (297,6)	148	562,5	1408
		Deitada	511,4 (387,7)	125	403,2	2190

Tabela 5. Parâmetros da manometria de alta resolução para o estudo do esôfago distal, da junção esofagogástrica e esôfago proximal, nas posições sentada e deitada, relacionada às deglutições múltiplas rápidas, após o tratamento com o placebo e a prucaloprida. Continuação.

Parâmetro	Tratamento	Posição	Média (DP)	Mínimo	Mediana	Máximo
DCP	Prucaloprida	Sentada	596,4 (382,5)	130	503,7	2142,5
		Deitada	607,2 (429)	110	550	2002,5
	Placebo	Sentada	2,82 (0,81)	1,5	2,75	4,7
		Deitada	2,78 (0,99)	1,05	2,55	5,45
IRP-EES	Prucaloprida	Sentada	3,08 (2,12)	1,4	2,7	14,65
		Deitada	2,86 (0,98)	1,4	2,7	5,05
	Placebo	Sentada	168,9 (57,1)	58,7	153,8	344,6
		Deitada	184,3 (63,2)	63,5	172	381,4
	Prucaloprida	Sentada	182,2 (47,9)	96,1	171,7	298,5
		Deitada	177,64 (46,1)	100,2	167,9	273,5

Legenda: DP: desvio padrão; JEG: junção esofagogástrica; CFV: *contractile front velocity* (cm/s); DCI: *distal contractile integral* (mmHg.s.cm); DL, *distal latency* (s); PB: *peristaltic break* (cm); IRP: *integrated relaxation pressure* (mmHg); ECP: extensão da contração proximal (cm); PCI, *proximal contractile integral* (mmHg.s.cm); DCP, duração da contração proximal (s); IRP-EES: *integrated relaxation pressure* (mmHg) para o EES; EES: esfíncter esofágico superior.

A análise de resultados comparativos entre os parâmetros de alta resolução para o estudo do esôfago distal, JEG, esôfago proximal e EES, tanto para as deglutições líquidas simples quanto para as deglutições múltiplas rápidas, é encontrada nas tabelas 6 e 7, respectivamente. A análise de resultados comparativos entre os parâmetros de alta resolução, com relação ao gênero masculino e feminino, é encontrada nas tabelas 8 e 9.

Tabela 6. Estimativa entre os parâmetros da manometria de alta resolução para o estudo do esôfago distal, da junção esofagogástrica e esôfago proximal, nas posições sentada e deitada, relacionada às deglutições líquidas simples entre os tratamentos com o placebo e a prucaloprida.

Parâmetro	Posição	Placebo	Prucaloprida	Placebo - Prucaloprida	IC-95%	Valor-p
Esôfago distal e JEG						
CFV	Sentada ^π	1,52	1,54	-0,02	[-0,18; 0,13]	0,77
	Deitada ^π	1,38	1,39	-0,02	[-0,11; 0,07]	0,70
DCI	Sentada	1295,83	1761,49	-465,66	[-699,2; -232,1]	<0,01*
	Deitada	2360,25	2795,23	-434,99	[-697,1; -172,8]	<0,01*
DL	Sentada	6,46	5,93	0,53	[0,17; 0,89]	<0,01*
	Deitada	6,56	6,12	0,44	[0,14; 0,75]	<0,01*
PB	Sentada ^π	1,16	0,96	0,20	[-0,18; 0,59]	0,28
	Deitada	2,66	1,73	0,93	[-1,05; 2,92]	0,26
IRP-EEI	Sentada	6,65	7,68	-1,04	[-2,18; 0,1]	0,07
	Deitada	14,73	16,26	-1,53	[-2,94; -0,13]	0,03*
Esôfago proximal e EES						
ECP	Sentada	4,58	4,72	-0,14	[-0,61; 0,32]	0,54
	Deitada	4,88	4,99	-0,11	[-0,40; 0,18]	0,45
PCI	Sentada	273,16	297,23	-24,08	[-69,81; 21,66]	0,29
	Deitada	439,14 [†]	435,24	3,90	[-45,47; 53,26]	0,87
DCP	Sentada	2,42	2,24	0,19	[0,01; 0,36]	0,04*
	Deitada	2,82 [†]	2,73	0,09	[-0,09; 0,28]	0,33
IRP-EES	Sentada	112,82	116,09	-3,27	[-13,68; 7,14]	0,53
	Deitada	104,10	106,81	-2,71	[-13,03; 7,61]	0,60

Legenda: IC-95%: intervalo de confiança da diferença; JEG: junção esofagogástrica; CFV: *contractile front velocity* (cm/s); DCI: *distal contractile integral* (mmHg·s·cm); DL, *distal latency* (s); PB: *peristaltic break* (cm); IRP: *integrated relaxation pressure* (mmHg); ECP: extensão da contração proximal (cm); PCI, *proximal contractile integral* (mmHg·s·cm); DCP, duração da contração proximal (s); IRP-EES: *integrated relaxation pressure* (mmHg) para o EES; EES: esfíncter esofágico superior; ^π transformação logarítmica realizada nesta variável, de maneira que os IC-95% destas variáveis são diferenças logarítmicas estimadas; [†] valor-p<0,0001 para a comparação entre posição sentada e deitada admitindo-se, exclusivamente, o tratamento placebo (Teste de Mann-Whitney para a variável PCI e teste t-Student não pareado para a variável DCP); *valor-p ≤ 0,05; valores expressos em média estimada segundo o modelo de regressão linear para efeitos mistos (aleatórios e fixos).

Tabela 7. Estimativa entre os parâmetros da manometria de alta resolução para o estudo do esôfago distal, da junção esofagogástrica e esôfago proximal, nas posições sentada e deitada, relacionada às deglutições múltiplas rápidas, entre os tratamentos com o placebo e prucaloprida.

Parâmetro	Posição	Placebo	Prucaloprida	Placebo - Prucaloprida	IC-95%	Valor-p
Esôfago distal e JEG						
CFV	Sentada ^π	1,32	1,42	-0,10	[-0,30; 0,11]	0,33
	Deitada ^π	1,27	1,35	-0,08	[-0,19; 0,02]	0,11
DCI	Sentada ^π	7,31	7,88	-0,57	[-0,89; -0,25]	<0,01*
	Deitada ^π	7,91	7,94	-0,03	[-0,24; 0,19]	0,81
DL	Sentada	15,89	15,32	0,57	[-0,28; 1,42]	0,18
	Deitada ^π	2,74	2,70	0,04	[-0,01; 0,09]	0,08
PB	Sentada	5,81	3,13	2,68	[-0,13; 5,49]	0,06
	Deitada	5,00	5,95	-0,95	[-18,51; 16,61]	0,62
IRP-EEI	Sentada	3,57	4,80	-1,24	[-2,27; -0,2]	0,02*
	Deitada	10,86	11,33	-0,47	[-1,58; 0,64]	0,39
Esôfago proximal e EES						
ECP	Sentada	5,07	5,42	-0,35	[-0,76; 0,06]	0,09
	Deitada	4,80	5,15	-0,36	[-0,77; 0,06]	0,09
PCI	Sentada ^π	6,23	6,24	-0,01	[-0,25; 0,23]	0,93
	Deitada	511,72	626,21	-114,49	[-216,33; -12,65]	0,03*
DCP	Sentada ^π	1,03	1,02	0,01	[-0,17; 0,19]	0,93
	Deitada	2,84	2,91	-0,07	[-0,34; 0,19]	0,59
IRP-EES	Sentada	170,20	184,61	-14,41	[-36,16; 7,34]	0,19
	Deitada	183,02	179,29	3,73	[-14,82; 22,29]	0,68

Legenda: IC: intervalo de confiança; JEG: junção esofagogástrica; CFV: *contractile front velocity* (cm/s); DCI: *distal contractile integral* (mmHg·s·cm); DL, *distal latency* (s); PB: *peristaltic break* (cm); IRP: *integrated relaxation pressure* (mmHg); ECP: extensão da contração proximal (cm); PCI, *proximal contractile integral* (mmHg·s·cm); DCP, duração da contração proximal (s); IRP-EES: *integrated relaxation pressure* (mmHg) para o EES; EES: esfíncter esofagiano superior; ^π transformação logarítmica realizada nesta variável, de maneira que os IC-95% destas variáveis são diferenças logarítmicas estimadas; *valor-p ≤ 0,05. Valores expressos em média estimada segundo o modelo de regressão linear para efeitos mistos (aleatórios e fixos).

Tabela 8. Estimativa entre os parâmetros da manometria de alta resolução para o estudo do esôfago distal, da junção esofagogástrica e esôfago proximal, nas posições sentada e deitada, relacionada às deglutições líquidas simples, e ao gênero masculino e feminino, após a exposição à prucaloprida.

Parâmetro	Posição	Masculino	Feminino	Masculino - Feminino	IC-95%	Valor-p
Esôfago distal e JEG						
CFV	Sentada ^π	1,57	1,49	0,08	[-0,11; 0,27]	0,41
	Deitada ^π	1,49	1,28	0,21	[0,07; 0,36]	<0,01*
DCI	Sentada	1564,85	1492,46	72,39	[-694,7; 839,47]	0,85
	Deitada	2526,59	2628,89	-102,30	[-1191,0; 986,40]	0,85
DL	Sentada	6,10	6,30	-0,20	[-0,91; 0,52]	0,58
	Deitada	6,21	6,47	-0,26	[-0,93; 0,42]	0,44
PB	Sentada ^π	1,08	1,03	0,05	[-0,41; 0,50]	0,82
	Deitada ^π	2,21	2,18	0,03	[-2,34; 2,39]	0,98
IRP-EEI	Sentada	6,62	7,71	-1,08	[-3,83; 1,66]	0,43
	Deitada	14,11	16,88	-2,76	[-6,28; 0,76]	0,12
Esôfago proximal e EES						
ECP	Sentada	4,51	4,80	-0,29	[-1,07; 0,50]	0,46
	Deitada	4,93	4,94	-0,01	[-0,79; 0,77]	0,98
PCI	Sentada	263,15	307,24	-44,10	[-132,4; 44,27]	0,32
	Deitada	375,65	496,73	-119,09	[-250,7; 12,56]	0,07
DCP	Sentada	2,30	2,35	-0,05	[-0,36; 0,26]	0,73
	Deitada	2,72	2,83	-0,11	[-0,47; 0,24]	0,53
IRP-EES	Sentada	103,88	125,04	-21,16	[-41,35; -0,98]	0,04*
	Deitada	103,90	107,01	-3,11	[-28,38; 22,16]	0,80

Legenda: M: masculino; F: feminino; IC: intervalo de confiança; JEG: junção esofagogástrica; CFV: *contractile front velocity* (cm/s); DCI: *distal contractile integral* (mmHg·s·cm); DL, *distal latency* (s); PB: *peristaltic break* (cm); IRP: *integrated relaxation pressure* (mmHg); ECP: extensão da contração proximal (cm); PCI, *proximal contractile integral* (mmHg·s·cm); DCP, duração da contração proximal (s); IRP-EES: *integrated relaxation pressure* (mmHg) para o EES; EES: esfíncter esofagiano superior; ^π transformação logarítmica realizada nesta variável, de maneira que os IC-95% destas variáveis são diferenças logarítmicas estimadas; *valor-p ≤ 0,05. Valores expressos em média estimada segundo o modelo de regressão linear para efeitos mistos (aleatórios e fixos).

Tabela 9. Estimativa entre os parâmetros da manometria de alta resolução para o estudo do esôfago distal, da junção esofagogástrica e esôfago proximal, nas posições sentada e deitada, relacionada às deglutições múltiplas rápidas, e ao gênero masculino e feminino, após a exposição à prucaloprida.

Parâmetro	Posição	Masculino	Feminino	Masculino - Feminino	IC-95%	Valor-p
Esôfago distal e JEG						
CFV	Sentada ^π	1,49	1,26	0,22	[-0,05; 0,49]	0,10
	Deitada ^π	1,40	1,22	0,18	[-0,05; 0,41]	0,13
DCI	Sentada ^π	7,40	7,79	-0,39	[-0,92; 0,15]	0,15
	Deitada ^π	7,73	8,12	-0,39	[-0,93; 0,16]	0,16
DL	Sentada	14,96	16,25	-1,29	[-2,64; 0,06]	0,06
	Deitada ^π	2,69	2,75	-0,05	[-0,13; 0,02]	0,14
PB	Sentada	4,62	4,32	0,30	[-2,51; 3,11]	0,81
	Deitada	-	-	-	-	-
IRP-EEI	Sentada	3,49	4,88	-1,39	[-4,21; 1,42]	0,32
	Deitada	9,78	12,41	-2,64	[-6,00; 0,73]	0,12
Esôfago proximal e EES						
ECP	Sentada	5,24	5,25	-0,01	[-0,70; 0,69]	0,99
	Deitada	4,84	5,11	-0,27	[-0,98; 0,44]	0,45
PCI	Sentada ^π	6,10	6,37	-0,28	[-0,61; 0,06]	0,10
	Deitada	510,03	627,90	-117,87	[-381,4; 145,7]	0,37
DCP	Sentada ^π	0,95	1,10	-0,15	[-0,32; 0,03]	0,11
	Deitada	2,70	3,05	-0,35	[-1,00; 0,30]	0,28
IRP-EES	Sentada	172,19	182,63	-10,44	[-39,71; 18,83]	0,47
	Deitada	185,79	173,11	8,62	[-23,72; 40,96]	0,59

Legenda: M: masculino; F: feminino; IC: intervalo de confiança; JEG: junção esofagogástrica; CFV: *contractile front velocity* (cm/s); DCI: *distal contractile integral* (mmHg·s·cm); DL, *distal latency* (s); PB: *peristaltic break* (cm); IRP: *integrated relaxation pressure* (mmHg); ECP: extensão da contração proximal (cm); PCI, *proximal contractile integral* (mmHg·s·cm); DCP, duração da contração proximal (s); IRP-EES: *integrated relaxation pressure* (mmHg) para o EES; EES: esfíncter esofagiano superior; ^π transformação logarítmica realizada nesta variável, de maneira que os IC-95% destas variáveis são diferenças logarítmicas estimadas. Valores expressos em média estimada segundo o modelo de regressão linear para efeitos mistos (aleatórios e fixos).

O resultado das variáveis de pressão respiratória média (PRM) e pressão expiratória máxima (PEM) do esfíncter inferior, bem como a pressão basal (Pbasal) e pressão residual (Presidual) do esfíncter esofágico superior, é demonstrado na tabela 10.

Tabela 10. Pressão respiratória média (PRM) e pressão expiratória máxima (PEM) do esfíncter esofágico inferior e pressão basal (Pbasal) e pressão residual (Presidual) do esfíncter esofágico superior, nas posições sentada e deitada, após a exposição ao placebo e a prucaloprida.

Parâmetro	Posição	Tratamento	Média (DP)	Mínimo	Mediana	Máximo
EEI (mmHg)						
PRM	Sentada	Placebo	27,15 (20,71)	3,3	20,1	88
		Prucaloprida	23,34 (17,25)	-5,5	19,4	71,9
	Deitada	Placebo	35,62 (20,7)	1,9	32,9	88
		Prucaloprida	33,66 (16,83)	1,7	31,8	71,9
PEM	Sentada	Placebo	2,38 (8,1)	-11,3	0	25,2
		Prucaloprida	2,22 (5,81)	-14,5	1,3	14,5
	Deitada	Placebo	7,56 (10,84)	-5	5,8	41,5
		Prucaloprida	9,18 (8,8)	-4,8	8,5	35,2
EES (mmHg)						
Pbasal	Sentada	Placebo	113,68 (48,08)	32,2	107	235
		Prucaloprida	119,47 (57,4)	34,5	120,4	276,7
	Deitada	Placebo	127,62 (46,97)	64,6	128,4	252,6
		Prucaloprida	139,08 (56,23)	66,9	120,4	331,4
Presidual	Sentada	Placebo	-3,91 (9,9)	-38	-1,95	8,8
		Prucaloprida	-3,55 (7,47)	-28	-1,75	7,2
	Deitada	Placebo	-2,24 (8,44)	-29	-0,95	11,2
		Prucaloprida	-2,13 (7,91)	-25	-0,9	14,6

Legenda: DP: desvio padrão; EEl: esfíncter esofagiano inferior; PRM: pressão respiratória média; PEM: pressão expiratória máxima; EES: esfíncter esofagiano superior; Pbasal: pressão basal; Presidual: pressão residual.

O comparativo entre as variáveis pressão respiratória média (PRM) e pressão expiratória máxima (PEM) do esfíncter esofágico inferior e pressão basal (Pbasal) e pressão residual (Presidual) do esfíncter esofágico superior, nas posições sentada e deitada, após a exposição ao placebo e a prucaloprida e com relação ao gênero masculino e feminino, pode se encontrado nas tabelas 11 e 12, respectivamente.

Tabela 11. Comparativo entre as variáveis pressão respiratória média (PRM) e pressão expiratória máxima (PEM) do esfíncter esofágico inferior e pressão basal (Pbasal) e pressão residual (Presidual) do esfíncter esofágico superior, nas posições sentada e deitada, após a exposição ao placebo e a prucaloprida.

Parâmetro	Posição	Placebo	Prucaloprida	Placebo - Prucaloprida	IC-95%	Valor-p
EEL (mmHg)						
PRM	Sentada ^π	3,09	2,95	0,14	[-0,13; 0,41]	0,29
	Deitada	37,59	35,06	2,53	[-3,02; 8,09]	0,36
PEM	Sentada ^π	1,90	1,21	0,69	[-0,73; 2,11]	0,22
	Deitada	7,96	8,92	-0,97	[-5,00; 3,06]	0,62
EES (mmHg)						
Pbasal	Sentada	117,06	122,17	-5,11	[-17,51; 7,29]	0,41
	Deitada	128,96	140,31	-11,34	[-29,99; 7,30]	0,22
Presidual	Sentada ^π	1,02	0,95	0,07	[-3,14; 3,28]	0,83
	Deitada	-2,00	-2,30	0,30	[-3,26; 3,86]	0,86

Legenda: EEL: esfíncter esofagiano inferior; PRM: pressão respiratória média; PEM: pressão expiratória máxima; EES: esfíncter esofagiano superior; Pbasal: pressão basal; Presidual: pressão residual; DP: desvio padrão; IC: intervalo de confiança; ^π transformação logarítmica realizada nesta variável, de maneira que os IC-95% destas variáveis são diferenças logarítmicas estimadas. Valores expressos em média estimada segundo o modelo de regressão linear para efeitos mistos (aleatórios e fixos).

Tabela 12. Comparativo entre as variáveis pressão respiratória média (PRM) e pressão expiratória máxima (PEM) do esfíncter esofágico inferior e pressão basal (Pbasal) e pressão residual (Presidual) do esfíncter esofágico superior, nas posições sentada e deitada, em relação ao gênero masculino e feminino, após a exposição à prucaloprida.

Parâmetro	Posição	Masculino	Feminino	Masculino - Feminino	IC-95%	Valor-p
EEl (mmHg)						
PRM	Sentada ^π	2,77	3,27	-0,51	[-1,06; 0,05]	0,07
	Deitada	29,85	42,79	-12,94	[-24,48; -1,41]	0,03*
PEM	Sentada ^π	1,38	1,72	-0,34	[-1,76; 1,08]	0,50
	Deitada	6,78	10,10	-3,31	[-10,68; 4,05]	0,36
EES (mmHg)						
Pbasal	Sentada	112,06	127,17	-15,11	[-47,45; 17,24]	0,35
	Deitada	132,41	136,86	-4,45	[-36,30; 27,40]	0,78
Presidual	Sentada ^π	0,82	1,14	-0,32	[-4,93; 4,29]	0,54
	Deitada	-1,81	-2,48	0,67	[-5,10; 6,43]	0,81

Legenda: DP: desvio padrão; EEl: esfíncter esofagiano inferior; PRM: pressão respiratória média; PEM: pressão expiratória máxima; EES: esfíncter esofagiano superior; Pbasal: pressão basal; Presidual: pressão residual; IC: intervalo de confiança; ^π transformação logarítmica realizada nesta variável, de maneira que os IC-95% destas variáveis são diferenças logarítmicas estimadas; *valor-p $\leq 0,05$. Valores expressos em média estimada segundo o modelo de regressão linear para efeitos mistos (aleatórios e fixos).

4.1 Parâmetros da impedanciometria intraluminal das deglutições líquidas

O resultado e a comparação das variáveis da impedanciometria denominadas tempo total de trânsito do bolo e porcentagem de falhas de trânsito, após a exposição ao placebo e a prucaloprida, na posição sentada e deitada, são encontradas nas tabelas 13 e 14, respectivamente. A comparação das variáveis impedanciométricas, com relação ao gênero masculino e feminino, é encontrada na tabela 15.

Tabela 13. Parâmetros da impedanciometria denominados tempo total de trânsito do bolo e porcentagem de falhas de trânsito, nas posições sentada e deitada, após a exposição ao placebo e a prucaloprida.

Parâmetro	Posição	Tratamento	Média (DP)	Mínimo	Mediana	Máximo
TBTT (s)						
	Sentada	Placebo	7,27 (1,02)	5,3	7,1	9,65
		Prucaloprida	6,96 (1,12)	4,7	7	10,45
	Deitada	Placebo	8,37 (1,23)	5,6	8,25	11
		Prucaloprida	8,18 (1,42)	5,75	8	11,85
% Falhas de trânsito						
	Sentada	Placebo	19,19 (27,32)	0	10	100
		Prucaloprida	13,24 (23,46)	0	0	90
	Deitada	Placebo	5,41 (15,56)	0	0	90
		Prucaloprida	3,51 (7,53)	0	0	30

Legenda: DP: desvio padrão; TBTT: tempo do trânsito total do bolo; %: porcentagem.

Tabela 14. Estimativa das variáveis de impedanciometria denominadas tempo total de trânsito do bolo e porcentagem de falhas de trânsito, nas posições sentada e deitada, após a exposição ao placebo e a prucaloprida.

Parâmetro	Posição	Tratamento	Média	Placebo-Prucaloprida	IC-95%	Valor-p
TBTT (s)	Sentada	Placebo	7,24			
		Prucaloprida	7,00	0,23	[-0,06; 0,53]	0,12
	Deitada	Placebo	8,55			
		Prucaloprida	8,32	0,22	[-0,26; 0,70]	0,35
% Falhas de trânsito	Sentada	Placebo	20,63			
		Prucaloprida	13,36	7,26	[-2,40; 16,93]	0,14
	Deitada	Placebo	5,68			
		Prucaloprida	3,66	2,02	[-2,96; 7,00]	0,43

Legenda: TBTT: tempo do trânsito total do bolo; IC: intervalo de confiança; %: porcentagem; valores expressos em média estimada segundo o modelo de regressão linear para efeitos mistos (aleatórios e fixos).

Tabela 15. Estimativa das variáveis de impedanciometria denominadas tempo total de trânsito do bolo e porcentagem de falhas de trânsito, nas posições sentada e deitada, após a exposição à prucaloprida, em relação ao gênero masculino e feminino.

Parâmetro	Posição	Masculino (n=23)	Feminino (n=14)	Masculino - Feminino	IC-95%	Valor-p
TBTT (s)						
	Sentada	7,06	7,18	-0,12	[-0,83; 0,60]	0,74
	Deitada	7,92	8,95	-1,03	[-1,74; -0,32]	<0,01*
% Falhas de trânsito						
	Sentada	12,22	21,77	-9,55	[-23,18; 4,07]	0,17
	Deitada	2,58	6,77	-4,20	[-10,66; 2,27]	0,20

Legenda: TBTT: tempo do trânsito total do bolo; IC: intervalo de confiança; %: porcentagem; *valor- $p \leq 0,05$; valores expressos em média estimada segundo o modelo de regressão linear para efeitos mistos (aleatórios e fixos).

4.2 Efeitos adversos e dados relacionados aos sinais vitais com o uso de prucaloprida

Os dados referentes aos efeitos adversos apresentados pelos participantes do estudo e referentes aos sinais vitais destes, após a exposição à prucaloprida, são encontrados nas tabelas 16 e 17, respectivamente.

Tabela 16. Comparação das frequências dos sintomas apresentados após a exposição ao placebo e a prucaloprida.

Sintoma	Tratamento	n	%	Valor-p
Cefaléia	Placebo	1	6	<0,01*
	Prucaloprida	19	51	
Tontura	Placebo	3	8	0,99
	Prucaloprida	3	8	
Diarreia*	Placebo	8	8	<0,01*
	Prucaloprida	17	57	
Dispepsia*	Placebo	0	0	0,01*
	Prucaloprida	4	11	
Flatulência*	Placebo	2	5	0,01*
	Prucaloprida	7	19	
Dor abdominal	Placebo	1	6	<0,01*
	Prucaloprida	12	32	
Mal estar	Placebo	1	6	0,06
	Prucaloprida	8	22	
Náuseas	Placebo	0	0	-
	Prucaloprida	6	16	
Borboríngos	Placebo	1	6	0,01*
	Prucaloprida	9	24	
Anorexia	Placebo	1	6	0,99
	Prucaloprida	1	6	
Palpitações	Placebo	1	6	0,99
	Prucaloprida	1	6	
Tremores	Placebo	0	0	-
	Prucaloprida	1	6	
Fadiga	Placebo	0	0	-
	Prucaloprida	1	6	

Legenda: %: porcentagem; *valor-p $\leq$ 0,05.

Tabela 17. Estimativa dos sinais vitais após a exposição ao placebo e a prucaloprida.**Legenda:** IC: intervalo de confiança; FC: frequência cardíaca (bpm); PAS: pressão arterial sistólica

Variável	Comparação	Diferença estimada	IC-95%	Valor-p
FC	Placebo - Prucaloprida	-5,70	[-8,7; -2,7]	<0,01*
PAS	Placebo - Prucaloprida	2,22	[-1,83; 6,26]	0,27
PAD	Placebo - Prucaloprida	3,41	[0,26; 6,55]	0,03*

(mmHg); PAD: pressão arterial diastólica (mmHg); *valor-p $\leq$ 0,05.

5. DISCUSSÃO

5.1 Efeitos da prucaloprida na atividade motora no terço distal do corpo esofágico nas posições sentada e deitada

As variáveis de Chicago foram criadas para uniformizar o estudo por topografia de pressão esofágica por meio da manometria de alta resolução (BREDENOORD, 2012). Essas variáveis possuem uma variabilidade entre o mesmo observador, entre observadores diferentes e entre o software e o hardware utilizados no estudo (NAYAR, 2005; SINGH, 2014). O principal estudo definidor das variáveis de Chicago (BREDENOORD, 2012) utilizou software e hardware diferentes do nosso estudo (*Given Imaging, Sierra*). Portanto, convém afirmar que a análise dos parâmetros manométricos para o estudo do esôfago distal, em ambas as posições, sentada e deitada, com o tratamento com placebo, demonstrou resultados próximos ao estudo de normatização paramétrica realizado anteriormente por CARMO (2014) e por SHI (2013), que utilizaram o mesmo hardware e software da *Sandhill®*, e, ainda, ao estudo que realizou análise com diferente software (*Medical Measurement Systems*) e hardware (*Unisensor AG*) (BOGTE, 2013).

Na avaliação da contração esofágica distal, notou-se um aumento no DCI, em ambas as posições, sentada (1270 vs. 1770 – 39% de acréscimo ao DCI final) e deitada (2309 vs. 2740 – 19% de acréscimo ao DCI final), estatisticamente significativos, quando do tratamento com a prucaloprida (vide tabela 6). A ação motora da prucaloprida, desta maneira, aumentou o vigor de contração das ondas peristálticas do corpo esofágico distal, contrariando estudo prévio que não demonstrou efeito motor a 3 cm do EEI na posição deitada (KESSING, 2014). Uma provável justificativa para a divergência no resultado deste estudo e de Kessing e cols. (2014), é o menor número amostral utilizado naquele estudo (n=21). Outra justificativa é o protocolo utilizado com o fornecimento de uma dose dobrada de prucaloprida (4 mg), sendo fornecidos 4 dias consecutivos da medicação, sendo realizado o exame sem a medicação no 5^a dia. O intuito, neste protocolo, era manter um curso estável no nível sérico da medicação, diferente do nosso estudo, que analisou o período em que a medicação alcançou o seu pico sérico. O software (denominado *Medical Measurement Systems*) e hardware (denominado *Given Imaging, Sierra*) utilizados

naquele estudo também foram divergentes deste estudo. Neste estudo, convém destacar que o efeito motor, relacionado às vias extrínsecas excitatórias, mediadas pela acetilcolina e pelo peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (GRIDER, 1996; PAN, 1999), foi ressaltado com 1 mg da prucaloprida, tanto na posição sentada como na posição deitada. Portanto, é possível que, em condições que cursem com hipomotilidade do corpo esofágico, como motilidade esofágica ineficaz (evidenciada quando há metade das deglutições com ondas inefetivas) ou peristalse fragmentada (evidenciada quando há metade das deglutições com ondas fragmentadas), a prucaloprida cause um efeito motor adicional, como indicam os resultados de LEI e cols. (2018). Por conseguinte, os efeitos clínicos dos distúrbios motores que cursam com hipomotilidade esofágica poderiam ser sanados com o uso da medicação. Para a demonstração desses efeitos clínicos, são necessários estudos adicionais em pacientes que apresentem estes distúrbios motores, a fim de avaliar os efeitos no clareamento esofágico associados à resposta clínica adequada à prucaloprida.

Nossos resultados demonstram que a administração da prucaloprida causa redução significativa na latência distal (DL), de 0,5 segundos, em média, na posição sentada, e 0,4 segundos, em média, na posição deitada. Não há, na literatura, dados publicados que relatem o efeito da prucaloprida sobre a latência distal. Kessing e cols. (2014), em seu estudo, analisou apenas as variáveis CFV, DCI e IRP, enquanto Lei e cols. (2018 e 2019) empregou a manometria convencional, que não permite a medida da DL (LEI, 2018 e 2019). A redução da DL demonstrada neste estudo está relacionada, provavelmente, a um efeito da prucaloprida sobre o sistema nervoso intrínseco nos dois terços distais do esôfago, que determina um encurtamento da onda de inibição iniciada após as deglutições líquidas, com o estímulo colinérgico sobrepondo-se ao efeito inibitório nitrérgico que, normalmente, prepondera no esôfago distal (GOYAL, 2006). Logo, o efeito motor relacionado à administração da prucaloprida promove o surgimento de ondas peristálticas precoces, com contrações mais vigorosas, que estão relacionadas a um clareamento esofágico mais efetivo em ambas as posições, sentada e deitada. Tal efeito já foi demonstrado com relação ao tempo de clareamento de refluxos ácidos totais no esôfago distal e no número de episódios reduzidos de refluxos ácidos no esôfago proximal (KESSING, 2014).

A velocidade da frente contrátil (CFV) não foi diferente entre os tratamentos placebo e prucaloprida em ambas as posições, sentada e deitada. Dessa maneira, não houve alteração no padrão de contração esofágica no que tange à produção de

ondas rápidas (cujos valores assumem mais 7 cm/s) ou mais lentas do que o normal (cujos valores assumem menos que 2 cm/s). O motivo pelo qual não se observou efeito nesta variável pode estar relacionado à falta de precisão da sua mensuração, particularmente, quando há quebra do peristaltismo. O reconhecimento dessa limitação determinou que a CFV fosse removida da última classificação de Chicago como métrica isolada definidora de distúrbio motor esofágico (KAHRILAS, 2014).

Houve uma redução nas quebras peristálticas, em ambas as posições, sentada e deitada, após o tratamento com a prucaloprida. Porém, na comparação entre os tratamentos, não foi observada significância estatística. É possível que um maior tamanho amostral revele significância estatística. Contudo, há dúvidas quanto à relevância clínica das quebras peristálticas como métrica avaliadora de distúrbio motor esofágico, principalmente quando a quebra é inferior a 5 cm. A limitação da relevância clínica desta métrica fez com que o *International High Resolution Manometry Working Group* (KAHRILAS, 2014) considerasse apenas a PB com o valor acima de 5 cm (onda fragmentada), por estar correlacionada, mais frequentemente, com episódios de disfagia. No nosso estudo, a média de PB no placebo, nas posições sentada e deitada, respectivamente, foi de 3,9 cm e 2,5 cm, e a média do PB com a prucaloprida, nas posições sentada e deitada, respectivamente, foi de 3,5 e 2,0 cm, ambos os resultados encontrados numa população sadia. Sendo assim, um outro ponto a ser considerado para que o efeito motor pró cinético da prucaloprida seja evidenciado, para essa métrica, é o desenho de um estudo clínico com a prucaloprida, utilizando-se de uma população exclusivamente com distúrbios motores menores do peristaltismo (motilidade esofágica ineficaz e peristalse fragmentada).

5.2 Efeitos da prucaloprida na atividade motora no terço proximal do esôfago nas posições sentada e deitada

O clareamento fisiológico do bolo esofágico depende do sincronismo entre a musculatura proximal (estriada) e musculatura distal (lisa), de maneira que os dois sistemas mantêm uma coordenação rítmica para a propagação do bolo alimentar no sentido crânio-caudal (GOYAL, 2008). Dessa maneira, DA COSTA (2015) observou que, na indução da hipomotilidade do terço distal do esôfago com o uso da sildenafil, houve uma maior atuação da musculatura estriada proximal, aumentando os valores

de ECP, PCI e DCP. Logo, o esôfago proximal atua, provavelmente, como um “colaborador indireto e paradoxal” para o clareamento total do bolo esofágico nas falhas do corpo distal. Ou seja, quando há falhas peristálticas no esôfago distal, há um maior trabalho da musculatura estriada proximal, na tentativa de clarear o conteúdo esofágico (DA COSTA, 2015). Sendo assim, após o efeito procinético observado nos dois terços distais do esôfago com o aumento do vigor de contração e ondas peristálticas precoces, há, mais uma vez, uma menor necessidade de recrutamento da musculatura estriada do terço proximal, traduzindo-se na ausência de elevação dos valores da extensão de contração proximal (ECP) e na *proximal contractile integral* (PCI), após o tratamento com a prucaloprida em ambas as posições, sentada e deitada. Outro estudo similar de CHEN e cols. (2011) também não demonstrou efeito da mosaprida, outro agonista 5-HT₄, na amplitude das ondas do esôfago proximal. Há uma possibilidade de que o efeito procinético da prucaloprida no esôfago proximal poderia ser mais bem evidenciado em um estudo clínico com pacientes que apresentem motilidade esofágica ineficaz e peristalse fragmentada.

O efeito motor da prucaloprida pôde ser observado na redução da duração da contração proximal (DCP), a qual reduziu em 0,2 s após tratamento com a prucaloprida na posição sentada ($p=0,04$). Uma possível justificativa para o achado, mais uma vez, é o efeito pró cinético promovido pela prucaloprida na musculatura lisa do esôfago distal, associado à diminuição no recrutamento da musculatura esofágica proximal, efeito contrário ao evidenciado por DA COSTA (2015) com o uso de sildenafila, um inibidor da fosfodiesterase promotor de hipocontratibilidade do corpo esofágico (2015). Neste trabalho, devido à indução de hipomotilidade do corpo esofágico com o uso da sildenafila, houve um aumento no DCP. Outro estudo (CHEN, 2011) não evidenciou diferença na duração da onda de contração do esôfago proximal após a exposição com a mosaprida.

5.3 Efeitos da prucaloprida nos relaxamentos e pressões dos esfíncteres inferior e superior do esôfago

O efeito da prucaloprida no relaxamento do esfíncter inferior do esôfago demonstrou um incremento de 12% no IRP na posição deitada (14,19 versus 15,93), significativamente estatístico ($p=0,03$). Houve um aumento do IRP também na posição sentada (6,57 versus 7,48), porém sem significância estatística ($p=0,07$). Entretanto,

não foram observados efeitos nas pressões respiratória média e pressão expiratória máxima, independente da posição estudada (sentado versus deitado). Há uma possibilidade de agregação do efeito colinérgico pela prucaloprida durante a fase dinâmica motora do EEI, quando ocorre o relaxamento inibitório deglutitivo, possibilitando um incremento na pressão do mesmo na fase deglutitiva, sobrepondo-se ao efeito dos neurônios inibitórios nitrérgicos.

Trabalho similar não demonstrou efeitos no IRP e nas pressões respiratória mínima e pressão respiratória média do EEI (KESSING, 2014). Outros estudos similares com a mosaprida também não evidenciaram efeitos na pressão basal e residual do EEI (CHO, 2006, CHEN, 2011 e LEI, 2019). Uma justificativa para tais efeitos pode estar relacionada a um predomínio do efeito balanceador nitrérgico, que modula uma resposta estimulatória colinérgica provocada pela prucaloprida, levando à manutenção do tônus do EEI durante sua fase tônica e, portanto, estática.

Quanto ao efeito da prucaloprida no EES, não foi observado incremento no IRP, em ambas as posições, bem como na pressão basal e pressão residual do EES. Não há outros trabalhos na literatura que evidenciem efeitos motores dos agonistas 5-HT₄ no EES.

5.4 Efeitos da prucaloprida na atividade motora no terço distal do corpo esofágico, utilizando-se o teste das múltiplas e rápidas deglutições, nas posições sentada e deitada

Neste estudo, foi notada uma elevação no valor do DCI e do IRP no teste das múltiplas e rápidas deglutições, exclusivamente na posição sentada. É demonstrado que a manobra de MRD avalia a reserva peristáltica de pacientes que serão submetidos à fundoplicatura, além de avaliar a função esofágica em pacientes com doença do refluxo gastroesofágico (CARLSON, 2018) e distúrbios motores em pacientes que apresentam sintomas esofágicos como disfagia, dor torácica, pirose e que apresentam manometria convencional ou de alta resolução normais (FORNARI, 2009). Sendo que, nesta última condição, até dois terços dos pacientes com manometria esofágica normal apresentavam o teste de MRD alterado. A MRD provoca uma intensa ativação da inervação inibitória e excitatória esofágica, tanto central quanto periférica, estimulando, ao máximo, a funcionalidade do órgão. Consiste, inicialmente, de intensa inibição neural, o que resulta na ausência de contração da

musculatura lisa do esôfago durante as múltiplas deglutições e relaxamento prolongado do EEI. Após, há uma forte contração do corpo esofágico de rebote, juntamente com uma elevada contração pós-relaxamento do EEI. Tanto a força das contrações esofágicas quanto a contração pós-relaxamento do EEI são determinadas por uma excitação não-colinérgica de rebote após múltiplos estímulos inibitórios, e uma estimulação colinérgica neural de origem central e periférica (FORNARI, 2009). Através dos achados deste estudo, pode-se descrever um incremento motor tanto na pressão do EEI quanto no mecanismo excitatório não-colinérgico de rebote após as MRD, observado na posição sentada.

Da mesma maneira, houve uma elevação no vigor de contração do esôfago proximal, medido pelo PCI, após as MRD, apenas na posição deitada.

5.5 Efeitos da prucaloprida no esvaziamento completo do bolo de consistência líquida e nas falhas de contração do corpo esofágico

A impedanciometria é uma tecnologia que foi incorporada a partir do início do século XXI ao estudo da manometria esofágica (OMARI, 2014). A tentativa de melhorar o diagnóstico dos distúrbios motores do esôfago, principalmente quando da normalidade da manometria esofágica, demonstrou uma lacuna no estudo da fisiopatologia esofágica. Apesar da impedanciometria demonstrar correlação com estudos radiológicos baritados e alguma correlação patológica com entidades como motilidade esofágica ineficaz e espasmo difuso do esôfago, ainda há falhas na correlação clínica, manométrica e da impedanciometria com relação a alguns sintomas, como disfagia e dor torácica, relacionadas a outras etiologias (OMARI, 2014). Algumas são as razões para a falha da impedanciometria como método adequado para avaliação dos distúrbios motores: a) a ineficiência da métrica isolada de impedanciometria TBTT, que define em ausência ou presença de trânsito completo do *bolus*; b) o ajuste manual (arbitrário) do traçado de impedância; c) uma dificuldade de se encontrar uma adequada linha de base para o traçado da impedanciometria; d) presença de falhas de trânsito de *bolus* quando há grandes quebras no traçado manométrico; e) presença de estase do *bolus* (ausência de trânsito), mesmo em pacientes controles assintomáticos. Para resolver essa falha, estudos vêm trabalhando em outras métricas que não somente o TBTT, como a análise de fluxo de pressão (OMARI, 2014).

Neste estudo, os resultados da avaliação para o esvaziamento completo do bolo de consistência líquida, utilizando-se o tempo de trânsito total do bolo e as falhas de trânsito, em ambas as posições, são similares a estudos previamente publicados (TUTUIAN, 2003 e 2004).

A avaliação do TBTT (em segundos) demonstrou uma ligeira redução do tempo de esvaziamento esofágico do bolo de consistência líquida na posição sentada (7,27 vs. 6,96) e deitada (8,37 vs. 8,18), diferenças não demonstradas pelo modelo estatístico. Uma provável explicação para este achado é a que o incremento no DCI observado neste estudo pode não ser suficiente para aumentar a velocidade do esvaziamento esofágico em contraposição ao aumento no efeito de barreira provocado pela elevação também no valor do IRP. Dessa maneira, o efeito motor excitatório, por meio da elevação da pressão média de relaxamento do EEI, pode ter provocado uma resistência à passagem do bolo de consistência líquida, não suficientemente vencido pelo vigor da contração do corpo esofágico. Essa explicação é plausível. Outra explicação é a de que, excluindo-se as falhas da análise (portanto, os casos de TBTT mais longos, indicativos de anormalidade mais intensa), a diferença dos TBTT entre os dois tratamentos (placebo e prucaloprida) teria sido minimizada. E ainda, outra explicação possível é a de que o TBTT não é um parâmetro confiável da função esofagiana, apresentando boa correlação com a manometria esofágica apenas em casos com anormalidades muito intensas da função do esôfago. É provável que o efeito motor da prucaloprida no TBTT possa ser melhor evidenciado no bolo de consistência sólida, uma vez que permanece por mais tempo na luz esofágica e demanda mais falhas peristálticas que o de consistência líquida (TUTUIAN, 2003).

Por outro lado, não se pode notar uma redução nas falhas peristálticas nas ondas de contração do corpo esofágico distal, após o tratamento com a prucaloprida, independente da posição e do gênero. A ausência do efeito pode estar relacionada à limitação desta variável (% falhas de trânsito) para a avaliação adequada da função esofageana em pacientes saudáveis.

5.6 Efeitos na atividade motora esofágica no terço proximal, no esôfago distal, esvaziamento completo do bolo de consistência líquida e na produção de ondas peristálticas no esôfago distal após a exposição à prucaloprida, em relação aos gêneros masculino e feminino

Inicialmente, a prucaloprida foi liberada para o tratamento de constipação intestinal em mulheres, pois esta condição era mais frequente neste gênero, e poucos estudos clínicos foram observados em homens antes da liberação da medicação após os grandes estudos experimentais com a medicação na Europa (CAMILLERI, 2008; TACK, 2009; QUIGLEY, 2009). Outras pesquisas evidenciaram uma concentração máxima plasmática menor no gênero masculino, apesar de não se observar diferença entre os gêneros quanto aos efeitos sobre a frequência evacuatória e a consistência das fezes (CHEN, 2012).

Dessa maneira, houve a necessidade de avaliar, neste estudo, se há alguma diferença manométrica na ação motora esofágica da medicação entre os gêneros.

Estudo recente (COSTA, 2017), não demonstrou, em voluntários assintomáticos, diferença dos parâmetros manométricos do esôfago proximal (PCI, ECP, Pressão Basal do EES) e do esôfago distal (CFV, DCI, DL, IRP) entre os gêneros, na posição sentada, entre diferentes consistências de bolo (líquido ou viscoso).

Neste estudo, após a exposição da prucaloprida, foi notada, na posição deitada, maior valor do CFV para o gênero masculino ($p < 0,01$) em relação ao feminino, contudo, dentro dos valores considerados como referência normal (até 7 cm/s). Este achado pode ser considerado pontual e pode estar relacionado a um maior efeito procinético, no gênero masculino, com relação à produção de ondas de contração esofágicas mais rápidas.

No presente trabalho, não foi observada diferença entre os gêneros na ação motora da prucaloprida, nas diferentes posições (sentada e deitada), para múltiplas deglutições rápidas, com relação ao esôfago proximal e distal, tampouco com relação ao IRP-EEI e IRP-EES. Contudo, foi notado um aumento de aumento no valor do IRP-EES, na posição sentada, no protocolo de deglutições líquidas simples ($p = 0,04$) no gênero feminino, bem como uma elevação de, aproximadamente, 13 mmHg na PRM, na posição deitada, para este gênero após o tratamento com a prucaloprida ($p = 0,03$). Desse modo, há considerável efeito da prucaloprida, a favor do gênero feminino, em relação ao aumento das pressões dos esfíncteres inferior e superior do esôfago.

Com relação ao estudo dos parâmetros pela impedanciometria, houve um aumento do tempo de esvaziamento esofágico de, aproximadamente, 1 segundo no TBTT, na posição deitada, no gênero feminino, após exposição à prucaloprida ($p < 0,01$). A porcentagem de falhas de trânsito não demonstrou diferença estatística

entre ambos os gêneros. Logo, foi possível caracterizar, através deste estudo, diferenças entre os gêneros após a exposição à prucaloprida. A relevância clínica para tais achados na função motora esofágica, entre os gêneros, não se encontra estabelecida e pode ser considerada em estudos futuros.

Na literatura, não há trabalhos que demonstrem diferenças, entre os gêneros, quanto aos efeitos de agonistas 5-HT₄ na função motora do esôfago. Portanto, este estudo trata com originalidade esta temática.

5.7 Efeitos adversos e descrição dos sinais vitais com o uso de prucaloprida

Os efeitos adversos mais frequentemente encontrados com o uso da prucaloprida, na dose de 1mg, foram: cefaleia (51%), diarreia (51%), dor abdominal (32%) e borborismos (24%) ($p \leq 0,01$). Esses achados são compatíveis com estudos prévios (BOURAS, 1999; QUIGLEY, 2009; CHEN, 2012). Logo, obtivemos efeitos adversos consideráveis, mesmo sob uso de uma dose abaixo da recomendada para o tratamento de constipação em adultos (2 mg) (RESOLOR: prucaloprida. São José dos Campos - SP: Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda, 2014. Bula de remédio.).

Houve uma redução de 6 batimentos por minuto na frequência cardíaca e redução de, aproximadamente, 3,5 mmHg na pressão arterial diastólica (PAD) com o uso da prucaloprida ($p < 0,01$ e $p = 0,03$). Os resultados deste estudo contrariam alguns trabalhos (QUIGLEY, 2009; SLOOTS, 2010; CHEN 2012). Este achado, de certa forma, demonstra o efeito sistêmico da prucaloprida, como droga ativa, apesar dos comprimidos originais sofrerem manipulação. A contribuição da prucaloprida na inervação da musculatura cardíaca necessita ser estudada, preferencialmente em humanos, de modo que possamos entender os prováveis efeitos cardiocirculatórios relacionados à ativação dos receptores 5-HT₄ presentes neste estudo: o aumento da frequência cardíaca e a redução da PAD.

6. CONCLUSÃO

De acordo com os resultados do estudo por meio da manometria de alta resolução e da impedanciometria, a administração a voluntários assintomáticos de 1 mg de prucaloprida causa os seguintes efeitos sobre:

6.1.1 Esôfago distal

- Aumento no vigor de contração do corpo esofágico, medido através do DCI, e redução da latência distal (DL), nas posições sentada e deitada. Não houve modificação significativa do parâmetro manométrico CFV, nem da frequência das quebras peristálticas (PB), em qualquer das posições;

- Incremento no IRP, nas posições sentada e deitada, sem modificações significativas nos valores da pressão respiratória média (PRM) e pressão expiratória máxima (PEM) do EEI.

6.1.2 Esôfago proximal

- Redução da duração da contração do esôfago proximal, avaliada pelo parâmetro manométrico DCP, na posição sentada, sem alterações nas variáveis ECP e PCI;

- Ausência de alteração no IRP-EES em ambas as posições.

6.2 Motilidade do esôfago que se segue às deglutições múltiplas e rápidas de consistência líquida:

6.2.1 Esôfago distal

- Elevação nos valores do DCI e IRP-EEI, exclusivamente na posição sentada, sem alterações nos demais parâmetros manométricos (CFV, DCI, DL, PB, IRP-EEI) na posição deitada.

6.2.2 Esôfago proximal

- Aumento no vigor de contração no corpo esofágico proximal, medido pelo PCI, exclusivamente na posição deitada;
- Ausência de alterações nos parâmetros ECP, DCP e IRP-EES em ambas as posições.

6.3 Esvaziamento completo do bolo de consistência líquida e falhas de contração do corpo esofágico:

- Redução do TTBT na posição sentada e deitada, sem significância estatística.
- Ausência de redução nas falhas de trânsito do corpo esofágico distal, independentemente da posição.

6.4 Atividade motora esofágica no terço proximal, no esôfago distal, esvaziamento completo do bolo de consistência líquida e na produção de ondas peristálticas no esôfago distal em relação aos gêneros masculino e feminino:

- Aumento no valor do CFV, estatisticamente significativo, no gênero masculino, na posição deitada;
- Incremento no valor do IRP-EES, na posição sentada, no protocolo de deglutições líquidas simples, no gênero feminino, bem como uma elevação na PRM, na posição deitada, para o mesmo gênero;
- Aumento no tempo de esvaziamento esofágico, expresso pelo aumento no TTBT, na posição deitada, no gênero feminino, com significância estatística;
- Redução na taxa de falhas de trânsito do corpo esofágico, na posição deitada, no gênero masculino.

6.5 A presença de possíveis de efeitos adversos e alterações na frequência cardíaca e pressão arterial sistólica e diastólica:

- Predomínio dos seguintes efeitos adversos: cefaleia, diarreia, dor abdominal e borborismos;
- Elevação na frequência cardíaca e redução na pressão arterial diastólica.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS¹

AIRAKSINEN M.M.; GIACALONE E.; VALZELLI L. Hydroxylation of tryptophan in the brain in vivo. **J Neurochem.** Jan;**15(1):55-6**, 1968.

BERTRAND P.P.; BERTRAND R.L. Serotonin release and uptake in the gastrointestinal tract. **Auton Neurosci.** Feb 16;**153(1-2):47-57**, 2010.

BLONSKI W.; KUMAR A.; FELDMAN J. et al. Timed Barium Swallow: Diagnostic Role and Predictive Value in Untreated Achalasia, Esophagogastric Junction Outflow Obstruction, and Non-Achalasia Dysphagia. **Am J Gastroenterol.** Feb;**113(2):196-203**. doi: 10.1038/ajg.2017.370, 2018.

BOGTE A.; BREDENOORD A.J.; OORS J. Normal values for esophageal high-resolution manometry. **Neurogastroenterol Motil.** Sep;**25(9):762-e579**, 2013.

BOURAS E.P.; CAMILLERI M.; BURTON D.D. et al. Prucalopride accelerates gastrointestinal and colonic transit in patients with constipation without a rectal evacuation disorder. **Gastroenterology.** Feb;**120(2):354-60**, 2001.

BOURAS EP.; CAMILLERI M.; BURTON D.D. et al. Selective stimulation of colonic transit by the benzofuran 5HT₄ agonist, prucalopride, in healthy humans. **Gut.** May;**44(5):682-6**, 1999.

BRADLEY P.B.; ENGEL G.; FENIUK W. Proposal for the classification and nomenclature of functional receptors for 5hydroxytryptamine. **Neuropharmacology.** Vol. 25, No. 6, pp.563416,1986.

BREDENOORD A.J.; FOX M.; KAHRILAS P.J. et al. Chicago classification criteria of esophageal motility disorders defined in high resolution esophageal pressure topography. **Neurogastroenterol Motil.** Mar;**24 Suppl 1:57-65**, 2012.

BRIEJER M.R.; VEEN G.J.; AKKERMANS L.M. et al. Cisapride and structural analogs selectively enhance 5-hydroxytryptamine (5-HT)-induced purinergic neurotransmission in the guinea pig proximal colon. **J Pharmacol Exp Ther.** Aug;**274(2):641-8**, 1995.

BROAD J.; HUGHES F.; CHIN-ALEONG J. et al. Regionally dependent neuromuscular functions of motilin and 5-HT₄ receptors in human isolated esophageal body and gastric fundus. **Neurogastroenterol Motil.** Sep;**26(9):1311-22**, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 196.** Brasília, DF, 1996.

BULBRING E.; CREMA A. Observations concerning the action of 5-hydroxytryptamine on the peristaltic reflex. **Br J Pharmacol Chemother.** Dec;**13(4):444-57**, 1958.

¹ De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 6023.

CARLSON D.A.; ROMAN S. Esophageal provocation tests: Are they useful to improve diagnostic yield of high-resolution manometry? **Neurogastroenterol Motil.** Apr;30(4): e13321. doi: 10.1111/nmo.13321, 2018.

CAMILLERI M.; KERSTENS R.; RYKX A. et al. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. **N Engl J Med.** May 29;358(22):2344-54, 2008.

CLARKE D.E.; CRAIG D.A.; FOZARD J.R. The 5-HT₄ receptor: naughty, but nice. **Trends Pharmacol Sci.** Oct;10(10):385-6, 1989.

CHEN C.L.; LIU T.T.; YI C.H. et al. Effects of mosapride on esophageal secondary peristalsis in humans. **Neurogastroenterol Motil.** Jul;23(7):606-e249, 2011.

CHEN X.; JIANG J.; LIU T. Pharmacokinetics of single and repeated oral doses of prucalopride in healthy Chinese volunteers. **Int J Clin Pharmacol Ther.** Nov; 50(11):797-804, 2012.

CHO Y.K.; CHOI M.G.; HAN H.W. et al. The Effect of Mosapride on Esophageal Motility and Bolus Transit in Asymptomatic Volunteers. **J Clin Gastroenterol.** Apr;40(4):286-92, 2006.

CÔTÉ F.; THÉVENOT E.; FLIGNY C. et al. Disruption of the nonneuronal tph1 gene demonstrates the importance of peripheral serotonin in cardiac function. **Proc Natl Acad Sci U S A.** Nov 11;100(23):13525-30. Epub 2003 Nov 3, 2003.

CRIST J.; GIDDA J.S.; GOYAL R.K. Intramural mechanism of esophageal peristalsis: roles of cholinergic and noncholinergic nerves. **Proc Natl Acad Sci U S A.** Jun;81(11):3595-9, 1984.

CRIST J.; KAUVAR D.; GOYAL R.K. Gradient of cholinergic innervation in opossum esophageal circular smooth muscle. **Gullet**, v.1: p.92.98, 1991.

COSTA, T. V.; DANTAS, R.O. Motilidade do esôfago em homens e mulheres avaliada pela manometria de alta resolução. **Arq. Gastroenterol.** [online]. vol.54, n.2, pp.145-147, 2017.

CUCCHIARA S.; STAIANO A.; BOCCIERI A. et al. Effects of cisapride on parameters of oesophageal motility and on the prolonged intraoesophageal pH test in infants with gastro-oesophageal reflux disease. **Gut.** Jan;31(1):21-5, 1990.

DE SCHRYVER A.M.; ANDRIESSE G.I.; SAMSOM M. The effects of the specific 5HT (4) receptor agonist, prucalopride, on colonic motility in healthy volunteers. **Aliment Pharmacol Ther.** Mar;16(3):603-12, 2002.

DO CARMO G.C.; JAFARI J.; SIFRIM D. et al. Normal esophageal pressure topography metrics for data derived from the Sandhill-Unisensor high-resolution manometry assembly in supine and sitting positions. **Neurogastroenterol Motil.** Feb;27(2):285-92, 2015.

DA COSTA TV. **Estudo da motilidade esofagiana proximal e distal com manometria de alta resolução e impedanciometria intraluminal após indução de hipocontratilidade esofagiana distal**. 2015. 85 fl. Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

DUMUIS A.; BOUHELAL R.; SEBBEN M. et al. A nonclassical 5-hydroxytryptamine receptor positively coupled with adenylate cyclase in the central nervous system. **Mol Pharmacol**. Dec;34(6):880-7, 1988.

DUMUIS A.; SEBBEN M.; BOCKAERT J. The gastrointestinal prokinetic benzamide derivatives are agonists at the non-classical 5-HT receptor (5-HT₄) positively coupled to adenylate cyclase in neurons. **Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol**. Oct;340(4):403-10, 1989.

EMMANUEL A.V.; ROY A.J.; NICHOLLS T.J. Prucalopride, a systemic enterokinetic, for the treatment of constipation. **Aliment Pharmacol Ther**. Jul;16(7):1347-56, 2002.

EVANS B.W.; CLARK W.K.; MOORE D.J. et al. Tegaserod for the treatment of irritable bowel syndrome and chronic constipation. **Cochrane Database Syst Rev**. Oct 17;(4):CD003960, 2007.

FASS J.; SILNY J.; BRAUN J. et al. Measuring esophageal motility with a new intraluminal impedance device. First clinical results in reflux patients. **Scand J Gastroenterol**. Aug;29(8):693-702, 1994.

FORNARI F.; BRAVI I.; PENAGINI R. et al. Multiple rapid swallowing: a complementary test during standard oesophageal manometry. **Neurogastroenterol Motil**. Jul;21(7):718-e41, 2009.

FOX M.; HEBBARD G.; JANIAK P. et al. High-resolution manometry predicts the success of oesophageal bolus transport and identifies clinically important abnormalities not detected by conventional manometry. **Neurogastroenterol Motil**. Oct;16(5):533-42, 2004.

FOX M.; MENNE D.; STUTZ B. The effects of tegaserod on oesophageal function and bolus transport in healthy volunteers: studies using concurrent high-resolution manometry and videofluoroscopy. **Aliment Pharmacol Ther**. Oct 1;24(7):1017-27, 2006.

GADDUM J.H. Tryptamine receptors. **J Physiol**. Feb 27;119(2-3):363-8, 1953.

GADDUM J.H.; PICARELLI Z.P. Two kinds of tryptamine receptor. **Br J Pharmacol**. Feb;120(4 Suppl):134-9; discussion 132-3, 1997.

GERALD C., ADHAM N., KAO H.T. et al. The 5-HT₄ receptor: molecular cloning and pharmacological characterization of two splice variants. **EMBO J**. Jun 15;14(12):2806-15, 1995.

GERHARDT D.C.; CASTELL D.O. Anatomy and physiology of the esophageal sphincters. In: Castell DO, Johnson LF, editors. Esophageal function in health and disease. New York. **Elsevier Biomedical**; p.17-29, 1983.

GERSHON M.D.; DRAKONTIDES A.B.; ROSS L.L. Serotonin: synthesis and release from the myenteric plexus of the mouse intestine. **Science**. Jul 9;149(3680):197-9, 1965.

GERSHON M.D. Review article: Roles played by 5-hydroxytryptamine in the physiology of the bowel. **Aliment Pharmacol Ther.**;13:15–30, 1999.

GERSHON M.D. Review article: serotonin receptors and transporters -- roles in normal and abnormal gastrointestinal motility. **Aliment Pharmacol Ther**. Nov;20 Suppl 7:3-14, 2004.

GERSHON M.D.; TACK J. The Serotonin Signaling System: From Basic Understanding To Drug Development for Functional GI Disorders. **Gastroenterology**. Jan;132(1):397-414, 2007.

GILBERT R.J.; DODDS W.J.; KAHRILAS P.J. et al. Effect of cisapride, a new prokinetic agent, on esophageal motor function. **Dig Dis Sci**. Dec;32(12):1331-6, 1987.

GOYAL R.K.; MASHIMO H. Physiology of oral, pharyngeal, and esophageal motility. **GI Motility online**. doi:10.1038/gimo1. 16 maio 2006. Disponível em <<https://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo1.html>>. Acesso: 01 Jan. 2015.

GOYAL R.K.; CHAUDHURY A. Physiology of normal esophageal motility. **J Clin Gastroenterol**. May-Jun;42(5):610-9. doi: 10.1097/MCG.0b013e31816b444d, 2008.

GRIDER J.R.; KUEMMERLE J.F.; JIN J.G. 5-HT released by mucosal stimuli initiates peristalsis by activating 5-HT₄/5-HT_{1p} receptors on sensory CGRP neurons. **Am J Physiol**. May;270(5 Pt 1): G778-82, 1996.

GRÜBEL C.; HISCOCK R.; HEBBARD G. Value of spatiotemporal representation of manometric data. **Clin Gastroenterol Hepatol**. May;6(5):525-30, 2008.

JOHNSON S.M.; KATAYAMA Y.; NORTH RA. Multiple actions of 5-hydroxytryptamine on myenteric neurones of the guinea-pig ileum. **J Physiol**. Jul; 304:459-70, 1980.

KAHRILAS P.J.; BREDENOORD A.J.; FOX M. et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. **Neurogastroenterol Motil**. Feb;27(2):160-74. doi: 10.1111/nmo.12477, 2015.

KADOWAKI M.; WADE P.R.; GERSHON MD. Participation of 5-HT₃, 5-HT₄, and nicotinic receptors in the peristaltic reflex of guinea pig distal colon. **Am J Physiol**. Nov;271(5 Pt 1): G849-57, 1996.

KESSING B.F.; SMOUT A.J.; BENNINK R.J. Prucalopride decreases esophageal acid exposure and accelerates gastric emptying in healthy subjects. **Neurogastroenterol Motil.** Aug;26(8):1079-86, 2014.

LEI W.Y.; HUNG J.S.; LIU T.T. et al. Influence of prucalopride on esophageal secondary peristalsis in reflux patients with ineffective motility. **J Gastroenterol Hepatol.** Mar;33(3):650-655. doi: 10.1111/jgh.13986, 2018.

LEI W.Y.; HUNG J.S.; YI C.H. et al. Effects of esophageal acid infusion vs mosapride on distension-induced secondary peristalsis in humans. **Kaohsiung J Med Sci.** May;35(5):310-314, 2019.

LI H.F.; LIU J.F.; ZHANG K. et al. Expression of serotonin receptors in human lower esophageal sphincter. **Exp Ther Med.** Jan;9(1):49-54, 2015.

MANOCHA M.; KHAN W.I. Serotonin and GI Disorders: An Update on Clinical and Experimental Studies. **Clin Transl Gastroenterol.** Apr 26;3: e13. doi: 10.1038/ctg.2012.8, 2012.

MATSUO K.; PALMER J.B. Anatomy and physiology of feeding and swallowing: normal and abnormal. **Phys Med Rehabil Clin N Am.** Nov;19(4):691-707, vii. doi: 10.1016/j.pmr.2008.06.001, 2008.

MCCULLAGH P.; NELDER, J. A. **Generalized Linear Models.** 2nd. Edition. Chapman and Hall, London, 1989.

NAYAR D.S.; KHANDWALA F.; ACHKAR E. et al. Esophageal manometry: assessment of interpreter consistency. **Clin Gastroenterol Hepatol.** Mar;3(3):218-24, 2005.

NETTER F.H. Upper digestive tract. In: Netter EH. Digestive system. New York: **Ciba**; 1959.

OMARI T.; TACK J.; ROMMEL N. Impedance as an adjunct to manometric testing to investigate symptoms of dysphagia: What it has failed to do and what it may tell us in the future. **United European Gastroenterol J.** Oct;2(5):355-66, 2014.

PAN H.; GERSHON MD. Activation of intrinsic afferent pathways in submucosal ganglia of the guinea pig small intestine. **J Neurosci.** May 1;20(9):3295-309, 2000.

PANDOLFINO J.E.; GHOSH S.K.; ZHANG Q. et al. Quantifying EGJ morphology and relaxation with high-resolution manometry: a study of 75 asymptomatic volunteers. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.** May;290(5): G1033-40, 2006.

PATERSON W.G.; WANG H.; BECK I.T. The effect of cisapride in patients with reflux esophagitis: an ambulatory esophageal manometry/pH-metry study. **Am J Gastroenterol.** Feb;92(2):226-30, 1997.

POEN A.C.; FELT-BERSMA R.J.; VAN DONGEN P.A. et al. Effect of prucalopride, a new enterokinetic agent, on gastrointestinal transit and anorectal function in healthy volunteers. **Aliment Pharmacol Ther.** Nov;13(11):1493-7, 1999.

PRINS N.H.; VAN DER GRIJN A.; LEFEBVRE RA. et al. 5-HT (4) receptors mediating enhancement of contractility in canine stomach; an in vitro and in vivo study. **Br J Pharmacol.** Apr;132(8):1941-7, 2001.

QUIGLEY E.M.; VANDEPLASSCHE L.; KERSTENS R. Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation – a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Aliment Pharmacol Ther.** Feb 1;29(3):315-28, 2009.

QUIGLEY E.M. Cisapride: what can we learn from the rise and fall of a prokinetic? **J Dig Dis.** Jun;12(3):147-56, 2011.

READ N.W.; GWEE K.A. The importance of 5-hydroxytryptamine receptors in the gut. **Pharmacol Ther.** Apr-May;62(1-2):159-73, 1994.

ROMAN S.; PANDOLFINO J.; MION F. High-resolution manometry: a new gold standard to diagnose esophageal dysmotility? **Gastroenterol Clin Biol.** Dec;33(12):1061-7. doi: 10.1016/j.gcb.2009.06.014, 2009.

SANGER G.J. Translating 5-HT receptor pharmacology. **Neurogastroenterol Motil.** Dec;21(12):1235-8, 2009.

SANGER G.J.; QUIGLEY E.M.M. Constipation, IBS and the 5-HT₄ receptor: what role for prucalopride? **Clin Med Insights: Gastroenterology** 3: 21–33, 2010.

SAXENA P.R.; DUNCKER D.J.; BOM A.H. et al. Effects of MDL 72222 and methiothepin on carotid vascular responses to 5-hydroxytryptamine in the pig: evidence for the presence of "5-hydroxytryptamine₁-like" receptors. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.** Jul;333(3):198-204, 1986.

SAXENA P.R. Serotonin receptors: Subtypes, functional responses and therapeutic relevance. **Pharmacol Ther.** May;66(2):339-68, 1995.

SCHALL R. Estimation in generalized linear models with random effects, **Biometrika**, v. 78, n.4, p. 719-727, 1991.

SHI Y.; XIAO Y.; PENG S. et al. Normative data of high-resolution impedance manometry in the Chinese population. **J Gastroenterol Hepatol.** Oct;28(10):1611-5, 2013.

SINGH E.R.; RIFE C.; CLAYTON S. et al. Interobserver variability in esophageal body measurements with high-resolution manometry among new physician users. **J Clin Gastroenterol.** Feb;47(2): e12-6, 2013.

SIKANDER A.; RANA S.V.; PRASAD K.K. Role of serotonin in gastrointestinal motility and irritable bowel syndrome. **Clin Chim Acta.** May;403(1-2):47-55, 2009.

SLOOTS C.E.; RYKX A.; COOLS M. et al. Efficacy and safety of prucalopride in patients with chronic noncancer pain suffering from opioid-induced constipation. **Dig Dis Sci**. Oct;55(10):2912-21, 2010.

SONG C.W.; UM S.H.; KIM C.D. et al. Double-blind placebo-controlled study of cisapride in patients with nonspecific esophageal motility disorder accompanied by delayed esophageal transit. **Scand J Gastroenterol**. Jun;32(6):541-6, 1997.

SONG B.G.; MIN Y.W.; LEE H. et al. Combined Multichannel Intraluminal Impedance and High-resolution Manometry Improves Detection of Clinically Relevant Esophagogastric Junction Outflow Obstruction. **J Neurogastroenterol Motil**. Jan 31;25(1):75-81. doi: 10.5056/jnm18148, 2019.

SPILLER R. Serotonin and GI clinical disorders. **Neuropharmacology**. Nov;55(6):1072-80. doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.07.016, 2008.

SUGIAR T.; BIELEFELDT K.; GEBHART G.F. TRPV1 function in mouse colon sensory neurons is enhanced by metabotropic 5-hydroxytryptamine receptor activation. **J Neurosci**. Oct 27;24(43):9521-30, 2004.

TACK J.; VAN OUTRYVE M.; BEYENS G. et al. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. **Gut**. Mar; 58(3):357-65, 2009.

TACK J.; CAMILLERI M.; CHANG L. et al. Systematic review: cardiovascular safety profile of 5-HT₄ agonists developed for gastrointestinal disorders. **Aliment Pharmacol Ther**. Apr;35(7):745-67, 2012.

TOLONE S.; SAVARINO E.; ZANINOTTO G. et al. High-resolution manometry is superior to endoscopy and radiology in assessing and grading sliding hiatal hernia: A comparison with surgical in vivo evaluation. **United European Gastroenterol J**. Aug;6(7):981-989. doi: 10.1177/2050640618769160, 2018.

TORRES G.E.; CHAPUT Y.; ANDRADE R. Cyclic AMP and protein kinase A mediate 5-hydroxytryptamine type 4 receptor regulation of calcium-activated potassium current in adult hippocampal neurons. **Mol Pharmacol**. Jan;47(1):191-7, 1995.

TULADHAR B.R.; COSTALL B.; NAYLOR R.J. 5-HT₃ and 5-HT₄ receptor-mediated facilitation of the emptying phase of the peristaltic reflex in the marmoset isolated ileum. **Br J Pharmacol**. Apr;117(8):1679-84, 1996.

TUTUIAN R.; ELTON J.P.; CASTELL D.O. Effects of position on oesophageal function: studies using combined manometry and multichannel intraluminal impedance. **Neurogastroenterol Motil**. Feb;15(1):63-7, 2003.

TUTUIAN R.; CASTELL D.O. Clarification of the esophageal function defect in patients with manometric ineffective esophageal motility: studies using combined impedance-manometry. **Clin Gastroenterol Hepatol**. Mar;2(3):230-6, 2004.

WADE P.R.; TAMIR H.; KIRCHGESSNER A.L. et al. Analysis of the role of 5-HT in the enteric nervous system using anti-idiotopic antibodies to 5-HT receptors. **Am J Physiol.** Mar; 266(3 Pt 1): G403-16, 1994.

WALTHER D.J.; PETER J.U.; BASHAMMAKH S. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. **Science.** Jan 3;299(5603):76, 2003.

WÖRL J.; NEUHUBER W.L. Enteric co-innervation of motor endplates in the esophagus: state of the art ten years after. **Histochemistry and Cell Biology.** Berlin, v.123, p.116-130, 2005.

YI C.H.; LEI W.Y.; HUNG J.S. Effects of prucalopride on esophageal secondary peristalsis in humans. **Clin Transl Gastroenterol.** Nov 10;7(11):e202, 2016.

ZHOU X.; GALLIGAN J.J. Synaptic activation and properties of 5-hydroxytryptamine (3) receptors in myenteric neurons of guinea pig intestine. **J Pharmacol Exp Ther.** Aug;290(2):803-10, 1999.

ANEXO 1
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(Voluntário Saudável)

Título do Projeto de Pesquisa: “O efeito da prucaloprida na atividade motora do esôfago em pessoas assintomáticas”.

Pesquisador: Dr. Rafael Lima Kahwage
Orientador: Prof. Dr. Ricardo Brandt de Oliveira

ENDEREÇO: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Segundo andar. Sala de Provas Funcionais da Gastroenterologia.
Avenidas Bandeirantes, n.º 3900, Campus Universitário, Monte Alegre - Ribeirão Preto/SP.
TELEFONES PARA CONTATO: (016) 3602-2892/98187-9844

Sr (a). Voluntário,

Convidamos o (a) senhor (a) que não apresenta sintomas digestivos e não faz uso de medicações regulares para doenças do esôfago a **participar desta pesquisa** que irá avaliar o efeito da prucaloprida (Resolor®) na eficiência do esôfago de levar o bolo alimentar para o estômago nas posições sentada e deitada através de um exame: a manometria de alta resolução do esôfago. Avaliaremos também a quantidade da prucaloprida (Resolor®) circulante no sangue através da dosagem no sangue do remédio. Esse estudo será realizado no intuito de avaliarmos se a prucaloprida (Resolor®) altera o funcionamento do esôfago e se há relação com os valores encontrados na dosagem do sangue da medicação. Caso o (a) senhor (a) aceite entrar para a pesquisa, deverá participar da primeira etapa, podendo ou não participar da segunda etapa.

PRIMEIRA ETAPA

O (A) senhor (a) deverá comparecer na sala 4 (manometria), do corredor de utilidades 8, balcão 7, em jejum e sem uso de medicações, para:

- a) Receber o tratamento com placebo ou prucaloprida (Resolor®) 2mg, ambas via oral, e punção de acesso venoso periférico contínuo com coleta de sangue antes de tomar a medicação.** O acesso venoso permanecerá até o término do exame de manometria de alta resolução do esôfago.
- b) Aguardar 2 horas** até a realização do exame de manometria de alta resolução do esôfago. **Na primeira hora e segunda hora**, serão coletadas **novas amostras de sangue**;
- c) Realizar a manometria esofágica de alta resolução.**

Manometria Esofágica de Alta Resolução

Este exame já faz parte da investigação dos quadros de disfagia (dificuldade para engolir) após a realização de endoscopia digestiva alta e/ou exame baritado do esôfago (Raio-X do esôfago). A manometria esofágica servirá para avaliar como o seu esôfago se movimenta quando você engole. E desta forma, irá confirmar ou não que o (a) senhor (a) tem uma doença motora do esôfago. Participando desta pesquisa o senhor (a) realizará este exame em um aparelho mais moderno que tem se mostrado mais eficiente em detectar anormalidades em relação ao aparelho que é mais comumente utilizado (a manometria convencional), que tem um custo mais barato. Os dois exames são realizados de forma semelhante.

Para este exame, será introduzida uma sonda de silicone (tubo fino e mole) pelo seu nariz até o estômago, após lubrificação da narina com um gel de anestésico, e serão realizadas 10 deglutições de soro fisiológico na posição sentada. E, posteriormente, serão realizadas 10 deglutições de soro fisiológico na posição deitada, com a cabeceira elevada a 45 graus. O exame durará em média **25 minutos**. Este exame poderá causar vontade de vomitar durante a passagem da sonda, mas após o (a) senhor (a) sentirá apenas um incômodo na garganta devido à presença da sonda, que cederá após a retirada da mesma. A manometria esofágica de alta resolução servirá para avaliar se o seu esôfago se movimenta normalmente às deglutições.

Todos os seus parâmetros vitais e sintomas serão anotados antes, durante e após o exame. Após o término do exame, será fornecido um café da manhã e liberado o uso das suas medicações. Caso necessário, será fornecida medicação sintomática para alívio de algum sintoma apresentado por você.

Principalmente durante os dois primeiros dias após o uso da prucaloprida (Resolor®), você poderá ou não sentir alguns efeitos adversos como: falta de apetite, dor de cabeça, tontura, tremores, palpitações, enjôo, diarreia, dor na barriga, vômitos, má digestão, sangramento via anal, excesso de gases, ruídos na barriga, aumento da vontade de urinar, fraqueza, mal estar e febre. Esses efeitos são passageiros e cessarão em breve e causarão mínimos riscos à sua saúde.

SEGUNDA ETAPA

Consistirá dos mesmos passos da **PRIMEIRA ETAPA**, mas sem a realização da coleta de sangue. Esta etapa será realizada após 7 dias da **PRIMEIRA ETAPA** e será a última etapa.

O (A) senhor (a) deverá comparecer na sala 4 (manometria), do corredor de utilidades 8, balcão 7, em jejum e sem uso de medicações, para:

- a) **Receber o tratamento com placebo ou prucaloprida (Resolor®).** Caso tenha recebido na primeira vez a prucaloprida (Resolor®), dessa vez receberá o tratamento com o placebo e vice-versa;
- b) **Aguardar 2 horas** até a realização do exame de manometria de alta resolução do esôfago;
- c) **Realizar a manometria esofágica de alta resolução.** O exame terá duração média de **25 minutos**.

Os resultados dos exames serão informados, mediante a sua disponibilidade, via contato telefônico ou atendimento pessoal na sala 4 (manometria), do corredor de utilidades 8, balcão 7, após agendamento telefônico.

Ressaltamos que não haverá identificação dos dados pessoais, pois serão de **natureza confidencial**, usados unicamente para fins da pesquisa. Estamos à sua disposição para **esclarecer qualquer dúvida**. O (a) Sr (a) tem a **liberdade de se retirar da pesquisa** a qualquer momento, sendo sua privacidade preservada. Não sabemos se os resultados da pesquisa poderão trazer-lhe algum benefício, mas esperamos que, no futuro, **possam beneficiar outros pacientes**. Este documento será emitido em duas vias, sendo uma de sua propriedade e a outra será arquivada por nós.

Será dada uma **ajuda de custo no valor de 50 (cinquenta) reais**, para cada vinda do (a) senhor (a) ao hospital.

Caso necessite entrar em contato comigo, favor ligar para o telefone **(16) 3602-2892** ou **(16) 98187-9844 (Dr. Rafael)** ou ainda enviar um e-mail para rafael_kahwage@msn.com.

_____	____/____/____
Nome do sujeito de pesquisa	Assinatura Data

_____	____/____/____
Testemunha imparcial	Assinatura Data

_____	____/____/____
Nome do pesquisador	Assinatura Data

ANEXO 2

Modelo para controle de sinais vitais e lista de efeitos colaterais da prucaloprida (Resolor®) utilizados durante a manometria esofágica de alta resolução (Protocolo de Estudo).

Ficha de controle de parâmetros vitais e efeitos colaterais da MAR

Nome: _____

Data: ____/____/____

Sexo: M() F ()

- Monitorização dos parâmetros vitais:

1) Pressão arterial sistêmica:

1.1. Antes do exame -

Hora: _____ Valor: _____

1.2. Durante o exame -

Hora: _____ Valor: _____

1.3. Final do exame -

Hora: _____ Valor: _____

2) Frequência cardíaca:

2.1. Antes do exame - Hora: _____ Valor: _____

2.2. Durante o exame -

Hora: _____ Valor: _____

2.3. Final do exame -

Hora: _____ Valor: _____

3) Saturação de oxigênio (ar ambiente):

3.1. Antes do exame - Hora: _____ Valor: _____

3.2. Durante o exame -

Hora: _____ Valor: _____

3.3. Final do exame -

Hora: _____ Valor: _____

- Sinais e sintomas:

- () Anorexia () Cefaléia () Tontura () Tremores () Palpitações () Náuseas
() Diarréia () Dor abdominal () Vômitos () Dispepsia () Hemorragia retal
() Flatulência () Ruídos intestinais anormais () Polaciúria () Fadiga () Febre
() Mal-estar

Outros: _____

Hora: _____

- Sintomas torácicos e cardiorrespiratórios:

() Dor torácica	Hora: _____
() Odinofagia	Hora: _____
() Disfagia	Hora: _____
() Dispnéia	Hora: _____
() Tosse	Hora: _____
() Chiado no peito	Hora: _____

- Outras anotações: