JEOVANA FERREIRA BRANDÃO

**Estudo comparativo da mensuração do refluxo
gastroesofágico, por pHmetria esofágica prolongada,
em dois níveis: a 5 e a 3 cm acima do
esfíncter inferior do esôfago.**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de: Cirurgia do Aparelho Digestivo

Orientador: Dr. Ary Nasi

São Paulo

2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Brandão, Jeovana Ferreira

Estudo comparativo da mensuração do refluxo gastroesofágico, por pHmetria esofágica prolongada, em dois níveis : a 5 e a 3cm acima do esfíncter inferior do esôfago / Jeovana Ferreira Brandão. -- São Paulo, 2010.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cirurgia do Aparelho Digestivo.

Orientador: Ary Nasi.

Descritores: 1.Monitoramento do pH esofágico 2.Refluxo gastroesofágico/diagnóstico 3.Esofagite péptica/diagnóstico 4.Esfíncter inferior do esôfago 5.Estudo comparativo

USP/FM/DBD-249/10

"A mente que se abre a uma nova ideia
jamais voltará ao seu tamanho
original".

Albert Einstein

Dedicatória

Ao Senhor Deus toda honra, toda glória e gratidão porque sem Ele nada
posso fazer.

Aos meus amados pais, Maria de Lourdes e Jeová sou eternamente grata pelo amor incondicional, apoio, ensinamentos, dedicação e incentivos incansáveis ao longo de minha vida. Se esta Dissertação pode agora ser defendida, devo isso a eles.

Aos meus queridos e amorosos irmãos Jorge, Januário, Josi, Jeovaldo e Jeová Jr. pelo carinho, amizade, companheirismo. O apoio e a confiança de vocês são fundamentais para realização de meus projetos profissionais e pessoais.

Aos meus amados sobrinhos Daniel, Miguel e Jullyana, presentes de Deus que alegram os meus dias.

Fazer uma tese é um rico e duro exercício de auto-convivência. Período de grandes descobertas sobre quem somos, de aprendizado sobre o objeto de estudo maior, que, no fim de tudo, somos nós mesmos.

Uma Dissertação de Mestrado só pode ser realizada com a ajuda, colaboração, solidariedade e contribuição de outras pessoas. Num projeto como este, há inúmeras pessoas a quem agradecer.

Agradecimento Especial

Ao meu orientador, Dr. Ary Nasi, que me ajudou muito em todas as etapas deste estudo. Agradeço, especialmente, pelos ensinamentos e por ter aceitado o desafio de orientar este trabalho. Minha sincera gratidão pela receptividade, amizade, dedicada orientação, contribuição em minha vida profissional e confiança em permitir que eu fizesse parte de sua equipe.

Agradecimientos

Minha sincera gratidão a Prof. Raymundo Paraná pela contribuição importante em minha vida profissional, pelo apoio, pelo valioso incentivo e pela amizade.

Ao Prof. Ivan Cecconello agradeço a oportunidade de realizar esta Dissertação de Mestrado em tão importante Departamento.

À amiga Dra. Ângela Falcão pela solidariedade, amizade, pela preciosa ajuda e apoio em todas as fases da pesquisa e pelas sugestões que muito contribuíram para a realização desta Dissertação.

Meus sinceros agradecimentos a Dr. Nelson Michelsohn pela ajuda importante, empenho e sugestões em todas as etapas da realização desse estudo.

Aos amigos Dra. Genoile Santana, Dr. Sydney Ribeiro, Dr. Cláudio Vasconcelos, Dr. Edson Jr. e Dra. Régia Celli pelo estímulo para o aprendizado de fisiologia do esôfago, pela amizade e pela confiança depositada em mim.

A Dr. Roberto Dantas e a Dr. Eduardo Cançado pela dedicação ao ensino e pelo gosto de ensinar.

A Dr. Uraci Simões pelo cuidado e ajuda, principalmente, nos períodos difíceis.

Ao Prof. Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque pelo apoio e incentivo.

À inesquecível vovó Adélia Martins (*in memoriam*) pela generosidade, amor e pelo gosto de ensinar e aprender.

Minha gratidão aos meus tios Maria Brandão, Isabel Brandão e João Bonfim Brandão (*in memoriam*) pelo carinho, amor e amizade.

Aos queridos primos Cristina Brandão, Vilmani Brandão e Ricardo Brandão pela amizade, carinho, apoio e confiança necessários para a realização desta pesquisa.

Aos queridos, leais e amorosos amigos André Mendonça, Nilce Vanderlei, Tadeu de Oliveira, Karina Selma, Rita de Cássia, Ana Cláudia Bastos e Gustavo Adolfo que compartilham comigo os momentos de tristeza e de alegria.

À secretária Vilma de Jesus Libério pela ajuda e orientações prestadas durante a realização deste estudo.

À Myrtes Freire de Lima, Maria Cristina Rabelo do Nascimento, Fabiana Bispo e Mariza Ochner obrigada pela colaboração.

À bibliotecária Marta Regina Rodrigues pela ajuda no levantamento e revisão das referências bibliográficas.

A Paulo Sacramento pela gentileza e pelo auxílio na revisão ortográfica e gramatical.

À estatística Flávia Komatzuzaki pela análise estatística.

Às técnicas de enfermagem Valquíria Elaine Ferreira e Jaci Pereira pela atenção, carinho e imprescindível ajuda durante a execução do estudo.

Em especial aos pacientes, sem os quais não teria sido possível a realização desta investigação.

A minha gratidão a todos aqueles que contribuíram para a realização desta pesquisa.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

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 Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2a ed. 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 abreviaturas, símbolos e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS.....	11
3	MÉTODOS.....	13
3.1	Critérios de inclusão.....	15
3.2	Critérios de exclusão.....	16
3.3	Caracterização da amostra	17
3.3.1	Dados demográficos.....	17
3.3.2	Queixas clínicas.....	17
3.3.3	Endoscopia digestiva alta	17
3.4	Manometria esofágica	19
3.5	pHmetria esofágica prolongada	20
3.5.1	Ocorrência de alterações no sensor distal de pHmetria, sugestivas de detecção de pH intragástrico	24
3.5.2	Quantificação do refluxo ácido nos dois níveis de mensuração.....	24
3.5.3	Relação existente entre queixa clínica e refluxo ácido	26
3.5.4	Comparação das modalidades de estudo da relação entre queixa clínica e refluxo	27
3.6	Análise estatística	28
4	RESULTADOS.....	29
4.1	Dados demográficos	30
4.2	Queixas clínicas	31
4.2.1	Tipo de queixa típica predominante.....	31
4.2.2	Presença de queixas atípicas e/ou exta-esofágicas associadas.....	32

4.3	Endoscopia digestiva alta.....	33
4.3.1	Característica da mucosa esofágica.....	33
4.3.2	Presença de hérnia hiatal	34
4.4	pHmetria esofágica prolongada	35
4.4.1	Ocorrência de alterações, no sensor distal, sugestivas de detecção de pH intragástrico	35
4.4.2	Quantificação e qualificação do refluxo ácido nos dois níveis de mensuração.....	36
5	DISCUSSÃO.....	47
5.1	Aspectos gerais.....	48
5.2	Em relação à casuística e aos métodos empregados	50
5.3	Em relação aos resultados obtidos	51
5.3.1	Dados demográficos.....	51
5.3.2	Quanto ao tipo de queixa típica predominante	52
5.3.3	Queixas associadas	52
5.3.4	Achados endoscópicos.....	53
5.4	Em relação à ocorrência de alterações sugestivas de detecção de pH intragástrico	55
5.5	Em relação à quantificação do refluxo a 5 e a 3 cm da BSEIE	58
5.6	Quanto à associação entre queixa clínica e refluxo a 5 e a 3 cm da BSEIE.....	67
5.7	Comparação das duas modalidades de estudo da relação entre queixa clínica e refluxo.....	77
6	CONCLUSÕES.....	81
7	ANEXOS.....	83
8	REFERÊNCIAS	91

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

BSEIE	borda superior do esfíncter inferior do esôfago
cm	centímetros
Dr.	doutor
DRGE	doença do refluxo gastroesofágico
DRNE	doença do refluxo não-erosiva
ed.	edição
EB	esôfago de Barret
EIE	esfíncter inferior do esôfago
EE	esofagite erosiva
ENE	esofagite não-erosiva
et al.	e outros
fig.	figura
HC	hospital das clínicas
HH	hérnia hiatal
IBP	inibidor de bomba de prótons
IS	índice de sintomas
min	minuto
ml/min/canal	mililitros por minuto por canal
mm	milímetros
PAS	probabilidade de associação de sintomas
p	comparação da diferença mensurável entre dois grupos
p.	página
Prof.	professor
PSC	pHmetria sem cateter
RGE	refluxo gastroesofágico
RP	refluxo patológico
RTEIE	relaxamento transitório do esfíncter inferior do esôfago
s	segundo
v.	volume
vs	versus
%	porcentagem
%TTR	porcentagem do tempo total de refluxo
<	menor que

LISTA DE FIGURAS

Figura 1a -	Visão panorâmica do cateter de pHmetria.....	21
Figura 1b -	Detalhe dos dois sensores de registro de pH distantes 2 cm entre si	21
Figura 2 -	Esquema ilustrando o posicionamento dos sensores de pH	22

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Distribuição dos pacientes quanto à idade	30
Tabela 2 -	Distribuição dos pacientes quanto ao número total de episódios de refluxo	36
Tabela 3 -	Distribuição dos pacientes quanto à duração em minutos do episódio mais longo de refluxo	37
Tabela 4 -	Distribuição dos pacientes quanto à duração em minutos do episódio mais longo de refluxo	38
Tabela 5 -	Distribuição dos pacientes quanto à percentagem de tempo total de refluxo ácido	39
Tabela 6 -	Distribuição dos pacientes quanto à percentagem de tempo total de refluxo ácido em posição ortostática	40
Tabela 7 -	Distribuição dos pacientes quanto à percentagem de tempo total de refluxo ácido em posição supina	41
Tabela 8 -	Distribuição dos pacientes de acordo com a pontuação de Johnson e DeMeester	42

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Distribuição dos pacientes quanto ao sexo.....	30
Gráfico 2 -	Distribuição dos pacientes quanto à presença de queixas típicas associadas	31
Gráfico 3 -	Distribuição dos pacientes quanto à presença de queixas atípicas associadas	32
Gráfico 4 -	Distribuição dos pacientes quanto à presença de queixas extra-esofágicas associadas.....	32
Gráfico 5 -	Distribuição dos pacientes quanto às características da mucosa esofágica	33
Gráfico 6 -	Distribuição dos pacientes quanto à presença de hérnia hiatal	34
Gráfico 7 -	Distribuição dos pacientes quanto ao índice de sintomas (IS)	43
Gráfico 8 -	Distribuição dos pacientes quanto à probabilidade de associação de sintomas (PAS).....	44
Gráfico 9 -	Distribuição dos pacientes quanto à positividade das duas modalidades de estudo da relação entre sintomas e refluxo	45

Resumo

Brandão JF. *Estudo comparativo da mensuração do refluxo gastroesofágico, por pHmetria esofágica prolongada, em dois níveis: a 5 e a 3 cm acima do esfíncter inferior do esôfago* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 105 p.

RESUMO - Racional: Para a monitorização do refluxo ácido gastroesofágico, por pHmetria, convencionalmente, posiciona-se o sensor de pH 5 cm acima da borda superior do esfíncter inferior do esôfago. Porém, esta parece não ser a localização ideal para estabelecer-se o diagnóstico da doença do refluxo, visto que as alterações da mucosa esofágica decorrentes do refluxo ocorrem, principalmente, no segmento mais distal do órgão e que a exposição ácida diminui progressivamente do segmento mais distal do esôfago em direção ao proximal. **Objetivos:** Comparar dois níveis de mensuração do refluxo: o convencional com um mais distal (3 cm acima da borda superior do esfíncter inferior do esôfago) quanto à: ocorrência de alterações no traçado sugestivas de detecção de pH intragástrico, quantificação do refluxo e relação do mesmo com as queixas clínicas. Objetiva-se ainda, comparar duas modalidades de estudo da relação entre queixa clínica e refluxo: o Índice de Sintomas e a Probabilidade de Associação de Sintomas. **Material e métodos:** Foram estudados, prospectivamente, pacientes com sintomas típicos da doença do refluxo, submetidos à: entrevista clínica, endoscopia digestiva alta, manometria esofágica e pHmetria com dois sensores de registro: um proximal posicionado na localização convencional e um mais distal (3 cm acima da borda superior do esfíncter inferior do esôfago). **Resultados:** Foram incluídos 105 pacientes; 47 (44,8%) com esofagite erosiva, 34 (32,4%) com esofagite não-erosiva e 24 (22,9%) sem esofagite ao estudo endoscópico. Não houve alterações no traçado sugestivas de detecção de pH intragástrico em nenhum paciente. A quantificação do refluxo foi significativamente maior no segmento distal do esôfago, em relação ao proximal, em todos os parâmetros analisados: percentagem de tempo total de refluxo, percentagem do tempo de refluxo em posição ortostática, percentagem de refluxo em posição supina, número de episódios de refluxos, número de refluxos com duração maior que 5 minutos, duração do episódio mais longo de refluxo e pontuação de DeMeester. O Índice de Sintoma foi positivo em 46 (67,7%) pacientes no local convencional e em 49 (72,1%) no local mais distal; a Probabilidade de Associação de Sintomas foi positiva em 10 (14,4%) pacientes no local convencional e em nove (13,8%) no mais distal. Não se observou diferença significativa entre os dois locais de monitorização, quanto à positividade dos índices utilizados. O Índice de Sintomas foi mais eficiente que a Probabilidade de Associação de Sintomas, em relação à capacidade de relacionar as queixas clínicas com o refluxo. **Conclusões:** 1. Em pacientes selecionados, não há evidências sugestivas de migração do sensor distal de pH para a câmara gástrica; 2. A quantificação do refluxo ácido foi significativamente maior na monitorização mais distal em relação à convencional; 3. A monitorização mais distal não promoveu incremento significativo na capacidade de relacionar a queixa clínica com o refluxo, em relação à monitorização convencional e 4. O Índice de Sintomas foi mais eficiente que a Probabilidade de Associação de Sintomas, quanto à capacidade de relacionar a queixa clínica com o refluxo.

Descritores: 1. Monitoramento do pH esofágico; 2. Refluxo gastroesofágico/diagnóstico; 3. esofagite péptica/diagnóstico; 4. Esfíncter inferior do esôfago; 5. Estudo Comparativo

Summary

Brandão JF. *Comparative study of the measurement of gastroesophageal reflux, by prolonged esophageal pH-metry, at two levels: 5 and 3 cm above the lower esophageal sphincter* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2010. 105 p.

ABSTRACT – Background: For conventional gastroesophageal acid reflux monitoring, by pH-metry, a pH sensor is positioned 5cm above the upper edge of the lower esophageal sphincter. However, this appears to not be the ideal position to diagnose reflux disease, seeing as the alterations of the esophageal mucosa, arising due to reflux, mainly occur in the more distal section of the organ and that acid exposure reduces progressively from the distal section toward the proximal esophagus. **Aims:** to compare two levels of measurement of reflux: the conventional one with a more distal one (3cm above the upper edge of the lower esophageal sphincter) regarding: occurrence of alterations in the tract suggestive of intragastric pH detection, quantification of reflux and relation with the clinical complaints. It further aims to compare two methods of study of the relation between clinical complaints and reflux: Symptom Index and the Symptom-Association Probability. **Material and Methods:** Patients were studied prospectively, with typical symptoms of reflux disease, submitted to: clinical interview, upper gastrointestinal endoscopy, esophageal manometry and pH-metry with two sensors: a proximal, conventionally positioned, one and a more distal one (3cm above the upper edge of the lower esophageal sphincter). **Results:** 105 patients were included; 47 (44.8%) with erosive esophagitis, 34 (32.4%) with non-erosive esophagitis and 24 (22.9%) without esophagitis at endoscopic study. There were no alterations in the measurements which would suggest the detection of intragastric pH in any patient. The quantification of reflux was significantly higher in the distal section of the esophagus compared to the proximal, in all of the analyzed parameters: percentage of total time of reflux, percentage of time of reflux in orthostatic position, percentage of reflux in supine position, number of reflux episodes, number of refluxes with duration longer than 5 minutes, duration of the longest reflux episode and DeMeester Score. The Symptom Index was positive in 46 (67.7%) patients in the conventional position and in 49 (72.1%) in the more distal position; the Symptom-Association Probability was positive in 10 (14.4%) patients in the conventional position and in nine (13.8%) in the more distal one. No significant difference was observed between the two monitoring positions, or the positivity of the indices used. The Symptom Index was more efficient than the Symptom-Association Probability, in relation to its capacity to link the clinical complaints with reflux. **Conclusions:** 1. in selected patients, there was not suggestive evidence of migration of the distal pH sensor to the gastric chamber; 2. The quantification of acid reflux was significantly higher in the more distal compared to the conventional monitoring; 3. The most distal measurement did not promote significant increase in the ability to relate the clinical complaint with reflux, compared to conventional measurement and 4. The Symptom Index was more efficient than the Symptom-Association Probability in the capacity of relating the clinical complaints with reflux.

Descriptors: 1. Esophageal pH Monitoring 2. Gastroesophageal reflux/diagnosis 3. Peptic Esophagitis/Diagnosis 4. Lower Esophageal sphincter 5. Comparative study.

1 Introdução

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é considerada a afecção crônica digestiva de maior prevalência nos países ocidentais ⁽¹⁾. Estima-se que sua prevalência, na população adulta, seja ao redor de 20% nos EUA e na Europa ⁽¹⁾ e de 12% no Brasil ⁽²⁾.

O conceito atual da doença do refluxo é produto da incorporação de conhecimentos obtidos no decorrer do tempo. No Consenso Brasileiro sobre DRGE (2002), conceituou-se a doença como: “afecção crônica decorrente do fluxo retrógrado de parte do conteúdo gastroduodenal para o esôfago e/ou órgãos adjacentes, acarretando variável espectro de sintomas (esofágicos ou extra-esofágicos), associados ou não a lesões teciduais” ⁽³⁾.

Os mecanismos envolvidos na etiologia da DRGE são complexos e ainda não totalmente compreendidos. O relaxamento transitório do esfíncter inferior do esôfago (RTEIE) é considerado o principal mecanismo responsável pela ocorrência de refluxo gastroesofágico (RGE) tanto em indivíduos normais ^(4,5) quanto em pacientes com DRGE ^(6,7,8,9). A hérnia hiatal (HH) ressurgiu na última década, como importante fator envolvido na fisiopatogenia da afecção, estando associada à maior exposição ácida esofágica ^(10,11,12). Sua presença pode também aumentar a ocorrência de RTEIE ⁽¹³⁾. Esses mecanismos permitem que o RGE atinja o corpo esofágico e não fique restrito à região mais distal do órgão.

Fletcher et al. ⁽¹⁴⁾ relataram a presença de episódios de refluxo muito ácidos que ascendem somente até o esfíncter inferior do esôfago (EIE), sem ultrapassar a borda superior do mesmo, denominando-os de refluxo de curta ascensão. Estes refluxos, entretanto, não seriam decorrentes de RTEIE e sim da abertura apenas da porção mais distal do EIE ^(14,15).

Outros estudos ^(16,17,18,19,20,21) demonstraram que a migração do refluxo ácido, do esôfago distal para o proximal, representa fator importante na fisiopatologia da DRGE, principalmente no desencadeamento dos sintomas típicos da afecção. Sifrim et al. ⁽²⁰⁾ referem que a migração proximal do refluxo também é importante no desencadeamento de alterações na orofaringe, laringe e pulmões.

Em função do exposto, evidencia-se que a DRGE, que pode cursar sem esofagite, com esofagite não-erosiva (ENE), esofagite erosiva (EE) e com complicações (ulcerações, estenoses e esôfago de Barrett), tem fisiopatologia multifatorial, apresentando combinações variáveis de mecanismos fisiopatogênicos nesses diferentes grupos.

O diagnóstico da DRGE baseia-se no conhecimento adequado do conceito da doença, na realização de anamnese detalhada e na utilização criteriosa de exames complementares. As manifestações clínicas consideradas típicas da DRGE são pirose e regurgitação. Atualmente, reconhece-se que outras manifestações clínicas também podem ser decorrentes do RGE. Dentre essas, destacam-se: dor torácica não-cardíaca, sensação de *globus* faríngeo, tosse, asma, disfonia e pigarro.

Quando os pacientes com sintomas sugestivos de DRGE não têm sinais e/ou sintomas de alarme, pode-se indicar o teste terapêutico com inibidor de bomba de próton (IBP), como conduta inicial. A resposta satisfatória, com remissão dos sintomas, sugere o diagnóstico da afecção ⁽²²⁾. Porém, o teste terapêutico está longe de ser o ideal; sua interpretação deve ser criteriosa ⁽²³⁾. O paciente pode ter outras afecções digestivas e melhorar com a medicação, assim como pode ter DRGE e não melhorar, por bloqueio ácido inadequado ou por apresentar sintomas decorrentes de refluxo “não-ácido”. Estudo baseado em revisão sistemática da literatura, com meta-análise, conclui que: “o teste terapêutico com IBP não estabelece o diagnóstico confiável da DRGE” ⁽²⁴⁾.

A endoscopia digestiva alta (EDA) e a pHmetria esofágica são os dois métodos diretamente relacionados ao diagnóstico da DRGE. A EDA avalia a presença e o grau de esofagite, caracteriza as complicações da doença do refluxo, identifica afecções associadas (HH, úlceras pépticas gastroduodenais, neoplasias, etc.) e possibilita a realização de biópsias da mucosa esofágica para estudo histológico. É importante ressaltar que cerca de 50% dos pacientes com DRGE, com predomínio de manifestações típicas, apresentam esofagite erosiva ao estudo endoscópico e apenas 15 a 20% daqueles com predomínio de manifestações atípicas apresentam esse achado. Portanto, a ausência de esofagite ao estudo endoscópico não exclui o diagnóstico de DRGE ^(25,26,27,28).

No final da década de 1950, com o desenvolvimento de eletrodos miniaturizados, sensíveis a oscilações de pH, viabilizou-se a monitorização do pH esofágico ^(29,30). Na década de 60, passou-se a realizar mensuração por tempo mais prolongado ^(31,32). Nos anos 70, Johnson e DeMeester ^(33,34) foram os primeiros a analisar quantitativamente a exposição ácida esofágica, em voluntários saudáveis e em pacientes sintomáticos e a advogar a pHmetria como método fundamental para o estudo do RGE. No início da década de 80, Falor et al. ⁽³⁵⁾ idealizaram o primeiro sistema portátil miniaturizado, que viabilizou a quantificação do RGE ambulatorialmente e a análise computadorizada dos dados obtidos. A partir de então, a técnica desenvolveu-se rapidamente, passando a ter grande aplicabilidade clínica.

Com o desenvolvimento da pHmetria, houve grande avanço no conhecimento da DRGE ⁽³³⁾. O método avalia a presença e a intensidade do refluxo ácido gastroesofágico, caracteriza o padrão de refluxo (ortostático, supino ou combinado) e avalia a presença de refluxo supraesofágico. Permite ainda o estudo da associação existente entre as queixas clínicas e o refluxo, sendo essa sua mais importante função.

Antes do advento da pHmetria, o estudo da relação entre sintoma e refluxo era feito usando-se testes provocativos com perfusão de ácido e solução salina no esôfago ⁽³⁶⁾. O teste era considerado positivo quando a infusão ácida provocava sintomas nos pacientes e a solução salina, não. Diversos estudos comparativos demonstraram que a pHmetria é superior

aos testes provocativos na avaliação da associação entre sintomas e refluxo (37,38).

Para avaliar se os sintomas apresentados pelo paciente são decorrentes do RGE, vários métodos foram propostos (39,40,41), sendo os mais utilizados o Índice de Sintoma (IS) (39) e a Probabilidade de Associação de Sintomas (PAS) (41).

Descrito em 1988 por Wiener et al. (39), o IS é definido como a percentagem de episódios de sintomas relacionados a refluxo. A desvantagem do IS é que não leva em consideração o número de episódios de refluxo apresentados durante a monitorização. Pacientes com muitos episódios de refluxo podem ter índices mais elevados, simplesmente pela simultaneidade aleatória dos sintomas com o refluxo. Esta desvantagem levou Weusten et al. (41) a propor outro índice — a PAS — que expressa a probabilidade de sintomas e refluxo estarem associados.

A pHmetria, atualmente, representa a modalidade de monitorização prolongada do pH esofágico mais difundida e utilizada na prática clínica. Entretanto, notam-se ainda algumas limitações: não avalia a presença de refluxo “não-ácido”, ou seja, com pH maior que 4 (4,1 a 6,9) (42,43,44,45,46) e não identifica refluxo patológico (RP) em percentual expressivo de pacientes (17% a 31%) com evidências clínicas e endoscópicas de doença do refluxo (47,48,49,50,51).

Na tentativa de contornar essas limitações, foram desenvolvidas algumas linhas de pesquisa. Uma delas, acreditando que um método menos

incômodo, que interferisse menos nas atividades do indivíduo e que permitisse mensuração por tempo mais prolongado, pudesse ter maior sensibilidade diagnóstica, culminou com o desenvolvimento da pHmetria sem cateter (PSC), ou seja, medida do refluxo ácido por meio de uma cápsula, fixada à mucosa esofágica, que transmite os dados obtidos por sinal de rádio, prescindindo do cateter da pHmetria convencional ⁽⁵²⁾.

Acreditando ainda que o estudo de outras formas de agressão à mucosa esofágica pudesse aumentar a sensibilidade diagnóstica da monitorização do refluxo, foi desenvolvido a bilimetria (medida, por espectrometria, do teor de bile intraesofágico) ⁽⁵³⁾ e, recentemente, a impedância-pHmetria ^(42,43,44,45,46,54). Este último método associa os dois modos de identificação do refluxo: impedanciometria e pHmetria. A impedância-pHmetria avalia o movimento retrógrado do material refluído e caracteriza sua natureza física (líquido, gasoso ou misto) e química (ácido e “não-ácido”).

Outra linha de pesquisa é a otimização da pHmetria convencional, por meio de novos critérios de caracterização do refluxo, além da queda do pH abaixo de 4 ⁽⁵⁵⁾ e a mensuração do mesmo em local mais distal que o convencional ^(14,56,57,58,59).

A doença do refluxo é considerada uma das afecções digestivas mais estudadas nas últimas décadas. Apesar da variedade de estudos sobre o tema, diversas questões permanecem ainda sem respostas; dentre essas, destacam-se algumas relacionadas à pHmetria: qual local ideal de

monitorização do pH esofágico para o diagnóstico da DRGE? qual fator predomina na geração dos sintomas de refluxo? qual a melhor maneira de estudar a associação entre queixas clínicas e refluxo?

Para a mensuração do refluxo ácido gastroesofágico, convencionou-se posicionar o sensor de pH a 5 cm acima da BSEIE, localizado previamente por manometria ^(60,61). Com tal padronização, foram estabelecidos os parâmetros de normalidade do método ^(33,61,62). Esta posição foi adotada para assegurar que não houvesse deslocamento do sensor para o estômago durante as deglutições, quando ocorre encurtamento do esôfago de 2 a 3 cm ^(63,64) e para evitar que ocorra contato do sensor com o conteúdo gástrico, em casos com HH volumosa e durante as mudanças de posição do corpo ⁽⁶⁵⁾. Portanto, o local convencional de monitorização do RGE foi escolhido para assegurar que o sensor de pH ficasse posicionado no corpo esofágico. Considerando que o tamanho médio do esôfago é de 20 cm e que o comprimento médio do EIE é de 4 cm, usualmente, posiciona-se o sensor cerca de 7 cm acima da margem distal do esôfago, ou seja, mais próximo do terço médio que do segmento mais distal do órgão ^(58,66).

Entretanto, sabe-se que as alterações da mucosa esofágica decorrentes do refluxo (esofagite e metaplasia intestinal) são mais frequentemente observadas no segmento mais distal, 1 a 2 cm da BSEIE ^(58,67,68,69,70). Considerando-se que a agressão ácida mais intensa ocorre no segmento de maior lesão da mucosa esofágica, especula-se que o local

convencional de mensuração do pH pode não ser o mais adequado para o diagnóstico da DRGE.

Estudos prévios têm demonstrado que a mensuração do pH no segmento mais distal do esôfago proporciona maior detecção de refluxo, tanto em pacientes com DRGE quanto em voluntários normais ^(17,56,57,58). Por outro lado, a monitorização acima do local convencional determina menor detecção de refluxo ^(74,75,76,77). Anggiansah et al. ⁽⁷⁶⁾ e Singh et al. ⁽⁷⁷⁾, estudando a exposição ácida com sensores de pH localizados a 5 e a 10 cm acima do EIE, observaram 50% de redução do RGE no sensor proximal quando comparado com o convencional, tanto em pacientes com DRGE quanto em indivíduos saudáveis. Outros estudos, comparando múltiplos locais de quantificação do RGE ao longo do esôfago, observaram diminuição progressiva do tempo de exposição ácida e do número de refluxo do esôfago distal em direção ao proximal, tanto em controles assintomáticos quanto em pacientes com DRGE ^(17,58).

Estudos mais recentes têm relatado a ocorrência de grande quantidade de episódios de refluxo muito ácidos de curta ascensão ^(14,71,72,73). Estes refluxos, descritos, primariamente, por Fletcher et al. ⁽¹⁴⁾ são caracterizados pela queda do pH abaixo de 4, detectados somente no sensor distal, posicionado de 0,5 a 1 cm acima da TEG, não sendo assim detectados pelo sensor posicionado na localização convencional.

As limitações que ocorrem nas diferentes modalidades de estudo da associação entre sintoma e RGE ^(39,40,41) são difíceis de serem avaliadas,

principalmente, porque não existe padrão referencial ^(55,78,79). Como a exposição ácida diminui à medida que o sensor de pH se distancia do EIE em direção ao esôfago proximal ^(17,58), é possível que a posição do sensor possa afetar significativamente a sensibilidade dos métodos de estudo da associação entre sintoma e refluxo.

Em função do exposto, parecem pertinentes às seguintes questões:

- monitoriza-se o refluxo no local mais conveniente?
- posicionando-se o sensor de pH mais próximo do EIE, detecta-se mais episódios de refluxo e, com isso, aumenta-se a sensibilidade diagnóstica do método, sem prejudicar a especificidade?
- com a “pHmetria mais distal” pode-se estabelecer maior associação entre sintoma e refluxo?
- qual modalidade de estudo da relação existente entre sintoma e refluxo tem maior acurácia: o IS ou a PAS?

Considerando-se as questões apresentadas, a ausência de publicações nacionais sobre o tema e que as poucas publicações estrangeiras têm amostras pequenas, idealizou-se o presente estudo.

2 Objetivos

Os objetivos primários são comparar dois níveis de mensuração: o convencional (5 cm acima do esfíncter inferior do esôfago) e um mais distal (3 cm acima do EIE), quanto à:

- ocorrência no traçado de alterações sugestivas de detecção de pH intragástrico;
- quantificação do refluxo ácido;
- relação entre queixa clínica e refluxo.

Objetiva-se ainda:

- comparar duas modalidades de estudo da relação existente entre queixa clínica e refluxo: o Índice de Sintomas e a Probabilidade de Associação de Sintomas.

3 Métodos

No período de um ano, foram estudados de modo prospectivo, 105 pacientes com suspeita clínica de DRGE e encaminhados para realização de pHmetria esofágica nos três serviços participantes: Laboratório de Investigação Funcional do Esôfago, da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), Setor de Motilidade Digestiva do Fleury: Medicina e Saúde, São Paulo e Laboratório de Investigação Funcional do Esôfago da Clínica Cirúrgica do Aparelho Digestivo, São Paulo.

Após aprovação pela Comissão Ético-científica do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, o projeto de pesquisa foi encaminhado à Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq), da Diretoria Clínica do HC-FMUSP, sendo aprovado no processo de número: 1081/06.

Antes da realização do exame, durante a entrevista clínica sistemática, identificavam-se os pacientes que apresentavam suspeita da DRGE baseada na presença de queixas típicas da afecção. A estes pacientes era informada a existência do estudo, explicando-se todas as fases do mesmo. Após a explicação, os pacientes que aceitaram, leram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Durante a marcação do exame, os pacientes eram orientados a comparecer no dia programado, em jejum de 8 horas, a interromper por uma

semana o uso de medicamentos antissecretores e a trazer o resultado da endoscopia digestiva alta realizada previamente.

No dia do exame, era conferido se o paciente encontrava-se apto a realizar a pHmetria (jejum adequado, sem medicamentos interferentes e em condições psicológicas favoráveis). Na sequência, procedia-se a entrevista clínica, para obtenção de dados demográficos (sexo e idade), avaliação das queixas clínicas e análise do exame de endoscopia digestiva alta.

3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios de inclusão foram:

- queixa clínica predominante de pirose e/ou regurgitação;
- idade igual ou superior a 18 anos;
- ter resultado detalhado de endoscopia digestiva alta, realizada nos últimos três meses;
- não estarem na vigência (na última semana) de medicamentos antissecretores (inibidores da bomba de prótons e bloqueadores H_2), procinéticos, bloqueadores dos canais de cálcio e anticolinérgicos;
- aceitação e assinatura do termo de consentimento livre e informado.

3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram considerados critérios de exclusão:

- presença de: divertículos, varizes, estenoses e neoplasias de esôfago, neoplasias de estômago e hérnia hiatal maior que 3 cm ao estudo endoscópico;
- antecedentes de cirurgia esofágica ou gástrica.

Todos os exames de manometria e pHmetria foram realizados pela mesma equipe, composta por quatro médicos, com os mesmos equipamentos, obedecendo à sistematização técnica padronizada.

Os pacientes selecionados foram submetidos à:

- manometria esofágica para localização do EIE e
- pHmetria esofágica prolongada com dois sensores de pH.

3.3 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

3.3.1 DADOS DEMOGRÁFICOS

Foram registrados a idade e o sexo dos pacientes.

3.3.2 QUEIXAS CLÍNICAS

Analisou-se o tipo de queixa típica predominante: pirose e/ou regurgitação e a presença de queixas atípicas e extra-esofágicas associadas. Considerou-se queixa predominante aquela que o paciente referia ser a mais frequente e/ou intensa.

Foram consideradas queixas típicas de refluxo: pirose e regurgitação. Considerou-se pirose a sensação de queimação retroesternal ^(80,81) e regurgitação a sensação de retorno de conteúdo gástrico ou esofágico até a porção proximal do esôfago ou faringe ⁽⁸²⁾; queixas atípicas: dor torácica não-cardíaca e sensação de *globus* faríngeo e queixas extra-esofágicas: tosse, asma, disfonia e pigarro.

3.3.3 ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA

Foram anotados os achados do exame endoscópico em relação à presença de alterações da mucosa esofágica e de hérnia hiatal.

3.3.3.1 Caracterização da mucosa esofágica

Para a caracterização macroscópica das esofagites erosivas, foi adotada a classificação de Los Angeles ⁽⁸³⁾.

- Grau A: uma ou mais erosões menores do que 5 mm;
- Grau B: uma ou mais erosões maiores do que 5 mm em sua maior extensão, não contínuas entre os ápices de duas pregas esofágicas;
- Grau C: erosões contínuas ou convergentes entre os ápices de pelo menos duas pregas, envolvendo menos que 75% do órgão e
- Grau D: erosões ocupando pelo menos 75% da circunferência do órgão.

Caracterizou-se a presença de esofagite não-erosiva quando havia eritema, edema, friabilidade, ou palidez da mucosa esofágica, na ausência de erosões, de acordo com o Consenso de Montreal ⁽⁸⁴⁾.

Em relação à mucosa esofágica, os pacientes foram classificados em um dos seguintes grupos:

- com mucosa esofágica normal.
- com esofagite não-erosiva.
- com esofagite erosiva (graus A, B, C e D da Classificação de Los Angeles).

3.3.3.2 Presença de hérnia hiatal

Caracterizou-se hérnia hiatal como o deslizamento de parte do estômago pelo hiato diafragmático, por 2 centímetros ou mais, acima do pinçamento diafragmático, durante a manobra de inspiração profunda ⁽⁸⁵⁾.

Em relação à presença de HH os pacientes foram classificados em um dos seguintes grupos:

- sem hérnia hiatal
- com hérnia hiatal menor ou igual a 3 cm

3.4 MANOMETRIA ESOFÁGICA

Aplicava-se lidocaína gel a 2% em uma das narinas. A seguir era introduzida, pela mesma narina, a sonda de manometria que é um tubo flexível de polivinil de 4,5 mm de diâmetro, composto por oito cateteres. Cada um deles era perfundido com água destilada, por sistema de infusão pneumohidráulica constante, ao fluxo de 0,6 ml/min/canal.

Após a introdução da sonda de manometria até o estômago, o paciente deitava-se (decúbito dorsal horizontal) e as extremidades externas dos oito cateteres que compõem a sonda eram conectadas a transdutores

externos de pressão, que transformam as oscilações pressóricas em sinais elétricos, os quais eram enviados ao polígrafo (Medtronic-Synetics). O polígrafo amplificava e registrava os sinais provenientes de cada transdutor. A visualização das oscilações pressóricas e o registro das mesmas eram realizados em microcomputador, com programa específico para esta finalidade.

Por tração lenta e gradual (meio a meio centímetro) da sonda, no sentido cranial, era caracterizada a localização (distância em cm, em relação à narina) do esfíncter inferior do esôfago, para posicionamento adequado dos sensores de pHmetria.

Em seguida, o paciente era submetido à pHmetria esofágica.

3.5 pHMETRIA ESOFÁGICA PROLONGADA

Os exames foram realizados, em regime ambulatorial, com equipamento digital portátil de monitorização de pH (Medtronic-Synetics), cateteres de pHmetria e soluções de calibração (Alacer).

Os cateteres de pHmetria utilizados foram especialmente manufaturados para esse estudo. Eram compostos por dois braços: um que era introduzido no interior do esôfago continha dois eletrodos de antimônio,

sensíveis a oscilações de pH e 2,1 mm de calibre e um braço externo composto por eletrodo de referência que era afixado ao tórax do paciente. O eletrodo introduzido no esôfago tinha dois sensores de registro de pH com distância de 2 cm entre eles, conforme ilustra a Figura 2.

Figura 1 - a) visão panorâmica do cateter de pHmetria; **b)** detalhe dos dois sensores de registro de pH distantes 2 cm entre si

Os eletrodos eram sistematicamente calibrados antes de cada exame em temperatura ambiente, *in vitro* e em soluções padrões com pH 7 e pH 1. Após a calibração, o cateter era introduzido, pela mesma narina utilizada na manometria, até que os dois sensores de pH alcançassem o interior da câmara gástrica (identificada pela queda de pH abaixo de 4). Esta manobra tem as seguintes finalidades: documentar a existência de meio ácido no interior do estômago a ser detectado em caso de refluxo, avaliar a capacidade do equipamento de reconhecer o meio ácido e assegurar que o cateter não ficasse dobrado no interior do esôfago, ao ser tracionado. Após

essa manobra, o cateter era conectado ao aparelho de registro portátil (Medtronic-Synetics),

Para fins do presente estudo, o sensor proximal do cateter de pHmetria era posicionado no local padronizado, ou seja, 5 cm acima da BSEIE e o sensor distal 3 cm acima da BSEIE, conforme ilustra a figura 2.

Figura 2 - Esquema ilustrando o posicionamento dos sensores de pH

Solicitava-se que o paciente anotasse, em folha própria, os horários de início e de término das ingestões orais e dos períodos que permaneceu deitado. Pedia-se também que anotasse os horários e os tipos de sintomas apresentados durante a monitorização. Ressaltava-se a importância de anotar o horário exato para os diferentes sintomas que apresentasse durante a mensuração do pH. Finalmente, solicitava-se que o paciente tentasse manter suas atividades cotidianas e que retornasse ao laboratório, após 18 a 24 horas, para retirada do sistema.

Após retirado, o equipamento era conectado a computador pessoal, dotado de programa específico para a análise da pHmetria esofágica (Esophagogram Medtronic – Synetics); eram inseridas as informações do diário e analisados os dados registrados. Por meio do estudo pHmétrico do esôfago, foram estudados:

- ocorrência de alterações sugestivas de detecção de pH intragástrico;
- a quantificação do refluxo ácido nos dois níveis de mensuração;
- a relação existente entre queixa clínica e refluxo ácido, por meio de duas modalidades de estudo: o Índice de Sintomas (IS) e a Probabilidade de Associação de Sintomas (PAS), que foram comparadas entre si.

3.5.1 OCORRÊNCIA DE ALTERAÇÕES NO SENSOR DISTAL SUGESTIVAS DE DETECÇÃO DE pH INTRAGÁSTRICO

Os traçados pHmétricos foram analisados, cuidadosamente, para avaliar a eventual presença de alterações sugestivas de detecção de pH intragástrico, secundário à migração do sensor distal para a câmara gástrica. Foi considerada alteração do traçado sugestiva de migração intragástrica, quando o pH caia abaixo de 2 permanecendo por longos períodos, sem correspondência no sensor proximal e se elevava em resposta à alimentação ^(86,87,88).

3.5.2 QUANTIFICAÇÃO DO REFLUXO ÁCIDO NOS DOIS NÍVEIS DE MENSURAÇÃO

Os critérios de identificação do episódio de refluxo ácido foram exatamente os mesmos nos dois sensores ⁽⁴⁴⁾:

- queda de pH abaixo de 4, excluindo-se os períodos de ingestão oral;
- intervalo de tempo mínimo para caracterização de novo episódio de refluxo de 15 segundos ;
- foram considerados episódios de refluxo ácido de qualquer duração;
- foi considerado apenas o período de tempo no qual os sensores estavam nas posições preconizados no estudo. Os períodos nos quais os sensores foram posicionados no interior da câmara gástrica não foram considerados.

Para comparação dos dois níveis de mensuração do refluxo, em relação à quantificação do refluxo ácido, foram consideradas as seguintes variáveis ^(33,34):

- número total de episódios de refluxo ácido;
- número de episódios de refluxo com duração maior que 5 minutos;
- duração em minutos do episódio mais longo de refluxo;
- percentagem do tempo em que houve refluxo em relação ao tempo total de monitorização (% tempo total de refluxo);
- percentagem do tempo em que houve refluxo em relação ao tempo no qual o paciente esteve em posição ortostática (% tempo de refluxo em posição ortostática);
- percentagem do tempo em que houve refluxo em relação ao tempo no qual o paciente esteve deitado (% tempo de refluxo em posição supina);
- pontuação de Johnson e DeMeester ⁽⁸⁹⁾.

A pontuação de Johnson e DeMeester foi idealizada para mensuração de refluxo a 5 cm acima da BSEIE. No presente estudo, foi utilizada na mensuração mais distal, apenas como valor referencial.

Foram adotados como valores normais os índices descritos por Jamieson et al., 1992 ⁽⁶²⁾ e Bremer et al., 1997 ⁽⁹⁰⁾, a saber:

- percentagem de tempo total de refluxo ácido até 4,5;

- tempo de refluxo em posição ortostática até 8,4% do tempo total de monitorização;
- tempo de refluxo em decúbito horizontal até 3,5% do tempo total de monitorização;
- pontuação de Johnson e DeMeester até 14,7.

3.5.3 RELAÇÃO EXISTENTE ENTRE QUEIXA CLÍNICA E REFLUXO ÁCIDO

Para análise e comparação da relação existente entre as queixas clínicas apresentadas durante a monitorização e a ocorrência de refluxo ácido gastroesofágico, nos dois níveis de mensuração, foram utilizadas duas modalidades de estudo: o Índice de Sintomas e a Probabilidade de Associação de Sintomas.

Caracterizou-se a presença de “sintoma associado a refluxo” quando o paciente apresentava sintomas em intervalo de tempo igual ou inferior a 2 minutos em relação à ocorrência de refluxo ácido gastroesofágico ⁽³⁹⁾.

O Índice de Sintomas é obtido dividindo-se o número de sintomas associados a refluxo pelo número total de sintomas ocorridos durante a monitorização, multiplicando-se o resultado por 100, conforme a seguinte fórmula:

$$IS = \frac{\text{Número de sintomas associados a refluxo}}{\text{Número total de sintomas}} \times 100$$

Valores de IS iguais ou maiores que 50% são considerados positivos, ou seja, sugerem haver relação significativa entre os sintomas apresentados e o refluxo.

Para obtenção da PAS, divide-se o período de monitorização em intervalos de 2 minutos, fazendo-se tabela de contingência de 2 x 2 que relaciona sintomas com refluxo em cada intervalo, de acordo com a seguinte fórmula ⁽⁴¹⁾.

$$PAS = (1,0 - P) \times 100$$

Considera-se haver relação significativa entre queixa clínica e refluxo, quando a PAS é igual ou superior a 95%.

3.5.4 COMPARAÇÃO DAS MODALIDADES DE ESTUDO DA RELAÇÃO ENTRE QUEIXA CLÍNICA E REFLUXO

Para comparação das duas modalidades utilizadas de estudo da relação entre queixa clínica e refluxo, analisou-se a positividade obtida em ambas.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram utilizados os seguintes testes: teste não-paramétrico de Wilcoxon, teste do qui-quadrado e o teste de McNemar. Em todos, fixou-se em 0,05 ou 5% o nível para rejeição da hipótese de nulidade, assinalando-se com asterisco os valores significantes.

A análise estatística foi realizada no Laboratório de Estatística e Epidemiologia da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

4 Resultados

4.1 DADOS DEMOGRÁFICOS

Em relação á distribuição dos pacientes quanto ao sexo, observou-se que 63 (60,0%) pacientes eram do sexo feminino e 42 (40,0%) do masculino (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Distribuição dos pacientes quanto ao sexo

A idade variou de 18 a 73 anos, com média de 45,6 anos, mediana de 45 e desvio padrão de 12,96 (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes quanto à idade

	Mínima	Máxima	Desvio padrão	Média	Mediana	Total
Idade (anos)	18	73	12,96	45,63	45,00	105

4.2 QUEIXAS CLÍNICAS

4.2.1 TIPO DE QUEIXA TÍPICA PREDOMINANTE

Em 80 pacientes (76,2%), a queixa típica predominante foi pirose; em 25 (23,8%) predominou a queixa de regurgitação (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Distribuição dos pacientes quanto ao tipo de queixa típica apresentada

4.2.2 PRESENÇA DE QUEIXAS ATÍPICAS E/OU EXTRA-ESOFÁGICAS ASSOCIADAS

Em relação à presença de queixas clínicas associadas, observou-se que 59 (56,2%) pacientes apresentavam queixas atípicas e 57 (54,3%) queixas extra-esofágicas associadas (Gráficos 3 e 4).

Gráfico 3 - Distribuição dos pacientes quanto à presença de queixas atípicas associadas

Gráfico 4 - Distribuição dos pacientes quanto à presença de queixas extra-esofágicas associadas

4.3 ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA

4.3.1 CARACTERÍSTICAS DA MUCOSA ESOFÁGICA

Vinte e quatro pacientes (22,9%) apresentavam mucosa esofágica normal, 34 (32,4%) esofagite não-erosiva e 47 (44,7%) esofagite erosiva (43 nos graus A e B e quatro nos graus C e D) (Gráfico 5). Nenhum paciente apresentou esôfago de Barrett (EB), úlcera ou estenose esofágica.

Gráfico 5 - Distribuição dos pacientes quanto às características da mucosa esofágica. SE=sem esofagite; ENE=esofagite não-erosiva; EE=esofagite erosiva

4.3.2 PRESENÇA DE HÉRNIA HIATAL

Cinquenta pacientes (47,6%) apresentavam hérnia hiatal ao estudo endoscópico (Gráfico 6). Convém lembrar, que foram excluídos pacientes com hérnia hiatal maior que 3 cm.

Gráfico 6 - Distribuição dos pacientes quanto à presença de hérnia hiatal

4.4 pHmetria ESOFÁGICA PROLONGADA

4.4.1 OCORRÊNCIA DE ALTERAÇÕES, NO SENSOR DISTAL, SUGESTIVAS DE DETECÇÃO DE pH INTRAGÁSTRICO

Não houve evidências de detecção de pH intragástrico, no sensor distal, em nenhum paciente.

4.4.2 QUANTIFICAÇÃO DO REFLUXO ÁCIDO NOS DOIS NÍVEIS DE MENSURAÇÃO

4.4.2.1 Número total de episódios de refluxo ácido

Apresenta-se na **Tabela 2** o número de episódios de refluxo ácido nos dois locais de mensuração e no **Anexo A** os valores encontrados em cada paciente.

Tabela 2 – Distribuição dos pacientes quanto ao número de episódios de refluxo ácido

	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	Desvio Padrão	N
Número de episódios de refluxo a 5 cm	2	166	56	62,16	36,656	105
Número de episódios de refluxo a 3 cm	2	194	68	75,85	43,877	105

N = Número de pacientes; Teste Não-paramétrico de Wilcoxon; $p < 0,001^*$

Nota-se que o número de refluxos ácidos detectados foi significativamente maior no local mais distal de monitorização ($p < 0,001^*$).

4.4.2.2 Número de episódios de refluxo com duração maior que 5 minutos

Apresenta-se na **Tabela 3** o número de episódios de refluxo ácido com duração maior que 5 minutos, dois locais de mensuração e no **Anexo B** os valores encontrados em cada paciente.

Tabela 3 – Distribuição dos pacientes quanto ao número de episódios de refluxo ácido com duração maior que 5 minutos

	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	Desvio padrão	N
Número de episódios de refluxo prolongados a 5 cm	0	22	2	3,24	4,334	105
Número de episódios de refluxo prolongados a 3 cm	0	21	3	4,17	4,939	105

N = número de pacientes; Teste não-paramétrico de Wilcoxon; $p < 0,001^*$

Observa-se que o número de refluxos ácidos com duração maior que 5 minutos foi significativamente maior no local mais distal de monitorização ($p < 0,001^*$).

4.4.2.3 Duração em minutos do episódio mais longo de refluxo

Apresenta-se na **Tabela 4** a duração em minutos do episódio mais longo de refluxo ácido, dois locais de mensuração e no **Anexo C** os valores encontrados em cada paciente.

Tabela 4 – Distribuição dos pacientes quanto à duração em minutos do episódio mais longo de refluxo

	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	Desvio padrão	N
Duração em minutos do episódio mais longo de refluxo a 5 cm	0	116	10	16,73	19,242	105
Duração em minutos do episódio mais longo de refluxo a 3 cm	1	112	11	18,78	19,325	105

N = número de pacientes; Teste não-paramétrico de Wilcoxon; $p = 0,014^*$

A duração em minutos do episódio mais longo de refluxo ácido foi significativamente maior no local mais distal de monitorização ($p = 0,014^*$).

4.4.2.4 Percentagem do tempo em que houve refluxo em relação ao tempo total de monitorização (percentagem de tempo total de refluxo)

Apresenta-se na **Tabela 5** a percentagem de tempo total de refluxo ácido registrada nos dois locais de mensuração e no **Anexo D** os valores encontrados em cada paciente.

Tabela 5 – Distribuição dos pacientes quanto à percentagem de tempo total de refluxo ácido

	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	Desvio padrão	N
Percentagem de tempo total de refluxo a 5 cm	0,1	35,5	6,0	7,144	6,5074	105
Percentagem de tempo total de refluxo a 3 cm	0,1	32,3	6,7	8,557	7,3572	105

N = número de pacientes; Teste não-paramétrico de Wilcoxon; $p < 0,001^*$

O percentual de tempo total de refluxo ácido foi significativamente maior no local mais distal de monitorização ($p < 0,001^*$).

4.4.2.5 Percentagem do tempo em que houve refluxo em relação ao tempo no qual o paciente esteve em posição ortostática (percentagem de tempo de refluxo em posição ortostática)

Apresenta-se na **Tabela 6** a percentagem de tempo total de refluxo ácido em posição ortostática, registrada nos dois locais de mensuração e no **Anexo E** os valores encontrados em cada paciente.

Tabela 6 – Distribuição dos pacientes quanto à percentagem de tempo total de refluxo ácido em posição ortostática

	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	Desvio padrão	N
Percentagem de tempo de refluxo em posição ortostática a 5 cm	0,1	58,0	6,4	8,745	8,5641	105
Percentagem de tempo de refluxo em posição ortostática a 3 cm	0,2	60,7	7,5	10,365	9,5407	105

N = número de pacientes; Teste não-paramétrico de Wilcoxon; $p < 0,001^*$

O percentual de tempo de refluxo ácido em posição ortostática foi significativamente maior no local mais distal de monitorização ($p < 0,001^*$).

4.4.2.6 Percentagem do tempo em que houve refluxo em relação ao tempo no qual o paciente esteve deitado (percentagem de tempo de refluxo em posição supina)

Apresenta-se na **Tabela 7** a percentagem de tempo total de refluxo ácido em posição supina, registrada nos dois locais de mensuração e no **Anexo F** os valores encontrados em cada paciente.

Tabela 7 – Distribuição dos pacientes quanto à percentagem de tempo total de refluxo ácido em posição supina

	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	Desvio padrão	N
Percentagem de tempo de refluxo em posição supina a 5 cm	0	29	1,8	5,27	7,068	105
Percentagem de tempo de refluxo em posição supina a 3 cm	0	32	2,9	6,31	7,881	105

N = número de pacientes; Teste não-paramétrico de Wilcoxon; $p < 0,001^*$

O percentual de tempo de refluxo ácido em posição supina foi significativamente maior no local mais distal de monitorização ($p < 0,001^*$).

4.4.2.7 Pontuação de Johnson e DeMeester

Apresenta-se na **Tabela 8** a pontuação de Johnson e DeMeester registrada nos dois locais de mensuração e no **Anexo G** os valores encontrados em cada paciente.

Tabela 8 – Distribuição dos pacientes de acordo com a pontuação de Johnson e DeMeester

	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	Desvio padrão	N
Pontuação de Johnson e DeMeester a 5 cm	0,9	119,4	22,9	28,196	23,5807	105
Pontuação de Johnson e DeMeester a 3 cm	0,9	117,1	26,0	34,174	26,3991	101

N = número de pacientes; Teste não-paramétrico de Wilcoxon; $p < 0,001^*$

A pontuação de Johnson e DeMeester foi significativamente maior no local mais distal de monitorização ($p < 0,001^*$).

4.4.2.8 Quanto à relação existente entre queixa clínica e refluxo

Sessenta e oito pacientes (64,7%) apresentaram sintomas durante a monitorização do pH. Nesses, foi possível avaliar o Índice de Sintomas em todos e a Probabilidade de Associação de Sintomas em 65.

4.4.2.8.1 Índice de sintomas

Dentre os 68 pacientes que apresentaram sintomas durante a monitorização, observou-se que o Índice de Sintomas foi positivo em 46 (67,7%) na pHmetria convencional e em 49 pacientes (72,1%) na pHmetria mais distal (Gráfico 7).

Gráfico 7 - Distribuição dos pacientes quanto ao Índice de Sintomas

Não houve diferença significativa entre os dois locais de mensuração do refluxo, em relação à positividade do Índice de Sintomas ($p = 0,5751$).

4.4.2.8.2 Probabilidade de associação de sintomas

Dentre os 65 pacientes que apresentaram sintomas, nos quais foi possível analisar a probabilidade de associação de sintomas (PAS), observou-se que o índice foi positivo em 10 pacientes (15,4%) na pHmetria convencional e em nove pacientes (13,8%) na pHmetria mais distal (Gráfico 8).

Gráfico 8 - Distribuição dos pacientes quanto à Probabilidade de Associação de Sintomas

Não houve diferença significativa entre os dois locais de mensuração do refluxo, em relação à positividade da Probabilidade de Associação de Sintomas ($p = 0,8039$).

4.4.2.8.3 Comparação das modalidades de estudo da relação entre queixa clínica e refluxo

Dentre os pacientes que apresentaram sintomas durante a pHmetria, observou-se no local convencional de monitorização que pode-se estabelecer relação positiva entre sintomas e refluxo em 46 (67,7%) pacientes usando-se o Índice de Sintomas e em dez (15,4%) usando-se a Probabilidade de Associação de Sintomas.

Na pHmetria mais distal, observou-se que pode-se estabelecer relação positiva entre sintomas e refluxo em 49 (72,1%) pacientes empregando-se o Índice de Sintomas e em nove (13,8%) empregando-se a Probabilidade de Associação de Sintomas (Gráfico 9)

Gráfico 9 - Distribuição dos pacientes quanto à positividade das duas modalidades de estudo da relação entre sintomas e refluxo.
IS = Índice de Sintomas; PAS = Probabilidade de Associação de Sintomas.

Observa-se que o IS foi mais eficiente que a PAS quanto ao poder de relacionar os sintomas apresentados durante a monitorização com o refluxo ácido gastroesofágico, em ambos locais de mensuração do refluxo ($p < 0,001^*$).

5 Discussão

5.1 ASPECTOS GERAIS

A doença do refluxo gastroesofágico é afecção crônica, de prevalência crescente, com fisiopatologia não totalmente compreendida e apresentação clínica variada. Representa tema de grande interesse devido à sua alta prevalência e às limitações na qualidade de vida impostas aos seus portadores. Os pacientes com DRGE faltam com frequência ao trabalho, requerem muitas consultas médicas e têm grande consumo de medicamentos. Estes fatos geram expressivo impacto sócio-econômico (91,92,93).

Apesar da elevada prevalência da DRGE nos países ocidentais ⁽¹⁾, não há, até o momento, nenhum método que seja considerado “padrão ouro” para seu diagnóstico. A monitorização prolongada do pH esofágico, usualmente realizada por meio de pHmetria, é o exame mais efetivo para documentar a ocorrência de refluxo ácido gastroesofágico e para determinar se os sintomas apresentados pelo paciente são associados com RGE (92,93). A sensibilidade do método com o sensor posicionado na localização convencional, varia de 70 a 80% em pacientes com DRGE que apresentam esofagite erosiva. A especificidade e a acurácia, nesses casos, são em torno

de 85 a 100% e 98%, respectivamente ⁽⁹⁰⁾. A sensibilidade diagnóstica é maior quando associa-se o recurso do IS e da PAS ⁽⁹⁴⁾.

Para mensuração do refluxo ácido gastroesofágico, convencionalmente, posiciona-se o sensor de pH a 5 cm acima da BSEIE. Entretanto, não existe nenhum dado consistente na literatura afirmando ser essa a localização ideal para a monitorização do refluxo. Atualmente, há um crescente interesse pelo estudo do refluxo ácido 1 a 2 cm acima da BSEIE, ou seja, no local onde tipicamente ocorrem os danos mais severos da mucosa esofágica decorrentes do RGE. Lehman et al. ⁽⁶⁷⁾ observaram, em 100 pacientes com EE, que 59% deles apresentavam as erosões ascendendo menos que 5 cm no esôfago. Gerson et al. ⁽⁷⁰⁾ descreveram alta prevalência de metaplasia nos 3 cm distais do esôfago, em 33% de indivíduos sem história sugestiva de DRGE.

Esses dados levantam a hipótese que a limitação no diagnóstico da DRGE, pela pHmetria, poderia estar associada à localização inadequada do sensor de pH, portanto é possível que monitorizando-se o RGE mais próximo do EIE, consiga-se avaliá-lo no local de maior agressão à mucosa esofágica, relacionar melhor as queixas clínicas com refluxo e, conseqüentemente, aumentar a sensibilidade diagnóstica da pHmetria, sem prejudicar sua especificidade. Essa hipótese estimulou a idealização do presente trabalho.

5.2 EM RELAÇÃO À CASUÍSTICA E AOS MÉTODOS EMPREGADOS

Todos os pacientes incluídos no estudo apresentavam sintomas típicos de DRGE, como queixa predominante, ocorrendo mais de duas vezes por semana por, pelo menos, seis meses. Portanto, com suspeita diagnóstica importante destes sintomas serem relacionados a refluxo. Assim, trata-se de um grupo com características clínicas homogêneas.

A entrevista clínica e os exames foram realizados pela mesma equipe, seguindo-se a normatização adotada pelos serviços participantes. Todos os pacientes foram submetidos à manometria esofágica, com a mesma técnica e equipamento, para localização do EIE; endoscopia digestiva alta para caracterização da mucosa esofágica e análise da presença de hérnia hiatal e pHmetria com dois sensores de registro.

Foi adotada a classificação endoscópica de Los Angeles por ser a empregada nos serviços participantes. Apesar dessa classificação ser bastante difundida, apresenta alguns inconvenientes. O principal deles é não contemplar as esofagites onde não há solução de continuidade da mucosa (esofagites não-erosivas) e nem as complicações da DRGE, como úlcera, estenose e esôfago de Barrett , que são descritas à parte.

Na análise dos resultados da pHmetria, foram considerados os seis parâmetros clássicos para monitorização do RGE e a pontuação de Johnson

e DeMeester. Foram utilizados os valores de referência da localização padrão também para o sensor distal, por não haver valores de referência específicos para essa localização.

Para o estudo da associação entre queixas clínicas e refluxo foram usados o Índice de Sintomas e a Probabilidade de Associação de Sintomas.

5.3 EM RELAÇÃO AOS RESULTADOS OBTIDOS

5.3.1 DADOS DEMOGRÁFICOS

Nos pacientes estudados, no presente trabalho, houve predomínio do sexo feminino em 60% dos casos. A média de idade foi 45,6 anos. Esses dados estão de acordo com os da literatura ^(95,96). Assim, Oliveira et al. ⁽⁹⁵⁾, analisando a distribuição entre os sexos em pacientes com sintomas típicos de DRGE, também observaram predomínio do sexo feminino. Kulig et al. ⁽⁹⁶⁾ avaliando a média de idade de pacientes com queixas típicas de RGE, descreveram idades semelhantes.

5.3.2 QUANTO AO TIPO DE QUEIXA TÍPICA PREDOMINANTE

Observou-se que 80 pacientes (76,2%) apresentavam pirose como queixa predominante e 25 (23,8%) regurgitação. Estes achados são concordantes com os dados da literatura que apontam a pirose como a queixa mais comum em pacientes com suspeita de DRGE, representando bom marcador clínico para a afecção ⁽⁹⁷⁾.

5.3.3 QUEIXAS ASSOCIADAS

Foram observadas queixas atípicas em 56,2% e queixas extra-esofágicas associadas em 54,3% dos pacientes avaliados. Estes dados estão em concordância com outros trabalhos e mostram que queixas atípicas e extra-esofágicas são bastante comuns em pacientes com predomínio de queixas típicas da DRGE ⁽⁹⁷⁾.

Em função da expressiva associação de queixas típicas, atípicas e extra-esofágicas em pacientes com suspeita de DRGE, é importante destacar, dentre as queixas presentes, qual é a considerada de maior importância pelo paciente, para adequada orientação da estratégia diagnóstica e terapêutica.

5.3.4 ACHADOS ENDOSCÓPICOS

5.3.4.1 Em relação ao grau de esofagite

Observou-se ao estudo endoscópico que a maioria dos pacientes (77,1%) apresentava esofagite (prevalecendo em 73,3% destes as formas mais leves) e em 22,9% mucosa esofágica normal. Alguns estudos relatam que 30 a 70% dos pacientes com sintomas típicos de DRGE apresentam mucosa esofágica normal à endoscopia ^(24,98). Essa discrepância poderia estar relacionada ao fato de que nesses trabalhos não foram diferenciadas as formas não-erosivas. Em nossa casuística os pacientes que apresentavam a forma não-erosiva da esofagite de refluxo foram valorizados. Os autores que não valorizam essas alterações argumentam que, na caracterização das mesmas, há variações e divergências importantes entre diferentes observadores, por inclusões de fatores subjetivos ^(25,98).

Nasi et al. ⁽⁹⁹⁾ avaliaram o padrão de refluxo nas diferentes formas de DRGE e observaram refluxo patológico em 24,4% dos pacientes com sintomas típicos de refluxo e esofagite não-erosiva. No presente estudo, se essas alterações não fossem consideradas, 44,7% dos pacientes apresentariam EE em concordância com a maior parte das publicações da literatura ^(25,98). Apesar de estar em concordância com outras publicações, é possível que a ocorrência de EE tenha sido subavaliada, pelo fato de alguns pacientes incluídos no estudo terem feito tratamento clínico prévio para a doença do refluxo, outros terem suspenso a medicação antissecretora

apenas para realização da pHmetria e ainda pelo fato de terem sido excluídos do estudo pacientes com HH maiores que 3 cm. Sabe-se que em pacientes com hérnias grandes a ocorrência de EE e de complicações da DRGE é maior ^(10,11,12,13).

Também tem sido descrito que a maioria dos pacientes com sintomas típicos não apresentam EE intensa ⁽⁹⁸⁾. Neste estudo apenas em quatro pacientes (3,8%) evidenciou-se esofagite erosiva nos graus C e D de Los Angeles. Não foram encontrados pacientes com esôfago de Barrett e nem com outras complicações da DRGE, provavelmente, pelos mesmos motivos citados anteriormente.

5.3.4.2 Hérnia de Hiato

Na avaliação endoscópica, observou-se presença de hérnia hiatal em 47,6% dos pacientes. Porém, a real prevalência de HH em pacientes com sintomas típicos de DRGE, possivelmente, foi subestimada pelo fato de terem sido excluídos os casos com hérnias maiores que 3 cm. A hérnia de hiato está presente em grande parte dos pacientes com sintomas típicos de DRGE. Sua prevalência é maior em pacientes com EE, sobretudo nas formas mais graves e nas formas complicadas da DRGE ^(11,12,100,101). Patti et al. ⁽¹⁰⁰⁾ e Rabine et al. ⁽¹⁰¹⁾ demonstraram que a gravidade da EE e a exposição ácida aumentam expressivamente em pacientes com HH maiores que 3 cm (medidas por endoscopia). Em contrapartida, pacientes com

DRGE com hérnias menores que 3 cm se comportam de modo semelhante àqueles sem HH, quanto às alterações da mucosa esofágica e ao RGE.

No presente estudo, não se avaliou a presença de afecções gastroduodenais associadas à DRGE, tais como: gastrite, úlcera péptica gastroduodenal e duodenites. Estes dados foram anotados, durante a entrevista clínica, porém, não foram incluídos na análise.

5.4 EM RELAÇÃO À OCORRÊNCIA DE ALTERAÇÕES SUGESTIVAS DE DETECÇÃO DE pH INTRAGÁSTRICO

Não foram observadas alterações sugestivas de detecção de pH intragástrico em nenhum paciente, em ambos os sensores. Esse resultado corrobora o estudo de Lehman et al. ⁽⁶⁷⁾ que avaliaram a variação na posição do sensor de pH em relação à TEG, em 14 pacientes com DRGE. Os autores fixaram, por endoscopia, um clipe metálico na TEG e posicionaram, por fluoroscopia, um sensor de pH (não fixado à mucosa) variando de 1 a 3 cm acima do clipe. Analisando, por meio de fluoroscopia, a influência da posição do corpo e do esforço físico na posição do sensor de pH, observaram que a distância entre o sensor e o clipe variou muito pouco, pois o sensor e a TEG movimentavam-se simultaneamente. Os autores referem que o sensor de pH não ultrapassou os limites da TEG em nenhum paciente.

Dickman et al. ⁽⁵⁸⁾ mensurando RGE com sensor de pH, não fixado à mucosa, posicionado a 1 cm acima da BSEIE em 66 pacientes com DRGE, relataram que houve migração do sensor para a câmara gástrica em apenas dois (3,0%) casos. Concluem que a quantificação mais distal do refluxo é viável e confiável mesmo sem a fixação do sensor de pH à mucosa esofágica.

Comparando-se os resultados do presente estudo com os de Dickman et al. supõe-se que a diferença observada na migração intragástrica do sensor distal (0% vs 3%) poderia ser decorrente dos diferentes níveis de posicionamento do sensor (3 vs 1 cm acima da BSEIE, respectivamente). Assim, nosso trabalho demonstrou que a posição do sensor a 3 cm do EIE é uma localização adequada para mensuração do refluxo.

Kahrilas et al. ⁽¹⁰²⁾ observaram, em sete voluntários normais, que a contração da musculatura longitudinal do esôfago, que ocorre durante a peristalse primária, promove encurtamento esofágico que, frequentemente, determina elevação transitória da TEG acima do diafragma. Na mesma publicação, avaliando o efeito da presença de HH em 11 pacientes, observaram que quanto maior o tamanho da hérnia, menor o encurtamento esofágico decorrente das deglutições. Assim sendo, mesmo em pacientes com HH grande é possível a mensuração do RGE com sensor posicionado no segmento mais distal do esôfago.

Aksglaede et al. ⁽⁶⁵⁾ mostraram que a magnitude dos movimentos ascendentes do sensor de pH durante as deglutições é em torno de 2 cm. Portanto, quase se equipara ao encurtamento esofágico durante as deglutições que, em média, é de 2 a 3 cm. Contudo, a ascensão do sensor de pH dura apenas 1 segundo (s), enquanto o encurtamento esofágico tem duração de 5 a 6 s ⁽⁶³⁾. Por conseguinte, o movimento ascendente do sensor de pH durante as deglutições pode compensar apenas parcialmente o encurtamento natural do esôfago ⁽⁶⁵⁾.

Pandolfino et al. ⁽⁷¹⁾ comparando o RGE, por meio de duas cápsulas de radiofrequência fixadas à mucosa esofágica a 1 e a 6 cm acima da TEG, em dez indivíduos normais e em dez pacientes com DRGE, relataram que a possibilidade da colocação mais distal da cápsula representa uma das vantagens da PSC. Convém ressaltar que houve deslocamento precoce da cápsula distal em um paciente de cada grupo.

Comparando-se os resultados do presente trabalho com os de Pandolfino et al., observou-se que não houve migração do sensor distal em nenhum dos 105 pacientes de nosso estudo, enquanto que naquele, apesar da fixação da cápsula à mucosa, houve dois (10,0%) deslocamentos da cápsula em 20 casos analisados. Essa comparação destaca a eficácia da metodologia usada no presente estudo.

Em função dos resultados apresentados, neste estudo, infere-se que em pacientes selecionados, sem HH ou com hérnia menor ou igual a 3 cm, a

mensuração do RGE por pHmetria com sensor posicionado a 3 cm da BSEIE propicia traçado tão confiável quanto o da pHmetria convencional.

5.5 EM RELAÇÃO À QUANTIFICAÇÃO DO REFLUXO A 5 E A 3 CM DA BSEIE

Observou-se que o RGE foi substancialmente maior no segmento mais distal do esôfago (3 cm), em todos os parâmetros avaliados. Pode-se argumentar que o sensor distal de pH foi posicionado mais próximo do EIE e que, por isso, poderia ter migrado para o estômago e detectado pH intragástrico. Porém, conforme já mencionado, não se observou evidência de migração do sensor distal em nenhum caso. Além disso, considerando-se que o tamanho médio do EIE é de 4 cm ⁽⁷⁰⁾, o sensor distal, no presente estudo, foi posicionado, em média, a 5 cm acima da câmara gástrica e, portanto, dificilmente migraria até o estômago durante o encurtamento natural do esofágico e nem durante as mudanças de posição corporal.

Vários estudos mensurando RGE acima da localização padrão e comparando com a posição convencional referem menor detecção de refluxo nos segmentos mais proximais do esôfago ^(74,75,76,77). Johansson e Tibbliing ⁽⁷⁴⁾ quantificando episódios de refluxo pela pHmetria com sensores localizados a 5 e a 15 cm acima do EIE, em 39 pacientes com DRGE,

relataram que o sensor proximal identificou refluxo em níveis muito inferiores ao sensor posicionado na localização padrão. Resultados semelhantes foram demonstrados por Shaker et al. ⁽⁷⁵⁾ que, mensurando o refluxo a 5, 11 e 17 cm do EIE, observaram diminuição progressiva da exposição ácida do esôfago distal para o proximal. Sendo assim, esses trabalhos apontam para a necessidade da monitorização do RGE no segmento mais distal do esôfago.

Há poucos trabalhos na literatura sobre mensuração do RGE mais próximo do EIE. Lehman et al. ⁽⁵⁶⁾ foram os primeiros a demonstrar, em 24 voluntários normais, que a exposição ácida é maior na porção mais distal do esôfago. Os autores compararam o número de refluxo, por pHmetria, com sensores posicionados a 1 e a 5 cm acima da TEG e observaram que o número de refluxo identificados no sensor distal foi quase o dobro do registrado no sensor convencional. Essa observação foi corroborada por outros trabalhos. Weusten et al. ⁽¹⁷⁾, em estudo comparativo do RGE em 19 pacientes com sintomas típicos de DRGE, observaram que 43% dos episódios de refluxo mensurados a 3 cm da BSEIE não atingiram o sensor posicionado a 6 cm desta. No presente estudo, observou-se que 18% dos refluxos detectados no sensor distal não atingiram o sensor convencional. É possível que essa diferença de resultados seja decorrente dos distintos métodos utilizados de medida do refluxo: sensor de pH com transistor com efeito de campo sensível a íon (*ISFET - Ion Sensitive Field Effect Transistor*) naquele trabalho e sensor de antimônio no presente estudo e também a diferença na distância do sensor distal em relação ao proximal (3 vs 2 cm,

respectivamente). Além disso, todos os pacientes incluídos no estudo de Weusten et al. apresentavam refluxo patológico à pHmetria convencional.

Loughney et al. ⁽⁵⁷⁾ compararam a exposição ácida em dois níveis: BSEIE e na localização convencional em pacientes com esôfago de Barrett curto, Barrett longo e em pacientes com pHmetria normal, porém, com sintomas típicos de refluxo. Os resultados demonstraram maior exposição ácida na BSEIE nos três grupos estudados (37% vs 24%; 13% vs 9% e 4% vs 2%, respectivamente).

Trabalhos recentes de pesquisa clínica têm estudado refluxo ácido de curta ascensão. ^(14,58,71) Fletcher et al. ⁽¹⁴⁾ mensurando RGE com sensores de pH fixados à mucosa, posicionados a 0,5 e a 5,5 cm acima da TEG, em 11 pacientes com dispepsia crônica, com EDA e pHmetria convencional normais relataram que o tempo total de refluxo foi seis vezes maior a 0,5 cm em relação à localização padrão. Estes autores, foram os pioneiros a fixar o eletrodo de pH à mucosa esofágica e a mensurar o RGE abaixo da BSEIE (na região intra-esfincteriana). Neste trabalho, observou-se que a mucosa do esôfago mais distal é, expressivamente, mais exposta ao refluxo, mesmo em indivíduos sem evidência de DRGE convencional e que os episódios de refluxo bastante ácidos são mais dependentes do relaxamento restrito à porção mais distal do EIE do que dos RTEIE ^(14,15). O trabalho de Kahrilas et al. ⁽¹⁰²⁾ corrobora o de Fletcher et al. uma vez que relata a existência de relaxamento da porção mais distal do EIE, no período pós-prandial, secundário à distensão gástrica. Este mecanismo permite a ocorrência de

episódios de refluxo que atingem somente o segmento mais distal do esôfago ^(14,15).

Bredenoord et al. ⁽¹⁰³⁾ analisando o refluxo em 16 pacientes com HH pequenas (3 cm) intermitentes, por meio de manometria de alta resolução e impedância-pHmetria, observaram que durante os períodos de herniação, havia o dobro de refluxo (tanto ácidos como “não-ácidos”), em comparação com os períodos nos quais havia redução espontânea da hérnia. Estes autores, reforçando a teoria de Fletcher, argumentam que o aumento da exposição ácida esofágica, nesse caso, parece não depender dos RTEIE, mas sim de outros mecanismos.

É importante ressaltar que o papel do RTEIE na etiologia da DRGE tem sido bastante estudado e que novos fármacos vem sendo desenvolvidos na tentativa de reduzir sua frequência. Porém, a partir dos estudos de Fletcher e outros ^(14,102,103), mostrando que o relaxamento da parte mais distal do EIE propicia a ocorrência de refluxo de curta ascensão, independente da presença de RTEIE, suscitam-se novas estratégias terapêuticas para a doença do refluxo.

Em outro estudo, Fletcher et al. ⁽¹⁵⁾ observaram que a região da cárdia escapa do efeito protetor da comida e permanece bastante ácida durante o período pós-prandial. Notaram ainda que a “*acid pocket*” (“bolsa ácida”) pode atravessar a TEG e estender-se por 1 a 2 cm no esôfago distal. A presença da “bolsa ácida” na TEG também tem implicações na monitorização do pH gástrico em pacientes com DRGE em uso de IBP. Nesta situação, o estudo

do pH intragástrico é frequentemente realizado para determinar se há bloqueio adequado da secreção ácida. Entretanto, nesse estudo Fletcher demonstrou que o pH pode permanecer ácido próximo da TEG a despeito de estar neutralizado no corpo gástrico, onde o sensor de pH é normalmente posicionado. Em estudo recente, Pandolfino et al. ⁽¹⁰⁴⁾ também relataram “bolsa ácida” (denominada por esse grupo como *acid “film”*) na região da cárdia tanto em voluntários normais quanto em pacientes com DRGE e .

Clark et al. ⁽¹⁰⁵⁾, mais recentemente, estudaram a “bolsa ácida” em controles normais e em pacientes com DRGE severa e observaram que esta “região” é maior, ocorre com mais frequência e é localizada mais próxima da TEG nos pacientes com doença do refluxo que nos voluntários normais. E concluem que a “bolsa ácida” localizada imediatamente abaixo da TEG pode contribuir para a DRGE mais severa.

A maior exposição ácida no segmento mais distal do esôfago tornou-se controversa a partir da publicação original de Fletcher et al. ⁽¹⁴⁾. Sabe-se que o refluxo ácido gastroesofágico é mais comum após as refeições devido ao aumento dos RTEIE. Entretanto, a origem do RGE pós-prandial não está clara. No período em jejum, o conteúdo gástrico é muito ácido ($\text{pH} < 2$). Após as refeições, o pH intragástrico aumenta por causa do efeito tamponante dos alimentos e persiste durante o período pós-prandial. A ocorrência de RGE ácido neste período é um paradoxo. Para Fletcher a “*acid pocket*” tem papel relevante na fisiopatologia da DRGE.

Entretanto, para Sifrim et al. ⁽¹⁰⁶⁾ a importância da “*acid pocket*” na patogênese da DRGE ainda não está clara. Para estes autores, os fatores mais relevantes na DRGE são o número de episódios de refluxo, a acidez do refluxato, a exposição ácida prolongada do conteúdo gástrico na mucosa esofágica e a extensão proximal do refluxato ^(20,106,107). Sendo assim, são necessários outros trabalhos para demonstrar se “*acid pocket*” mesmo tem relevância na fisiopatologia da doença do refluxo.

Estudos analisando características químicas do conteúdo gástrico da porção abaixo da TEG, relataram que o segmento proximal do estômago tem características química e motora distintas do segmento distal ^(15,108). Dantas et al. ⁽¹⁰⁹⁾ avaliaram, em pacientes com DRGE e compararam com controles normais, possíveis alterações motoras da parte mais proximal do estômago que poderiam levar a retardo do esvaziamento e diminuição do tamponamento pós-prandial e não observaram nenhuma diferença significativa entre os dois grupos, em relação ao tempo de esvaziamento gástrico e também não observaram alterações motoras na porção infrajuncional do estômago proximal. Os autores sugerem que a confirmação de alterações nesta região poderia ser útil para o desenvolvimento de estratégia terapêutica específica; porém, relatam que é pouco provável que distúrbios motores da região infrajuncional gástrica possam ter papel relevante na patogênese da doença do refluxo.

Dickman et al. ⁽⁵⁸⁾ comparando exposição ácida com sensores de pH posicionados a 1 e a 6 cm acima da BSEIE, em pacientes com DRGE (EE,

EB e doença do refluxo não-erosiva), observaram que a percentagem de tempo foi significativamente maior no sensor distal, nos três grupos estudados, em particular nos pacientes com EB, nos quais se observou aumento de 50%. Para estes autores, nos pacientes com EE e doença do refluxo não-erosiva (DRNE), a maior exposição ácida distal ocorreu primariamente como resultado de episódios de refluxo pós-prandiais de curta ascensão e em posição ortostática, provavelmente decorrentes de RTEIE. Por outro lado, Fletcher et al. ⁽¹⁴⁾ demonstraram que os refluxos de curta ascensão não ultrapassam a BSEIE, estendem-se, em média, a 1,8 cm acima da TEG e não mais como aconteceria se fossem decorrentes de RTEIE e ocorrem tanto em posição ortostática quanto em decúbito horizontal.

No estudo de Dickman et al. ⁽⁵⁸⁾ avaliou-se também a distribuição do RGE ao longo do esôfago nos três grupos com sensores posicionados a 1, 6, 11 e 16 cm acima da BSEIE e observou-se diminuição do RGE do esôfago distal em direção ao proximal nos três grupos avaliados. Nos pacientes com EE e EB a diminuição foi maior e mais rápida. Em contraste, os com DRNE apresentaram menor exposição ácida distal comparados com os outros grupos e distribuição mais homogênea ao longo do esôfago. Estes autores especulam que a maior exposição ácida no esôfago distal não é preditiva da distribuição desta ao longo do esôfago. Entretanto, tem muita importância para o surgimento das lesões da mucosa. Ainda não se sabe a causa da diferente distribuição do refluxo ao longo do esôfago nos pacientes com DRNE. Uma das justificativas seria a diferença de prevalência de HH

nesses grupos; ao redor de 70% nos pacientes com EE, de 70 a 90% nos com EB e 30% naqueles com DRNE ⁽¹¹⁾. A presença de hérnia pode justificar a maior exposição ácida no esôfago distal nos pacientes com EE e EB. Outra possibilidade, seria a presença de alterações motoras do esôfago que pudessem contribuir para a menor heterogeneidade da distribuição da exposição ácida ao longo do órgão, nos pacientes com DRNE ⁽⁵⁸⁾.

Em relação à quantificação do refluxo no segmento mais distal do esôfago, quando comparamos nossos resultados com os de Fletcher e Dickman, observamos que naquelas publicações houve aumento mais expressivo da exposição ácida, especialmente no estudo de Fletcher (600%). Neste trabalho, evidenciou-se incremento mais modesto de 18%. É provável que esta diferença, seja explicada pelos distintos métodos empregados. Na pesquisa de Fletcher, considerando-se que a TEG localiza-se aproximadamente 1 a 1,5 cm abaixo da BSEIE ⁽⁶⁶⁾, o sensor distal foi posicionado no EIE e no presente estudo foi posicionado a 3 cm acima da BSEIE.

Os pacientes do presente trabalho são uma amostra representativa do maior contingente de pacientes com DRGE, ou seja, com sintomas típicos, sem esofagite grave e sem HH volumosa. Considerando-se a amostra avaliada, em concordância com outros estudos ^(58,71), pode-se especular que a maior quantificação do RGE a 3 cm da BSEIE, pode ser predominantemente decorrente dos RTEIE. Entretanto, a análise desses relaxamentos requer manometria prolongada. Nosso estudo não se propôs a

avaliar a razão da maior ocorrência de RGE no segmento mais distal do esôfago, mas sim comparar a quantificação do refluxo distal com o registrado no local convencional.

O resultado de nosso trabalho, foi corroborado por outros autores que utilizaram metodologia distinta para a mensuração do RGE. Pandolfino et al.⁽⁷¹⁾ comparando a mensuração do refluxo com duas cápsulas fixadas à mucosa esofágica a 1 e a 6 cm acima da TEG, em dez indivíduos normais e em dez pacientes com DRGE, observaram que a exposição ácida foi, significativamente, maior no sensor distal, nos dois grupos estudados (28% e 50%, respectivamente). Estes autores sugerem que a mensuração mais distal do refluxo pode melhorar a acurácia da pHmetria. Em outra publicação, Wenner et al.⁽⁷³⁾ avaliaram pacientes com DRGE e voluntários normais, utilizando a PSC, com uma cápsula posicionada a 6 cm da TEG e outra logo acima da transição. Os autores observaram maior exposição ácida no segmento mais distal do esôfago nos dois grupos estudados, especialmente nos pacientes com esofagite erosiva.

Sifrim et al.^(110,111) com o objetivo de caracterizar a ocorrência de RGE de curta ascensão, realizaram estudo com impedância-pHmetria (fixada à mucosa) com duplo sensor de pH, em 18 pacientes com sintomas típicos de DRGE. Os sensores de pH foram posicionados a 1 e a 4 cm acima da TEG e os de impedanciometria a 3, 5, 7, 9, 15 e 17 cm acima da transição. Os autores observaram ocorrência frequente de refluxo ácido de curta ascensão (detectados apenas a 1 cm da TEG). Destacam que metade

destes episódios de refluxo perde a acidez quando ascendem, chegam com pH entre 4 e 7 na região do sensor proximal. Segundo os autores, tal achado pode ser explicado por detecção de pH intragástrico pelo sensor distal ou por heterogenicidade do material refluído ou ainda por rápida neutralização pela saliva do pequeno volume de refluxo.

Considerando-se esses dados, pode-se especular que os refluxos chamados de curta ascensão sejam, na verdade, episódios de refluxo que, simplesmente, perdem sua acidez ao ascenderem e, portanto, deixam de ser detectados por pHmetria convencional.

Em função dos resultados apresentados no presente estudo e da ponderação dos mesmos com os encontrados na literatura, observa-se que a quantificação mais distal do refluxo pode melhorar a sensibilidade diagnóstica da pHmetria. Contudo, para sua utilização clínica, há necessidade de novos estudos para estabelecimento de parâmetros de normalidade do refluxo neste segmento do esôfago.

5.6 QUANTO À ASSOCIAÇÃO ENTRE QUEIXA CLÍNICA E REFLUXO A 5 E 3 CM DA BSEIE

A maioria dos estudos sobre pHmetria é focada na quantificação do RGE. A avaliação da associação entre sintomas e refluxo é frequentemente

negligenciada ⁽⁵⁵⁾. Os mecanismos responsáveis pelo desencadeamento dos sintomas de refluxo são complexos e não são completamente conhecidos. Estudos com impedância-pHmetria, apesar de demonstrarem a importância dos refluxos “não-ácidos”, destacam que, em pacientes que não estejam em uso de antissecretores, o refluxo ácido é o que tem papel predominante na geração de sintomas de DRGE ^(54,107).

Como a exposição ácida diminui à medida que o sensor de pH se distancia do EIE em direção ao esôfago proximal ^(16,58), é possível que a posição do sensor possa afetar significativamente a sensibilidade dos índices de estudo da associação entre sintomas e refluxo. Há poucos estudos avaliando o impacto da maior detecção de RGE mais próximo do EIE nos parâmetros desses índices. Com a hipótese de que se detectando mais refluxo nessa localização, poder-se-ia relacionar melhor os sintomas com o refluxo, foram comparados os dois locais de monitorização e os dois métodos de estudo entre si.

Recentemente, tem-se relatado que o refluxo de curta ascensão tem papel importante na gênese dos sintomas de DRGE. Esta hipótese se baseia no fato de que a pirose é bastante frequente no período pós-prandial, quando há marcada redução da acidez gástrica ⁽¹⁵⁾. Por outro lado, alguns autores referem que os refluxos ácidos de curta ascensão são pouco relacionados com as queixas de refluxo ^(19,110,111). Sifrim et al. ⁽¹¹⁰⁾ relataram que estes refluxos são raramente associados a sintomas típicos de DRGE. Além disso, Wenner et al. ⁽⁷²⁾ compararam em voluntários normais, a

exposição ácida a 6 cm acima da TEG e imediatamente acima desta, por meio da PSC e observaram que a mensuração do refluxo foi significativamente maior no sensor mais distal. Observaram ainda que houve maior queda do pH e menor duração dos episódios de refluxo junto à TEG e concluem que existem diferenças em relação ao padrão da exposição ácida entre a região imediatamente acima da TEG e a 6 cm desta. Porém, é importante mencionar que este estudo foi realizado em controles assintomáticos, portanto, é possível que a ocorrência de refluxo no segmento mais distal seja um fenômeno normal, não necessariamente associado a sintomas.

Índice de sintomas

No presente estudo, avaliando-se 105 pacientes, observou-se que 68 (64,7%) apresentaram sintomas durante a monitorização, sendo que o IS foi positivo a 3 cm em 49 (72,1%) pacientes e em 46 (67,7%) na localização convencional. Portanto, houve maior positividade do IS a 3 cm da BSEIE; porém, não atingiu níveis de significância estatística. É importante ressaltar, que não podemos, a rigor, caracterizar os episódios de refluxo detectados a 3 cm da BSEIE como sendo de curta ascensão porque de acordo com a definição do trabalho original, os episódios de refluxo de curta ascensão são detectados somente na região da TEG, sem ultrapassar a BSEIE ⁽¹⁴⁾.

No estudo da associação entre sintoma e refluxo ácido, os seguintes critérios devem ser definidos: caracterização do refluxo, duração do intervalo

de tempo entre o episódio de refluxo e o sintoma e percentual adotado para considerar-se a queixa relacionada a refluxo ⁽¹¹²⁾. Neste trabalho, o episódio de refluxo ácido foi definido como a queda do pH abaixo de 4 com qualquer tempo de duração. Adotou-se, de acordo com a maioria das publicações sobre o tema e com a publicação original de Weusten et al. ^(39,113), o intervalo máximo de 2 min entre o episódio de refluxo e o sintoma, para considerá-los associados. Considerou-se relação significativa entre sintoma e refluxo quando o IS fosse maior ou igual a 50% ^(38,114).

Para alguns autores, o episódio de refluxo não precisa, necessariamente, atingir pH abaixo de 4 para desencadear sintomas. Tem-se demonstrado que quedas rápidas, de uma ou mais unidades de pH, mesmo que não atinjam níveis inferiores a 4, são capazes de gerar sintomas ^(115,116). Para Melman et al. ⁽¹¹⁶⁾, a incorporação desta variável, provavelmente, aumentaria a sensibilidade dos métodos de estudo da relação entre sintoma e refluxo. Entretanto, estudos com impedância-pH relatam que a queda do pH abaixo de 5 pode representar deglutição de saliva e não refluxo ⁽¹¹⁷⁾. Avaliando a acurácia da pHmetria convencional quanto à capacidade de detectar refluxo ácido e refluxo "fracamente ácido" em 60 pacientes e comparando com impedância-pH, Hila et al. ⁽¹¹⁷⁾, observaram que para detecção de pH ácido, a pHmetria apresenta sensibilidade de 68%, 67% e 58%, respectivamente para %TTR, IS e para ambos. Neste estudo, os autores observaram ainda que 81% dos episódios de refluxo ácido detectados exclusivamente pela pHmetria foram associados com deglutição de saliva pela impedância-pH.

O intervalo de tempo entre queixa clínica e refluxo, para que ambos sejam considerados associados, ainda é controverso. Inicialmente, utilizou-se 5 min, posteriormente, passou-se a adotar 2 minutos. Este tempo foi definido no trabalho de Lam et al. ⁽¹¹³⁾, que aplicando diferentes intervalos de tempo em 49 pacientes, concluíram que o sintoma era melhor relacionado ao refluxo com intervalo de 2 minutos. O estudo foi realizado em pacientes com dor torácica não-cardíaca que tinham refluxo como causa de seus sintomas. É importante mencionar, que este intervalo de tempo talvez não seja o ideal para avaliação de todos os sintomas sugestivos de refluxo.

Sharma et al. ⁽¹¹⁸⁾ avaliando o IS em 200 pacientes com queixas clínicas de refluxo e em uso de IBP, observaram, por meio de impedâncio-pH, que 70 (35%) dos pacientes tinham IS positivo para refluxo “não ácido” e sete (3,5%) para refluxo ácido e “não ácido”. Assim, em 39% dos pacientes o IS seria negativo se tivesse usado exclusivamente a pHmetria convencional. Porém, uma crítica que se faz a este estudo é por ter utilizado intervalo temporal de 5 min entre sintoma e refluxo para considerá-los associados, podendo, com isso, diminuir a especificidade do índice de sintoma.

Em outro estudo, Sharma et al. ⁽¹¹⁹⁾ usando impedâncio-pH, compararam o intervalo de 2 min com o de 5, para avaliar o IS em 23 pacientes submetidos à fundoplicatura que foram selecionados para o tratamento com base no IS positivo, com intervalo de tempo de 5 minutos. Os autores observaram, após seguimento de 5 a 28 meses, que 21 (96%) destes pacientes tinham melhorado dos sintomas e que nenhum deles

estava usando IBP. Nestes pacientes, se fosse utilizado o intervalo 2 min, quatro (19%) não teriam sido submetidos à fundoplicatura, pois apresentariam IS negativo. Concluem que o intervalo de 5 min parece ser melhor que o de 2, para selecionar pacientes para tratamento cirúrgico da DRGE.

Aravapalli et al. ⁽¹²⁰⁾ avaliaram, em pacientes com queixas típicas e atípicas, o IS usando intervalo de tempo entre sintomas e refluxo de 5, 4, 3, 2 e 1 min para considerá-los associados e observaram que as queixas típicas são mais associadas a refluxos ácidos e que aumenta-se a associação entre sintomas e refluxo “não ácido” usando janela de tempo maior, portanto intervalo temporal menor que 5 min pode deixar de associar sintoma com esses refluxos.

Em relação ao percentual do IS apropriado para considerar-se a queixa clínica relacionada a refluxo, também não há consenso na literatura. A maioria dos autores considera a queixa clínica associada a refluxo, quando 50% ou mais dos episódios de sintomas ocorrem na vigência de refluxo. Outros investigadores adotam percentuais variáveis de 25 a 75. Singh et al. ⁽¹¹⁴⁾ relatam que para a queixa de pirose, o IS maior ou igual a 50% tem excelente sensibilidade (93%) e boa especificidade (71%). Entretanto, destacam que para outros sintomas de refluxo o IS pode não ser o ideal.

Cicala et al. ⁽¹⁷⁾ avaliaram a associação entre sintoma e refluxo em 45 pacientes com DRNE (20 com pHmetria normal e 25 com RP) e observaram

que o IS foi positivo, no local convencional de monitorização em 45% dos pacientes com refluxo fisiológico e em 76% daqueles com refluxo patológico. Nota-se que essa positividade do IS (45 a 76%) foi semelhante à observada no presente trabalho (67,7%). É importante ressaltar, que naquele estudo, os pacientes foram classificados de acordo com o resultado da pHmetria, enquanto que neste foram agrupados pelo fato de terem sintomas típicos de refluxo.

Probabilidade de Associação de Sintomas

Dentre os 68 pacientes que apresentaram sintomas durante a monitorização, pode-se calcular a PAS em 65. Desses, observou-se que a PAS foi positiva em 10 pacientes (15,4%) na pHmetria convencional e em nove (13,8%) no sensor mais distal. Entretanto, essa diferença também não atingiu níveis de significância estatística.

Cicala et al. ⁽¹⁷⁾ avaliaram a associação entre sintomas e refluxo em 45 pacientes com DRNE e observaram que a PAS foi positiva, no local convencional, em 60% dos pacientes com refluxo fisiológico e em 48% daqueles com RP. Nota-se discordância entre a positividade da PAS (48 a 60%) naquele trabalho e a observada neste estudo (15,4%) ambas avaliadas a 5 cm da BSEIE. Convém salientar que os resultados encontrados por Cicala servem apenas como referencial e não como parâmetro de comparação, pois, foram avaliados pacientes com DRNE, classificados de acordo com o resultado da pHmetria. Além disso, sabe-se que esses

pacientes apresentam características bastante peculiares em relação às demais formas de apresentação da DRGE.

Comparando nossos resultados com outras publicações ^(121,122,123) também avaliando sintomas típicos de RGE, observa-se menor discordância entre a positividade da PAS. Nesses estudos, o tempo de monitorização do refluxo foi ampliado, porém mesmo assim a positividade desse índice nos pacientes com sintomas de refluxo variou entre 30 a 35%.

Bredenoord et al. ⁽¹²⁴⁾ observaram 70% de positividade da PAS com sensor de pH posicionado a 5 cm da BSEIE em pacientes com doença do refluxo erosiva cursando com sintomas típicos da afecção. Portanto, mesmo em pacientes bem selecionados, ou seja, com alta probabilidade de DRGE, a PAS atingiu somente esta positividade.

No presente estudo, a maior quantificação do refluxo no segmento mais distal do esôfago, não promoveu incremento significativo na capacidade de relacionar a queixa clínica com refluxo, em relação à localização padrão. Nosso resultado está de acordo com o estudo de Sifrim et al. ⁽¹¹⁰⁾ que demonstraram que episódios de refluxo restritos à porção esofágica mais distal são pouco sintomáticos. É importante lembrar que, além da exposição ácida esofágica, existem outros fatores envolvidos no desencadeamento de sintomas de RGE. Bredenoord et al. ⁽¹⁹⁾ investigaram determinantes da percepção dos sintomas, por impedâncio-pH, em 32 pacientes com queixas típicas de DRGE e observaram que os episódios de refluxos ácidos sintomáticos foram diretamente relacionados com a ascensão proximal do

refluxo, com a queda acentuada do pH, com a presença de grande volume do refluxato e com a lentificação da depuração esofágica. Para os autores, esses fatores são os mais importantes para o desencadeamento de pirose e regurgitação. Salientam ainda que em pacientes sem uso de IBP, os refluxos “não-ácidos” foram pouco relacionados com os sintomas típicos e que, surpreendentemente, alguns episódios de pirose e regurgitação foram relacionados com refluxos puramente gasosos.

A ascensão proximal do refluxo ácido parece ser o evento mais importante na geração de sintomas em pacientes com doença do refluxo, principalmente naqueles com DRNE ^(16,17,18,19,20). Alguns autores têm investigado outros mecanismos que levariam a esse fenômeno ^(125,126). Sugere-se que alterações da resposta motora do esôfago ao RGE, também podem ser responsáveis pela ascensão proximal do refluxo. Takeda et al. ⁽¹²⁶⁾ usando ultrassonografia intraluminal esofágica de alta frequência, observaram associação temporal entre pirose e contrações sustentadas da parede muscular do esôfago. Outros autores acreditam que alterações motoras da região proximal do estômago e os RTEIE podem explicar melhor a distribuição do refluxo ácido, especialmente, nos pacientes com DRNE ^(15,108).

James et al. ⁽¹²⁷⁾ avaliando sintomas de refluxo por meio do IS e da PAS, observaram que estes índices são fortemente associados com %TTR maior que 10%. Além disso, relataram que a positividade da PAS também está relacionada com monitorização mais prolongada do refluxo.

Weusten et al. ⁽¹⁶⁾ empregando múltiplos sensores de pH posicionados ao longo do esôfago, para avaliação das características dinâmicas do RGE em 19 pacientes com sintomas típicos e em 19 voluntários normais, observaram que a duração dos episódios de refluxo ácidos acima do EIE e a ascensão proximal foram maiores nos pacientes que nos controles e concluem que estes dois parâmetros foram determinantes para a percepção dos sintomas em pacientes com RP e associação significativa entre sintomas e refluxo.

Cicala et al. ⁽¹⁷⁾ também avaliaram as características do refluxo ácido em pacientes com DRGE sintomáticos e em voluntários normais e observaram maior ascensão proximal do refluxo nos pacientes; sobretudo, naqueles com DRNE. Os autores referem, em concordância com outros estudos ^(16,19), que a migração proximal do refluxo, possivelmente, representa o principal fator no desencadeamento dos sintomas em todos os pacientes com DRGE, especialmente naqueles com DRNE. Em outro estudo, Cicala et al. ⁽¹⁸⁾ demonstraram que o *gatekeeper*, uma técnica endoscópica para tratamento da DRGE, reduz a migração proximal do refluxo, justificando a melhora clínica dos pacientes tratados pelo método.

5.7 COMPARAÇÃO DAS DUAS MODALIDADES DE ESTUDO DA RELAÇÃO ENTRE QUEIXA CLÍNICA E REFLUXO

No presente estudo, observou-se que o Índice de Sintomas pode atribuir as queixas ao refluxo em 72,1% dos casos avaliados a 3 cm da BSEIE. Por outro lado, com a Probabilidade de Associação de Sintomas, analisando-se as mesmas queixas, nos mesmos pacientes e na mesma localização, pode-se relacionar os sintomas com o refluxo em apenas 13,8% dos casos. Neste trabalho, evidenciou-se superioridade significativa do IS em relação à PAS, quanto à capacidade de relacionar a queixa clínica com o refluxo.

Weusten et al. ⁽³⁹⁾ na publicação original compararam, retrospectivamente, as positivities do IS e da PAS em 184 pacientes, que apresentaram pelo menos um sintoma durante a pHmetria. Observaram que o IS foi positivo em 42 pacientes (23%) e a PAS em 38 (21%) e que houve correlação significativa entre os dois índices. Apesar das positivities dos métodos serem semelhantes, concluem que a PAS é superior por representar avaliação estatística da associação entre sintoma e refluxo. Nota-se nesta publicação que a diferença entre as positivities dos métodos (11% de discordância) é muito menor que a observada no presente estudo.

Cicala et al. ⁽¹⁷⁾ observaram, com sensor de pH posicionado na localização padrão, positividade do IS em 76% e da PAS em 48% dos

pacientes com DRNE e RP à pHmetria. Nesse estudo, o IS também foi mais eficaz que a PAS em relacionar sintomas com refluxo. Os autores sugerem que a avaliação da ascensão proximal do refluxo e o estudo da associação temporal entre refluxo e sintoma em diferentes níveis do esôfago, pode caracterizar melhor pacientes sintomáticos, nos quais os testes diagnósticos usuais são normais.

Roberts et al. ⁽⁷⁹⁾ compararam o IS e a PAS em 200 pacientes, observando concordância de ambos em cerca de 74% dos casos; porém, com valor Kappa de 0,37 que indica fraca correlação. Salientam que a limitada concordância entre os índices origina dúvidas sobre qual deles tem melhor sensibilidade. Entretanto, destacam que em pacientes tratados com funduplicatura, o IS é melhor que a PAS para relacionar as queixas clínicas pós-operatórias com o refluxo.

Em recente publicação, Bansal et al. ⁽¹²⁸⁾ estudaram 40 pacientes com DRGE (20 com EE e 20 com DRNE) por meio de PSC, com duas cápsulas posicionadas: a 1 e a 6 cm acima da TEG. Observaram que a positividade dos índices no sensor proximal foi: IS - 35% e PAS - 30% dos casos e no sensor distal: IS - 50% e PAS - 35% dos pacientes com DRGE. Concluem que o aumento da acurácia diagnóstica e da correlação entre sintoma e refluxo, no sensor distal, ocorreu devido aos pacientes com EE. Assim como no presente trabalho, o estudo de Bansal demonstrou que o IS foi mais eficaz que a PAS quanto à capacidade de associar sintomas e refluxo, em ambos os locais de monitorização. Naquele estudo, a maior proporção de

positividade do IS no sensor distal foi devido ao grupo com EE. Assim, concluem que a monitorização mais distal melhora a acurácia diagnóstica da pHmetria nos pacientes com doença do refluxo erosiva.

Como pode-se observar, há vários aspectos a serem melhor esclarecidos na relação entre sintomas e RGE. Parece evidente que fatores locais, periféricos (nutrientes duodenais) e centrais (estresse, ansiedade, privação do sono, etc.) têm papel fundamental na percepção visceral e, conseqüentemente, no desencadeamento de sintomas ⁽²⁰⁾.

Para dar continuidade a linha de pesquisa na qual o presente trabalho está inserido, seria interessante a utilização da impedância-pHmetria com cateter com dois sensores de pH posicionados no local convencional e abaixo deste, para viabilizar o estudo da relação dos sintomas com todas as modalidades de refluxo (ácido, “não-ácido”, líquido, gasoso e misto) ⁽¹²⁹⁾.

Vela et al. ⁽¹³⁰⁾ demonstraram que os sintomas típicos de refluxo em pacientes fora de tratamento clínico são causados, principalmente, por refluxos ácidos. Ao passo que durante a supressão ácida com IBP, os refluxos “não-ácidos” passam a ser responsáveis pela geração de sintoma e sugerem que nestes pacientes a impedância-pH possa determinar maior positividade do IS e da PAS.

Tutuian et al. ⁽¹³¹⁾, em recente revisão, relatam que a ascensão proximal do refluxo “não-ácido” também é melhor avaliado pela impedância-pH e destacam que o estudo da relação entre os sintomas e o refluxo “não-

ácido” é de grande valor, sobretudo, na avaliação de sintomas persistentes, em pacientes em uso de antissecretores.

Shay et al. ⁽¹³²⁾ estudando pacientes sintomáticos em uso de IBP, por impedância-pH, observaram que 28% deles apresentavam sintomas relacionados com refluxo ácido (detectados por pHmetria convencional). Entretanto, 40% tinham sintomas relacionados com refluxo “não ácido” (detectados pela impedância-pHmetria) e 32% destes, os sintomas não foram relacionados com refluxo ácido e nem com refluxo “não-ácido”.

Portanto, mais pesquisas são necessárias para o melhor entendimento sobre o papel dos vários fatores associados com a percepção dos sintomas em pacientes com doença do refluxo gastroesofágico.

6 Conclusões

Nas condições da presente pesquisa, pode-se concluir que:

1. Em pacientes selecionados, sem hérnia hiatal ou com hérnia menor ou igual a 3 cm, não há evidências no traçado sugestivas de detecção de pH intragástrico no sensor distal de pHmetria. Portanto, nesses casos, a monitorização mais distal do refluxo propicia traçado tão confiável quanto a convencional;
2. A quantificação do refluxo ácido foi significativamente maior em todos os parâmetros estudados no sensor mais distal em relação à convencional;
3. Em relação à monitorização convencional, a quantificação do refluxo mais distal não promoveu incremento significativo na capacidade de relacionar a queixa clínica com o refluxo;
4. Dentre as duas modalidades de estudo da relação entre queixa clínica e refluxo avaliadas, o Índice de Sintomas foi significativamente superior à Probabilidade de Associação de Sintomas, quanto à capacidade de associar as queixas clínicas com refluxo gastroesofágico ácido.

7 Anexos

Anexo B: Número de episódios de refluxo com duração maior que 5 minutos

Nº paciente	Nº episódios		Nº paciente	Nº episódios		Nº paciente	Nº episódios	
	5 cm	3 cm		5 cm	3 cm		5 cm	3 cm
1	0	0	36	1	10	71	2	7
2	3	2	37	0	1	72	0	0
3	1	3	38	0	1	73	8	15
4	0	0	39	3	8	74	0	1
5	0	0	40	3	2	75	4	5
6	0	0	41	2	1	76	0	3
7	0	0	42	6	5	77	3	5
8	9	9	43	6	7	78	4	5
9	4	6	44	0	0	79	16	19
10	3	4	45	2	2	80	1	1
11	0	0	46	5	2	81	0	1
12	0	0	47	0	1	82	5	6
13	9	18	48	1	0	83	7	9
14	0	0	49	1	1	84	0	0
15	0	0	50	18	16	85	2	3
16	0	0	51	1	3	86	2	2
17	2	4	52	1	2	87	7	7
18	3	5	53	1	2	88	4	4
19	1	3	54	4	7	89	10	18
20	2	1	55	3	5	90	2	2
21	1	2	56	7	8	91	0	0
22	0	0	57	2	3	92	1	3
23	0	3	58	0	0	93	4	9
24	4	5	59	5	5	94	3	5
25	6	5	60	2	2	95	22	18
26	0	0	61	1	0	96	4	5
27	0	0	62	2	4	97	0	1
28	0	0	63	2	4	98	13	11
29	2	0	64	12	21	99	8	10
30	0	0	65	2	3	100	4	2
31	3	2	66	20	17	101	2	1
32	5	7	67	10	12	102	5	4
33	1	1	68	2	3	103	0	1
34	0	1	69	10	11	104	2	4
35	0	0	70	1	4	105	0	0

Anexo C: Duração em minutos do episódio mais longo de refluxo

Nº paciente	Nº episódios		Nº paciente	Nº episódios		Nº paciente	Nº episódios	
	5 cm	3 cm		5 cm	3 cm		5 cm	3 cm
1	5	4	36	22	24	71	16	16
2	13	22	37	2	8	72	2	2
3	5	14	38	3	7	73	13	17
4	4	5	39	9	11	74	2	11
5	1	2	40	6	7	75	9	10
6	0	1	41	22	14	76	4	8
7	4	4	42	81	72	77	12	8
8	19	36	43	18	45	78	17	17
9	38	36	44	3	2	79	56	35
10	14	13	45	5	6	80	23	53
11	1	2	46	39	34	81	3	5
12	3	3	47	4	6	82	15	13
13	116	112	48	16	4	83	43	56
14	3	4	49	5	5	84	2	3
15	2	3	50	15	38	85	34	7
16	4	4	51	8	9	86	33	43
17	7	7	52	11	11	87	38	48
18	10	9	53	60	57	88	11	11
19	8	17	54	60	40	89	18	34
20	19	5	55	21	23	90	24	64
21	15	12	56	18	18	91	3	3
22	2	2	57	60	27	92	5	7
23	4	3	58	4	5	93	28	14
24	11	18	59	10	7	94	45	28
25	19	21	60	9	8	95	29	56
26	4	4	61	7	5	96	56	56
27	3	3	62	7	11	97	3	8
28	2	5	63	26	22	98	18	29
29	6	4	64	22	35	99	20	32
30	1	1	65	8	21	100	8	7
31	7	7	66	62	59	101	29	50
32	13	28	67	50	40	102	20	20
33	6	7	68	15	24	103	3	6
34	2	5	69	14	31	104	9	13
35	3	4	70	7	15	105	3	5

Anexo D: Porcentagem do tempo em que houve refluxo em relação ao tempo total de monitorização (porcentagem de tempo total de refluxo), nos dois locais de mensuração em cada paciente.

Nº paciente	Nº episódios		Nº paciente	Nº episódios		Nº paciente	Nº episódios	
	5 cm	3 cm		5 cm	3 cm		5 cm	3 cm
1	2,4	2,7	36	7,5	15,6	71	9,2	16,1
2	5,3	5,4	37	0,7	1,5	72	0,3	0,3
3	3,4	5,5	38	2,3	2,8	73	13,6	20,3
4	1,4	2,1	39	7,1	10,3	74	1,3	2,9
5	0,6	1	40	9,4	10,5	75	6,0	7,9
6	0,1	0,2	41	9,9	10,5	76	1,7	3,7
7	6,3	6,7	42	18,2	14,9	77	6,3	8,7
8	10,6	13,4	43	9,8	13,6	78	7,6	10,8
9	12,1	13,8	44	0,9	1,0	79	21,9	22,2
10	6,1	6,9	45	3,3	4,6	80	4,2	6,1
11	0,3	0,4	46	11,6	10,3	81	2,3	3,0
12	3,3	4,1	47	2,7	3,5	82	5,9	5,6
13	23,4	25,7	48	4,2	3,4	83	16	21,4
14	1,4	1,7	49	2,2	2,6	84	0,6	0,8
15	0,8	0,9	50	20,6	26,8	85	5,7	4,4
16	2,4	2,8	51	3,7	4,1	86	6,1	7,1
17	6,2	7,6	52	7,5	9,0	87	14,6	17,2
18	8	8,1	53	9,4	11,1	88	7,2	7,8
19	2,6	4,8	54	16,3	15,9	89	13,2	27,2
20	4,3	3,0	55	8,6	11,7	90	8,3	10,2
21	2,2	2,5	56	8,4	11,6	91	2,9	3,0
22	0,8	0,8	57	10,3	8,3	92	4,4	6,1
23	1,1	1,0	58	1,8	1,8	93	8,8	11,6
24	8,2	9,3	59	6,1	5,6	94	12,6	12,8
25	7,7	7,7	60	5,1	5,0	95	35,5	30,8
26	1,8	3,3	61	3,4	4,6	96	11,6	12,7
27	0,3	0,5	62	7,7	9,2	97	3,0	3,7
28	1,2	2,4	63	7,9	11,1	98	18,1	19,8
29	3,7	4,1	64	21,4	29,9	99	12,5	17,2
30	0,1	0,1	65	3,7	5,8	100	8,0	7,4
31	6,6	6,0	66	30,2	32,3	101	7,1	8,4
32	9,5	12,9	67	19,5	21,8	102	8,2	8,4
33	2,6	3,2	68	4,6	7,2	103	1,3	2,5
34	2,2	2,6	69	15,3	18,1	104	4,2	6,4
35	1,4	1,7	70	4,2	8,0	105	4,0	5,1

Anexo E: Porcentagem do tempo em que houve refluxo em relação ao tempo no qual o paciente esteve em posição ortostática (porcentagem de tempo de refluxo em posição ortostática), registrada nos dois locais de mensuração.

Nº paciente	Nº episódios		Nº paciente	Nº episódios		Nº paciente	Nº episódios	
	5 cm	3 cm		5 cm	3 cm		5 cm	3 cm
1	5,4	6,2	36	8,1	11,7	71	9,3	16,8
2	5,4	5,4	37	1,1	1,3	72	0,4	0,4
3	4,6	7,4	38	3,7	4,2	73	15,1	22,0
4	2,2	3,3	39	8,5	12,4	74	2,9	5,3
5	0,9	1,0	40	15,6	17,2	75	10,3	13,5
6	0,1	0,2	41	13,9	15,8	76	2,8	4,6
7	9,6	10,3	42	4,8	4,8	77	10,9	13,0
8	10,2	11,6	43	12,6	14,5	78	7,9	10,1
9	4,8	7,2	44	0,7	0,9	79	36,7	41,6
10	8,9	10,4	45	3,5	4,8	80	3,8	4,3
11	0,6	0,8	46	11,8	12,2	81	3,3	4,4
12	4,8	5,6	47	4,7	5,8	82	4,9	5,2
13	19,0	22,8	48	4,6	4,3	83	23,3	26,0
14	2,8	3,2	49	3,5	3,9	84	1,0	1,5
15	1,6	1,6	50	26,8	34,3	85	5,7	7,9
16	2,8	3,7	51	2,8	3,1	86	4,9	6,6
17	9,3	11,4	52	12,4	14,9	87	8,9	11,2
18	11,7	11,9	53	7,2	9,6	88	11,4	12,3
19	2,6	3,1	54	10,0	14,5	89	8,1	10,4
20	3,7	3,8	55	13,4	16,1	90	9,9	10,6
21	1,3	1,2	56	10,0	14,1	91	5,4	5,3
22	2,0	1,8	57	4,2	6,0	92	8,5	11,5
23	1,5	1,3	58	3,8	3,8	93	19,6	25,9
24	8,2	9,6	59	11,1	10,2	94	14,4	15,4
25	14,8	13,6	60	7,3	7,2	95	58,0	60,7
26	5,4	8,3	61	3,8	5,0	96	3,8	6,0
27	0,2	0,5	62	16,7	17,4	97	4,3	5,4
28	3,5	5,5	63	6,7	9,9	98	26,8	25,2
29	6,0	6,8	64	24,9	32,4	99	19,3	23,9
30	0,6	0,5	65	3,3	3,9	100	8,1	8,6
31	8,6	7,9	66	29,5	32,3	101	10,4	9,8
32	7,8	10,8	67	28,6	32,4	102	13,8	14,3
33	3,8	4,8	68	4,7	6,3	103	3,2	5,9
34	5,1	6,2	69	14,8	18,4	104	7,1	10,9
35	2,0	2,6	70	6,4	7,5	105	6,7	6,4

Anexo F: Porcentagem do tempo em que houve refluxo em relação ao tempo no qual o paciente esteve deitado (porcentagem de tempo de refluxo em posição supina), registrada nos dois locais de mensuração.

Nº paciente	Nº episódios		Nº paciente	Nº episódios		Nº paciente	Nº episódios	
	5 cm	3 cm		5 cm	3 cm		5 cm	3 cm
1	0	0	36	6,5	17,4	71	9,8	15,5
2	4,6	4,6	37	0,7	2,1	72	0	0
3	1,6	2,5	38	0	0	73	12,4	18,4
4	0,3	0,2	39	2,3	3,2	74	0	0,2
5	0	0,7	40	3	3,6	75	0,2	0,4
6	0	0	41	4,9	3,8	76	0,6	2,7
7	1,5	1,4	42	22,6	18,3	77	0,4	3,1
8	14,6	22	43	7,1	12,7	78	7	10,7
9	23,2	23,4	44	1	1,1	79	15,2	12,7
10	2	1,3	45	3	4,4	80	4,4	7,1
11	0	0	46	11,4	8,8	81	0	0
12	0,6	1,1	47	1	1,3	82	6,6	5,9
13	28,6	29,5	48	4	2,6	83	10,3	18,5
14	0	0	49	0,2	0,5	84	0	0
15	0	0	50	9,8	13,6	85	6,4	0,1
16	1,5	0,9	51	4,6	5,1	86	7,7	6,1
17	0	0	52	0	0	87	19,5	22,2
18	0,1	0	53	12,3	13,1	88	0	0
19	2,5	6,9	54	20,1	14,7	89	15	32,1
20	6,6	3,1	55	3,2	6,4	90	8,9	12,4
21	2,9	3,6	56	7,6	8,7	91	0,6	0,9
22	0	0	57	18,3	11,2	92	0,5	0,8
23	0	0	58	0	0	93	0,2	0,3
24	7,9	8,8	59	0	0	94	11,7	11,2
25	0	0	60	0,2	0,2	95	22	13
26	0,2	0,5	61	3,3	4,6	96	22,5	21,7
27	0,6	0,7	62	1,9	3,8	97	0,8	0,5
28	0	0,1	63	9,3	12,4	98	8	13,6
29	0	0	64	17,3	26,9	99	2,4	7,6
30	0	0	65	3,8	7,2	100	8	6
31	1,3	1,2	66	28,9	29,7	101	5,8	9,1
32	12,5	16,2	67	1,7	1,7	102	0	0
33	0	0	68	6	9,9	103	0	0
34	0,3	0,4	69	16,2	17,7	104	0,6	0,7
35	0,2	0,3	70	1,4	9,4	105	0,7	3,7

Anexo G: Pontuação segundo pontuação de Johnson e DeMeester, registrada nos dois locais de mensuração em cada paciente.

Nº paciente	Nº episódios		Nº paciente	Nº episódios		Nº paciente	Nº episódios	
	5 cm	3 cm		5 cm	3 cm		5 cm	3 cm
1	9,7	11,4	36	34,4	63,7	71	44,6	71,6
2	23,1	24,2	37	4,2	9,1	72	1,6	1,3
3	13,3	21,6	38	8,6	10,6	73	51,8	81,5
4	6,8	8,4	39	29,7	38,2	74	7	14,7
5	3,3	5,8	40	30,8	39,6	75	21,6	26
6	1	1,7	41	39,6	39	76	7,3	20
7	25,1	26,3	42	68,1	61,1	77	24,8	40,6
8	51,4	63,8	43	39,6	56,4	78	34,1	45,6
9	53	58,9	44	4,8	5,4	79	85,4	83,1
10	21,4	24,8	45	15,7	20,9	80	21,2	27,2
11	1,9	2	46	47,8	47,2	81	7,9	----
12	13,9	18,2	47	14	16,9	82	23,3	----
13	86,8	97,2	48	20,4	19,6	83	57,4	77
14	5,1	6,7	49	11,2	13,6	84	2,5	----
15	4	3,8	50	73,9	93,2	85	26,3	15,7
16	9,6	11	51	16,7	20,6	86	26,3	31,5
17	20,4	24	52	27,8	30,4	87	57,3	70,2
18	27,5	29,2	53	41,4	52	88	22,9	26,1
19	12,8	24,4	54	57,4	60,9	89	53,3	101,7
20	21,9	15,1	55	31,7	44,7	90	34	47,2
21	11,2	13,8	56	38,2	42,6	91	12,4	11,9
22	4,3	4,5	57	43,5	38,7	92	16	23,1
23	3,8	4	58	6,1	7	93	32,7	41,6
24	34,2	40,7	59	23,3	20,9	94	45,6	52,6
25	27,5	28,3	60	17,7	17,8	95	119,4	105,7
26	10,2	20,7	61	16,6	21,1	96	55,6	59,5
27	2	3,6	62	29,7	34,8	97	11,9	14,5
28	5,8	10,1	63	36,3	50,7	98	68,6	71,2
29	11,3	12,8	64	79,1	---	99	44,8	60,4
30	0,9	0,9	65	18,8	24,3	100	33,7	30,9
31	23,2	23,2	66	109	117,1	101	30	37,4
32	41,1	58,3	67	62,5	75,6	102	25,3	31,4
33	9,8	10,4	68	21,8	35,8	103	7,3	12,6
34	10,2	11,9	69	62,5	74,7	104	16,4	23,1
35	5,6	6,4	70	19,1	40,5	105	15,2	21,7

8 Referências

1. Sonnenberg A, El-Serag HB. Clinical epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease. *Yale Journal of Biology and Medicine* 1999; 72(2-3):81-9.
2. Moraes-Filho JPP, Chinzon D, Eisig JN. Prevalence of heartburn and gastroesophageal reflux disease in the urban Brazilian population. *Gastroenterology* 2003; 124S:A-166.
3. Moraes-Filho JPP, Cecconello I, Gama-Rodrigues J. Brazilian consensus on gastroesophageal reflux disease: proposals for assessment, classification and management. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:241-48.
4. Dent J, Dodds WJ, Friedman RH et al. Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. *J Clin Invest* 1998; 65:256-67.
5. Schoeman MN, Tippett MD, Akkermans LMA. et al. Mechanism of gastroesophageal reflux in ambulant healthy human subjects. *Gastroenterology* 1995; 108:83-91.
6. Dent J, Armstrong D, Delaney B, Moayyed P, Talley J, Vakil N. Symptom evaluation in reflux disease: workshop background, processes, terminology, recommendations, and discussion outputs. *Gut* 2004; 53:1-24.
7. Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, Helm JF, Hauser R, Patel GK, Égide MS. Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. *N Engl J Méd* 1982; 307:1547-1555.
8. Holloway RH, Kocyan P, Dent J. Provocation of transient lower esophageal sphincter relaxations by meals in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1991; 36:1034-1039.
9. Mittal RK, McCallum RH. Characteristics and frequency of transient relaxations of the esophageal sphincter in patients with reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1988; 95:593-9.

10. Kahrilas PJ, Lin S, Chen J, Manka M. The effect of hiatus hernia on gastro-oesophageal junction pressure. *Gut* 1999; 44:476-8.
11. Cameron AJ. Barrett's esophagus: Prevalence and size of hiatal hernia. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2054-9.
12. Jones MP, Sloan SS, Rabine JC, Ebert CC, Huang CF, Kahrilas PJ. Hernia hiatal size is the dominant determinant of esophagitis presence and severity in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:1711-17.
13. Kahrilas PJ, Shi G, Manka M, Joehl RJ. Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distention in reflux patients with hiatus hernia. *Gastroenterology* 2000; 118:688-95.
14. Fletcher J, Wirz A, Henry E, McColl KE. Studies of acid exposure immediately above the gastro-oesophageal squamocolumnar junction: evidence of short segment reflux. *Gut*. 2004; 53:168-73.
15. Fletcher J, Wirz A, Young J, et al. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology* 2001; 121:775-83.
16. Weusten BLAM, Akkermans LMA, Vanberge-Henegouwen GP, Smout AJPM. Dynamic characteristics of gastro-oesophageal reflux in ambulatory patients with gastro-oesophageal reflux disease and normal control subjects. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30:731-37.
17. Cicala M, Emerenziani S, Caviglia R, et al. Intraoesophageal distribution and perception of acid reflux in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:605-13.
18. Cicala M, Gabbrielli A, Emerenziani S, et al. Effect of endoscopic augmentation of the lower oesophageal sphincter (Gatekeeper reflux repair system) on intraoesophageal dynamic characteristics of acid reflux. *Gut* 2005; 54:183-6.
19. Bredenoord AJ, Weusten BLAM, Curvers WL, Timmer R, Smout AJPM. Determinants of perception of heartburn and regurgitation. *Gut* 2006 ; 55:313-318.

-
20. Sifrim D. Relevance of volume and proximal extent of reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gut* 2005;54:175-178.
 21. Sifrim D, Dupont L, Blondeau K, et al. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24-hour pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut* 2005; 54:449-54.
 22. Lewin van den Broek NT, Numans ME, Buskens E, Verheij TJ, de Wit NJ, Smout AJ. A randomized controlled trial of four management strategies for dyspepsia: relationships between symptom subgroups and strategy outcome. *Br J Gen Pract* 2001; 51 (469):619-24.
 23. Nasi A, Moraes-Filho JPP, Cecconello I. Doença do refluxo gastroesofágico: revisão ampliada. *Arq Gastroenterol* 2006; 43(4):334-341.
 24. Numans ME, Lau J, de Wit NJ, Bonis PA. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann intern Med* 2004; 140 (7):518-527.
 25. Richter JE. Diagnosis tests for gastroesophageal reflux disease. *Am J Med Sci* 2003; 326:300-08.
 26. Anon. An evidence-based appraisal of reflux disease management: the Genval Workshop Report. *Gut* 1999; 44(suppl 2):S1-16.
 27. Christopher G, Streets MRCS, DeMeester TR. Ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring: why, when and what to do? *J Clin Gastroenterol* 2003, 37(1):14-22.
 28. Moraes-Filho JP. Gastroesophageal reflux disease: prevalence and management in Brazil *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18Suppl:23-26.
 29. Rovelstad A. Continuously recorded in situ pH of gastric and duodenal contents in patients with and without duodenal ulcers. *Gastroenterology* 1956; 31:530.

30. Tuttle SG, Grossman MI. Detection of gastroesophageal reflux by simultaneous measurement of intraluminal pressure and pH. *Proc Soc Esp Biol Med* 1958; 98: 225-7.
31. Miller FA. Utilization of inlying pH probe for evaluation of acid peptic diathesis. *Arch Surg* 1964; 89:199-203.
32. Spencer J. Prolonged pH recording in the study of gastroesophageal reflux . *Br J Surg* 1969; 54:912-4.
33. Johnson LF, DeMeester TR. Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus. *Am J Gastroenterol* 1974; 62:325-32.
34. DeMeester TR; Johnson LF; Joseph GJ; Toscano MS; Hall AW; Skinner DB. Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease. *Ann. Surg.*1976; 184:459-470.
35. Falor WH; Hansell JR; Chang B. Outpatient 24-hour esophageal monitoring by telemetry. *Gastroenterology* 1980; 78:1163-1168.
36. Bernstein IM, Baker LA. A clinical tes for esophagitis. *Gastroenterology* 1957; 34:760-81.
37. Richter JE, Hewson EG, Sinclair JW et al. Acid perfusion test and 24-hour esophageal pH monitoring with symptom index. Comparison of tests for esophageal acid sensitivity. *Dig Dis Sci*1991;36:565-71.
38. Jung B, Steinbach J, Beaumont C et al. Lack of association between esophageal acid sensitivity detected by prolonged ph monitoring and Bernstein testing. *Am Gastroenterol* 2004; 99:410-15.
39. Wiener GJ, Richter JE, Cooper JB, Wu WC, Castell DO. The symptom index: a clinically important parameter of ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1988; 83:358-61.
40. Breumelhof R, Smout AJPM. The symptom sensitivity index: a valuable additional parameter in 24-hour esophageal pH recording. *Am J Gastroenterol* 1991;86:160-4.

41. Weusten BLAM, Roelofs JMM, Akkermans LMA, Vanberge-Henegouwen GP, Smout AJPM. The Symptom-Association Probabilidade: An Improved Method for Symptom Analysis of 24-Hour Esophageal pH Data. *Gastroenterology* 1994; 107:1741-45.
42. Sifrim D, Silny, J, Holloway, RH et al. Patterns of gas and liquid reflux during transient lower esophageal sphincter relaxation. A study using intraluminal electrical impedance. *Gut* 1999; 44:47-54.
43. Sifrim D et al. Acid, non-acid, and gas reflux in patients with gastro-esophageal disease during ambulatory 24-hour pH-impedance recordings. *Gastroenterology* 2001; 120:1588-98.
44. Sifrim D, Castell DO, Dent J, Kahrilas PJ. Gastro-esophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut* 2004; 53:1024-31.
45. Tutuian R, Castell DO. Use of multichannel intraluminal impedance to document proximal esophageal and pharyngeal nonacid reflux episodes. *Am J Med* 2003; 115(3A):119S-23S.
46. Shay S, Tutuian R, Sifrim D, et al. Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: A multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. *Am J Gastroenterol* ;99:1037-1043.
47. Nasi A, Moraes-Filho JPP, Zilberstein, B et cols. Gastroesophageal reflux disease: clinical, endoscopic and intraluminal esophageal pH monitoring evaluation. *Diseases of the esophagus* 2001; 14: 41-9.
48. Schlesinger PK, Donahue PE, Schmid B, Layden TJ. Limitations of 24-hour intraesophageal pH monitoring in the hospital setting. *Gastroenterology* 1985; 89:797-804.
49. Fass R; Hell R; Sampliner RE et al. Effect of ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring on reflux-provoking activities. *Dig Dis Sci* 1999; 44:2263-9.
50. Masclee AA; De Best AC; De Graaf R; Cluysenaer OJ; Jansen JB. Ambulatory 24-hour pH-metry in the diagnostic of gastroesophageal reflux disease. Determination of criteria and relation to endoscopy. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:225-30.

51. Brandalise A, Nasi A, Falcão A, Cenatti, I e Gama-Rodrigues JJ. Influência das variantes técnicas de mensuração da pressão do esfíncter inferior do esôfago na avaliação do refluxo gastroesofágico. *Arq Bras Cir Dig* 2002; 15(2): 67-70.
52. Pandolfino JE. Bravo capsule pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:8-10.
53. Bechi P, Paucciani F, Baldini F, Cosi F, Falciai R, Mazzanti R, Castagnli R, Pesseri A. Long-term ambulatory enterogastric reflux monitoring. Validation of a new fiberoptic technique. *Dig Dis Sci* 1993; 38:1297-1306.
54. Sifrim D. Acid, weakly acidic and non-acid gastro-oesophageal reflux differences, prevalence e clinical relevance. *Eur. Gastroenrol Hepatol* 2004;9:823-830.
55. Smout AJPM. História e futuro da pHmetria esofágica prolongada. In: Nasi A e Michelsohn NH, eds. Avaliação funcional do esôfago. São Paulo: Roca; 2001:207-12.
56. Lehman G, Rogers D, Cravens E, Flueckiger J. Prolonged pH probe testing less than 5 cm above the lower esophageal sphincter (LES): Establishing normal control values. *Gastroenterology* 1990; 98(5):A77.
57. Loughney T, Maydonovitch CL, Wong RK. Esophageal manometry and ambulatory 24-hour pH monitoring in patients with short and long segment Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:916-19.
58. Dickman R, Bautista JM, Wong WM, Bhatt R, Beeler JN, Malagon I, Risner-Adler S, Lam KF, Fass R. Comparison of esophageal acid exposure distribution along the esophagus among different gastroesophageal reflux disease group. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:2463-69.
59. Nasi A, Frare RC, Brandão JF, Falcão AM, Michelsohn NH, Sifrim D. Estudo prospectivo comparativo de duas modalidades de posicionamento do sensor de pHmetria esofágica prolongada: por manometria esofágica e pela viragem do pH. *Arq Gastroenterol* 2008; 45 (4): 261-267.

-
60. Demeester TR, Wang C, Wernly JA, Pellegrini CA. Technique, indications, and clinical use of 24 hour esophageal pH monitoring. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79:656-670.
 61. Kahrilas PJ, Quigley EMM. Clinical esophageal pH recording: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology*.1996; 110:1982–96.
 62. Jamieson, J R; Stein H J., DeMeester, T R et al. – Ambulatory pH monitoring: normal values, optimal thresholds, specificity, sensitivity, and reproducibility. *Am J Gastroenterol* 1992; 87:1102-11.
 63. Kahrilas PJ, Lin SWS, Pouderoux P. Attenuation of esophageal shortening during peristalsis with hiatus hernia. *Gastroenterology* 1995; 109:1818-25
 64. Sifrim D, Tack J, Janssens J. Ambulatory continuous monitoring of esophageal shortening in man. Preliminary observations in patients with chest pain. *Gastroenterology* 2003; 124(4)(suppl 1):A121-22.
 65. Aksglaede K, Funch-Jensen P, Thommesen P. Intraesophageal pH probemovement during eating and talking. *A videoradiographic study. Acta Radiol* 2003; 44:131-5.
 66. Csende A, Maluenda F, Braghetto I, Quesada MS et al. Location of the lower oesophageal sphincter and the squamous columnar mucosal junction in 109 healthy controls and 778 patients with different degrees of endoscopic oesophagitis. *Gut* 1993; 34:21-7.
 67. Lehman G, O'Connor K, Cravens E, Flueckiger J, Kopecky K. Does placement of pH probes less than 5 cm above the lower esophageal sphincter (LES) produce falsely positive gastroesophageal reflux? *Gastroenterology* 1998; 94(5):A255.
 68. Ye W, Chow W-H, Logergren J et al. Risk adenocarcinoma of the esphagus and gastric cardia in patients with gastroesofageal reflux disease and after antireflux surgery. *Gastroenterology* 2001;121: 286-93.
 69. Cameron AJ, Arora AS. Barrett's esophagus and reflux esophagitis: is there a missing link? *Am J Gastroenterol* 2002; 97:273-8.

-
70. Gerson LB, Shetler K, Triadafilopoulos G. Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals. *Gastroenterology* 2002; 123:461-7.
 71. Pandolfino JE, Lee TJ, Schreiner MA, Zhang Q, Roth MP, Kahrilas PJ. Comparison of esophageal acid exposure at 1 cm and 6 cm above the squamocolumnar junction using the Bravo™ pH monitoring system. *Diseases of the Esophagus* 2006; 19:177-82
 72. Wenner J, Hall M, Hoglund P, Johnsson F, Johansson J, Oberg S. Wireless pH recording immediately above the squamocolumnar junction improves the diagnostic performance of esophageal pH studies. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:2977-85.
 73. Wenner J, Johnsson F, Johansson J, Oberg S. Acid reflux immediately above the squamocolumnar junction and in the distal esophagus: simultaneous pH monitoring using the wireless capsule pH system. *Am J Gastroenterol* 2006;101(8):1734-41.
 74. Johansson KE, Tibbling L. Gastric secretion and reflux pattern in reflux oesophagitis before and during ranitidine treatment. *Scand J Gastroenterol* 1986;21:487-92.
 75. Shaker R, Dodds WJ, Helm JF, Kern MK, Hogan MK. Regional esophageal distribution and clearance of refluxed gastric acid. *Gastroenterology* 1991;101:355-359.
 76. Anggiansah A, Sumboonnanonda K, Wang J, et al. Significantly reduced acid detection at 10 centimeters compared to 5 centimeters above lower esophageal sphincter in patients with acid reflux. *Am J Gastroenterology* 1993; 88:842-46.
 77. Singh P, Taylor RH, Colin-Jones DC. Simultaneous two level oesophageal pH monitoring in healthy controls and patients with oesophagitis: comparison between two positions. *Gut* 1994; 35:304-8.
 78. Wiener GJ, Richter JE, Copper JB et al. The symptom index: a clinically important parameter of ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring. *Am Gastroenterol* 1988; 83:358-61.

-
79. Roberts J, Heard R, Castell DO. Do the Symptom Index and Symptom Association Probability Agree? In: DDW 2009- Digestive Disease Week, 2009 May 30-June 4, Chicago - S1914
 80. Tuttle SG, Rufin F, Bettarello A. The physiology of heartburn. *Ann Intern Med* 1961; 55:292-300.
 81. Kahrilas PJ. Diagnosis of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 93 Suppl):S15-23.
 82. Shay SS. Regurgitation and Ruminantion. In Castell DO, Richter JE. *The Esophagus*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999; 505-09.
 83. Lundell LR, Dent J, Bennett JR et al. Endoscopic assesment of oesophagitis clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999; 45:172-80.
 84. Dent J, Brun J, Fredrick AM, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop Report. *Gut* 1999; 44(Suppl. 2):S1-16.
 85. Trjillo NP. Endoscopic diagnosis of sliding-type diafrphragmatic hiatal hernia. *Am J Dig Dis* 1968; 13:855-867.
 86. Katzka DA, Gideon RM, Castell DO. Normal patterns of acid exposure at gastric cárdia: a functional midpoint between the esophagus and stomach. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1236-42.
 87. Abrahão LJ, Lemme EMO, Carvalho BC, Alvariz A, Aguer GCC, Schechter RB. Relação entre o tamanho de hérnia hiatal e tempo de exposição ácida esofágica nas doenças do refluxo erosiva e não-erosiva. *Arq Gastroenterol* 2006; 43:37-40.
 88. Fox M. Bravo wireless versus catheter pH monitoring systems. *Gut* 2006; 55:434-5.
 89. Johnson LF, DeMeester TR. Development of the 24 hour intraesophageal pH monitoring composite score system. *J Clin Gastroenterol* 1986;8:52-8.

-
90. Bremner RM, DeMeester TR, Stein HJ. Ambulatory 24 hour esophageal pH monitoring – what is abnormal? In: Richter JE. Ambulatory esophageal pH monitoring: a practical approach and clinical applications. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997;77-95.
 91. Colley CM, Barry MJ, Spechler SJ. Initial medical v. surgical therapy for complicated or chronic gastroesophageal reflux disease (GERD). A cost effectiveness analysis. *Gastroenterology* 1993;104:P.A5.
 92. Richter JE. The many manifestations of gastroesophageal reflux disease: presentation, evaluation, and treatment. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36(3):577.
 93. Richter, JE, Castell, DO. Gastroesophageal reflux. Pathogenesis, diagnosis and therapy. *Annals of Internal Medicine* 1982; 97:93-103.
 94. Philip O, Tonantzín M, et. al. Telemetry Capsule for pH Monitoring: Is It Time for a Change? *J Gastroenterol* 2008; 103:2986-2987.
 95. Oliveira C, Nasi A, Falcão A, Cecconello I, Gama-Rodrigues JJ. As alterações da mucosa esofágica devem ser valorizadas na caracterização endoscópica da esofagite por refluxo? *Arq Bras Cir Dig.* 2003; 16 (3):130-33.
 96. Kulig M, Nocon M, Vieth M, Leodolter A, Jaspersen D, Labenz J, Meyer-Sabellek W, Stolte M, Lind T, Mallfertheiner P, Willich SN. Risk factors of gastroesophageal reflux disease methodology and first epidemiological results of the ProGERD study . *J Clin Epidemiol* 2004; 57:580-9.
 97. Klauser AG, Schindlbeck NE, Muller-Lissner AS. Symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Lancet* 1990; 335:205-8.
 98. Jones RH, Hungrin ADS, Phillips J. Gastroesophageal reflux disease in primary care in Europa: clinical presentation and endoscopic findings. *Eur J Gen Pract* 1995;1:149-154.
 99. Nasi A, Moraes-Filho JPP, Zilberstein, B et al. Gastroesophageal reflux disease: clinical, endoscopic and intraluminal esophageal pH monitoring evaluation. *Diseases of the esophagus* 2001; 14: 41-9.

-
100. Patti MG, Goldber 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; 171 (1):182-186.
 101. Rabine J, Jones MP. Effect of hiatal hernia size on lower esophageal sphincter pressure, esophageal acid exposure and esphagitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:A1600.
 102. Kahrilas PJ. Anatomy and physiology of the gastroesophageal junction. *Gastroenterolo. Clin. North Am* 1997; 26:467.
 103. Albert J, Bredenoord, Bas LAM, Weusten, Robin Timmer, André JPM Smout. Intermittent Spatial Separation of diafragma and Lower Esophageal Sphincter Favors Acidic and Weakly Acidic Reflux. *Gastroenterology* 2005; 130:334-340.
 104. Pandolfino JE, Zhang Q, Ghosh SK. Acidity surrounding the squamocolumnar junction in the GERD patients 'acid pockt' versus 'acid film'. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:2633-41.
 105. Clark AT, Wirz AA, Manning JJ. Severe reflux disease is associated with an enlarged unbuffered proximal gastric acid pockt. *Gut* 2008; 57:292-7
 106. Holloway RH, Sifrim DA. The acid pockt and its relevance to reflux disease. *Gut* 2008; 57:285-6.
 107. Koek GH, Tack J, Sifrim D et al. The role of acid and duodenal g gastroesophageal reflux in symptomatic GERD. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:211-15.
 108. Iijima K, Henry E, Moriya A et al. Dietary nitrate generates potentially mutagenic concentration of nitric oxide at the gastro-oesophageal junction. *Gastroenterology* 2002;122:1248–1257.
 109. C.L.A Barbieri, I.E.A, Troncon, J.R.L, Herculano Jr., L.R.O Aprile, R.O, Dantas. Residence of liquids in the infra-junctional portion of the proximal stomach in patients with gastroesophageal reflux disease. *Brazilian Journal of Medical and Bilogical Research* 2005;38:1375-1382.

110. Lazarescu A, Bisschops R, Tytgat GN, Sifrim D. Short segment acid reflux characterization with 24-hour esophageal impedance-double pH monitoring in: DDW 2009-Digestive Disease Week, 2009 May 30-June 4, Chicago T1988
111. Lazarescu A, Bisschops R, Tytgat GN, Sifrim D. Weakly acidic gastroesophageal reflux: further characterization with 24-hour esophageal impedance-double pH monitoring in: DDW 2009-Digestive Disease Week, 2009 May 30-June 4, Chicago T1989
112. Bredenoord AJ, Weusten BLAM, Smout AJPM. Symptom Association Analysis In Ambulatory Gastro-oesophagel Reflux Monitoring. *Gut* 2005; 54:1810-17.
113. Lam HG, Breumelhof R, Roelofs JM. Et al. – What is the optimal time window in the symptom analysis of 24-hour esophageal pH monitoring pressure and pH. *Dig. Dis. Sci.* 1994; 39: (2) 402-9.
114. Sing S, Richter JE, Bradley LA et al. The symptom index: Differential usefulness in suspected acid-related complaints of heartburn and chest pain. *Dig Dis Sci* 1993; 38:1402-8.
115. Wyman JB, Dent J, Holloway RH. Change in oesophageal pH associated with gastro-oesophageal reflux. Are traditional criteria sensitive for detection of reflux? *Scand J Gastroenterol* 1993; 26:827-32.
116. Melman EH, Lefrou I, Barbieux JP et al. Symptom analysis of 24-hour esophagel pH data: comparison of different software methods of calculation. *Neurogastroenterol Motil* 2004;16:866.
117. Hila A, Agrawal A, Castell DO. Combined multichannel intraluminal impedance and pH esophageal testing compared to pH alone for diagnosing both acid and weakly acidic gastroesophageal reflux *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:172-177.
118. Sharma N, Agrawal A, Freeman J, Castell DO. A five minute Symptom Index is reliable in DDW 2008- Digestive Disease Week, 2008 May 17-22, San Diego. T1994

119. Sharma N, Agrawal A, Freeman J, Vela M, Castell DO. An analysis of persistents symptom in acid-supressed patients undergoing impedance-pH monitoring. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:521-24.
120. Aravapalli A, Arevalo LF, Roberts J, Freeman J, Castell DO, Pohl D. Influence of Symptom Index time windows on association to reflux episodes in DDW 2010-Digestive Disease Week, 2010 May 1-6, New Orleans T1107.
121. Prakash C, Clouse RE. Value of extended recording time with wireless pH monitoring in evaluating gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3:329-34.
122. Garrean CP, Zhang Q, Gonçalves N. Acid reflux detection and symptom –reflux association using 4-day wireless ph recording combining 48-hour periods off and on PPI therapy. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:1631-7.
123. Scarpula G, Camilleri S, Galante P, Fox M. The impact of prolonged ph measurements on the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:2642-2647.
124. Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer L. Addition of esophageal impedance monitoring to pH monitoring increases the yield of symptom association analysis in patients off PPI therapy. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:453-9.
125. Penagini R, Heobard G, Horowitz M *et al.* Motor function of the proximal stomach and visceral perception in gastrooesophageal reflux disease. *Gut.* 1998; 42:251-7.
126. Takeda T, Lau J, Mittal R. Heartburn and chest pain correlate with sustained esophageal contractions: analyses of large number of symptoms. *Gastroenterology* 2002; 122:A359.
127. James C, Slaughter L, Marion Goutte, Michael F. Vaezi. Neither SI or SAP are reliable tools for assessing symptom and reflux events in DDW 2010-Digestive Disease Week, 2010 May 1-6, New Orleans T1107
128. Bansal A, Wani S, Rastogi A, Goyal A, Hall Sady, Singh V. Impact of measurement of esophageal acid exposure close to the

gastroesophageal junction on diagnostic accuracy and event-symptom correlation: a prospective study using wireless dual pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:2918-2925.

129. Albert J, Bredenoord. Impedance –pH monitoring: new standard for measuring gastro-oesophageal reflux. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:434-9.
130. Vela MF, Camacho-Lobato L, Srinivasan R et al. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole. *Gastroenterology* 2001;120:1599-606.
131. Tutuian R, Castell DO. Use of multichannel intraluminal impedance to document proximal esophageal and pharyngeal nonacid reflux episodes. *Am J Med* 2003, 115(3A):119S-123S.
132. Shay S, Tutuian R, Sifrim D et al. Multichannel intraluminal impedance (MII) in the evaluation of patients with persistent GERD symptoms despite proton pump inhibitors (PPI): a multicenter study. *Gastroenterology* 2003; 124:A537.