TELMA SAKUNO

**Contribuição da ultra-sonografia no diagnóstico da
doença do refluxo gastroesofágico em crianças: estudo
comparativo com pHmetria e histopatologia**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Radiologia
Orientador: Prof. Dr. Giovanni Guido Cerri

SÃO PAULO
2006

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Sakuno, Telma

Contribuição da ultra-sonografia no diagnóstico da doença do refluxo gastroesofágico em crianças : estudo comparativo com pHmetria e histopatologia / Telma Sakuno. – São Paulo, 2006.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Radiologia.

Área de concentração: Radiologia.

Orientador: Giovanni Guido Cerri.

Descritores: 1.Ultrasonografia 2.Refluxo gastroesofágico/diagnóstico 3.Refluxo gastroesofágico/ultrasonografia 4.Técnicas de diagnóstico e procedimentos 5.Biópsia 6.Estudo comparativo 7.Criança

USP/FM/SBD-286/06

DEDICATÓRIA

Aos meus pais.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Giovanni Guido Cerri, diretor da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, muito obrigado por acreditar e confiar na minha pessoa. Foi uma honra ter sido sua orientanda.

Ao Dr. Nestor de Barros e a Dra. Maria Cristina Chammas por me orientarem nos primeiros passos desta jornada.

Ao Prof. Dr. Emil Kupek, professor do departamento de Saúde Pública da Universidade Federal de Santa Catarina, pelo cuidado no tratamento estatístico desta tese e por me acompanhar deste o mestrado.

À Prof^a. Dr^a. Letícia Furlanetto, professora do departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Santa Catarina, pela amizade e importantes sugestões.

Ao Prof. Dr. Carlos Schoëller, médico gastroenterologista do Hospital Infantil Joana de Gusmão, professor do departamento de Pediatria da Universidade Federal de Santa Catarina, pela realização das endoscopias digestivas altas.

Ao Prof. Dr. Luis Alberto Gastaldi, médico gastroenterologista do Hospital Infantil Joana de Gusmão, professor do departamento de Pediatria da Universidade Federal de Santa Catarina, pela realização das pHmetrias.

À Prof^a. Dr^a. Maria Beatriz Cacefe Shiozawa, professora do departamento de Patologia da Universidade Federal de Santa Catarina, pela leitura das histopatologias.

Aos colegas dos ambulatórios do Hospital Infantil Joana de Gusmão, pelo encaminhamento dos pacientes.

Aos funcionários do serviço de radiologia e gastroenterologia do Hospital Infantil Joana de Gusmão, pela ajuda na realização dos exames.

E a todos que de maneira direta ou indireta participaram na elaboração desta tese.

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de abreviaturas

Lista de símbolos

Lista de siglas

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO	2
2 OBJETIVOS.....	7
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	9
3.1 Fisiopatologia do refluxo gastroesofágico	10
3.2 Testes diagnósticos.....	14
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	23
4.1 Casuística.....	24
4.1.1 População de estudo	24
4.1.2 Critérios de inclusão	25
4.1.3 Critérios de exclusão	25
4.2 Métodos.....	26

4.2.1 Ultra-sonografia	27
4.2.2 pHmetria	32
4.2.3 Endoscopia digestiva alta	34
4.2.4 Histopatologia	36
4.3 Critérios adotados para definir doença.....	37
4.3.1 Doença do refluxo gastroesofágico.....	37
4.3.2 Esofagite.....	38
4.4 Análise Estatística	38
5 RESULTADOS.....	40
6 DISCUSSÃO.....	47
7 CONCLUSÃO	56
8 ANEXOS	58
9 REFERÊNCIAS	67
Apêndice	

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Distribuição por sexo das crianças com suspeita de doença do refluxo gastroesofágico estudadas por meio da ultra-sonografia, pHmetria, endoscopia digestiva alta e histopatologia	24
Figura 2 – Demonstração do posicionamento do transdutor para o estudo da junção esofagogástrica	28
Figura 3 – Imagem ultra-sonográfica mostrando a anatomia normal da junção esofagogástrica. (C) coração, (FIG) lobo esquerdo do fígado, (ESTOMAGO) estômago cheio de líquido, (AO) aorta, (↑ ↑ ↑) porção intra-abdominal do esôfago	29
Figura 4 – Visualização do refluxo gastroesofágico na ultra-sonografia (^ ^ ^).....	29
Figura 5 – Mensuração do diâmetro de abertura da cárdia durante o RGE na ultra-sonografia (+ . +).....	31
Figura 6 – Mensuração do comprimento do esôfago intra-abdominal na ultra-sonografia (+ . . +), (FIG) fígado, (ESTOMAGO) estômago, (AO) aorta.....	31
Figura 7 – Mensuração do ângulo de His na ultra-sonografia (β) - (FIG) fígado, (ESTOMAGO) estômago, (AO) aorta.....	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição das manifestações clínicas das crianças com suspeita de doença do refluxo gastroesofágico, examinadas por meio da US, pHmetria, EDA e histopatologia.....	26
Tabela 2 – Comparação do diagnóstico do refluxo gastroesofágico na ultrasonografia, utilizando-se a pHmetria como teste de referência..	40
Tabela 3 – Regressão logística, análise univariada: <i>Odds ratio</i> para o desfecho doença do refluxo gastroesofágico (DRGE).	41
Tabela 4 – Regressão logística, análise univariada para o desfecho doença do refluxo gastroesofágico (DRGE): Valores de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN.	42
Tabela 5 – Regressão logística, análise multivariada: <i>Odds ratio</i> para o desfecho doença do refluxo gastroesofágico (DRGE).	42
Tabela 6 – Regressão logística, análise univariada para o desfecho doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) nos subgrupos de pacientes com esofagite e hérnia hiatal.	43
Tabela 7 – Regressão logística, análise univariada: <i>Odds ratio</i> para o desfecho esofagite.	44
Tabela 8 – Regressão logística, análise univariada para o desfecho esofagite: Valores de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN	45
Tabela 9 – Regressão logística, análise multivariada: <i>Odds ratio</i> para o desfecho esofagite.	45

LISTA DE ABREVIATURAS

Dr.	Doutor
Dr ^a .	Doutora
et al.	e outros
Prof.	Professor
Prof ^a .	Professora

LISTA DE SÍMBOLOS

cmH ₂ O	centímetro de água
>	maior
MHz	mega Hertz
<	menor
≤	menor ou igual
μg/kg	micrograma por quilograma
mg/kg	miligrama por quilograma
ml/kg	mililitro por quilograma
mm	milímetro
mmHg	milímetro de mercúrio
%	por cento

LISTA DE SIGLAS

CGE	Cintilografia Gastroesofágica
DRGE	Doença do Refluxo Gastroesofágico
E	Especificidade
EDA	Endoscopia Digestiva Alta
EEI	Esfíncter Esofágico Inferior
HIJG	Hospital Infantil Joana de Gusmão
HU-UFSC	Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina
IC	Intervalo de Confiança
p	Probabilidade
RGE	Refluxo Gastroesofágico
RTEEI	Relaxamento Transitório do Esfíncter Esofágico Inferior
S	Sensibilidade
SEGD	Seriografia Esofagogastroduodenal
US	Ultra-sonografia
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo
ZAP	Zona de Alta Pressão

RESUMO

Sakuno, T. *Contribuição da ultra-sonografia no diagnóstico da doença do refluxo gastroesofágico em crianças: estudo comparativo com pHmetria e histopatologia* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 74p.

INTRODUÇÃO: O refluxo gastroesofágico (RGE) é a passagem involuntária do conteúdo gástrico para a luz do esôfago. É uma condição comum nos lactentes e crianças menores, sendo, na maioria das vezes, considerado fisiológico, no entanto, pode determinar manifestações clínicas e levar à doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). O objetivo deste estudo foi avaliar a ultra-sonografia como meio diagnóstico da DRGE, comparando-a com a pHmetria e histopatologia nos pacientes acima de dois anos de idade. **MÉTODO:** Foram avaliadas 45 crianças, com idade entre dois e 14 anos, com suspeita clínica de RGE por meio da ultra-sonografia, pHmetria e endoscopia digestiva alta com biópsia. As variáveis estudadas foram a presença do refluxo gastroesofágico, a medida do ângulo de His, o comprimento do esôfago intra-abdominal, o número e tempo de duração do RGE, presença de esofagite e hérnia hiatal. Na análise estatística, calculou-se a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo, com $p < 0,05$. Aplicou-se a regressão logística para estimar o desfecho DRGE e esofagite. **RESULTADOS:** A ultra-sonografia apresentou sensibilidade de 91,7%, especificidade de 61,9%, valor preditivo positivo de 73,3% e valor preditivo negativo de 86,7% para o diagnóstico da DRGE quando comparada à pHmetria. Na análise univariada o ângulo de His mostrou-se o preditor com melhor especificidade para o desfecho DRGE e esofagite, 71,4% e 72,7%, respectivamente. **CONCLUSÃO:** A ultra-sonografia mostrou-se um exame não invasivo, de baixo custo e preciso na avaliação da junção esofagogástrica, a sua alta sensibilidade e boa especificidade quando comparada à pHmetria, permite o seu emprego na avaliação inicial da criança com suspeita de DRGE.

Descritores: 1.Ultrasonografia 2.Refluxo gastroesofágico/diagnóstico 3.Refluxo gastroesofágico/ultrasonografia 4.Técnicas de diagnóstico e procedimentos 5.Biópsia 6.Estudo comparativo 7.Criança

SUMMARY

Sakuno, T. *An ultrasonographic contribution on the diagnosis of gastroesophageal reflux disease in children: a comparative study with pH monitoring and histopathology* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2006. 74p.

INTRODUCTION: Gastroesophageal reflux (GER) is an involuntary passage of the gastric content to the esophagus. Most of the time, it is considered a physiologic condition as it is very common on breast feeding babies and small children, however, it may determine clinical manifestations and lead to gastroesophageal reflux disease (GERD). The aim of this study was to evaluate ultrasonography as a mean of GERD diagnosis, comparing it with pH monitoring and histopathology in patients older than 2 years of age. **METHOD:** 45 children aged 2 to 14 years old were evaluated, who had been clinically suspected with GER were submitted to ultrasonography, pH monitoring and upper endoscopy with biopsy. Variables for this study were the presence of gastroesophageal reflux, angle of His measurement, length of intra-abdominal esophagus, time duration and frequency of GER, presence of oesophagitis and hiatus hernia. The statistical analysis measured the sensibility, specificity, positive and negative predictive values considering $p < 0.05$. Logistic regression was applied to estimate GERD outcome and oesophagitis. **RESULTS:** Ultrasonography results showed sensibility of 91.7%, specificity of 61.9%, and positive predictive value of 73.3% and negative predictive value of 86.7% for the diagnosis of GERD when compared to pH monitoring. In the single variable analysis, the angle of His showed to be the predictor with best specificity for GERD and oesophagitis outcome, 71.4% and 72.7%, respectively. **CONCLUSION:** Ultrasonography showed to be a harmless exam with low costs and precise in the assessment of the esophagi-gastric junction, and its high sensibility and good specificity when compared to pH monitoring allows it to be performed in the early evaluation of children suspected with GERD.

Key Words: 1-Ultrasonography 2-Gastroesophageal reflux/diagnosis 3-Gastroesophageal reflux/ultrasonography 4-Diagnostic techniques and procedures 5-Biopsy 6-Comparative Study 7-Child

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O refluxo gastroesofágico (RGE) é a passagem involuntária do conteúdo gástrico para a luz do esôfago. É uma condição comum nos lactentes e crianças menores, sendo, na maioria das vezes, considerado como um evento fisiológico.^{1, 2} No entanto, cada vez mais se tem relacionado o RGE com manifestações clínicas variadas, constituindo a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE).³⁻⁵

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) pode apresentar manifestações clínicas consideradas típicas como pirose e regurgitação, situação na qual o tratamento pode ser instituído sem a sua comprovação diagnóstica por meio de exames complementares.⁴ No entanto, grande parte dos pacientes com DRGE apresenta manifestações clínicas inespecíficas como dor abdominal recorrente, tosse crônica, broncoespasmo, pneumonia recorrente, apnéia, distúrbio do sono, irritabilidade, desvio de postura, retardo do crescimento, anemia crônica,^{3, 6, 7} dificultando o reconhecimento da doença e que exigirão uma investigação que comprove a sua presença.

A avaliação diagnóstica do RGE e suas conseqüências persistem um desafio, visto que nenhum exame isolado é capaz de avaliar todos os fatores envolvidos na fisiopatologia do RGE. Fatores estes que incluem a ação do esfíncter esofágico inferior (EEI), o esvaziamento gástrico, a capacidade do esôfago em retornar o material refluído, o potencial agressor do material

refluído, a resistência intrínseca da mucosa esofágica e o relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior (RTEEI).⁸

Meyers et al.,⁹ Orenstein,¹⁰ Glassman et al.¹¹ e Mc Dougall¹² salientam que nenhum exame isolado é suficientemente sensível para o seu diagnóstico e recomendam a associação de dois ou mais exames.

Os exames mais utilizados atualmente na clínica para a pesquisa do RGE são a seriografia esofagogastroduodenal (SEGD), cintilografia gastroesofágica (CGE), a endoscopia digestiva alta (EDA) associada ou não à biópsia esofágica e a monitorização de 24 horas do pH esofágico (pHmetria). Esses exames apresentam vantagens e desvantagens quando comparados entre si.

A SEGD constitui o exame complementar mais comumente utilizado⁹ por ser acessível, de baixo custo e por permitir estudar a anatomia do trato digestório, contudo apresenta a desvantagem de submeter o paciente à radiação ionizante, limitando o tempo disponível para a pesquisa do refluxo.^{8,}

¹⁰

A cintilografia gastroesofágica avalia o esvaziamento gástrico e pode mostrar a aspiração do material radioativo para as vias aéreas. Embora muito específica, é pouco sensível.^{13, 14}

A endoscopia digestiva alta é o exame de escolha para o diagnóstico de esofagite, no entanto, somente 19% a 45% dos pacientes com manifestações clínicas típicas de refluxo apresentam evidências de esofagite à endoscopia.^{15, 16} Assim, esse exame é útil para pesquisar a existência de

lesões mucosas e ou complicações associadas ao RGE. A sua associação com a histopatologia permite graduar o processo inflamatório e aumenta a sua sensibilidade.^{17, 18}

A pHmetria é considerada o exame padrão ouro para o diagnóstico da DRGE, pois permite a avaliação da frequência e intensidade dos RGE.¹⁰ Porém também apresenta limitações, pois não fornece informações sobre a anatomia do trato digestório e não é capaz de detectar os episódios de refluxo com pH não ácido.¹⁹

Recentemente introduziu-se a impedanciometria que combina ao cateter de pHmetria detectores eletrônicos sensíveis às mudanças de pressão no interior do esôfago e seria capaz de detectar os refluxos com pH neutros. No entanto, assim como a pHmetria é um exame de técnica difícil, requer tempo, sendo invasiva e desconfortável para o paciente, o que dificulta o seu uso na prática clínica diária. No nosso meio ela é pouco disponível e ainda não se tem parâmetros de normalidade para este exame.¹⁹

Uma outra alternativa diagnóstica do RGE é a ultra-sonografia, que foi introduzida inicialmente em 1984 por Naik e Moore,²⁰ que verificaram ser esse exame capaz de detectar adequadamente o RGE. No entanto, não foi incorporada à clínica diária por achar-se que não fornecia com precisão os dados necessários para o diagnóstico do RGE.^{21, 22}

Com o avanço tecnológico e a melhora da resolução de imagens da ultra-sonografia, esta tem se mostrado um excelente exame para avaliação

da junção gastroesofágica. Westra et al.,²³ Gomes et al.^{24, 25} e Riccabona et al.²⁶ mostraram que ela é um exame capaz de avaliar de modo adequado a junção esofagogástrica, fornecendo informações funcionais e detalhes anatômicos do comprimento do esôfago intra-abdominal e do ângulo de His, estruturas estas que, segundo Boix-Ochoa,⁸ são as mais importantes no mecanismo anti-refluxo.

Estudos comparativos entre a ultra-sonografia e os mais variados exames para a detecção do RGE têm mostrado boa correlação.^{23, 26-34} Porém, a maioria da população destes trabalhos é constituída por crianças menores de um ano de idade, onde o RGE é freqüente e considerado por muitos como fisiológico.

Na literatura, encontramos somente um trabalho, o de Tani et al.,³³ de 1993, que avaliou o desempenho da US na população de pré-escolares e crianças mais velhas. Porém, estes autores não determinaram se as estruturas anatômicas da junção esofagogástrica, possíveis de serem avaliadas pela US, teriam importância na determinação do RGE nesta faixa etária.

Dessa forma, na procura de um exame não invasivo, de baixo custo e seguro, propomos testar a ultra-sonografia na investigação do DRGE na população pediátrica acima dos dois anos de idade.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Determinar a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da ultra-sonografia no diagnóstico da DRGE comparando-a com a pHmetria e determinar as variáveis mais preditivas para este diagnóstico nas crianças acima de dois anos de idade.

REVISÃO DA LITERATURA

3 REVISÃO DA LITERATURA

O RGE foi descrito em 1935 por Winkelstein³⁵ como um acontecimento capaz de produzir manifestações clínicas, e teve os primeiros achados radiológicos, em adultos, relatados em 1945 por Berk.³⁶ Na criança, o seu diagnóstico radiológico foi descrito em 1947 por Neuhauser e Berenberg,³⁷ que o consideraram como sendo o relaxamento persistente da cárdia, levando a vômitos freqüentes em lactentes, ao qual deram o nome de calásia.

Carre,³⁸ em 1951, num estudo retrospectivo, descreveu a história natural da criança com RGE. Observou que as manifestações clínicas, geralmente, iniciam nas primeiras seis semanas de vida, sendo que 60 a 65% destas crianças ficam curadas sem tratamento por volta dos dois anos de idade, as demais persistem com sintomas importantes até os quatro anos, 5% desenvolvem estenose e a taxa de mortalidade é de 5%, mostrando a importância do reconhecimento e tratamento desta doença. Posteriormente, Shepherd et al.,³⁹ em 1987, acompanhando 126 pacientes observaram que menos de 55% tornam-se assintomáticos por volta do 10 meses e 81% por volta dos 18 meses.

Embora a DRGE seja uma das condições clínicas mais prevalentes do trato gastrointestinal, não se sabe a sua real incidência e prevalência, pois estas são mais estimativas do que dados reais. Isto se deve ao fato de ser

impossível diferenciar DRGE de esofagite somente com a história clínica e também pela falta de um exame padrão ouro para confirmar ou excluir a DRGE.

3.1 Fisiopatologia do refluxo gastroesofágico

Na fisiopatologia do RGE estão implicados vários fatores e, dependendo do equilíbrio ou desequilíbrio entre os fatores agressores e protetores, o RGE determinará ou não a presença de manifestações clínicas ou alterações histopatológicas no esôfago, constituindo a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE).⁸

Esses fatores incluem a ação do esfíncter esofágico inferior (EEI), o esvaziamento gástrico, a capacidade do esôfago em retornar o material refluído, o potencial agressor do material refluído, a resistência intrínseca da mucosa esofágica e o relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior (RTEEI).⁸

O EEI, o grande responsável pela barreira anti-refluxo, não é uma estrutura anatômica verdadeira, e sim um esfíncter fisiológico, resultado da interação de seis fatores: do pinçamento diafragmático, da zona de alta pressão (ZAP), do comprimento do esôfago intra-abdominal, da pressão intra-abdominal, do ângulo de His e da mucosa em roseta.⁸

O esôfago atravessa o diafragma pelo hiato esofágico, que é um orifício em forma de alça formado pelo pilar diafragmático direito. A ação pinçadora

durante a contração diafragmática estreita a luz esofágica aumentando a pressão ao nível do EEI.⁴⁰

Existe uma zona de alta pressão, identificada em estudos manométricos, entre o esôfago e a cárdia que varia conforme a idade de 10 a 55 mmHg.⁴¹ Esta ZAP relaxa durante a deglutição e regurgitação.

Boix-Ochoa,⁸ Altorki et al.⁴² e DeMeester et al.⁴³ acreditam que o esôfago intra-abdominal é a chave de todo o sistema anti-refluxo. O fator determinante é o comprimento do esôfago exposto à pressão intra-abdominal. Com uma pressão intra-abdominal entre 6-8 cmH₂O o esôfago responde como um tubo mole e colaba, quanto maior o comprimento do esôfago intra-abdominal, maior é o mecanismo valvular.^{43, 44} O esôfago intra-abdominal cresce progressivamente com o crescimento da criança. O comprimento médio é de 20 mm nos RN, e de 30 a 35 mm em redor dos 2-4 anos. É por volta dos 24 meses de idade que o esôfago intra-abdominal adquire um comprimento suficiente para manter uma pressão adequada ao nível do EEI.²⁵

Na presença de hérnia hiatal a anatomia e fisiologia dos mecanismos anti-refluxo estão alterados, tanto o comprimento quanto a pressão ao nível do EEI estão reduzidos e esta redução é proporcional ao tamanho da hérnia.^{45, 46} Geralmente há uma associação com redução do peristaltismo esofágico,⁴⁵ reduzindo o “clearance” esofágico. A hérnia hiatal está associada ao RGE, assim como o aumento na prevalência e gravidade da esofagite.^{47, 48}

A maneira oblíqua com que o esôfago se une ao estômago forma o ângulo de His. Nas crianças com o comprimento do esôfago intra-abdominal normal, este ângulo é agudo.⁴² Quanto mais agudo maior é o gradiente de pressão que impede o refluxo.⁴⁹ Quando o paciente tenta vomitar, o conteúdo gástrico é jogado contra o fundo do estômago, que estreita este ângulo e comprime o esôfago. No paciente com ângulo de His obtuso, como nos pacientes com esôfago curto e hérnia hiatal, a parte superior do estômago é como um funil que joga o conteúdo gástrico diretamente no esôfago. Bardají e Boix-Ochoa⁵⁰ demonstraram este fenômeno em cães e ressaltaram a importância do ângulo de His para a melhor escolha da técnica para a correção cirúrgica do RGE.

A mucosa em roseta é a configuração em forma de roseta das pregas da mucosa da junção esofagogástrica. Quando há aumento da pressão intragástrica, ou com a pressão negativa do esôfago intra-abdominal, estas pregas se apertam, funcionando como uma válvula anti-refluxo fraca. Ela está presente quando o ângulo de His é normal.⁵¹

O retardo no esvaziamento gástrico combinado com as contrações gástricas aumenta a pressão intragástrica predispondo ao refluxo.⁵²

A habilidade do esôfago em retornar o material refluído é conhecida como “clearance” esofagiano e depende do peristaltismo esofagiano e da ação neutralizante da saliva deglutida.⁸

O peristaltismo esofágico não está diretamente relacionado com a barreira anti-refluxo, mas sim com a presença de esofagite. Um peristaltismo

esofágico normal evita um contato prolongado da mucosa esofágica com o conteúdo gástrico ácido refluído.⁸

A saliva deglutida, além de contribuir com o “clearance” esofágico, tem ação tamponadora sobre o ácido gástrico por conter bicarbonato na sua composição.⁵³

Dependendo da composição do material refluído, este pode causar maior ou menor agressão à mucosa esofágica. A presença de ácidos biliares e tripsina no material refluído, além de causar esofagite alcalina, potencializa a ação do ácido gástrico e da pepsina, por aumentar a permeabilidade da mucosa esofágica aos íons de hidrogênio.⁵⁴

A resistência intrínseca da mucosa esofágica é uma característica individual que pode explicar a variabilidade das lesões mucosas.⁵⁵

Os relaxamentos transitórios do esfíncter esofágico inferior (RTEEI) são os relaxamentos do EEI que independem da deglutição e duram mais de cinco segundos. Provavelmente é o mecanismo normal que permite a saída do ar do estômago em resposta à distensão gástrica. Uma alteração neuronal ao nível do EEI associado a outros fatores de risco levaria ao RGE durante os RTEEI, transformando um mecanismo de proteção contra o aumento da pressão intragástrica num mecanismo patológico. O seu papel no RGE é controverso, pois o número de RTEEI é igual em pacientes com ou sem DRGE.⁵⁶

3.2 Testes diagnósticos

Na avaliação do diagnóstico do RGE, os métodos são direcionados ao estudo desses fatores implicados na sua fisiopatologia, embora nenhum exame utilizado seja capaz de avaliá-los em conjunto, sendo necessário, por vezes, somar-se exames para a sua comprovação diagnóstica.⁹⁻¹²

Vários são os exames disponíveis para a pesquisa do RGE, como o teste de Bernstein, a manometria esofagiana, a cintilografia gastroesofágica (CGE), seriografia esofagogastroduodenal (SEGD), a endoscopia digestiva alta (EDA) associada ou não à biópsia esofágica, a monitorização de 24 horas do pH esofágico (pHmetria) e a impedanciometria.

O teste de Bernstein consiste na instilação de ácido hidrocloreídrico no esôfago distal por meio de uma sonda nasoesofágica com a finalidade de reproduzir os sintomas referidos pelo paciente.⁵⁷ Inicialmente foi idealizado para reproduzir dor precordial e, posteriormente, foi modificado para o estridor e a irritabilidade.¹⁰ O seu uso na população pediátrica é limitado, pois requer capacidade do paciente em descrever o sintoma durante o teste.^{10, 58}

A manometria avalia o tônus muscular do esôfago, diagnosticando indiretamente o RGE por meio do estudo do tônus do esfíncter esofágico inferior (EEI) e identificando distúrbios da motilidade esofágica. Pressões abaixo de 5 mmHg seriam causa de RGE, todavia, cerca de metade das crianças com DRGE apresenta pressões normais nesta zona⁴¹ e também

não é raro encontrar pacientes com DRGE que exibem altas pressões ao nível do EEI.⁵⁹

A cintilografia gastroesofágica utiliza o material radioativo tecnécio (Tc 99m). Avalia o esvaziamento gástrico e pode mostrar a aspiração do material radioativo para as vias aéreas, identificando os pacientes propensos a desenvolver pneumonia aspirativa. Embora muito específica, é pouco sensível.^{13, 14}

A seriografia esofagogastroduodenal é o exame mais utilizado por ser acessível e de custo baixo.⁹ Além de diagnosticar a presença do RGE, permite estudar a anatomia do trato digestório, avaliando a presença de hérnia hiatal, esofagite péptica, estenose, incoordenação da deglutição, obstrução duodenal e má rotação.⁶⁰ Apresenta as desvantagens da necessidade do uso do contraste baritado e de usar raios ionizantes, o que limita o tempo de exame.^{8, 10}

Sinamovsky et al.⁶¹ avaliando o papel da SEG D nas crianças com vômito crônico, avaliaram 344 pacientes e encontraram somente dois pacientes (0,6%) com outras alterações além do RGE. Um paciente apresentava estenose duodenal e o outro uma pequena hérnia hiatal. Não justificando o emprego deste exame. Nestes casos, Swischuk⁶² recomenda a US como o exame menos invasivo para substituir a SEG D, pois ela permite o diagnóstico de estenose hipertrófica do piloro, espasmo pilórico sem ou com espessamento mínimo da musculatura, gastrite, membrana pilórica e má rotação intestinal.

A endoscopia digestiva alta é o exame de escolha para o diagnóstico de esofagite, no entanto, somente 19% a 45% dos pacientes com manifestações clínicas típicas de refluxo apresentam evidências de esofagite à endoscopia.^{15, 16} Assim, esse exame é útil para pesquisar a existência de lesões mucosas e ou complicações associadas ao RGE.

Vários sistemas de classificação e de graduação endoscópica têm sido propostos. A dificuldade está em interpretar e reproduzir estas classificações. A classificação de Los Angeles proposta em 1995,⁶³ tem se mostrado a de maior reprodutibilidade.⁶⁴ Ela divide em graus A, B, C e D conforme a extensão da lesão, no entanto não inclui os casos de estenoses, hérnias hiatais, ou metaplasia de Barrett, sendo que estas devem ser descritas separadamente.

As alterações macroscópicas da mucosa esofágica a EDA, como eritema, erosões e ulcerações orientam os locais de biópsia. Porém, EDA normal não exclui a presença de esofagite microscópica, esofagite não erosiva. A sua associação com a histopatologia permite graduar o processo inflamatório e aumenta a sua sensibilidade.^{17, 18}

Ismail-Beiji et al.⁶⁵ definiram os primeiros critérios histológicos para esofagite e que são utilizados até hoje: hiperplasia da camada basal > 15% em relação à espessura do epitélio, extensão das papilas até 2/3 da camada epitelial e presença de neutrófilos na lâmina própria, estes critérios foram estabelecidos a partir de biópsias por sucção. Com a realização estudos em fragmentos de biópsias com pouco material ou que não incluíam a lâmina própria, introduziu-se os critérios de ectasia ou congestão vascular (dilatação

de vênulas com extravasamento de hemácias para as papilas) e exocistose (infiltração de células inflamatórias no epitélio).⁶⁶ A presença de eosinófilos e linfócitos T intra-epiteliais, embora não específicos, tem sido citada como marcadores de esofagite por refluxo.⁶⁷⁻⁶⁹

As alterações microscópicas do esôfago podem ser difusas ou descontínuas, por isso, Zentilin et al.¹⁸ sugerem que biópsias múltiplas, associadas aos critérios histológicos apropriados, fazem da histologia um exame útil na detecção do RGE com alta sensibilidade e especificidade.

A pHmetria é considerada o exame padrão ouro¹⁰ para a avaliação do RGE, sua frequência e intensidade. Ela faz o diagnóstico indireto do RGE através da aferição do pH esofágico, é considerado como exposição ácida quando o pH esofágico for menor que 4,0.⁷⁰

Existem vários sistemas de pontuação para a pHmetria, um dos mais utilizados é o índice de Johnson e DeMeester⁷¹ que considera para o seu cálculo o número total de episódios de RGE com pH inferior a 4,0 em 24 horas, número de episódios de RGE com pH inferior a 4,0 com duração maior que cinco minutos, duração do maior episódio de RGE com pH inferior a 4,0, percentual total do tempo em que o pH permaneceu abaixo de 4,0, percentual do período ereto em que o pH permaneceu abaixo de 4,0 e percentual do período decúbito em que o pH permaneceu abaixo de 4,0.

O horário de todos os eventos, como início e final da alimentação, medicações via oral, posições, sono e sintomatologia devem ser rigorosamente registrados para a adequada correlação causa-efeito, o que torna o exame tedioso para os pais e responsáveis pela criança.¹⁰ Arana et

al.,⁷² avaliando a aceitação da pHmetria pelos pais e o quanto esta alterava a rotina diária alimentar e de atividades dos pacientes, mostrou que a pHmetria era tolerada em 63% dos casos, e havia mudanças dos hábitos alimentares e de atividades da criança em 28% e 30%, respectivamente.

A pHmetria não é capaz de detectar os episódios de refluxo com pH não ácido.¹⁹ Esse fato é especialmente importante nas crianças, uma vez que o conteúdo gástrico pode ser neutralizado após o aleitamento, pois tanto os refluxos ácidos como os não ácidos podem ser responsáveis por vários sintomas, principalmente sintomas pulmonares.^{10, 73, 74}

A impedanciometria é um novo exame que combina detectores eletrônicos ao longo do cateter de pHmetria. O princípio básico desta técnica é a mensuração da mudança da impedância elétrica no lúmen do esôfago com a passagem do bolo alimentar. Portanto, permitiria detectar os refluxos com pH neutros. A impedância diminui durante a passagem do bolo com alta condutividade e aumenta com a passagem de um bolo com baixa condutividade. Os valores de impedância diminuem em todos os canais que o refluxo alcança e esta mudança começa no canal mais distal e prossegue para os canais mais proximais, indicando o fluxo retrógrado do conteúdo gástrico.⁷⁵

Skopnik et al.⁷⁵ avaliaram 17 crianças com sintomas de RGE com pHmetria e impedanciometria. A pHmetria identificou 185 episódios de exposições ácidas, destes a impedanciometria identificou 106 como fluxo retrógrado (refluxo), 71 como fluxo anterógrado (processo de “clearance” esofágico) e não detectou 8 episódios de exposição ácida. Por outro lado, a

impedanciometria identificou 490 outros episódios, característicos de refluxo, que não foram identificados pela pHmetria.

O seu uso na prática clínica diária ainda não é viável, pois além de pouco disponível no nosso meio, ainda não se tem parâmetros de normalidade para este exame.¹⁹

A partir de 1984, com os trabalhos de Naik e Moore,²⁰ a ultra-sonografia (US) passou a ser uma opção na tentativa do diagnóstico do RGE.

Westra et al.²³ descreveram os achados morfológicos da junção esofagogástrica encontrados na US que estavam associados ao refluxo gastroesofágico importante e à hérnia hiatal. Estes foram: esôfago intra-abdominal curto, ângulo esofagogástrico arredondado e um “bico” na junção esofagogástrica. Da mesma forma, Gomes et al.²⁵ também encontraram associação destes achados morfológicos da junção esofagogástrica com a alta incidência de hérnia hiatal.

No nosso meio Antunes et al.²⁷ correlacionaram o comprimento do esôfago intra-abdominal com os achados endoscópicos e histopatológicos e encontraram uma redução do comprimento do esôfago intra-abdominal nos pacientes com esofagite.

Quando comparada com a SEG, a US mostra vantagens como a utilização da alimentação normal do paciente no lugar do contraste baritado, sendo mais fisiológica. Também permite um maior tempo de exame por não usar radiação ionizante, o que aumenta a chance de detectar a natureza intermitente do refluxo, que pode ser perdida pelos curtos períodos de

exposição aos raios-X. É de fácil acesso, de baixo custo e segura. Dessa forma, Naik e Moore^{20, 32} sugeriram que a ultra-sonografia poderia substituir a SEG-D na pesquisa do RGE.

Lucio-Villegas et al.,³¹ comparando SEG-D, cintilografia e US, encontraram uma sensibilidade 68% e especificidade de 84,61% para a US.

Wynchank et al.,³⁴ também compararam a US com a cintilografia. Em um grupo eles realizaram os dois exames com um intervalo de 30 minutos, e em outro com intervalo de um a 30 dias. Encontraram uma sensibilidade de 86 e 88% e uma especificidade de 63 e 55%, respectivamente.

Tani et al.,³³ compararam a ultra-sonografia com a pHmetria. Dividiram a sua população de estudo em dois grupos, um com crianças de 0-2 anos e outro de 2-14 anos e encontraram concordância de 79,8% entre estes exames, uma sensibilidade 87 e 78,8% e uma especificidade de 76,5 e 81,1%, respectivamente.

A sensibilidade e especificidade da US também foram testadas por Lazzari et al.³⁰ e Westra et al.,²³ que encontraram uma sensibilidade de 88,4 e 95,0%, respectivamente, e uma especificidade semelhante, de 58,0%, para a US. Do mesmo modo, Riccabona et al.²⁶ encontraram 100% de sensibilidade e 87,5% de especificidade para a US quando comparada com a pHmetria.

Hirsch et al.,²⁹ em 1996, em estudos comparativos entre a US com a pHmetria e a ultra-sonografia com Doppler colorido com a pHmetria, encontraram concordância entre os exames de 87% e 94%,

respectivamente. Observaram um aumento da sensibilidade de 84,4% para 98% quando o Doppler era adicionado a US.

Em 2002, em dissertação apresentada à Universidade Federal de Santa Catarina,⁷⁶ comparamos a US com a SEGD. Examinamos 102 crianças com suspeita clínica de DRGE por meio da SEGD, US e US com Doppler. A US mostrou-se mais sensível que a SEGD na detecção do RGE (83,3% da US contra 62,7% da SEGD), com valor preditivo negativo alto, próximo de 100%, sendo que a adição do Doppler à US não aumentou a sua sensibilidade.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Este é um estudo transversal, descritivo, não controlado, efetuado nos Serviços de Radiologia e de Gastroenterologia do Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG) e no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC), Florianópolis, Santa Catarina.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina, processo 184/2003 (Apêndice 1) e pelo Comitê de Ética em Pesquisas da Universidade de São Paulo, processo 536/04 (Apêndice 2), estando de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo Seres Humanos – Resoluções 196/96 e 251/97 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde.

Ao responsável pela criança foi informado que se estava efetuando um estudo comparativo entre a ultra-sonografia, a pHmetria e a endoscopia digestiva alta com biópsia do esôfago distal. Explicou-se o motivo, solicitando-se a inclusão da criança. Concordando com a participação, o responsável assinou o consentimento pós-informado (Apêndice 3).

4.1 Casuística

4.1.1 População de estudo

Foram examinadas 45 crianças, 25 (56%) do sexo masculino e 20 (44%) do sexo feminino, com idade entre dois e 14 anos, idade média de 6,8 anos (desvio padrão de 3,5 anos), com suspeita clínica de RGE, procedentes dos ambulatórios de pediatria geral, de gastroenterologia, de pneumologia, de cardiologia e de otorrinolaringologia do HIJG, Florianópolis – Santa Catarina. No período de março de 2004 a outubro de 2005.

Figura 1 – Distribuição por sexo das crianças com suspeita de doença do refluxo gastroesofágico estudadas por meio da ultra-sonografia, pHmetria, endoscopia digestiva alta e histopatologia

4.1.2 Critérios de inclusão

Pacientes com suspeita clínica de RGE e com indicação para a realização de exames complementares.

Foram considerados como suspeita clínica de RGE os seguintes sintomas e sinais: vômitos de repetição, dor abdominal inespecífica crônica e recorrente, dor retro-esternal, disfagia, pirose, déficit de crescimento pôndero-estatural, irritabilidade, distúrbio do sono, infecção das vias aéreas superiores de repetição (IVAS), tosse crônica, broncopneumonia de repetição, broncoespasmo, apnéia transitória de repetição.

A tabela 1 mostra os sinais e sintomas dos pacientes incluídos neste estudo. Dor abdominal foi a queixa mais freqüente.

4.1.3 Critérios de exclusão

Foram excluídas do estudo as crianças portadoras de anomalias congênitas, doenças do sistema nervoso central, em uso de medicações como anti-eméticos, anti-ácidos, bloqueadores H2 e de bomba de próton, ou que no transcorrer da realização dos exames do protocolo introduziram medidas anti-refluxo posturais ou medicamentosas e aquelas cujo o material colhido na endoscopia digestiva alta foi insuficiente para o exame histopatológico.

Tabela 1 – Distribuição das manifestações clínicas das crianças com suspeita de doença do refluxo gastroesofágico, examinadas por meio da US, pHmetria, EDA e histopatologia

Sintomas e sinais	Número	Percentual
Gastrointestinais		
Vômito	15	33,33%
Dor abdominal	31	68,89%
Dor retroesternal	7	15,56%
Disfagia	2	4,44%
Pirose	9	20,00%
Respiratório		
Tosse crônica	10	22,22%
Broncopneumonia de repetição	2	4,44%
Broncoespasmo	3	6,67%
Apnéia transitória	0	0,00%
Infecção das vias aéreas superiores	13	28,89%
Outros		
Déficit de crescimento	13	28,89%
Irritabilidade	10	22,22%
Distúrbio do sono	10	22,22%

US – ultra-sonografia, EDA – endoscopia digestiva alta

4.2 Métodos

As 45 crianças incluídas neste estudo foram avaliadas por meio da ultra-sonografia, pHmetria e endoscopia digestiva alta com biópsia do esôfago distal.

Cada avaliação diagnóstica foi feita pelo mesmo médico e sem este saber o resultado prévio dos outros exames. As ultra-sonografias foram realizadas no Serviço de Radiologia do HIJG, as pHmetrias e endoscopias no Serviço de Gastroenterologia do HIJG e as análises histopatológicas no Serviço de Anatomia Patológica do HU-UFSC.

Os exames foram realizados em dias diferentes com um intervalo máximo de uma semana entre cada procedimento e sem uma ordem de modalidade.

Foi instituído jejum de seis horas para as crianças menores de quatro anos e de oito horas para as de acima de quatro anos antes da realização de cada exame.

4.2.1 Ultra-sonografia

O equipamento de ultra-sonografia utilizado foi o Aloka PHD Pro Sound SSD-4000, com o transdutor de tempo real convexo multi-freqüencial de banda larga de 2,0 a 6,0 MHz. Todos os exames foram gravados em fitas de vídeo cassete VHS (*video home system*). Inicialmente foi realizado um rastreamento de todo o abdome, avaliando-se as principais vísceras. A seguir, o transdutor foi posicionado na região epigástrica, abaixo do processo xifóide do esterno, transdutor no eixo longitudinal do paciente com a sua porção superior ligeiramente obliquado à direita em relação à linha média (Figura 2), para o estudo da porção intra-abdominal do esôfago, entre o diafragma e o estômago, que foi avaliada em todo o seu comprimento no plano longitudinal. Neste plano, o esôfago é identificado como uma estrutura tubular, tri laminar, sendo suas camadas mais externas identificadas como uma camada hipoeecogênica (camada muscular) e o centro hipereecogênico (camada mucosa). No monitor as câmaras cardíacas são visualizadas na porção superior e posterior, o lobo

esquerdo do fígado anteriormente, e a aorta é vista em um corte oblíquo atrás do esôfago (Figura 3).

O comprimento do esôfago intra-abdominal foi medido do ponto onde ele cruza o diafragma até o início da curvatura do fundo gástrico. Foram realizadas três medidas consecutivas com o paciente em jejum.

Na seqüência, foi feita a repleção gástrica, utilizando-se água no volume de 10 ml/kg de peso por via oral,^{76, 77} com o paciente sentado, sendo estimulada a eructação, quando possível, antes do paciente retornar à mesa de exame. Os pacientes foram examinados na posição supina e o número de refluxos, quando presentes, foram registrados. O tempo de pesquisa do RGE foi de 15 minutos. Não foi realizada nenhuma manobra para provocar o RGE. Após a pesquisa do RGE, mediu-se o ângulo de His.

Figura 2 – Demonstração do posicionamento do transdutor para o estudo da junção esofagogastrica

Figura 3 – Imagem ultra-sonográfica mostrando a anatomia normal da junção esofagogástrica. (C) coração, (FIG) lobo esquerdo do fígado, (ESTOMAGO) estômago cheio de líquido, (AO) aorta, (↑ ↑ ↑) porção intra-abdominal do esôfago

Figura 4 – Visualização do refluxo gastroesofágico na ultra-sonografia (^^^)

As variáveis analisadas na US foram:

- Existência de RGE - foi considerada quando se observou o conteúdo gástrico movendo-se para o interior do esôfago distal (Figura 4).
- Número de episódios de RGE no período de 15 minutos.
- Tempo de duração de cada episódio de RGE, medido em segundos.
- Tempo de duração total de RGE em segundos, somando-se o tempo de todos os episódios de RGE.
- Medida do diâmetro de abertura da cárdia a cada episódio de RGE, medido em milímetros pelo sistema de mensuração do próprio aparelho de ultra-sonografia (Figura 5).
- Três medidas do comprimento do esôfago intra-abdominal estabelecendo-se uma média aritmética das três medidas, medida do ponto que ele cruza o diafragma até a junção esofagogástrica (Figura 6).
- Medida do ângulo de His após a repleção do estômago, medido pelo “software” de partes moles do próprio aparelho de ultra-sonografia, traçando-se uma linha paralela à porção distal do esôfago e outra linha tangenciando a parede posterior do fundo do estômago (Figura 7).

Figura 5 – Mensuração do diâmetro de abertura da cárdia durante o RGE na ultra-sonografia (+ . +)

Figura 6 – Mensuração do comprimento do esôfago intra-abdominal na ultra-sonografia (+ . . +), (FIG) fígado, (ESTOMAGO) estômago, (AO) aorta

Figura 7 – Mensuração do ângulo de His na ultra-sonografia (β) - (FIG) fígado, (ESTOMAGO) estômago, (AO) aorta

4.2.2 pHmetria

O equipamento de pHmetria utilizado foi Sistema Esograph, Sigma Instrumentos, com módulo portátil de aquisição de dados SMP2128 e “software” analisador Esograph 4.0. Sonda de pH de antimônio, semi-descartáveis, com eletrodo normal de um ou dois sensores de pH.

Antes do início de cada exame o módulo portátil SMP2128 foi calibrado, apagando-se da memória os dados do exame anterior e carregando os dados do paciente em estudo.

A sonda foi calibrada em duas soluções, primeiramente numa com pH 7,01 e na sequência, numa outra com pH 1,07. Esta foi introduzida na porção distal do esôfago por via nasal com anestésico tópico na narina. A certificação da localização da sonda foi realizada por meio da radioscopia, considerando-se satisfatória quando a extremidade desta se localizou ao nível da terceira vértebra acima do diafragma. Certificada a posição correta da sonda, esta foi fixada com micropore na região facial.

Os pHs esofágicos foram registrados em tempos pré-determinados a cada cinco segundos por 24 horas, neste período o responsável pelo paciente foi orientado para evitar alimentações freqüentes principalmente a base de leite, alimentos gelados ou quentes em excesso. Foi entregue ao responsável um relatório (Anexo A) onde foram anotados os horários de supino, de alimentação e os eventos que ocorreram.

Após as 24 horas o aparelho foi retirado e os dados foram transferidos para um computador e foram lidos utilizando-se o programa Esograph 4.0.

A variável analisada na pHmetria foi o índice de Johnson e DeMeester⁷¹ que considera para o seu cálculo as seguintes variáveis:

- Número total de episódios de RGE com pH inferior a 4,0 em 24 horas, considerado como normal quando < 50 .
- Número de episódios de RGE com pH inferior a 4,0 com duração maior que cinco minutos, normal quando ≤ 3 .
- Duração do maior episódio de RGE com pH inferior a 4,0, valor normal quando $< 9,2$ minutos.

- Percentual total do tempo em que o pH permaneceu abaixo de 4,0, normal quando $< 4,2\%$.
- Percentual do período ereto em que o pH permaneceu abaixo de 4,0, normal quando $< 6,3\%$.
- Percentual do período decúbito em que o pH permaneceu abaixo de 4,0, normal quando $< 1,2\%$.

Foi considerado como pHmetria anormal quando o índice de Johnson e DeMeester foi maior que 22.⁷¹

4.2.3 Endoscopia digestiva alta

O equipamento de endoscopia utilizado foi o Videoendoscópico Olympus CLVE, com tubo de 9,6 mm de diâmetro e com canal de biópsia de 2,8 mm.

As endoscopias foram realizadas sob anestesia geral, utilizando-se o isopropofol 2 mg/kg e fentanil 10 µg/kg, com manutenção do plano com sevoflurano 4% por cateter nasal, sem entubação oro ou nasotraqueal.

O paciente foi colocado em decúbito lateral esquerdo, procedendo-se o exame endoscópico das cordas vocais.

O esôfago foi examinado em toda a sua extensão com especial atenção a sua junção esofagogástrica.

Quando presentes na endoscopia, as lesões esofágicas foram agrupadas segundo a classificação de Los Angeles.⁶³

Independentemente da presença de lesão ao exame endoscópico, em todos os pacientes foram obtidas amostras da mucosa da junção

esofagogástrica nas posições de 3, 6, 9 e 12 horas, que foram mantidas em solução de formol a 10% e encaminhadas ao serviço de anatomia patológica.

Foram examinados o estômago (fundo, corpo e antro), o piloro e o arco duodenal, procedendo-se biópsias destes locais quando houvesse presentes alterações endoscópicas.

As variáveis estudadas na EDA foram:

- Aspecto da mucosa esofágica – se normal ou com sinais sugestivos de esofagite.
- Classificação de Los Angeles para esofagite:
 - Grau A – Uma ou mais solução de continuidade da mucosa < 5 mm de comprimento, confinada às pregas mucosas.
 - Grau B – Pelo menos uma solução de continuidade da mucosa > 5 mm de comprimento, confinada às pregas mucosas e não contíguas entre o topo de duas pregas.
 - Grau C – Pelo menos uma solução de continuidade da mucosa contígua entre o topo de duas ou mais pregas mucosas ocupando menos de 75% da circunferência do esôfago.
 - Grau D – Uma ou mais solução de continuidade da mucosa, ocupando no mínimo 75% da circunferência do esôfago.

- Presença de hérnia hiatal – quando identificada a linha Z, transição de coloração entre o epitélio esofágico (rosa pálido) e o epitélio gástrico (vermelho escuro), 2 cm ou mais acima do hiato esofágico.⁷⁸

4.2.4 Histopatologia

Os materiais provenientes das biópsias realizadas da mucosa da junção esofagogástrica foram fixados em formol a 10%, sendo analisados macroscopicamente com contagem e medição dos fragmentos.

O material, após o processamento, foi incluído em bloco de parafina. Para cada amostra foi confeccionada uma lâmina contendo cerca de dez cortes histológicos com cinco micrômetros. As lâminas foram coradas pela hematoxilina-eosina.

Na microscopia, primeiramente foi avaliada a representatividade da amostra, sendo considerada uma amostra representativa aquela que continha pelo menos dois fragmentos bem orientados de 2 mm cada.

Foram considerados como achados histológicos compatíveis com esofagite por refluxo as seguintes alterações: hiperplasia de células basais, sinais de atividade proliferativa como o aumento do volume nuclear e mitoses na camada basal, espongiose, eosinófilos intra-epiteliais (avaliação semiquantitativa) e ou inflamação na lâmina própria (avaliação semiquantitativa), presença de erosões e ulcerações.

Os achados histopatológicos foram analisados e classificados em normal, alterações inflamatórias leves, moderadas e acentuadas.¹⁷

As variáveis estudadas foram:

- Presença de mucosa normal – menos de seis células inflamatórias por campo no epitélio. Ausência de hiperplasia da camada basal.
- Presença de alterações inflamatórias:
 - Leve – presença de poucas células inflamatórias, geralmente linfócitos e plasmócitos, no epitélio e na camada própria. Hiperplasia da camada basal com mais de três camadas, porém menos que 1/3 da espessura total do epitélio.
 - Moderada – infiltração moderada do epitélio e da camada própria. Hiperplasia da camada basal ocupando entre 1/3 a 2/3 da espessura do epitélio.
 - Acentuada – infiltrado inflamatório importante no epitélio e na camada própria presença de eosinófilos e neutrófilos. Hiperplasia da camada basal acometendo mais de 2/3 da espessura do epitélio. Erosões e ou ulcerações.

4.3 Critérios adotados para definir doença

4.3.1 Doença do refluxo gastroesofágico

Foram considerados como tendo doença do refluxo gastroesofágico aqueles pacientes que apresentaram índice de Johnson e DeMeester > 22 na pHmetria.

4.3.2 Esofagite

Foram considerados como tendo esofagite aqueles pacientes que apresentaram alterações inflamatórias na histopatologia.

4.4 Análise Estatística

Os programas Access 2000[®] (Microsoft[®]) e Excel 2000[®] (Microsoft[®]) foram empregados para a construção de um banco de dados para o armazenamento das variáveis. Para a análise estatística utilizaram-se os programas EPIINFO 6.04[®] e STATA 6.0[®].

Foram utilizadas na análise estatística: cálculos de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo e regressão logística, com intervalo de confiança de 95% ($p < 0,05$).

A regressão logística com análises uni e multivariada analisou o desfecho binário para DRGE e esofagite, sendo consideradas as seguintes variáveis independentes: a presença do RGE, a presença de ângulo de His maior que 65 graus, a medida contínua do ângulo de His, o comprimento do esôfago intra-abdominal, o número de episódios de RGE e o tempo de duração total de RGE.

Considerou-se a Mediana do ângulo de His (65 graus) como o valor de corte para a realização da regressão logística.

RESULTADOS

5 RESULTADOS

Das 45 crianças examinadas, 24 (53,3%) apresentaram pHmetria positiva (índice de Johnson e DeMeester > 22). A tabela 2 mostra a comparação entre a US e a pHmetria para o diagnóstico de DRGE. Estes exames não concordaram em 10 pacientes. Em oito pacientes (número 6, 9, 14, 15, 19, 25, 26 e 28) a US foi positiva, enquanto que a pHmetria foi negativa. E em dois pacientes (número 18 e 22) a US foi negativa, enquanto que a pHmetria foi positiva.

Tabela 2 – Comparação do diagnóstico do refluxo gastroesofágico na ultra-sonografia, utilizando-se a pHmetria como teste de referência

Técnica		pHmetria		
		+	-	TOTAL
Ultra-sonografia	+	22	8	30
	-	2	13	15
	TOTAL	24	21	45
IC95%				
Sensibilidade	91,7%	(71,5 – 98,5)		
Especificidade	61,9%	(38,7 – 81,0)		
Valor preditivo positivo	73,3%	(53,8 – 87,0)		
Valor preditivo negativo	86,7%	(58,4 – 97,7)		

Realizou-se regressão logística com análise univariada para determinar as variáveis da US capazes de estimar o desfecho DRGE, considerando-se as seguintes variáveis; presença de refluxo gastroesofágico (rge), presença de ângulo de His maior que 65 graus (ângulo > 65°), medida contínua do ângulo de His (ângulo), comprimento do esôfago intra-abdominal (ceia), número de episódios de RGE (n episódios) e tempo de duração total de RGE (tempo), a tabela 3 mostra os valores de *Odds ratio* e a tabela 4 mostra os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de cada variável.

Tabela 3 – Regressão logística, análise univariada: *Odds ratio* para o desfecho doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)

Variável	<i>Odds ratio</i>	IC	p
rge (sim/não)	17,875	3,283-97,301	0,001
ângulo de His > 65° (sim/não)	9,500	2,422-37,248	0,001
ângulo (a cada grau de incremento)	1,083	1,032-1,138	0,001
ceia (a cada mm de incremento)	0,852	0,748-0,969	0,015
número de episódios	2,678	1,563-4,588	<0,001
tempo (a cada segundo de incremento)	1,066	1,030-1,104	<0,001

rge – refluxo gastroesofágico, ângulo – medida contínua do ângulo de His, ceia – comprimento do esôfago intra-abdominal, IC – intervalo de confiança, p – probabilidade

Tabela 4 – Regressão logística, análise univariada para o desfecho doença do refluxo gastroesofágico (DRGE): Valores de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN

Variável	S		E		VPP		VPN	
	M	IC	M	IC	M	IC	M	IC
rge	91,7	71,5-98,5	61,9	38,7-81,0	73,3	53,8-87,0	86,7	58,4-97,7
ângulo de His > 65°	79,2	57,3-92,1	71,4	47,7-87,8	76,0	54,5-89,8	75,0	50,6-90,4
ângulo	83,3	61,8-94,5	71,4	47,7-87,8	76,9	55,9-90,2	78,9	53,9-93,0
ceia	75,0	52,9-89,4	66,7	43,1-84,5	72,0	50,4-87,1	70,0	45,7-87,2
número de episódios	87,5	66,5-96,7	71,4	47,7-87,8	77,8	57,3-90,6	83,3	57,7-95,6
tempo	87,5	66,5-96,7	85,7	62,6-96,2	87,5	66,5-96,7	85,7	62,6-96,2

rge – refluxo gastroesofágico, ângulo – medida contínua do ângulo de His, ceia – comprimento do esôfago intra-abdominal, M – média, IC – intervalo de confiança, S – sensibilidade, E – especificidade, VPP – valor preditivo positivo, VPN – valor preditivo negativo

A tabela 5 mostra os valores de *Odds ratio* da análise multivariada para estimar o desfecho DRGE, considerando as mesmas variáveis utilizadas na análise univariada. Quando avaliadas em conjunto, nenhuma variável foi estatisticamente significativa. Com este modelo obteve-se 87,5% de sensibilidade (IC95% de 66,5 a 96,7%), 85,7% de especificidade (IC95% de 62,6 a 96,2%), 87,5% de valor preditivo positivo (IC95% de 66,5 a 96,7%) e 85,7% de valor preditivo negativo (IC95% de 62,6 a 96,2%).

Tabela 5 – Regressão logística, análise multivariada: *Odds ratio* para o desfecho doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)

Variável	<i>Odds ratio</i>	IC	p
rge (sim/não)	0,372	0,117-11,781	0,575
ângulo (a cada grau de incremento)	1,055	0,980-1,137	0,154
ceia (a cada mm de incremento)	0,998	0,843-1,180	0,980
número de episódios	1,223	0,231-6,457	0,812
tempo (a cada segundo de incremento)	1,050	0,952-1,159	0,324

rge – refluxo gastroesofágico, ângulo – medida contínua do ângulo de His, ceia – comprimento do esôfago intra-abdominal, IC – intervalo de confiança, p – probabilidade

Dos pacientes com DRGE, 17 (71%) apresentavam esofagite à histopatologia e nove (37,5%) apresentavam hérnia hiatal à endoscopia digestiva alta. Aplicou-se o modelo de regressão logística para o desfecho DGRE nestes dois subgrupos de pacientes (tabela 6).

Tabela 6 – Regressão logística, análise univariada para o desfecho doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) nos subgrupos de pacientes com esofagite e hérnia hiatal

Variável	Esofagite			Hérnia Hiatal		
	OR	IC	p	OR	IC	p
rge (sim/não)	-	-	-	-	-	-
ângulo de His > 65° (sim/não)	9,500	2,422-37,248	0,001	9,500	2,422-37,248	0,001
ângulo (a cada grau de incremento)	1,055	0,970-1,147	0,210	1,038	0,910-1,183	0,575
ceia (a cada mm de incremento)	0,773	0,591-1,010	0,060	-	-	-
número de episódios	2,900	1,132-7,412	0,026	2,563	0,290-22,613	0,397
tempo (a cada segundo de incremento)	1,077	1,013-1,144	0,017	1,078	0,945-1,230	0,261

rge – refluxo gastroesofágico, ângulo – medida contínua do ângulo de His, ceia – comprimento do esôfago intra-abdominal, OR – Odds Ratio, IC – intervalo de confiança, p – probabilidade

A presença do ângulo de His maior que 65° foi a única variável estatisticamente significativa para os dois subgrupos, com sensibilidade de 79,2% (IC95% de 57,3 a 92,1%), especificidade de 71,4% (IC95% de 47,7 a 87,8%), valor preditivo positivo de 76,0% (IC95% de 54,5 a 89,8%) e valor preditivo negativo de 75,0% (IC95% de 50,6 a 90,4%).

Quanto à presença de esofagite, dos 45 pacientes estudados, 23 (51,1%) apresentavam sinais de processo inflamatório da mucosa ao exame histopatológico, sendo que 13 (56,5%) apresentaram alterações inflamatórias discretas, nove (39,0%) moderadas e um (4,5%) acentuadas. Nestes pacientes a pHmetria foi positiva em 17 (74%) e em seis (26%) pacientes ela foi negativa.

Aplicou-se um modelo de regressão logística com análise univariada para determinar as variáveis da US capazes de prever o desfecho esofagite, considerando-se as seguintes variáveis; presença de refluxo gastroesofágico (rge), presença de ângulo de His maior que 65 graus (ângulo > 65°), medida contínua do ângulo de His (ângulo), comprimento do esôfago intra-abdominal (ceia), número de episódios de RGE (n episódios) e tempo de duração total de RGE (tempo), a tabela 7 mostra os valores de *Odds ratio* e a tabela 8 mostra os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de cada variável.

Tabela 7 – Regressão logística, análise univariada: *Odds ratio* para o desfecho esofagite

Variável	<i>Odds Ratio</i>	IC	p
rge (sim/não)	15,166	2,823-81,464	0,002
ângulo de His > 65° (sim/não)	12,666	3,033-52,892	<0,001
ângulo (a cada grau de incremento)	1,111	1,048-1,177	<0,001
ceia (a cada mm de incremento)	0,818	0,708-0,945	0,006
número de episódios	2,182	1,371-3,472	0,001
tempo (a cada segundo de incremento)	1,047	1,018-1,078	0,001

rge – refluxo gastroesofágico, ângulo – medida contínua do ângulo de His, ceia – comprimento do esôfago intra-abdominal, IC – intervalo de confiança, p – probabilidade

Tabela 8 – Regressão logística, análise univariada para o desfecho esofagite: Valores de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN

Variável	S		E		VPP		VPN	
	M	IC	M	IC	M	IC	M	IC
rge	91,3	70,5-98,5	59,1	36,7-78,5	70,0	50,4-84,6	86,7	58,4-97,7
ângulo de His > 65°	82,6	60,5-94,3	72,7	49,6-88,4	76,0	54,5-89,8	80,0	55,7-93,4
ângulo	82,6	60,5-94,3	72,7	49,6-88,4	76,0	54,5-89,8	80,0	55,7-93,4
ceia	69,6	47,0-85,9	68,2	45,1-85,3	69,6	47,0-85,9	68,2	45,1-85,3
número de episódios	82,6	60,5-94,3	63,6	40,8-82,0	70,4	49,7-85,5	77,8	51,9-92,6
tempo	73,9	51,3-88,9	68,2	45,1-85,3	70,8	48,8-86,6	71,4	47,7-87,8

rge – refluxo gastroesofágico, ângulo – medida contínua do ângulo de His, ceia – comprimento do esôfago intra-abdominal, M – média, IC – intervalo de confiança, S – sensibilidade, E – especificidade, VPP – valor preditivo positivo, VPN – valor preditivo negativo

A tabela 9 mostra os valores de *Odds ratio* da análise multivariada para estimar o desfecho esofagite, considerando as mesmas variáveis utilizadas na análise univariada. Quando avaliadas em conjunto, a única variável estatisticamente significativa foi a medida do ângulo de His (p 0,041). Com este modelo obteve-se 78,3% de sensibilidade (IC95% de 55,8 a 91,7%), 72,7% de especificidade (IC95% de 49,6 a 88,4%), 75,0% de valor preditivo positivo (IC95% de 52,9 a 89,4%) e 76,2% de valor preditivo negativo (IC95% de 52,4 a 90,9%).

Tabela 9 – Regressão logística, análise multivariada: *Odds ratio* para o desfecho esofagite

Variável	<i>Odds ratio</i>	IC	p
rge (sim/não)	0,243	0,006-9,982	0,456
ângulo (a cada grau de incremento)	1,110	1,004-1,228	0,041
ceia (a cada mm de incremento)	0,902	0,745-1,091	0,289
número de episódios	0,980	0,158-6,093	0,983
tempo (a cada segundo de incremento)	1,028	0,923-1,146	0,608

rge – refluxo gastroesofágico, ângulo – medida contínua do ângulo de His, ceia – comprimento do esôfago intra-abdominal, IC – intervalo de confiança, p – probabilidade

DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

A US mostrou-se um exame seguro, rápido e simples para a avaliação da junção esofagogástrica, que foi identificada em todos os pacientes. Permitiu uma adequada mensuração do comprimento do esôfago intra-abdominal e do ângulo de His em condições fisiológicas e, a detecção do RGE quando presente foi facilmente visualizado, sendo possível a avaliação da sua freqüência e duração.

A sensibilidade da US em detectar o RGE pode variar em diferentes estudos. Parte desta variação deve-se ao tipo de seleção dos pacientes, características geográficas e pela técnica de exame utilizada.

Quando comparamos a US com o exame considerado padrão ouro para DRGE, a pHmetria, encontramos uma sensibilidade 91,7% e uma especificidade de 61,9%, resultados próximos aos de Westra et al.²³ e Lazzari et al..³⁰

Nossos resultados, tanto sensibilidade como especificidade, foram melhores que os obtidos por Milocco et al.⁷⁹ e Matrunola et al.⁸⁰ que encontraram, respectivamente, uma sensibilidade de 82,7 e 80,0% e uma especificidade de 45,4 e 50,0%.

Riccabona et al.²⁶ comparando US com pHmetria encontraram 100% sensibilidade de 87,5% de especificidade, porém a sua população era exclusivamente de RN e latentes. Jang et al.⁸¹ utilizando o US com Doppler

também encontraram uma sensibilidade de 95,5%, porém uma baixa especificidade, de 11,0%, quando comparada à pHmetria.

No trabalho de Tani et al.,³³ cuja faixa etária se assemelha aos pacientes deste estudo (2-14 anos), estes autores encontraram uma sensibilidade menor para a ultra-sonografia em relação a pHmetria (78,8%), porém uma especificidade um pouco melhor (81,1%).

Parte desta discordância entre pHmetria e US deve-se ao fato que elas medem diferentes aspectos do refluxo clinicamente significativo. A US utiliza-se da repleção gástrica para detectar os refluxos, enquanto que a pHmetria pode não detectar os refluxos pós-prandiais que costumam ser neutros.¹⁹ O significado dos refluxos pós-prandiais é controverso, principalmente para aqueles que defendem a pHmetria. Mas, considerando-se que os pacientes que apresentam refluxos pós-prandiais, o apresentarão pelo menos seis vezes ao dia, esta é uma situação que deve ser valorizada. Fato este comprovado pelo trabalho de Westra et al.⁸² que testaram a US no diagnóstico do RGE sintomático. Estes autores tiveram vários pacientes em que a pHmetria foi considerada como normal para a idade, no entanto a US mostrou importante RGE, e que com o tratamento clínico para o RGE houve significativa melhora do quadro clínico.

Estudos comparando pHmetria com a impedanciometria também demonstram esta limitação da pHmetria. Condino et al.⁸³ combinaram a pHmetria com a impedanciometria em pacientes com suspeita de RGE para avaliar a correlação dos refluxo ácidos e não ácidos com os eventos. A impedanciometria detectou 1890 RGE, 47% ácidos e 53% não ácidos. E os

sintomas se correlacionaram tanto com os refluxos ácidos como com os refluxos não ácidos.

Esta limitação da pHmetria também foi observada no nosso estudo quando analisamos os casos de esofagite. Dos 23 pacientes que tinham esofagite na histopatologia, a pHmetria foi positiva em somente 17 pacientes, sendo negativa em 26% dos pacientes. Acreditamos que estes pacientes na verdade sejam pacientes com DRGE que foram classificados erroneamente pela pHmetria por limitação do método, uma vez que nestes pacientes foram afastadas outras possíveis causas de esofagite e o tratamento clínico para o RGE foi efetivo. Esta limitação da pHmetria também explica parte dos pacientes classificados como falsos positivos na US. Dos oito pacientes falsos positivos na US, quatro apresentavam esofagite à histopatologia, apesar da pHmetria negativa (pacientes número 6, 14, 15 e 26).

Outros três pacientes também classificados como falsos positivos na US (pacientes número 9, 25 e 28), apresentavam índice de Johnson e DeMeester no limite superior da normalidade 21,5, 19,1 e 20,3, respectivamente. Estes pacientes, talvez, se tivéssemos adotado um outro índice ou outro valor de corte, teriam sido classificados como verdadeiros positivos.

Por outro lado a pHmetria faz uma avaliação mais prolongada, permitindo a observação da mudança do pH esofágico em diferentes horários e posições do paciente. Esta vantagem da pHmetria explicaria os dois pacientes que apresentaram US negativa e pHmetria positiva (pacientes

número 18 e 22), nestes pacientes verificaram-se poucos episódios de refluxos, porém prolongados e em grande parte em posição ortostática.

Pelo fato da US e da pHmetria apresentarem tanto vantagens como desvantagens entre si, acreditamos que sejam exames complementares e não competitivos, que avaliam diferentes aspectos do refluxo gastroesofágico.

Vários autores ressaltaram a importância das estruturas anatômicas no mecanismo anti-refluxo.^{8, 42-44, 49} Na tentativa de avaliar se as variáveis da US seriam capazes de prever o diagnóstico de DRGE e esofagite, realizamos regressões logísticas uni e multivariadas considerando-se as seguintes variáveis: a presença de refluxo gastroesofágico, o ângulo de His, o comprimento do esôfago intra-abdominal, o número de episódios de RGE e o tempo de duração total de RGE.

Embora muitos trabalhos tenham encontrado significativo encurtamento do esôfago intra-abdominal nos pacientes com RGE e esofagite,^{24, 27, 84} na nossa casuística o ângulo foi a variável que mais influenciou a presença destas duas entidades.

Na análise univariada, tanto para o desfecho DRGE (tabelas 3 e 4) como para o desfecho esofagite (tabelas 7 e 8), observou-se que das variáveis anatômicas, o ângulo de His, tanto a sua medida contínua como a sua Mediana (65 graus), tiveram maior importância que o comprimento do esôfago intra-abdominal.

Os pacientes com ângulo de His maior que 65° apresentam 9,5 vezes mais chance de ter DRGE, com p 0,001 (tabela 3), embora a sensibilidade diminua de 91,7% para 79,0%, a especificidade aumenta de 61,9% para 71,9% (tabela 4). Para o desfecho esofagite a presença do ângulo de His maior que 65° aumenta 12,6 vezes a chance de ter esofagite, com $p < 0,001$ (tabela 7), com sensibilidade de 82,6% e especificidade de 72,7% (tabela 8).

Na análise multivariada (tabelas 5 e 9) as variáveis não apresentaram significância estatística devido à colinearidade, isto é, existe uma correlação natural de todos os preditores.

Mesmo naqueles pacientes dos subgrupos que apresentavam esofagite na histopatologia ou hérnia hiatal à endoscopia digestiva alta (tabela 6), com exceção dos pacientes com hérnia hiatal, onde o comprimento do esôfago intra-abdominal teve uma correlação perfeita com o desfecho DRGE (células vazias), novamente a única variável estatisticamente significativa para o desfecho DRGE foi o ângulo de His maior que 65 graus, nos dois subgrupos. Esta variável apresentou uma sensibilidade de 79,2%, especificidade de 71,3%, VPP de 76,0% e VPN de 75,0%.

Acreditamos que este poder do ângulo possivelmente tenha sido influenciado pela idade e, conseqüentemente, pela estatura dos pacientes da nossa amostra, uma vez que eram pacientes acima de dois anos de idade onde se espera que o esôfago tenha alcançado o seu comprimento mínimo. Enquanto que o ângulo de His não varia com a idade do paciente.

O comprimento do esôfago intra-abdominal não é constante, sendo influenciado por vários fatores, como: movimentos respiratórios, tosse, choro, aumento da pressão gástrica e abdominal. Porém, o fator idade é o que mais influencia esta variabilidade.²⁵ Em crianças normais, espera-se um comprimento de 20 mm ao nascimento e um crescimento gradual com a idade, alcançando 30-35 mm aos 2-4 anos.^{25, 85} E, provavelmente, seja este crescimento esofágico que explique porque muitos refluxos fisiológicos melhoram após os 18 meses de idade, quando o comprimento ideal é alcançado.

Um dos fatores de maior influência sobre ângulo de His é a presença de hérnia hiatal. Na presença de hérnia hiatal o fundo gástrico eleva-se em direção ao diafragma, aumentando o ângulo de His.²⁵ Em adultos é descrita a associação de hérnia hiatal com obesidade,⁸⁶ a natureza desta associação ainda não é clara, questiona-se se é por aumento da pressão intra-abdominal ou por relaxamento do hiato esofágico.⁸⁷ Embora não tenhamos aferido o peso nem a estatura dos pacientes, acreditamos que a obesidade não tenha sido fator de viés nos nossos resultados, pois não raro, as crianças com DRGE apresentam déficit de crescimento pôndero-estatural.^{3, 5, 88} E esta foi uma das queixas freqüentes na nossa amostra, 28,89% (Tabela 1).

Embora utilizando outra metodologia Halkiewicz et al.⁸⁹ também ressaltaram a importância do ângulo de His na presença do RGE. Estes autores mediram o ângulo de His a partir da parede anterior do estômago e mostraram que os pacientes que apresentavam ângulos obtusos tinham

maior incidência de RGE. Utilizando-se esta metodologia existe uma variação maior das medidas dependendo do grau de repleção gástrica²⁵ e temos observado que as medidas do ângulo habitualmente são maiores do que as medidas traçadas a partir da parede posterior do estômago.

Uma das poucas, porém importante, limitações da US é o fato dela ser operador dependente. A US é um exame dinâmico onde o diagnóstico é feito no momento da sua realização, especialmente o exame para a pesquisa do RGE, onde os episódios são intermitentes e muitas vezes fugazes. Geralmente nos países onde a US é realizada pelo profissional médico, observam-se melhores resultados no emprego desta técnica. Este é um dos motivos pelo qual a maioria dos artigos encontrada na literatura é de origem européia.

A US é o exame ideal para a população pediátrica, pois a sua inocuidade e a ausência de irradiação permite a avaliação das estruturas anatômicas com tranquilidade. A apresentação do aparelho de US, do gel e da sala de exame antes do início do exame é importante para tranquilizar as crianças.

A fase inicial do exame onde realizamos a avaliação de toda a cavidade abdominal foi de suma importância, pois além de avaliarmos possíveis causas de obstruções do trato digestório ou outras anomalias em outros órgãos, serviu para que as crianças mais rebeldes se acostumassem ao exame, de forma que quando se iniciou a avaliação da junção esofagogástrica, todas elas colaboraram.

Possivelmente a sensibilidade e a especificidade da US poderiam ser aumentadas se o tempo de exame fosse maior, para tanto acreditamos que repetir o exame em outro momento seria mais recomendado do que prolongar ou dobrar o tempo de pesquisa, pois temos observado que este é o tempo que as crianças pequenas toleram. Depois deste tempo elas passam a ficar impacientes e não colaborativas.

Uma vez que a US mostrou ser um exame rápido, de baixo custo, preciso e fisiológico, ela pode ser útil como exame inicial para os pacientes com suspeita de DRGE. Sua capacidade de fornecer informações anatômicas do trato gastrointestinal pode substituir a SEG-D nos pacientes com clínica de vômitos crônicos. E a sua alta sensibilidade e boa especificidade poupariam as crianças de exames desconfortáveis e dispendiosos. Os exames mais invasivos, como a pHmetria e a EDA com biópsia, estariam recomendados para aqueles pacientes que não respondessem ao tratamento clínico ou para aqueles com indicação de tratamento cirúrgico.

Estudos futuros devem ser direcionados à confirmação dos achados ultra-sonográficos em outras amostras independentes, talvez comparando-os com a impedanciometria, uma vez que esta parece ser capaz de avaliar o refluxo pós-prandiais com pH neutro. Porém, para tanto, antes se deve estabelecer critérios de normalidade para a impedanciometria.

CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

1. A ultra-sonografia foi capaz de diagnosticar o refluxo gastroesofágico, o seu número e duração, e de avaliar a anatomia da junção esofagogástrica, determinando o comprimento do esôfago intra-abdominal e o ângulo de His.

2. Apresentou sensibilidade de 91,7%, especificidade de 61,9%, valor preditivo positivo de 73,3% e valor preditivo negativo de 86,7% quando comparada à pHmetria.

3. Nos pacientes acima de dois anos de idade o ângulo de His foi a variável que melhor predisse a presença da DRGE.

ANEXOS

8.2 ANEXO B

PROTOCOLO DE PESQUISA

CONTRIBUIÇÃO DA ULTRA-SONOGRAFIA NO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO EM CRIANÇAS: ESTUDO COMPARATIVO COM PHMETRIA E HISTOPATOLOGIA

Data: _____ n° do prontuário: _____

Nome: _____

Idade: _____ Sexo: _____ Cor: _____

Endereço: _____

Telefone: _____

Informante: _____

Médico: _____ CRM: _____

Q.P.: _____

Sintomas e sinais:

- Vômitos	S () N ()
- Dor abdominal	S () N ()
- Dor retro-esternal	S () N ()
- Disfagia	S () N ()
- Pirose	S () N ()
- Déficit de crescimento	S () N ()
- Irritabilidade	S () N ()
- Distúrbio do sono	S () N ()
- Tosse crônica	S () N ()
- Broncopneumonias de repetição	S () N ()
- Broncoespasmo de repetição	S () N ()
- Apnéia	S () N ()
- Otite	S () N ()
- Amigdalite	S () N ()

Achados da SEGD

Presença de RGE S () N ()

Nº de episódios _____

Tempo de duração do RGE episódio: 1º ____ 2º ____ 3º ____ 4º ____ 5º ____ 6º ____

Diâmetro da cárdia episódio: 1º ____ 2º ____ 3º ____ 4º ____ 5º ____ 6º ____

Ângulo da cárdia: _____

Sinais de esofagite S () N () _____

Hérnia hiatal S () N ()

Distúrbio da deglutição S () N () _____

Anormalidade anatômica _____

Achados da Ultra-sonografia

Comprimento do esôfago intra-abdominal: 1º ____ 2º ____ 3º ____ média ____

Ângulo do cárdia: _____

Presença de RGE S () N ()

Nº de episódios em: 5 min ____ 10 min ____ 15 min ____

Tempo de duração do RGE episódio: 1º ____ 2º ____ 3º ____ 4º ____ 5º ____ 6º ____

Diâmetro do cárdia episódio: 1º ____ 2º ____ 3º ____ 4º ____ 5º ____ 6º ____

Outras anormalidades anatômicas _____

Achados da pHmetria

Parâmetro	Valor	Score
Número total de refluxos/24hs		
Nº de refluxos com duração > 5 min.		
Duração do > episódio		
Tempo total de pH esofágico <4/24 hs		
% de refluxo/24 hs		
Tempo de refluxo ácido em decúbito		
% de tempo de refluxo ácido em decúbito		
Tempo de refluxo ácido em ortostase		
% de tempo de refluxo ácido em ortostase		
Relação RGE/evento		
Escore final		

Observação: _____

Conclusão: _____

Achados da endoscopia digestiva alta

Cordas vocais: Normal () Anormal () _____

Esôfago: Normal () Anormal () _____

Classificação de Los Angeles: Grau A () Grau B () Grau C () Grau D ()

Outras: _____

Hérnia Hiatal: sim () não ()

Estômago: - Fundo: Normal () Anormal () _____

- Corpo: Normal () Anormal () _____

- Antro: Normal () Anormal () _____

Piloro: Normal () Anormal () _____

Arco duodenal: Normal () Anormal () _____

Achados da histopatologia

Macroscopia: _____

Microscopia:

- Material representativo sim () () epitélio escamoso
() epitélio escamoso + lâmina própria
não ()

1. JEG () Normal

() Alterações inflamatórias () leve

() moderada

() acentuada

Sinais histológicos sugestivos com esofagite por refluxo sim () não ()

2. Estômago

• Fundo () epitélio escamoso () epitélio escamoso + lâmina própria

• Corpo () epitélio escamoso () epitélio escamoso + lâmina própria

• Antro () epitélio escamoso () epitélio escamoso + lâmina própria

3. Piloro () epitélio escamoso () epitélio escamoso + lâmina própria

4. Duodeno () epitélio escamoso () epitélio escamoso + lâmina própria

8.3 ANEXO C

BANCO DE DADOS

Abreviaturas:

Número – número identificador do paciente

Sexo – 1 = masculino, 2 = feminino

S – sim N – não

Dor abd – dor abdominal

Dor retro – dor retro-esternal

Déf. cresc – déficit de crescimento

Irrit – irritabilidade

D. sono – distúrbio do sono

Tosse cr – tosse crônica

BPN – broncopneumonia

BCE – broncoespasmo

Amig – amigdalite

1°ceia – primeira medida com comprimento do esôfago intra-abdominal na US em mm

2°ceia – segunda medida com comprimento do esôfago intra-abdominal na US em mm

3°ceia – terceira medida com comprimento do esôfago intra-abdominal na US em mm

m ceia – média da medida com comprimento do esôfago intra-abdominal na US em mm

âng His – medida do ângulo de His na US

reg-US – presença de refluxo gastroesofágico na US

nep5' – número de refluxo gastroesofágico em 5 minutos na US

nep10' – número de refluxo gastroesofágico em 10 minutos na US

nep15' – número de refluxo gastroesofágico em 15 minutos na US

t1°ep – tempo de refluxo gastroesofágico do 1° episódio na US em segundos

t2°ep – tempo de refluxo gastroesofágico do 2° episódio na US em segundos

t3°ep – tempo de refluxo gastroesofágico do 3° episódio na US em segundos

t4°ep – tempo de refluxo gastroesofágico do 4° episódio na US em segundos

t5°ep – tempo de refluxo gastroesofágico do 5° episódio na US em segundos

dc1°ep – diâmetro do cárdia no 1° episódio na US em mm

dc2°ep – diâmetro do cárdia no 2° episódio na US em mm

dc3°ep – diâmetro do cárdia no 3° episódio na US em mm

dc4°ep – diâmetro do cárdia no 4° episódio na US em mm

dc5°ep – diâmetro do cárdia no 5° episódio na US em mm

n total rge-pH – número total de rge na pHmetria

n reg>5' – número de rge com duração maior que 5 minutos na pHmetria

dur>epi – tempo de duração do maior episódio rge na pHmetria em minutos

t total pH<4 – tempo total de pH menor que 4 na pHmetria em minutos

% total de rge – percentual do período em que pH permaneceu abaixo de 4,0

t rge dec – tempo do período decúbito em que pH permaneceu abaixo de 4,0 em minutos

%rge dec – percentual do período decúbito em que pH permaneceu abaixo de 4,0

t rge ort – tempo do período ortostase em que pH permaneceu abaixo de 4,0 em minutos

%rge ort – percentual do período ortostase em que pH permaneceu abaixo de 4,0

score – índice de Johnson e DeMeester

Los Ang - classificação de Los Angeles para esofagite na EDA

HH – presença de hérnia hiatal na EDA

alt inf JEG – presença de alterações inflamatórias na junção esofagogástrica na histopatologia

clas. AP – classificação da esofagite na histopatologia

Número	dc5°ep	n total rge-pH	n rge>5'	dur>epi	t total pH<4	%total rge	t rge dec	%rge dec	t rge ort	%rge dec	score	Los Ang	HH	alt.inf.JEG	clas. AP
1	0	73	5	23	115	7,9	43	6,3	72	9,4	29,5		S	N	
2	7	202	24	185	935	62	485	67,3	450	64,2	325	Grau A	S	S	Discreta
3	15	277	8	64	317	22	58	8	259	35	99,5	Grau A	N	S	Discreta
4	0	206	9	37	250	17	158	26	92	11	83,8		N	N	
5	0	315	26	51	488	34	195	25	293	45	162	Grau B	S	S	Moderada
6	0	35	2	20	90	6,2	50	7,1	40	5,4	15,1	Grau A	N	S	Discreta
7	0	102	10	20	256	15	73	12,5	183	16,2	53		N	S	Discreta
8	0	315	1	109	284	19,7	3,7	2,1	281	22,6	51,5		N	N	
9	0	50	4	12	76	5	4	1	72	9	21,5		N	N	
10	0	176	4	47	220	16	93	15	128	16	84,3	Grau B	S	S	Moderada
11	0	80	4	11	83	6	33	6	50	6	33,1	Grau A	N	S	Discreta
12	0	228	7	11	174	11	50	8	124	14	56,8	Grau A	S	S	Moderada
13	0	72	11	65	220	15	134,7	20,2	85,6	11	59	Grau B	S	S	Discreta
14	0	108	0	3,7	78,7	5,4	8,6	1,2	70,3	9,4	18,3	Grau A	N	S	Moderada
15	0	70	1	7	37	3	22	3	15	2	17,6	Grau A	N	S	Discreta
16	0	123	7	54	276	19	159,5	17,1	117,6	23,1	63	Grau A	S	S	Discreta
17	0	82	2	7	56	4	0	0	56	4	14,4	Grau A	N	S	Discreta
18	0	36	7	16	111	7	29,8	2,9	82,1	19,9	28		N	N	
19	0	37	0	3	23	2	7	3	17	2	12,3		N	N	
20	0	173	16	21	282	19	46,9	5,7	235	37,5	66	Grau B	N	S	Moderada
21	0	43	0	4	22	2	14	2	8	1	10,6		N	N	
22	0	42	2	12	65	5	37	4	28	5	23,5		N	N	
23	0	447	23	121	1040	73	780	94	260	48	372	Grau B	S	S	Moderada
24	0	15	1	7	31	2	15,6	1,6	15,9	3,2	7,8		N	N	
25	0	29	4	12	79	5,5	30,9	5	48,2	5,8	19,1		N	N	
26	0	72	1	13	51	3,5	15,6	2,3	35,5	4,6	15,2	Grau C	S	S	Moderada
27	0	43	3	8	58	4,7	27	3,8	31	4,1	14		N	N	
28	0	45	4	19	87	6	36	4,9	50,7	7,1	20,3		N	N	
29	0	36	1	6	31	2,1	0	0	31	4,2	7,6		N	N	
30	0	16	0	4	19	1	3	0,4	16	2,5	4,44		N	N	
31	0	100	3	30	150	10,4	56	8	94	12,7	53,1		N	N	
32	10	62	4	20	90	6,2	28	4,1	62	8,3	25,3	Grau A	N	S	Discreta
33	0	20	1	10	34	2	3	0,5	31	5	7,4		N	N	
34	0	252	1	18	340	23,6	10	1,4	330	44,5	50,2	Grau A	S	S	Discreta
35	0	38	1	10	35	2,4	0	0	35	4,7	8,1		N	N	
36	10	302	2	80	397	27,5	10,1	1,4	387	52,3	63,2	Grau C	N	S	Acentuada
37	0	21	0	2,5	15,5	1	6,7	0,8	0,7	1,3	4,39	Grau C	N	S	Moderada
38	0	48	7	100	290	20	160	22,8	130	17,5	53		N	N	
39	0	49	1	8	50	3,5	2,8	0,4	47,2	5,1	11,7		N	N	
40	0	36	2	9	48	3,3	42,5	4,1	6,1	1,6	13,2		N	N	
41	0	90	5	20	140	8,2	88	11,8	52	7,4	30,8	Grau A	N	S	Discreta
42	0	61	4	15	96	7,5	68,4	9,7	27,6	3,8	24,3	Grau A	N	S	Discreta
43	0	103	5	20	163	11	43	6	120	14	42,5	Grau B	N	S	Moderada
44	0	40	1	8	45,2	2,1	42,2	4	3	0,5	12		N	N	
45	0	37	2	5,6	42,1	2,9	32,8	4	9,2	1,5	12,3		N	N	

REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

1. Sandritter T. Gastroesophageal reflux disease in infants and children. *J Pediatr Health Care*. 2003 Jul-Aug;17(4):198-205; quiz 4-5.
2. Henry SM. Discerning differences: gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease in infants. *Adv Neonatal Care*. 2004 Aug;4(4):235-47.
3. Chawla S, Seth D, Mahajan P, Kamat D. Gastroesophageal reflux disorder: a review for primary care providers. *Clin Pediatr (Phila)*. 2006 Jan-Feb;45(1):7-13.
4. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2005 Jan;100(1):190-200.
5. Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Colletti RB, et al. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;32 Suppl 2:S1-31.
6. Megale SR, Scanavini AB, Andrade EC, Fernandes MI, Anselmo-Lima WT. Gastroesophageal reflux disease: its importance in ear, nose, and throat practice. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006 Jan;70(1):81-8.
7. Irwin RS. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006 Jan;129(1 Suppl):80S-94S.
8. Boix-Ochoa J, Rowe MI. Gastroesophageal Reflux. In: O'Neill JA, editor. *Pediatric Surgery*. 5 ed. St. Louise: Mosby-Year Book; 1998. p. 1007-28.
9. Meyers WF, Roberts CC, Johnson DG, Herbst JJ. Value of tests for evaluation of gastroesophageal reflux in children. *J Pediatr Surg*. 1985 Oct;20(5):515-20.
10. Orenstein SR. Controversies in pediatric gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1992 Apr;14(3):338-48.

11. Glassman M, George D, Grill B. Gastroesophageal reflux in children. Clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Gastroenterol Clin North Am*. 1995 Mar;24(1):71-98.
12. McDougall NI. Diagnosis of reflux disease. *Ir J Med Sci*. 1996 Jul-Sep;165(3):185-90.
13. Berger D, Bischof-Delaloye A, Reinberg O, Roulet M. Esophageal and pulmonary scintiscanning in gastroesophageal reflux in children. *Prog Pediatr Surg*. 1985;18:68-77.
14. Fawcett HD, Hayden CK, Adams JC, Swischuk LE. How useful is gastroesophageal reflux scintigraphy in suspected childhood aspiration? *Pediatr Radiol*. 1988;18(4):311-3.
15. Achem SR. Endoscopy-negative gastroesophageal reflux disease. The hypersensitive esophagus. *Gastroenterol Clin North Am*. 1999 Dec;28(4):893-904, vii.
16. Armstrong D. Endoscopic evaluation of gastro-esophageal reflux disease. *Yale J Biol Med*. 1999 Mar-Jun;72(2-3):93-100.
17. Leape LL, Bhan I, Ramenofsky ML. Esophageal biopsy in the diagnosis of reflux esophagitis. *J Pediatr Surg*. 1981 Jun;16(3):379-84.
18. Zentilin P, Savarino V, Mastracci L, Spaggiari P, Dulbecco P, Ceppa P, et al. Reassessment of the diagnostic value of histology in patients with GERD, using multiple biopsy sites and an appropriate control group. *Am J Gastroenterol*. 2005 Oct;100(10):2299-306.
19. Wenzl TG. Evaluation of gastroesophageal reflux events in children using multichannel intraluminal electrical impedance. *Am J Med*. 2003 Aug 18;115 Suppl 3A:161S-5S.
20. Naik DR, Moore DJ. Ultrasound diagnosis of gastro-oesophageal reflux. *Arch Dis Child*. 1984 Apr;59(4):366-7.
21. MacFarlane PI, Miller V. Comparison of barium swallow and ultrasound in diagnosis of gastro-oesophageal reflux. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985 Aug 10;291(6492):411.
22. Leonidas JC. Ultrasound diagnosis of gastro-oesophageal reflux. *Arch Dis Child*. 1984 Sep;59(9):904-5.
23. Westra SJ, Wolf BH, Staalman CR. Ultrasound diagnosis of gastroesophageal reflux and hiatal hernia in infants and young children. *J Clin Ultrasound*. 1990 Jul-Aug;18(6):477-85.

24. Gomes H, Menanteau B. Gastro-esophageal reflux: comparative study between sonography and pH monitoring. *Pediatr Radiol*. 1991;21(3):168-74.
25. Gomes H, Lallemand A, Lallemand P. Ultrasound of the gastroesophageal junction. *Pediatr Radiol*. 1993;23(2):94-9.
26. Riccabona M, Maurer U, Lackner H, Uray E, Ring E. The role of sonography in the evaluation of gastro-oesophageal reflux - correlation to pH-metry. *Eur J Pediatr*. 1992 Sep;151(9):655-7.
27. Antunes MM, Yamada RM, Trevisan M, Cardoso SR, Servidoni Mde F, Hessel G. [Esophageal intra-abdominal ultrasonographic in children with gastroesophageal reflux: correlation between endoscopic and histopathologic data]. *Arq Gastroenterol*. 1998 Oct-Dec;35(4):292-9.
28. Di Mario M, Bergami G, Fariello G, Vecchioli Scaldazza A. [Diagnosis of gastroesophageal reflux in childhood. Comparison of ultrasonography and barium swallow]. *Radiol Med (Torino)*. 1995 Jan-Feb;89(1-2):76-81.
29. Hirsch W, Kedar R, Preiss U. Color doppler in the diagnosis of the gastroesophageal reflux in children: comparison with pH measurements and B-mode ultrasound. *Pediatr Radiol*. 1996;26(3):232-5.
30. Lazzari R, Collina A, Pession A, Corvaglia L, Tani G, Sciutti R. [The diagnosis of gastroesophageal reflux in childhood: a comparison between echography and pH measurement]. *Pediatr Med Chir*. 1991 Nov-Dec;13(6):617-9.
31. Lucio-Villegas Menendez M, Arguelles Martin F, Coronel Rodriguez C, Gonzalez Fernandez F, Gonzalez Prada F. [Diagnosis of gastroesophageal reflux: ultrasonographic method]. *An Esp Pediatr*. 1993 Nov;39(5):431-4.
32. Naik DR, Bolia A, Moore DJ. Comparison of barium swallow and ultrasound in diagnosis of gastro-oesophageal reflux in children. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985 Jun 29;290(6486):1943-5.
33. Tani G, Sciutti R, Teglia F, Balzi F, Bernardi F, Zappulla F, et al. [Diagnosis of gastro-esophageal reflux in children. Ultrasonography versus pH monitoring]. *Radiol Med (Torino)*. 1993 Nov;86(5):626-9.
34. Wynchank S, Mann MD, Fisher R, Dwyer E. Ultrasound as a screening study for gastro-oesophageal reflux in children. *Ann Trop Paediatr*. 1997 Dec;17(4):343-8.

35. Winkelstein A. Peptic esophagitis: a new clinical entity. *JAMA*. 1935;104:906.
36. Berk M. Cardio-Esophageal Relaxation. *Gastroenterology*. 1945;5:290-8.
37. Neuhauser EBD, Berenberg W. Cardio-Esophageal Relaxation as a Cause of Vomiting in Infants. *Radiology*. 1947;48:480-3.
38. Carre IJ. The Natural History of the Partial Thoracic Stomach (Hiatus Hernia) in Children. *Arch Dis Child*. 1959;34:344-53.
39. Shepherd RW, Wren J, Evans S, Lander M, Ong TH. Gastroesophageal reflux in children. Clinical profile, course and outcome with active therapy in 126 cases. *Clin Pediatr (Phila)*. 1987 Feb;26(2):55-60.
40. Klein WA, Parkman HP, Dempsey DT, Fisher RS. Sphincterlike thoracoabdominal high pressure zone after esophagogastrctomy. *Gastroenterology*. 1993 Nov;105(5):1362-9.
41. Moroz SP, Espinoza J, Cumming WA, Diamant NE. Lower esophageal sphincter function in children with and without gastroesophageal reflux. *Gastroenterology*. 1976 Aug;71(2):236-41.
42. Altorki NK, Skinner DB. Pathophysiology of gastroesophageal reflux. *Am J Med*. 1989 Jun;86(6 Pt 1):685-9.
43. DeMeester TR, Wernly JA, Bryant GH, Little AG, Skinner DB. Clinical and in vitro analysis of determinants of gastroesophageal competence. A study of the principles of antireflux surgery. *Am J Surg*. 1979 Jan;137(1):39-46.
44. Wernly JA, DeMeester TR, Bryant GH, Wang CI, Smith RB, Skinner DB. Intra-abdominal pressure and manometric data of the distal esophageal sphincter. Their relationship to gastroesophageal reflux. *Arch Surg*. 1980 Apr;115(4):534-9.
45. Patti MG, Goldberg HI, Arcerito M, Bortolasi L, Tong J, Way LW. Hiatal hernia size affects lower esophageal sphincter function, esophageal acid exposure, and the degree of mucosal injury. *Am J Surg*. 1996 Jan;171(1):182-6.
46. Kahrilas PJ, Lin S, Chen J, Manka M. The effect of hiatus hernia on gastro-oesophageal junction pressure. *Gut*. 1999 Apr;44(4):476-82.

47. Sontag SJ, Schnell TG, Miller TQ, Nemchausky B, Serlovsky R, O'Connell S, et al. The importance of hiatal hernia in reflux esophagitis compared with lower esophageal sphincter pressure or smoking. *J Clin Gastroenterol*. 1991 Dec;13(6):628-43.
48. Massey BT. Acid clearance, hiatal hernia size and oesophagitis: redress the egress regress. *Neurogastroenterol Motil*. 2002 Dec;14(6):607-9.
49. Campbell AD, Ferrara BE. Toupet partial fundoplication. Correcting, preventing gastroesophageal reflux. *Aorn J*. 1993 Mar;57(3):671-9.
50. Bardají C, Boix-Ochoa J. Contribution of the His angle to the gastroesophageal antireflux mechanism - An experimental study in dogs. *Pediatr Surgery*. 1986;1:172-6.
51. Pettersson GB, Bombeck CT, Nyhus LM. The lower esophageal sphincter: mechanisms of opening and closure. *Surgery*. 1980 Aug;88(2):307-14.
52. Wajed SA, Streets CG, Bremner CG, DeMeester TR. Elevated body mass disrupts the barrier to gastroesophageal reflux. *Arch Surg*. 2001 Sep;136(9):1014-8. discussion 1018-9.
53. Ferguson MK, Ryan JW, Little AG, Skinner DB. Esophageal emptying and acid neutralization in patients with symptoms of esophageal reflux. *Ann Surg*. 1985 Jun;201(6):728-35.
54. Tobey NA, Hosseini SS, Caymaz-Bor C, Wyatt HR, Orlando GS, Orlando RC. The role of pepsin in acid injury to esophageal epithelium. *Am J Gastroenterol*. 2001 Nov;96(11):3062-70.
55. Orlando RC. Mechanisms of reflux-induced epithelial injuries in the esophagus. *Am J Med*. 2000 Mar 6;108 Suppl 4a:104S-8S.
56. Trudgill NJ, Riley SA. Transient lower esophageal sphincter relaxations are no more frequent in patients with gastroesophageal reflux disease than in asymptomatic volunteers. *Am J Gastroenterol*. 2001 Sep;96(9):2569-74.
57. Bershtein L, Baker LA. A clinical test for oesophagitis. *Gastroenterology*. 1958;34:760.
58. Herbst JJ. Gastroesophageal reflux. *J Pediatr*. 1981 Jun;98(6):859-70.

59. Katzka DA, Sidhu M, Castell DO. Hypertensive lower esophageal sphincter pressures and gastroesophageal reflux: an apparent paradox that is not unusual. *Am J Gastroenterol*. 1995 Feb;90(2):280-4.
60. Leonidas JC. Gastroesophageal reflux in infants: role of the upper gastrointestinal series. *AJR Am J Roentgenol*. 1984 Dec;143(6):1350-1.
61. Simanovsky N, Buonomo C, Nurko S. The infant with chronic vomiting: the value of the upper GI series. *Pediatr Radiol*. 2002 Aug;32(8):549-50; discussion 51.
62. Swischuk LE. Commentary on: The infant with chronic vomiting: the value of the upper GI series. *Pediatr Radiol*. 2002;32(8):551.
63. Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, Dent J, De Dombal FT, Galmiche JP, et al. The endoscopic assessment of esophagitis: a progress report on observer agreement. *Gastroenterology*. 1996 Jul;111(1):85-92.
64. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*. 1999 Aug;45(2):172-80.
65. Ismail-Beigi F, Horton PF, Pope CE, 2nd. Histological consequences of gastroesophageal reflux in man. *Gastroenterology*. 1970 Feb;58(2):163-74.
66. Goldman H, Antonioli DA. Mucosal biopsy of the esophagus, stomach, and proximal duodenum. *Hum Pathol*. 1982 May;13(5):423-48.
67. Hillemeier AC. Gastroesophageal reflux. Diagnostic and therapeutic approaches. *Pediatr Clin North Am*. 1996 Feb;43(1):197-212.
68. Nielsen RG, Fenger C, Bindslev-Jensen C, Husby S. Eosinophilia in the upper gastrointestinal tract is not a characteristic feature in cow's milk sensitive gastro-oesophageal reflux disease. Measurement by two methodologies. *J Clin Pathol*. 2006 Jan;59(1):89-94.
69. Cucchiara S, D'Armiento F, Alfieri E, Insabato L, Minella R, De Magistris TM, et al. Intraepithelial cells with irregular nuclear contours as a marker of esophagitis in children with gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci*. 1995 Nov;40(11):2305-11.

70. Euler AR, Byrne WJ. Twenty-four-hour esophageal intraluminal pH probe testing: a comparative analysis. *Gastroenterology*. 1981 May;80(5 pt 1):957-61.
71. Johnson LF, DeMeester TR. Development of the 24-hour intraesophageal pH monitoring composite scoring system. *J Clin Gastroenterol*. 1986;8 Suppl1:52-8.
72. Arana A, Hauser B, Hegar B, Kaufman L, Vandenplas Y. Oesophageal pH monitoring in children: how is it perceived by the parents and does the technique change feeding and daily activity? *Acta Paediatr*. 2003 Sep;92(9):1021-5.
73. Hendrix TR. pH monitoring: is it the gold standard for the detection of gastroesophageal reflux disease? *Dysphagia*. 1993;8(2):122-4.
74. Ferreira C, Lohoues MJ, Bensoussan A, Yazbeck S, Brochu P, Roy CC. Prolonged pH monitoring is of limited usefulness for gastroesophageal reflux. *Am J Dis Child*. 1993 Jun;147(6):662-4.
75. Skopnik H, Silny J, Heiber O, Schulz J, Rau G, Heimann G. Gastroesophageal reflux in infants: evaluation of a new intraluminal impedance technique. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1996 Dec;23(5):591-8.
76. Sakuno T. *A Ultra-sonografia no diagnóstico do Refluxo Gastroesofágico em Crianças* [Mestrado]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2002.
77. Barness LA. Nutrição e distúrbios nutricionais: Necessidades nutricionais. *Nelson Tratado de Pediatria*. 14 ed. Rio de Janeiro: Ganabara Koogan; 1994. p.112.
78. Johnson DA, Ruffin WK. Hiatal hernia. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 1996 Jul;6(3):641-66.
79. Milocco C, Salvatore CM, Torre G, Guastalla P, Ventura A. Sonography versus continuous 24 hours oesophageal pH-monitoring in the diagnosis of infant gastroesophageal reflux. *Pediatr Med Chir*. 1997 Jul-Aug;19(4):245-6.
80. Matrunola M, Grandin A, Mazza ML, Panetta A, Giardini V, Corrado G. Role of radiography and ultrasonography in the diagnosis of the pediatric gastro-esophageal reflux disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2003 Sep-Oct;7(5):147-9.

81. Jang HS, Lee JS, Lim GY, Choi BG, Choi GH, Park SH. Correlation of color Doppler sonographic findings with pH measurements in gastroesophageal reflux in children. *J Clin Ultrasound*. 2001 May;29(4):212-7.
82. Westra SJ, Derkx HH, Taminiau JA. Symptomatic gastroesophageal reflux: diagnosis with ultrasound. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1994 Jul;19(1):58-64.
83. Condino AA, Sondheimer J, Pan Z, Gralla J, Perry D, O'Connor JA. Evaluation of infantile acid and nonacid gastroesophageal reflux using combined pH monitoring and impedance measurement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006 Jan;42(1):16-21.
84. Koumanidou C, Vakaki M, Pitsoulakis G, Anagnostara A, Mirilas P. Sonographic measurement of the abdominal esophagus length in infancy: a diagnostic tool for gastroesophageal reflux. *AJR Am J Roentgenol*. 2004 Sep;183(3):801-7.
85. Esposito F, Lombardi R, Grasso AC, Dolezalova H, Sodano A, Tarantino L, et al. Transabdominal sonography of the normal gastroesophageal junction in children. *J Clin Ultrasound*. 2001 Jul-Aug;29(6):326-31.
86. Wilson LJ, Ma W, Hirschowitz BI. Association of obesity with hiatal hernia and esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 1999 Oct;94(10):2840-4.
87. Gordon C, Kang JY, Neild PJ, Maxwell JD. The role of the hiatus hernia in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Oct 1;20(7):719-32.
88. Orenstein SR. Infantile reflux: different from adult reflux. *Am J Med*. 1997 Nov 24;103(5A):114S-9S.
89. Halkiewicz F, Kasner J, Karczewska K, Rusek-Zychma M. Ultrasound picture of gastroesophageal junction in children with reflux disease. *Med Sci Monit*. 2000 Jan-Feb;6(1):96-9.

APÊNDICES

Apêndice

Apêndice 1 – Parecer da comissão de Ética em Pesquisas com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. Projeto de Pesquisa A ultra-sonografia no diagnóstico do refluxo gastroesofágico em crianças				
2. Área do Conhecimento (Ver relação no verso) Ciências da Saúde - Medicina		3. Código: 4.01	4. Nível: (Se áreas do conhecimento: 4) (E)	
5. Área(s) Temática(s) Especial (s) (Ver fluxograma no verso) Grupo II		6. Código(s) II.3	7. Fase: (Se área temática 3): I () II () III () IV ()	
8. Uniformes: (3 opções) Refluxo gastroesofágico, ultra-sonografia, diagnóstico				
SUJEITOS DA PESQUISA				
9. Número de sujeitos No Centro: 60 Total: 60		10. Grupos Especiais: <18 anos (x) Portador de Deficiência Mental () Embrião/Feto () Relação de Dependência (Estudantes, Militares, Presidiários, etc) () Outros () Não se aplica ()		
PESQUISADOR RESPONSÁVEL				
11. Nome: Nestor de Barros				
12. Identidade: 3543414 SSP-SP	13. CPF: 564672148-20	19. Endereço (Rua, nº): Rua Sampaio Vidal, 242		21. Cidade: São Paulo
14. Nacionalidade: Brasileira	15. Profissão: Médico	20. CEP: 01443-000	22. UF: São Paulo - SP	23. Fone: (11) 4339-7077
16. Maior Titulação: Doutor em Radiologia	17. Cargo: Coordenador da Pós-Graduação em Radiologia	24. Fax: (11) 4339-7077	25. E-mail: nestorbarros@uol.com.br	
18. Instituição a que pertence: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP)				
Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Data: 02 / 09 / 03				
INSTITUIÇÃO ONDE SERÁ REALIZADO				
26. Nome: Hospital Infantil Jorna de Guimão		29. Endereço (Rua, nº): Rua Rui Barbosa, 152		
27. Unidade/Órgão: Fundação Hospitalar / Secretaria Estadual de Saúde		30. CEP: 88025-701	31. Cidade: Florianópolis	32. UF: Santa Catarina - SC
28. Participação Estrangeira: Sim () Não (x)		33. Fone: (48) 251-9000	34. Fax: (48) 251-9000	
35. Projeto Multicêntrico: Sim () Não (x) Nacional (x) Internacional () (Anexar a lista de todos os Centros Participantes no Brasil)				
Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução. Nome: <u>Maurício Laerte Silva</u> Data: 02 / 09 / 03 Cargo: <u>Diretor Geral</u> Assinatura: <u>Maurício Laerte Silva</u> Diretor Geral - H. I. J. G. Fone: (48) 242-558-010				
PATROCINADOR				
36. Nome:				
37. Responsável:				
38. Cargo/Função:				
39. Endereço:				
40. CEP:				
41. Cidade:				
42. UF:				
43. Fone:				
44. Fax:				
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP				
45. Data de Entrada: 08/09/03	46. Registro no CEP: 184/03	47. Conclusão: Aprovado (x) Data: 24/11/2003		48. Não Aprovado () Data: / /
49. Relatário(s) do Pesquisador responsável previsto(s) para: Data: / /				
Encaminhamento a CONEP: 50. Os dados acima para registro (x) 51. O projeto para apreciação () 52. Data: 24/11/2003		53. Coordenador Nome: <u>Prof.ª Maria Luiza Barros</u> Coordenadora do CEP-UFSC		
COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA - CONEP				
54. Nº Expediente:		55. Processo:		
56. Data Recebimento:		57. Registro na CONEP:		
58. Observações:				

Apêndice 2 – Parecer da comissão de Ética em Pesquisas com Seres Humanos da Universidade de São Paulo

CÓPIA

DIRETORIA CLÍNICA
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

O Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 01.07.04 tomou conhecimento da execução do Protocolo de Pesquisa nº 536/04 - intitulado "A ultra-sonografia no diagnóstico do refluxo gastroesofágico em crianças", apresentado pelo DEPARTAMENTO DE RADIOLOGIA.

No que tange a sua parte empírica, será desenvolvido na Universidade Federal de Santa Catarina, tendo seu Comitê de Ética aprovado o protocolo em 24.11.03.

Pesquisador Responsável: PROF. DR. NESTOR DE BARROS

Pesquisador Executante: DRA. TELMA SAKUNO

CAPPesq, 01 de Julho de 2004.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Apêndice 3 – Termo de consentimento livre e esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISAA ultra-sonografia no diagnóstico do refluxo gastroesofágico
.....
.....
PESQUISADOR: ...Telma Sakuno
CARGO/FUNÇÃO: .Médica Radiologista..... INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº....6088 CRM - SC.....
UNIDADE DO HCFMUSP: ..Instituto de Radiologia – INRAD
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
SEM RISCO ☐ RISCO MÍNIMO ☐ RISCO MÉDIO
☐
RISCO BAIXO x RISCO MAIOR ☐
(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)
4.DURAÇÃO DA PESQUISA : .. início: MAIO/2004 Término: MARÇO/2005_.....

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

Estamos realizando uma pesquisa, A ULTRA-SONOGRAFIA NO DIAGNÓSTICO DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO EM CRIANÇAS, com o objetivo de descobrir um exame para o diagnóstico do refluxo gastroesofágico.

O seu filho(a) está com a suspeita de refluxo gastroesofágico, para a confirmação dessa doença ele terá que realizar a um RX do estômago (seriografia esofagogastroduodenal), uma medição da acidez do esôfago (a pHmetria) e a endoscopia. Estes são exames caros, sendo que alguns emitem radiação, como o RX, ou necessitam a passagem e de uma sonda no esôfago, como a pHmetria, ou que precisam de sedação, como a endoscopia.

Estamos realizando uma pesquisa com a ultra-sonografia, com a finalidade de avaliar se ela poderia substituir todos estes exames ou parte deles e gostaríamos de saber se o Sr.(a) permitiria que o seu filho(a) participasse desta pesquisa. A ultra-sonografia é um exame seguro, indolor e que não agride a criança.

Mesmo que o Sr.(a) não aceite participar desta pesquisa e não queira fazer a ultra-sonografia, o seu filho(a) ainda terá que fazer o RX do estômago, a pHmetria e a endoscopia, para o diagnóstico do refluxo. O único procedimento adicional que o seu filho(a) estará realizando é a ultra-sonografia. Este exame não apresenta riscos de lesão ou de causar dor ou desconforto ao seu filho. Para a realização deste exame seu filho só terá que fazer jejum de ____ horas.

A participação do seu filho(a) neste estudo é muito importante pois, esperamos que a ultra-sonografia possa substituir os outros exames.

O Sr.(a) não terá que pagar por nenhum destes exames e não terá qualquer despesa decorrente desta pesquisa.

O resultado dos exames serão fornecidos para o Sr.(a) e para o médico do seu filho(a).

O seu filho(a) terá toda a assistência ambulatorial e hospitalar no Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis – SC.

Os materiais e informações coletados serão mantidos em sigilo e utilizados somente para esta pesquisa.

Os pesquisadores estarão disponíveis, a qualquer hora, para qualquer tipo de esclarecimento sobre os procedimentos, riscos e benefícios relacionados a pesquisa.

A qualquer momento o Sr.(a) tem o direito de retirar-se da pesquisa, basta comunicar ao pesquisador, sem que isso traga qualquer tipo de prejuízo ao seu filho(a) ou a continuidade da sua assistência médica.

Caso o Sr.(a). não aceite participar desta pesquisa, não haverá qualquer prejuízo no atendimento, acompanhamento ou tratamento do seu filho(a).

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

A qualquer tempo os pesquisadores estarão disponíveis para qualquer tipo de esclarecimentos sobre os procedimentos, riscos e benefícios relacionados a pesquisa, esclarecendo eventuais dúvidas que você venha a ter.

A qualquer momento o Sr(a). tem o direito de retirar-se da pesquisa, basta comunicar ao pesquisador, sem que isso traga qualquer tipo de prejuízo a você ou a continuidade da sua assistência médica.

Todo material coletado são sigilosos, garantindo a sua privacidade, e serão utilizados somente nesta pesquisa. Serão armazenados por um período de 5 anos, sob a responsabilidade da Dra. Telma Sakuno e posteriormente incinerados.

Os participantes deste estudo que necessitarem de assistência médica devido a danos à saúde, decorrentes da pesquisa, terão toda a assistência garantida no Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis – SC, instituição onde se realizará a pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dra. Telma Sakuno, Rua: Crisógono Vieira da Cruz, 165, Ap.22, Florianópolis – SC, CEP: 88062-110, Fones: (48) 232-2057/224-2222.

Dr. Giovanni G. Cerri, Rua: Dr. Arnaldo, 455 São Paulo – SP, CEP: 01246-903.

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

Florianópolis, de de 200 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

Dr. Giovanni G. Cerri