KARLA CRISTINA PINHEIRO DE MELO

**Estudo da relação entre os diferentes graus de
hipercontratilidade do corpo do esôfago
e o refluxo gastroesofágico**

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

Karla Cristina Pinheiro de Melo

**Estudo da relação entre os diferentes graus de
hipercontratilidade do corpo do esôfago
e o refluxo gastroesofágico**

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

Melo, Karla Cristina Pinheiro de

Estudo da relação entre os diferentes graus de hipercontratilidade do corpo do
esôfago e o refluxo gastroesofágico / Karla Cristina Pinheiro de Melo. -- São
Paulo, 2010.

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

Orientador: Ary Nasi.

Descritores: 1.Transtornos da motilidade esofágica 2.Refluxo gastroesofágico
3.Monitoramento do pH esofágico

USP/FM/DBD-527/10

À minha filha, Isabelle,

que me fez entender o amor incondicional.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Ary Nasi, ou simplesmente “Ary”, é assim que com toda sua brandura ele se permite ser abordado. Uma das pessoas mais inteligentes que encontrei e sempre disposta a compartilhar seu conhecimento. Sou muito grata pelo acolhimento em seu Serviço e por tudo que me ensinou, sempre com toda paciência e entusiasmo, próprios dos mais dignos Mestres.

Aos meus pais: Antonio de Pádua Melo (*in memoriam*) e Wanda Mônica Furtado Pinheiro, por terem plantado a semente da educação.

Ao meu marido, Marcello Batista, pois quando se tem amor por perto, a mais árdua tarefa se atenua.

À minha filha, Isabelle, por sugerir tanta simplicidade: bradar apenas por comida, asseio ou repouso...

Aos amigos Drs. Rimón S. Azzan, Jeovana F. Brandão e Ângela Cristina M. Falcão, pela contínua troca de conhecimentos que tanto contribuiu para realização deste trabalho.

Ao Dr. Júlio César Rodrigues Pereira e ao estatístico Démerson André Polli, pela valiosa contribuição na análise estatística.

Aos Drs. José Jukemura, Rubens Antônio Aissar Sallum, Tomás Navarro Rodriguez e Fauze Maluf Filho, pelas importantes sugestões.

À secretária Vilma de Jesus Libério e à bibliotecária Marinalva de Souza Aragão, pelo auxílio no sítio burocrático da Dissertação.

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	5
3 MÉTODOS	6
3.1 Critérios de inclusão	6
3.2 Critérios de exclusão	6
3.3 Queixas clínicas	7
3.4 Dados referentes ao estudo endoscópico do esôfago	8
3.4.1 Caracterização da mucosa esofágica	8
3.4.2 Presença de hérnia hiatal	9
3.5 Dados referentes ao estudo manométrico do esôfago	10
3.6 Dados referentes ao estudo pHmétrico do esôfago	11

4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	14
5 RESULTADOS	15
5.1 Dados demográficos	16
5.1.1 Sexo	16
5.1.2 Idade	17
5.2 Queixas Clínicas	18
5.2.1 Queixas típicas da doença do refluxo gastroesofágico	18
5.2.2 Queixas atípicas da doença do refluxo gastroesofágico	19
5.2.2.1 Dor torácica	21
5.2.3 Queixas extra-esofágicas da doença do refluxo gastroesofágico	22
5.2.4 Outras queixas	24
5.3 Dados referentes ao estudo endoscópico do esôfago	25
5.3.1 Presença de esofagite	25
5.3.2 Presença de hérnia de hiato	26
5.4 Dados referentes ao estudo manométrico do esôfago	27
5.4.1 Presença de hipotonia do EIE	27
5.5 Dados referentes ao estudo pHmétrico do esôfago	29
5.5.1 Presença de refluxo gastroesofágico patológico	29
6 DISCUSSÃO	31

6.1 Aspectos gerais relacionados ao tema	31
6.2 Discussão sobre os métodos utilizados na pesquisa	34
6.3 Discussão sobre os resultados obtidos	36
6.3.1 Dados demográficos	36
6.3.1.1 Sexo	36
6.3.1.2 Idade	37
6.3.2 Queixas clínicas	37
6.3.2.1 Queixas típicas da doença do refluxo gastroesofágico	37
6.3.2.2 Queixas atípicas da doença do refluxo gastroesofágico	38
6.3.2.3 Dor torácica	39
6.3.2.4 Queixas extra-esofágicas da doença do refluxo gastroesofágico	41
6.3.2.5 Outras queixas	42
6.3.3 Estudo endoscópico do esôfago	42
6.3.3.1 Presença de esofagite	42
6.3.3.2 Presença de hérnia de hiato	43
6.3.4 Estudo manométrico do esôfago	43
6.3.4.1 Presença de hipotonia do esfíncter inferior do esôfago	43
6.3.5 Estudo pHmétrico do esôfago	44

6.3.5.1 Presença de refluxo gastroesofágico patológico	44
6.4 Considerações finais	45
7 CONCLUSÕES	47
8 REFERÊNCIAS	48

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

cm	centímetros
DP	desvio padrão
Dr.	Doutor
DRGE	doença do refluxo gastroesofágico
ed.	edição
EIE	esfíncter inferior do esôfago
EQN	esôfago em quebra-nozes
et al.	e outros
GERD	<i>gastroesophageal reflux disease</i>
in vitro	em vidro: processos biológicos fora dos sistemas vivos
mg	miligramas
min.	minutos
ml	mililitros
mm	milímetros
mmHg	milímetros de mercúrio
N	número
NE	<i>nutcracker esophagus</i>
p	comparação da diferença mensurável entre dois grupos
p.	página
PEM	pressão expiratória máxima
PRM	pressão respiratória média
Prof.	Professor
RF	refluxo fisiológico
RGE	refluxo gastroesofágico
S	segundos
>	maior que
<	menor que
%	porcento

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Cateter de pHmetria com um sensor de registro de pH	12
Figura 2	Cateter de pHmetria com dois sensores de registro de pH	12

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição dos pacientes quanto ao grau de hipercontratibilidade	15
Tabela 2	Distribuição dos pacientes quanto ao sexo	16
Tabela 3	Distribuição dos pacientes quanto à idade	17
Tabela 4	Distribuição dos pacientes quanto ao predomínio de queixas típicas de refluxo gastroesofágico	18
Tabela 5	Distribuição dos pacientes quanto ao predomínio de queixas atípicas de refluxo gastroesofágico	20
Tabela 6	Distribuição dos pacientes quanto ao predomínio de dor torácica	21
Tabela 7	Distribuição dos pacientes quanto ao predomínio de queixas extra-esofágicas	23
Tabela 8	Distribuição dos pacientes quanto ao predomínio de outras queixas	24
Tabela 9	Distribuição dos pacientes quanto à presença de esofagite	25
Tabela 10	Distribuição dos pacientes quanto à presença de hérnia de hiato	26
Tabela 11	Distribuição dos pacientes quanto à presença de hipotonia do EIE	28
Tabela 12	Distribuição quanto à presença de refluxo gastroesofágico patológico	29

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Distribuição dos pacientes quanto ao sexo	16
Gráfico 2	Distribuição dos pacientes quanto à idade	17
Gráfico 3	Distribuição dos pacientes quanto ao predomínio de queixas típicas de refluxo gastroesofágico	19
Gráfico 4	Distribuição dos pacientes quanto ao predomínio de queixas atípicas de refluxo gastroesofágico	20
Gráfico 5	Distribuição dos pacientes quanto ao predomínio de dor torácica	22
Gráfico 6	Distribuição dos pacientes quanto ao predomínio de queixas extra-esofágicas	23
Gráfico 7	Distribuição dos pacientes quanto ao predomínio de outras queixas	24
Gráfico 8	Distribuição dos pacientes quanto à presença de esofagite	26
Gráfico 9	Distribuição dos pacientes quanto à presença de hérnia de hiato	27
Gráfico 10	Distribuição dos pacientes quanto à presença de hipotonia do EIE	28
Gráfico 11	Distribuição quanto à presença de refluxo gastroesofágico patológico	30

RESUMO

Melo, KCP. Estudo da relação entre os diferentes graus de hipercontratilidade do corpo do esôfago e o refluxo gastroesofágico [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 55p.

O esôfago em “quebra nozes” (EQN) é uma afecção de diagnóstico manométrico, descrita em 1977, caracterizada por hipercontratilidade do corpo esofágico. Na década de 1990, surgiram publicações relacionando o EQN ao refluxo gastroesofágico (RGE), que desde então vem sendo motivo de controvérsias. A polêmica existente quanto à esta relação e a escassez de trabalhos avaliando o refluxo nas formas menos intensas de hipercontratilidade motivaram a realização do presente estudo. OBJETIVOS: Estudar pacientes com suspeita clínica de refluxo e com hipercontratilidade de corpo esofágico, classificada de acordo com sua intensidade em: discreta e acentuada, em relação aos dados demográficos, às manifestações clínicas, achados endoscópicos, manométricos e pHmétricos. Paralelamente, objetiva-se avaliar os mesmos parâmetros em um grupo referencial, composto por indivíduos sem queixas típicas de refluxo e sem alterações endoscópicas e manométricas do esôfago. MÉTODOS: Selecionou-se, retrospectivamente, para compor o grupo de estudo, pacientes com hipercontratilidade de corpo esofágico ao estudo manométrico, classificada de acordo com sua intensidade em dois sub-grupos: I. com hipercontratilidade discreta (154 – 180 mmHg) e II. com hipercontratilidade acentuada – EQN (> 180 mmHg). Avaliou-se também, um grupo referencial (III), composto por indivíduos sem queixas típicas de RGE e sem alterações endoscópicas e manométricas do esôfago. Analisou-se dados demográficos, clínicos, endoscópicos, manométricos e pHmétricos. RESULTADOS: Cento e oito indivíduos foram incluídos no estudo: 29 pacientes no Grupo I, 58 no Grupo II e 21 no Grupo III. O sexo feminino predominou nos três grupos, sem diferença estatística significativa entre eles. Em

relação às queixas clínicas predominantes, não houve diferença significativa entre os grupos em relação à ocorrência de queixas típicas (GI: 58,6% x GII: 50,0%) e em relação à presença de queixas atípicas (GI: 13,8%, GII: 29,3% e GIII: 14,3%). O Grupo referencial apresentou ocorrência significativamente maior de queixas extra-esofágicas (GI: 27,6%, GII: 20,7% e GIII: 47,6%) e de “outras queixas” (GI: 0,0%, GII: 0,0% e GIII: 38,0%). Quanto aos achados endoscópicos, observou-se que a ocorrência de esofagite foi significativamente maior nos pacientes do Grupo I (76,2% x 46,3%). A ocorrência de refluxo patológico, à pHmetria, foi GI: 44,8%, GII: 36,2% e GIII: 19,0%. Apesar dessa maior ocorrência de refluxo patológico nos grupos de estudo (GI e GII), tal diferença não atingiu níveis de significância estatística. CONCLUSÕES: Não há diferença significativa entre pacientes com hipercontratilidade discreta e acentuada do corpo esofágico, em relação aos dados demográficos, clínicos, manométricos e pHmétricos. Há diferença significativa apenas em relação à ocorrência de esofagite endoscópica, que predomina nos pacientes com hipercontratilidade discreta. Não há diferença significativa entre os pacientes com hipercontratilidade de corpo esofágico quando comparados com os sem hipercontratilidade, em relação aos dados demográficos, ocorrência de queixas atípicas e presença de refluxo gastroesofágico patológico. Dentre os parâmetros avaliados, há diferença significativa apenas em relação à ocorrência de queixas extra-esofágicas e de outras queixas sugestivas de refluxo, que predominam nos pacientes sem hipercontratilidade. Pacientes com hipercontratilidade de corpo esofágico tendem a apresentar refluxo gastroesofágico em níveis superiores aos que não apresentam hipercontratilidade. Porém, com o tamanho da amostra estudada, não foi possível confirmar tal hipótese.

Descritores: Transtornos da motilidade esofágica, refluxo gastroesofágico, monitoramento do pH esofágico.

SUMMARY

Melo, KCP. Investigating the relationship between different degrees of hypercontractility body of the esophagus and gastroesophageal reflux [dissertation]. Faculty of Medicine, University of São Paulo, SP (Brazil) 2010. 55P.

The "Nutcracker esophagus " (NE) is a disease of manometric diagnosis, described in 1977, characterized by hypercontractility esophageal body. In the 1990s, there were publications relating the NE to gastroesophageal reflux disease (GERD), which has since been the subject of controversy. Such controversy and a lack of studies evaluating reflux in less intense form of hypercontractility motivated the present study. OBJECTIVES: To study patients with clinically suspected reflux and esophageal body hypercontractility, classified according to their intensity: mild and severe, in relation to demographic data, clinical manifestations, endoscopic, manometric and pH monitoring findings. In parallel, the objective is to evaluate the same parameters in a reference group composed of individuals without typical complaints of reflux and without endoscopic and esophageal manometry abnormalities. METHODS: It was selected, retrospectively, to compose the study group, patients with esophageal body hypercontractility at the manometric study, classified according to their intensity into two sub-groups: I. hypercontractility discrete (154-180 mmHg) and II. hypercontractility sharply - NE (> 180 mmHg). It was also evaluated, a reference group (III), composed of individuals without typical complaints of GERD and without endoscopic and esophageal manometry abnormalities. We analyzed demographic, clinical, endoscopic, manometric and pH monitoring findings. RESULTS: One hundred and eight subjects were enrolled: 29 patients in Group I, 58 in Group II and 21 in Group III. Females predominated in all groups, no statistically significant difference between them. In relation to the predominant clinical complaints, no significant difference between groups regarding the occurrence of typical complaints (GI: 58.6% x GII: 50.0%) and for the presence of atypical complaints (GI: 13.8 %, GII: 29.3% and GIII: 14.3%). The

reference group showed significantly higher incidence of extra-esophageal complaints (GI: 27.6%, GII: 20.7% and GIII: 47.6%) and "other complaints" (GI: 0.0%, GII: 0.0% and GIII: 38.0%). Regarding the endoscopic findings, we observed that the occurrence of esophagitis was significantly greater in Group I (76.2% x 46.3%). The occurrence of pathological reflux, with pH monitoring, was GI: 44.8%, GII: 36.2% and GIII: 19.0%. Despite this higher incidence of pathological reflux in the study groups (GI and GII), this difference did not reach statistical significance levels. CONCLUSIONS: No significant difference between patients with mild and severe hypercontractility esophageal body in relation to demographic, clinical, manometric and pH monitoring findings. There is a significant difference only in relation to the occurrence of endoscopic esophagitis, which predominates in patients with mild hypercontractility. There is no significant difference between patients with esophageal hypercontractility body when compared with those without hypercontractility in relation to demographic data, occurrence of atypical complaints and presence of gastroesophageal reflux. Among the parameters evaluated, there was significant difference only in relation to the occurrence of extra-oesophageal complaints and other complaints suggestive of reflux predominantly in patients without hypercontractility. Patients with esophageal hypercontractility body tend to have gastroesophageal reflux in excess of those that do not have hypercontractility. However, with the sample size was not possible to confirm this hypothesis.

Keywords: esophageal motility disorders, gastroesophageal reflux, esophageal pH monitoring.

1 INTRODUÇÃO

A primeira descrição de complexos de deglutição esofágicos peristálticos com elevada amplitude foi feita em 1977 por Brand et al. Os autores observaram que 41,0% dos pacientes com dor torácica, por eles estudados, apresentavam tal alteração manométrica, que foi por eles denominada de “*super squeezer*”, algo como muito apertado.

O termo esôfago em “quebra-nozes” (EQN) foi introduzido pela primeira vez em 1980, por Benjamin e Castell, para designar a hipercontratilidade do corpo esofágico, que ocorria em pacientes com dor torácica não cardíaca e/ou disfagia. Os autores definiram essa alteração manométrica como: presença de ondas peristálticas, com amplitude média no esôfago distal superior a média mais dois desvios-padrão, ou seja, acima de 180 mmHg.

Em 1988, Dalton et al. observaram que o diagnóstico de EQN não apresentava boa reprodutibilidade. Além disso, notou-se que muitos dos pacientes que apresentavam essa alteração manométrica eram assintomáticos (Agrawal et al., 2006) e que havia baixa correlação entre a melhora dos sintomas com a melhora do distúrbio motor (Silva e Lemme, 2000). Em função disso, surgiram controvérsias quanto ao verdadeiro significado clínico do EQN e várias publicações sobre o tema.

Especulou-se que o EQN representasse resposta exacerbada do mecanismo de depuração do esôfago, estimulada por fatores tensionais ou por sensibilidade visceral aumentada (Richter et al., 1986). Tal hipótese foi respaldada pela considerável associação de EQN e distúrbios psicoemocionais e com a Síndrome do Intestino Irritável (Clouse et al., 1983; Richter et al., 1986; Anderson et al., 1989; Rios et al., 2005).

Mujica et al., 2001 estudaram a sensibilidade visceral, utilizando balão intraesofágico de distensão, em pacientes com EQN e dor torácica e em indivíduos controles. Os autores comprovaram que os pacientes com EQN apresentavam maior sensibilidade visceral que os indivíduos controles.

Recentemente, com o advento da ultrassonografia intraluminal de alta frequência associada à manometria esofágica, alguns estudos em pacientes com EQN têm evidenciado que existe espessamento da camada muscular do esôfago e que a intensidade de tal espessamento tem relação direta com a intensidade da hipercontratilidade esofágica (Mittal et al., 2003). Observou-se também que o pico de contração da camada muscular longitudinal ocorre antes do pico de contração da camada circular caracterizando, portanto, perda do sinergismo das contrações das duas camadas musculares. Especulou-se que a camada circular contrairia com maior intensidade para compensar tal perda de sinergia, originando o EQN (Jung et al., 2005).

Na década de 1990, iniciaram-se as publicações relacionando EQN com refluxo gastroesofágico (RGE) (Achem et al., 1993; Falco et al., 1998; Silva e Lemme, 2000 e 2007; Börjesson et al., 2001; Börjesson et al., 2003; Csendes et al., 2004; Rios et al., 2005; Agrawal et al., 2006). Essa associação, desde então, vem sendo motivo de controvérsias; questiona-se se o RGE seria causa ou consequência do distúrbio motor.

Em nosso meio, Silva e Lemme, 2000, estudando retrospectivamente 97 pacientes com diagnóstico de EQN, observaram que 41,2% deles apresentavam refluxo patológico à pHmetria. Os autores destacam que é conveniente esclarecer se existe ou não associação do EQN com DRGE, para adequado planejamento terapêutico. Salienta-se que, nesse estudo, foi utilizado como critério manométrico para o diagnóstico de EQN a presença de ondas peristálticas com média de amplitude distal superior a 139 mmHg; ou seja, bastante inferior à usualmente adotada.

Börjesson et al., em 2001, sugeriram que o refluxo ácido poderia desempenhar papel importante na fisiopatologia do EQN. Os autores estudaram a relação entre EQN e RGE em 572 pacientes, encaminhados para realização de manometria e pHmetria esofágicas, observando que 21 (46,6%) dos 45 pacientes com EQN apresentavam RGE patológico à pHmetria, sete (15,5%) índice de sintomas positivo e dois (4,4%) tinham esofagite ao estudo endoscópico. Com isso, destacaram que cerca de 70% dos pacientes com EQN apresentavam alterações esofágicas relacionadas ao refluxo ácido (refluxo patológico e/ou esofagite). Nesse trabalho foi utilizada como definição de EQN amplitude de contrações superior a 180 mmHg, em qualquer nível do esôfago. Não foi avaliada a ocorrência de refluxo nas formas mais discretas de hipercontratilidade esofágica.

Dando continuidade a essa linha de pesquisa, Börjesson et al., 2003 realizaram estudo randomizado duplo-cego em 19 pacientes com dor torácica não cardíaca e EQN, sendo que 12 (63%) deles apresentavam diagnóstico pHmétrico de DRGE. Utilizaram Lanzoprazol 30 mg/dia e placebo para avaliar o efeito da droga no controle da dor, observando que o Lanzoprazol não proporcionou alívio expressivo da dor e nem alteração significativa no padrão manométrico quando comparado ao placebo. Os autores concluíram que seriam necessários novos estudos para esclarecer a relação existente entre refluxo ácido

e dor torácica não cardíaca, em pacientes com EQN. Nessa publicação, também não foram estudados as hipercontratilidades mais discretas do corpo esofágico.

Csendes et al., 2004, estudando 80 pacientes com EQN, definido como média de amplitude esofágica distal superior a 180 mmHg, observaram que 81% deles apresentavam queixa de pirose e que 50% apresentavam refluxo patológico à pHmetria. Os autores concluíram que existe refluxo patológico em porcentual expressivo dos pacientes com EQN e que a presença de pirose não implicaria, necessariamente, na presença de refluxo patológico à pHmetria.

Los Rios et al., 2005, observaram relação clara entre distúrbios motores do esôfago e RGE. Em estudo realizado em 128 pacientes, referem que a motilidade esofágica ineficaz é o distúrbio motor mais relacionado ao refluxo patológico. Os autores destacam que a hipercontratilidade de corpo esofágico não foi claramente relacionada ao refluxo e concluem que as alterações manométricas do esôfago devem ser analisadas com cautela antes de serem interpretadas como decorrentes de refluxo.

Dentre as publicações disponíveis, nota-se que a grande maioria relaciona os graus mais intensos de hipercontratilidade, isto é o EQN, com refluxo. Apenas o trabalho brasileiro, Silva e Lemme, 2000, por utilizar critério diagnóstico próprio para EQN, avalia a ocorrência de refluxo nos graus mais leves de hipercontratilidade. Os autores deste trabalho ressaltam a importância de cada grupo, centro, ou região de estudo, estabelecer seu próprio padrão de normalidade, a partir do qual seria feito o diagnóstico do EQN.

A polêmica existente quanto à relação entre EQN e refluxo gastroesofágico e a escassez de trabalhos avaliando o refluxo nas formas menos intensas de hipercontratilidade motivaram a realização do presente estudo.

2 OBJETIVOS

O objetivo principal do presente trabalho é estudar pacientes com suspeita clínica de refluxo e com hipercontratilidade de corpo esofágico ao estudo manométrico, classificada de acordo com sua intensidade em discreta e acentuada, em relação:

- aos dados demográficos;
- às manifestações clínicas;
- à ocorrência de esofagite e de hérnia hiatal ao estudo endoscópico;
- à presença de hipotonia do esfíncter inferior do esôfago ao estudo manométrico e
- à presença de refluxo gastroesofágico patológico, ao estudo pHmétrico.

Paralelamente, objetiva-se avaliar os dados demográficos, as manifestações clínicas e a presença de refluxo gastroesofágico patológico em grupo referencial, composto por indivíduos sem queixas típicas de refluxo e sem alterações endoscópicas e manométricas do esôfago.

3 MÉTODOS

Foram analisados os livros de registro de exames do Laboratório de Investigação Funcional do Esôfago, do Serviço de Cirurgia do Esôfago, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e da Clínica Cirúrgica do Aparelho Digestivo, entidade privada onde atua o Orientador do presente estudo.

Foram selecionados prontuários de pacientes, com suspeita clínica de RGE, encaminhados para realização de manometria e pHmetria esofágicas, no período de março de 2001 a setembro de 2007, que apresentassem hipercontratilidade de corpo esofágico ao estudo manométrico do esôfago.

3.1 Critérios de inclusão

- Realização de manometria e de pHmetria esofágica em um dos dois Serviços participantes do estudo.
- Idade igual ou superior a 18 anos.
- Presença de dados suficientes nos livros de registro que permitissem a realização do estudo proposto.

3.2 Critérios de exclusão

- Pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos e/ou endoscópicos na transição esofagogástrica,
- Pacientes com doenças do colágeno e/ou megaesôfago.

Para compor o grupo de estudo, foram selecionados pacientes que apresentassem hipercontratilidade do esôfago distal ao estudo manométrico. Foi considerada hipercontratilidade a presença de amplitude média dos complexos de deglutição, avaliados a 3 cm acima da borda superior do esfíncter inferior do esôfago (EIE), superior a 154 mmHg. Os pacientes foram classificados, de acordo com o grau de hipercontratilidade, em dois grupos:

- Grupo I (hipercontratilidade discreta): amplitude média dos complexos de deglutição maior que 154 e menor que 180 mmHg;
- Grupo II (hipercontratilidade acentuada — EQN): amplitude média igual ou maior que 180 mmHg.

Foi adotado um grupo referencial:

- Grupo III: indivíduos encaminhados para realização dos mesmos exames, no mesmo intervalo de tempo, com exame manométrico normal, sem queixas típicas de RGE, sem esofagite e sem hérnia hiatal ao exame endoscópico.

Foram analisados os dados demográficos, o tipo de queixa clínica predominante e os resultados dos exames de endoscopia, manometria e pHmetria esofágicas.

3.3 Queixas clínicas

Foram pesquisadas as queixas clínicas, durante entrevista padronizada realizada no dia de realização dos exames. Foi assinalada como queixa predominante a que era referida pelo paciente como a mais importante. As queixas foram classificadas em: típicas, atípicas e extra-esofágicas, de acordo com critérios apresentados a seguir:

— queixas típicas: pirose retroesternal e/ou regurgitação ácida. Considerou-se pirose a sensação de queimação retroesternal (Tuttle et al., 1961) e regurgitação ácida a sensação de retorno de conteúdo gástrico ou esofágico até a porção proximal do esôfago ou faringe (Shay et al., 1999).

— queixas atípicas: dor torácica e a sensação de globus faríngeo. A dor torácica foi caracterizada como a presença de dor retroesternal de tipo contínuo ou em aperto e a sensação de globus faríngeo como a sensação de haver algo que desce e sobe na região da faringe, muitas vezes referida pelos pacientes como “sensação de bola na garganta”.

— queixas extra-esofágicas: tosse, asma brônquica ou bronquite (queixas respiratórias) e disfonia e pigarro (queixas otorrinolaringológicas).

As demais queixas (dor epigástrica, halitose, empachamento pós-prandial) foram agrupadas e registradas como “outras queixas”.

3.4 Dados referentes ao estudo endoscópico do esôfago

Foram anotados os achados do exame endoscópico em relação à presença de alterações da mucosa esofágica e de hérnia hiatal. Foram utilizados os dados apenas dos pacientes que realizaram o estudo endoscópico com intervalo máximo de 30 dias em relação à avaliação manométrica e pHmétrica.

3.4.1 Caracterização da mucosa esofágica

Para a caracterização macroscópica das esofagites erosivas, foi adotada a classificação de Los Angeles (Lundell et al., 1999).

— 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 (Dent et al., 1999). Considerou-se esofagite complicada a presença de redução do calibre do esôfago e/ou esôfago de Barrett.

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

- com mucosa esofágica normal.
- com esofagite (incluindo as formas: não-erosiva, erosiva e complicada).

3.4.2 Presença de hérnia hiatal

Caracterizou-se hérnia hiatal como o deslizamento de parte do estômago pelo hiato diafragmático, por 2 ou mais centímetros, acima do pinçamento diafragmático, durante a manobra de inspiração profunda (Trujillo et al., 1968).

Em relação à presença de hérnia de hiato, os pacientes foram classificados em um dos seguintes grupos:

- sem hérnia hiatal
- com hérnia hiatal

3.5 Dados referentes ao estudo manométrico do esôfago

Apresenta-se, na sequência, a sistematização técnica da manometria esofágica, adotada nos dois Serviços participantes:

Aplica-se na narina pela qual o paciente refere que respira melhor lidocaína gel a 2%. A seguir, é introduzida pela narina que recebeu o gel anestésico a sonda de manometria, que é um tubo flexível de polivinil de 4,5 mm de diâmetro, composto por oito cateteres. Cada um deles é 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 no estômago, o paciente se deita (decúbito dorsal horizontal) e as extremidades externas dos oito cateteres que compõem a sonda são conectadas a transdutores externos de pressão, que transformam as oscilações pressóricas em sinais elétricos (voltagem) que são enviados ao polígrafo (Medtronic-Synetics®), que recebe, amplifica e registra os sinais provenientes de cada transdutor.

Por tração lenta e gradual (meio a meio centímetro) da sonda, no sentido cranial, são caracterizadas:

- a localização (distância em relação à narina) dos esfíncteres do esôfago;
- a pressão em repouso dos referidos esfíncteres;
- a capacidade de relaxamento do esfíncter inferior e de abertura do esfíncter superior;
- a presença ou não de peristaltismo esofágico e

— a amplitude de contração média dos vários segmentos do esôfago.

Para efeito do presente estudo, além da contratilidade do corpo esofágico, foi estudado também o tônus pressórico basal do EIE. Em relação a esse tônus, os pacientes foram classificados em:

— sem hipotonia;

— com hipotonia.

Foi considerada hipotonia quando a pressão expiratória máxima (PEM) fosse menor que 10 mmHg e/ou a pressão respiratória média (PRM) menor que 14 mmHg.

3.6 Dados referentes ao estudo pHmétrico do esôfago

A seguir, descreve-se o equipamento utilizado e a sistematização dos exames pHmétricos:

O equipamento utilizado é constituído por: cateteres de pHmetria (Medtronic-Synetics® ou Alacer®), soluções de calibração (Alacer®) e aparelho de registro portátil de monitorização de pH (Medtronic-Synetics®).

Os cateteres de pHmetria utilizados são compostos por dois braços: um que é introduzido no interior do esôfago e que contém um ou mais eletrodos de antimônio, sensíveis a oscilações de pH; e um braço externo que contém um eletrodo de referência que é afixado ao tórax do paciente. O braço do eletrodo que é introduzido no esôfago tem 2,1 mm de calibre. Ilustra-se nas Figuras 1 e 2, cateteres de pHmetria com um e com dois sensores de pH.

Figura 1. Cateter de pHmetria com um sensor de registro de pH

Figura 2. Cateter de pHmetria com dois sensores de registro de pH

O refluxo é avaliado por pHmetria esofágica com um ou dois sensores de pH, de acordo com o tipo de queixa clínica predominante. Quando predomina pirose, regurgitação ou dor torácica, realiza-se pHmetria com um sensor de registro, posicionado a 5 cm acima da borda superior do EIE, para estudo do RGE. Quando predomina tosse, asma brônquica, bronquite ou sensação de globus faríngeo, são utilizados dois sensores: um distal posicionado a 5 cm acima da borda superior do EIE e um proximal posicionado no esfíncter superior do esôfago ou logo acima dele, para estudo do refluxo supraesofágico. Para efeito do presente estudo, foram considerados apenas os dados referentes ao refluxo gastroesofágico.

Os eletrodos são sistematicamente calibrados antes de cada exame. A calibração é realizada em temperatura ambiente, *in vitro*, em soluções com pH 7 e pH 1. Após calibração e escolha do tipo de cateter a ser utilizado (com um ou dois sensores), o mesmo é introduzido, pela narina utilizada na manometria. Por padronização prévia, o cateter é utilizado, no máximo, cinco vezes; ou seja, para a realização de cinco exames.

Pede-se que o paciente anote, em folha própria para tal fim, os horários de início e de término das ingestões orais e dos períodos que permanece deitado. Pede-se também que sejam anotados os horários e os tipos de sintomas apresentados durante a monitorização. Finalmente, solicita-se para que o paciente tente manter suas atividades cotidianas e retorne ao Laboratório, após 18 a 24 horas, para retirada do sistema.

Para fins do presente estudo, foram considerados como portadores de RGE patológico (Jamieson et al., 1992; Bremmer et al., 1997) os pacientes que apresentavam uma ou mais das características a seguir:

- Índice de DeMeester superior a 14,7;
- Percentual de tempo total de refluxo ácido ($\text{pH} < 4$) superior a 4,5;
- Percentual de tempo de refluxo ácido ($\text{pH} < 4$) em decúbito horizontal superior a 3,5;
- Percentual de tempo de refluxo ácido ($\text{pH} < 4$) em posição ortostática superior a 8,4;
- RGE quantitativamente normal, porém com associação significativa com a queixa clínica (refluxo sintomático).

Considerou-se haver relação significativa entre queixa clínica e refluxo, quando 50% ou mais dos episódios da queixa ocorriam na vigência de RGE.

4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram utilizados testes do qui-quadrado de homogeneidade (Agresti, 2002) simples ou com simulação de Monte Carlo, para verificar a existência de associação entre os grupos e as seguintes variáveis: queixas clínicas, alterações endoscópicas, manométricas e presença de refluxo. Para estudo da idade, utilizou-se análise de variância (ANOVA) (Neter et al., 1996) e o teste de Kruskal-Wallis (Hollander e Wolf, 1973).

Em todos os testes fixou-se em 0,05 ou 5% (alfa menor ou igual a 0,05) o nível para rejeição da hipótese de nulidade. Assinalaram-se com asterisco os valores com significância estatística.

5 RESULTADOS

Foram realizados, no período estipulado, 4.300 exames de manometria; destes, 380 apresentavam hipercontratilidade de corpo esofágico. Porém, somente 94 pacientes haviam realizado também a pHmetria; destes, sete foram excluídos por não apresentarem dados suficientes para a realização do trabalho proposto. Dessa forma, foram incluídos no grupo de estudo 87 pacientes, classificados de acordo com o grau de hipercontratilidade em dois grupos: Grupo I (154 – 180 mmHg) – 29 pacientes e Grupo II (> 180 mmHg) – 58 pacientes, conforme ilustra a tabela 1.

Tabela 1. Distribuição dos pacientes quanto ao grau de hipercontratilidade

Grupo I	Grupo II	Grupo total
29	58	87
(33,3%)	(66,7%)	(100,0%)

Em relação ao grupo referencial, foram incluídos 21 indivíduos com manometria normal, sem queixas típicas de RGE, sem esofagite e sem hérnia de hiato ao estudo endoscópico do esôfago.

Foram analisados nos grupos de estudo e referencial, os dados demográficos, as queixas clínicas predominantes e os resultados dos exames de endoscopia, manometria e pHmetria esofágicas.

5.1 Dados demográficos

5.1.1 Sexo

Em relação ao sexo, observou-se no grupo de estudo que 58 (66,7%) pacientes eram do sexo feminino [22 (75,9%) do grupo I e 36 (62,1%) do grupo II]. No grupo referencial, 17 (81,0%) pacientes eram do sexo feminino (tabela 2 e gráfico 1).

Tabela 2. Distribuição dos pacientes quanto ao sexo

	Feminino		Masculino		Total
	N	%	N	%	N
Grupo I	22	75,9	07	24,1	29
Grupo II	36	62,1	22	37,9	58
Total	58	66,6	29	33,3	87
Grupo III	17	81,0	04	19,0	21

I x II x III: $p = 0,1863$; I x II: $p = 0,1983$; I e II x III: $p = 0,2021$

Gráfico 1. Distribuição dos pacientes quanto ao sexo

Em relação ao sexo, não houve diferença significativa entre os três grupos ($p = 0,1863$), entre os dois grupos de estudo entre si ($p = 0,1983$) ou entre o grupo de estudo e o referencial ($p = 0,2021$).

5.1.2 Idade

Apresentam-se na tabela 3, e no gráfico 2, os dados referentes à idade nos diferentes grupos.

Tabela 3. Distribuição dos pacientes quanto à idade

	Média	DP	Mínimo	Máximo	N
Grupo I	47,41	9,71	28	62	29
Grupo II	46,76	9,90	23	63	58
Total	46,98	9,79	23	63	87
Grupo III	47,52	9,04	28	65	21

Gráfico 2. Distribuição dos pacientes quanto à idade

Em relação à idade, não houve diferença significativa entre os três grupos ($p = 0,9315$), entre os grupos de estudo entre si ($p = 0,7490$) ou entre o grupo de estudo e o referencial ($p = 0,9535$).

5.2 Queixas Clínicas

5.2.1 Queixas típicas da doença do refluxo gastroesofágico

Quanto à queixa clínica predominante, 46 (52,9%) pacientes do grupo de estudo apresentavam queixas típicas da DRGE [17 (58,6%) do grupo I e 29 (50,0%) do grupo II]. Ressalta-se que para a composição do grupo referencial foram selecionados pacientes sem queixas típicas de RGE (tabela 4 e gráfico 3).

Tabela 4. Distribuição dos pacientes quanto ao predomínio de queixas típicas de refluxo gastroesofágico

	Sim		Não		Total
	N	%	N	%	N
Grupo I	17	58,6	12	41,4	29
Grupo II	29	50,0	29	50,0	58
Total	46	52,9	41	47,1	87

I x II: $p = 0,4476$

Gráfico 3. Distribuição dos pacientes quanto ao predomínio de queixas típicas de refluxo gastroesofágico

Não houve diferença significativa entre os grupos de estudo, em relação ao predomínio de queixas típicas da DRGE ($p = 0,4476$).

5.2.2 Queixas atípicas da doença do refluxo gastroesofágico

No grupo de estudo, 21 (24,1%) pacientes apresentavam, predomínio de queixas atípicas da DRGE [4 (13,8%) do grupo I e 17 (29,3%) do grupo II]. No grupo referencial, três (14,3%) pacientes apresentavam predomínio de queixas atípicas (tabela 5 e gráfico 4).

Tabela 5. Distribuição dos pacientes quanto ao predomínio de queixas atípicas de refluxo gastroesofágico

	Sim		Não		Total
	N	%	N	%	N
Grupo I	04	13,8	25	86,2	29
Grupo II	17	29,3	41	70,7	58
Total	21	24,1	66	75,9	87
Grupo III	03	14,3	18	85,7	21

I x II x III: $p = 0,1733$; I x II: $p = 0,3941$; I e II x III: $0,9535$

Gráfico 4. Distribuição dos pacientes quanto predomínio de queixas atípicas de refluxo gastroesofágico

Quanto ao predomínio de queixas atípicas da DRGE, não houve diferença significativa entre os três grupos ($p = 0,1733$), entre os grupos de estudo e o grupo referencial ($p = 0,3941$) e nem em relação aos grupos de estudo entre si ($p = 0,1108$).

5.2.2.1 Dor torácica

Especificamente em relação à dor torácica, observou-se que oito (9,2%) pacientes do grupo de estudo apresentavam predomínio de tal queixa [um (3,5%) do grupo I e sete (12,1%) do grupo II]. No grupo referencial, um (4,7%) paciente apresentava predomínio de dor torácica (tabela 6 e gráfico 5).

Tabela 6. Distribuição dos pacientes quanto ao predomínio de dor torácica

	Sim		Não		Total
	N	%	N	%	N
Grupo I	01	3,5	28	96,5	29
Gupo II	07	12,1	51	87,9	58
Total	08	9,2	79	90,8	87
Grupo III	01	4,7	20	95,3	21

I x II x III: $p = 0,3394$; I x II: $p = 0,1896$; I e II x III: $0,5094$

Gráfico 5. Distribuição dos pacientes quanto ao predomínio de dor torácica

Quanto ao predomínio de dor torácica, não houve diferença significativa entre os três grupos ($p = 0,3141$), entre os grupos de estudo e o grupo referencial ($p = 0,5094$) e nem em relação aos grupos de estudo entre si ($p = 0,1896$).

5.2.3 Queixas extra-esofágicas da doença do refluxo gastroesofágico

Vinte (23,0%) pacientes do grupo de estudo apresentavam predomínio de queixas extra-esofágicas da DRGE [oito pacientes (27,6%) do grupo I e 12 (20,7%) do grupo II]. No grupo referencial, dez (47,6%) pacientes apresentavam predomínio de tais queixas (tabela 7 e gráfico 6).

Tabela 7. Distribuição dos pacientes quanto ao predomínio de queixas extra-esofágicas

	Sim		Não		Total
	N	%	N	%	N
Grupo I	08	27,6	21	72,4	29
Grupo II	12	20,7	46	79,3	58
Total	20	23,0	67	77,0	87
Grupo III	10	47,6	11	52,4	21

I x II: $p = 0,4711$; I x II x III = $p = 0,0616^*$; I e II x III: $0,0237^*$

Gráfico 6. Distribuição dos pacientes quanto ao predomínio de queixas extra-esofágicas

Houve diferença significativa entre os grupos de estudo e o grupo referencial ($p = 0,0237^*$), em relação ao predomínio de queixas extra-esofágicas, observando-se maior ocorrência de tais queixas no grupo referencial. Não houve diferença significativa entre os grupos de estudo entre si ($p = 0,4711$).

5.2.4 Outras queixas

Nenhum paciente do grupo de estudo apresentava predomínio de “outras queixas”. No grupo referencial, oito (2,4%) pacientes apresentavam predomínio de tais queixas (tabela 8 e gráfico 7).

Tabela 8. Distribuição dos pacientes quanto ao predomínio de outras queixas

	Sim		Não		Total
	N	%	N	%	N
Grupo I	0	0,0	29	100,0	29
Grupo II	0	0,0	58	100,0	58
Total	0	0,0	87	100,0	87
Grupo III	8	38,0	13	62,0	21

I x II x III: $p < 0.0001^*$; I e II x III: $p < 0.0001^*$

Gráfico 7. Distribuição dos pacientes quanto ao predomínio de outras queixas

Em relação ao predomínio de “outras queixas”, houve diferença significativa entre os grupos de estudo e o referencial; observou-se maior ocorrência de tais queixas no grupo referencial ($p < 0.0001^*$). Não houve diferença significativa entre os grupos de estudo entre si.

5.3 Dados referentes ao estudo endoscópico do esôfago

5.3.1 Presença de esofagite

Dos 87 pacientes do grupo de estudo, pode-se analisar o estudo endoscópico do esôfago em 62 (71,2%). Destes, 35 (56,4%) apresentavam esofagite [16 (76,2%) do Grupo I e 19 (46,3%) do Grupo II]. Ressalta-se que para a composição do grupo referencial, foram selecionados indivíduos com esôfago normal ao estudo endoscópico (tabela 9 e gráfico 8).

Tabela 9. Distribuição dos pacientes quanto à presença de esofagite

	Sim		Não		Total com EDA
	N	%	N	%	N
Grupo I	16	76,2	05	23,8	21
Grupo II	19	46,3	22	53,6	41
Total	35	56,4	27	43,6	62

I x II: $p = 0,04852^*$

Gráfico 8. Distribuição dos pacientes quanto à presença de esofagite

Em relação à presença de esofagite, houve diferença significativa entre os grupos de estudo; observou-se maior ocorrência no grupo I ($p = 0,04852^*$).

5.3.2 Presença de hérnia de hiato

No grupo de estudo 19 (30,6%) pacientes apresentavam hérnia hiatal; oito (38,1%) do Grupo I e 11 (26,8%) do Grupo II (tabela 10 e gráfico 9).

Tabela 10. Distribuição dos pacientes quanto à presença de hérnia de hiato

	Sim		Não		Total com EDA
	N	%	N	%	N
Grupo I	08	38,1	13	61,9	21
Grupo II	11	26,8	30	73,2	41
Total	19	22,9	64	77,1	83

I x II: $p = 0,3625$

Gráfico 9. Distribuição dos pacientes quanto à presença de hérnia de hiato

Não houve diferença significativa entre os grupos de estudo, em relação à presença de hérnia hiatal ($p = 0,3625$).

5.4 Dados referentes ao estudo manométrico do esôfago

5.4.1 Presença de hipotonia do EIE

No grupo de estudo, 23 (26,4%) pacientes apresentavam hipotonia do EIE; nove (31,0%) do grupo I e 14 (24,1%) do grupo II. Destaca-se que para a composição do grupo referencial, foram selecionados indivíduos com manometria esofágica normal (tabela 11 e gráfico 10).

Tabela 11. Distribuição dos pacientes quanto à presença de hipotonia do EIE

	Sim		Não		Total
	N	%	N	%	N
Grupo I	09	31,0	20	69,0	29
Grupo II	14	24,1	44	75,9	58
Total	23	26,4	64	73,6	87

I x II: $p = 0,4917$

Gráfico 10. Distribuição dos pacientes quanto à presença de hipotonia do EIE

Não houve diferença significativa entre os grupos de estudo, em relação à presença de hipotonia do EIE ($p = 0,4917$).

5.5 Dados referentes ao estudo pHmétrico do esôfago

5.5.1 Presença de refluxo gastroesofágico patológico

Em relação ao refluxo gastroesofágico, observou-se que 34 (39,1%) pacientes do grupo de estudo [13 (44,8%) do grupo I e 16 (36,2%) do grupo II] e quatro (19,0%) pacientes do grupo referencial apresentavam refluxo patológico (tabela 12 e gráfico 11).

Tabela 12. Distribuição quanto à presença de refluxo gastroesofágico patológico

	Patológico		Fisiológico		Total
	N	%	N	%	N
Grupo I	13	44,8	16	55,2	29
Grupo II	21	36,2	37	63,8	58
Total	34	39,1	53	60,9	87
Grupo III	04	19,0	17	81,0	21

I x II x III: $p = 0,1647$; I x II: $p = 0,4372$; I e II x III: $p > 0,0800$

Gráfico 11. Distribuição dos pacientes quanto à presença de refluxo gastroesofágico patológico

Apesar da maior ocorrência de refluxo patológico no grupo de estudo em relação ao referencial, tal diferença não atingiu níveis de significância estatística ($p > 0,0800$). Também não houve diferença significativa entre os grupos de estudo entre si ($p = 0,4372$).

6 DISCUSSÃO

6.1 Aspectos gerais relacionados ao tema

O esôfago é um órgão muscular tubular, com um esfíncter em cada extremidade, composto por camadas mucosa e muscular. A musculatura é organizada em uma camada circular interna e uma longitudinal externa que se contraem durante o peristaltismo. Há predomínio de musculatura estriada na porção mais proximal do esôfago e de musculatura lisa na porção mais distal. As partes remanescentes contêm os dois tipos musculares em proporções variáveis (Meyer et al., 1986).

A camada de musculatura circular produz a pressão necessária para o transporte do bolo alimentar, enquanto a camada longitudinal é responsável pelo encurtamento do órgão durante a deglutição. Recentemente, a ultrassonografia intraluminal de alta frequência associada à manometria esofágica demonstraram que pacientes com esôfago em “quebra-nozes” apresentam picos de contração das camadas longitudinal e circular dissociados, propiciando perda do sinergismo das contrações entre essas duas camadas musculares. Especula-se que a camada circular contrairia com maior intensidade para compensar tal perda de sinergia (Jung et al., 2005), originando o EQN. Observou-se também que nos pacientes com EQN há espessamento da camada muscular do esôfago e que a intensidade de tal espessamento tem relação direta com a intensidade da hipercontratilidade esofágica (Mittal et al., 2003).

O esfíncter superior do esôfago é do tipo muscular estriado, composto principalmente pelo músculo cricofaríngeo, mas também pelo constritor inferior da faringe e pela porção proximal do esôfago. Esse esfíncter protege as vias respiratórias, dificulta a entrada de ar no esôfago e, principalmente, a ocorrência de refluxo supraesofágico. O esfíncter inferior do esôfago é um espessamento da camada circular do esôfago na porção mais distal do órgão que protege o esôfago do fluxo retrógrado do conteúdo gastroduodenal (Kahrilas, 1997).

Várias hipóteses vêm sendo pesquisadas, em relação à fisiopatologia do EQN. Sifrim et al. sugeriram que o aumento na amplitude das contrações deveria ser decorrente de um desequilíbrio entre a inervação excitatória e inibitória. Entretanto, Brito et al. em 2004, estudando oito pacientes com EQN, observaram que os mecanismos de inibição tanto central quanto local, induzidos por pequenos intervalos de tempo entre as deglutições, estão preservados nos pacientes com EQN e não explicariam a elevada amplitude e duração das contrações.

Estudos recentes demonstraram que alterações nos mecanismos de síntese e degradação do óxido nítrico poderiam estar envolvidas na fisiopatologia do distúrbio motor (Tutuian e Castell, 2006). Foi descrito que a redução nos níveis de óxido nítrico levaria ao aumento na velocidade do peristaltismo esofágico e, em alguns casos, provocaria dor torácica (Conkin et al., 1995; Murray et al., 1995). Enquanto que o aumento na disponibilidade de óxido nítrico provocaria redução na amplitude das contrações esofágicas (Konturek et al., 1997).

Dalton et al. (1988) avaliando 23 pacientes com EQN por meio de estudos manométricos seriados, média de 4,6 estudos por paciente durante 32 meses de acompanhamento, observaram que o diagnóstico do distúrbio motor

não apresentava boa reprodutibilidade. Os autores notaram que 23,5% dos pacientes permaneceram com diagnóstico de EQN ao longo do estudo, 17,6% apresentaram EQN apenas no estudo inicial e 58,8% apresentaram diagnóstico intermitente.

Alguns autores documentaram a transição do EQN para acalásia (Anggiansah et al. 1990; Paterson et al., 1991) e para espasmo difuso do esôfago (Narducci et al., 1985; Khatami et al., 2005), sugerindo que o EQN não seria uma entidade nosológica bem definida. Portanto, questionando sua real importância clínica (Konturek et al., 2008).

Desta forma, a fisiopatologia do EQN, que compartilha algumas particularidades com outros distúrbios motores, ainda não está bem esclarecida (Konturek et al., 2008).

Conforme já destacado, dentre as publicações sobre a ocorrência de refluxo em pacientes com hipercontratilidade de corpo esofágico, poucas fazem referência aos graus mais discretos de hipercontratilidade. Há, entre as publicações nacionais, apenas o trabalho de Silva e Lemme em 2000, que analisa essa relação. Os mesmos autores avaliam, em 2007, pacientes com EQN, classificados em dois grupos: com e sem DRGE associada. Na Literatura internacional, os trabalhos de Achem et al., 1993; Falco et al., 1998; Börjesson et al., 2001; Börjesson et al., 2003; Csendes et al., 2004; Rios et al., 2005; Agrawal et al., 2006, caracterizam o refluxo apenas nas hipercontratilidades mais acentuadas, ou seja, no EQN. Tal fato representou uma das motivações do presente estudo.

6.2 Discussão sobre os métodos utilizados na pesquisa

Trata-se de estudo retrospectivo, com dados coletados apenas pelo autor, tendo como fonte de pesquisa o banco de dados do Orientador. Foram incluídos apenas pacientes que haviam realizado manometria e pHmetria esofágicas em um dos dois Serviços participantes, que adotam os mesmos equipamentos e métodos de estudo. Sabe-se que modificações na técnica e nos equipamentos utilizados para a realização da manometria podem alterar os resultados obtidos. Cateteres com diâmetros diferentes, por exemplo, determinam variações na amplitude de contração do corpo esofágico (Kaye et al., 1981).

Destaca-se que foram analisados dados de 380 pacientes com hipercontratilidade de corpo esofágico; porém, apenas 87 deles foram incluídos no grupo de estudo. Tal fato reflete a cuidadosa seleção de casos, baseada na presença de dados suficientes e confiáveis para a realização do estudo proposto.

Foram excluídos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos e/ou endoscópicos na transição esofagogástrica, bem como pacientes com diagnóstico de doenças do colágeno e/ou megaesôfago, uma vez que essas condições alteram a contratilidade esofágica.

A principal limitação do presente trabalho foi a falta de um grupo controle, constituído por indivíduos saudáveis, sem quaisquer queixas digestivas. Pela dificuldade em compor tal grupo, optou-se por utilizar um “grupo referencial”, constituído por indivíduos sem queixas típicas de refluxo, porém com alguma queixa digestiva que justificasse a indicação de manometria e pHmetria esofágicas. No nosso meio, onde a gratificação financeira é proscrita por resolução da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), que normatiza a realização de trabalhos científicos no Brasil, torna-se difícil constituir grupo controle de indivíduos que aceitem realizar exames invasivos, sem receber qualquer forma de gratificação.

Os indivíduos incluídos no grupo referencial, apesar de não terem queixas típicas e apresentarem endoscopia e manometria normais, tinham boa chance de apresentar DRGE, pois foram encaminhados para exames por apresentarem outras queixas, eventualmente relacionadas ao refluxo (atípicas, extra-esofágicas e/ou outras). Se a incidência de refluxo patológico foi menor nesse grupo, com manometria normal, porém sintomático, seria esperado que fosse menor ainda em voluntários saudáveis, sem queixas.

Apesar da ocorrência de refluxo ter sido maior nos pacientes com hipercontratilidade de corpo esofágico em relação aos indivíduos sem tal alteração manométrica, tal diferença não atingiu níveis de significância estatística. Porém, alcançou nível muito próximo ($p > 0,0800$), indicando tendência expressiva. Por outro lado, observa-se que a diferença da ocorrência de refluxo patológico entre os dois grupos de estudo foi bem mais discreta ($p = 0,4372$) sugerindo que a ocorrência do refluxo gastroesofágico nas hipercontratilidades leves é bastante parecida com a observada no EQN.

Destaca-se que foi dada resposta a uma questão importante: a ocorrência de RGE nas formas mais leves de hipercontratilidade. Observa-se que a ocorrência de RGE patológico nesse grupo foi de 44,8%, valor semelhante ao encontrado por Silva e Lemme (41,2%). Salienta-se que tal cifra é bastante expressiva. Destaca-se também que a ocorrência de RGE patológico nos pacientes com EQN foi de 36,2%, índices próximos aos descritos na Literatura; Achem et al. observaram que 35,0% dos pacientes com EQN tinham evidências de RGE. Agrawal et al. encontraram presença de RGE à pHmetria variando de 29 a 77,0% em pacientes com EQN.

6.3 Discussão sobre os resultados obtidos

6.3.1 Dados demográficos

6.3.1.1 Sexo

Quanto ao sexo, observou-se predomínio do sexo feminino no grupo de estudo (66,7%) e no grupo referencial (81,0%). No grupo de estudo, 75,9% dos pacientes com hipercontratilidade discreta e 62,1% daqueles com EQN eram do sexo feminino.

Tal predomínio é condizente com os dados da Literatura. Silva e Lemme observaram que 63,9% dos pacientes com hipercontratilidade discreta, por eles avaliados, eram do sexo feminino. Czendes et al., estudando pacientes com EQN, encontraram 79% de ocorrência do sexo feminino e Agrawal et al. 66,0%.

Na Literatura, apontam-se algumas diferenças entre os sexos em relação à fisiopatologia e à história natural das doenças do esôfago (Agrawal et al., 2006). Em um inquérito com mais de 21.000 entrevistados, conduzido por Camilleri et al. (2005), observou-se porcentagem significativamente maior de sintomas gastrointestinais altos em mulheres, em comparação aos homens. No entanto, estudo de Richter et al., (1987) com 95 voluntários saudáveis, não demonstrou influência do sexo do paciente na motilidade do esôfago.

Não há diferenças anatômicas evidentes do esôfago entre os sexos; talvez existam diferenças neuronais e, certamente, existem diferenças hormonais (Silva e Lemme, 2000). Em relação aos hormônios, ainda não foi demonstrado que a fase do ciclo menstrual exerça influencia sobre a motilidade esofágica (Nelson III et al., 1984).

6.3.1.2 Idade

A média de idade no grupo com hipercontratilidade discreta foi de 47,4 anos e no grupo com EQN, 46,7; bastante compatíveis com os dados disponíveis na Literatura. Silva e Lemme encontraram média de idade de 54,3 anos, nos pacientes com hipercontratilidade leve. Em pacientes com EQN, Czendes et al. referem média de idade de 51,7 e Agrawal et al. 54 anos.

A idade é o parâmetro demográfico que mais influencia a função motora do esôfago. A amplitude e a duração da contração esofágica aumentam com cada década de vida, atingindo o pico na sexta década (Camacho-Lobato et al., 2001). O aumento da idade também está associado à menor duração da contração do esfíncter superior do esôfago (Wilson et al., 1990)

Conforme o exposto, não há diferença significativa entre o grupo referencial e os grupos de estudo em relação ao sexo e a idade. Também não há diferença significativa entre pacientes com hipercontratilidade discreta e pacientes com hipercontratilidade acentuada do corpo esofágico, em relação a esses parâmetros.

6.3.2 Queixas clínicas

6.3.2.1 Queixas típicas da doença do refluxo gastroesofágico

Em relação à queixa clínica predominante, 58,6% dos pacientes com hipercontratilidade discreta e 50,0% dos pacientes com EQN apresentaram, como queixa predominante, os sintomas típicos da DRGE. Apesar de não haver

diferença significativa entre esses valores, pode-se especular que a maior força de contração do corpo esofágico ajudaria na depuração do conteúdo ácido do esôfago, proporcionando melhora dos sintomas decorrentes do contato da secreção ácida com a mucosa esofágica. Agrawal et al., em 2006, encontraram menor frequência de refluxo patológico em pacientes com hipercontratilidade mais acentuada (superior a 260 mmHg). Os autores, analisando 56 pacientes com EQN, referem que apenas sete (12,5%) apresentavam pirose como sintoma predominante e destacam que as elevadas amplitudes de contração do esôfago estariam associadas à melhor depuração esofágica.

Silva e Lemme, em 2000, analisando 97 pacientes com média de amplitude distal superior a 139 mmHg, observaram que 66,6% desses pacientes apresentavam, como queixa predominante, manifestações atípicas da DRGE e não pirose.

Csendes et al., 2004 estudando um grupo de 80 pacientes com EQN, observaram que 81% apresentavam queixa de pirose, mas concluíram que a presença dessa queixa não implicaria, necessariamente, na presença de refluxo patológico à pHmetria.

No presente estudo, não se observou diferença significativa entre pacientes com hipercontratilidade discreta e pacientes com hipercontratilidade acentuada do corpo esofágico em relação ao predomínio de queixas clínicas típicas da doença do refluxo gastroesofágico.

6.3.2.2 Queixas atípicas da doença do refluxo gastroesofágico

Ainda em relação às queixas clínicas, 24,1% dos pacientes com e 14,3% dos pacientes sem hipercontratilidade apresentaram, como queixa

predominante, sintomas atípicos da DRGE. Dentre os pacientes com hipercontratilidade, observou-se que o predomínio de queixas atípicas foi maior no grupo com EQN que no grupo com hipercontratilidade discreta (29,3 X 13,8%). No entanto, tal diferença não atingiu níveis de significância estatística.

Na Literatura, salienta-se maior ocorrência de dor torácica nos pacientes com hipercontratilidade (Brand et al., 1977; Orr et al., 1982; Katz et al., 1987; Börjesson et al., 2001). Há poucas referências quanto à ocorrência de sensação de globus. Dentre essas, destaca-se a de Silva e Lemme (2000), que referem que 7,2% dos 97 pacientes com hipercontratilidade discreta, por eles estudados, apresentavam tal sintoma como queixa clínica predominante. Wilson et al., 1990, observam que mulheres apresentavam diferenças no comportamento manométrico do ESE, que poderiam explicar a maior ocorrência de sensação de globus no sexo feminino.

6.3.2.3 Dor torácica

A ocorrência de dor torácica, como queixa predominante, foi maior nos pacientes com EQN que naqueles com hipercontratilidade discreta (12,1 X 3,5%). Na Literatura, descreve-se que a dor torácica representa queixa clínica bastante frequente nos pacientes com EQN (Brand et al., 1977; Orr et al., 1982; Katz et al., 1987; Achem et al., 1993; Börjesson et al., 2001).

Brand et al. observaram que em 43 pacientes com dor torácica não cardíaca, 15 (34,8%) apresentavam EQN, afirmando ser essa a alteração manométrica mais comum em pacientes com dor torácica não cardíaca. Orr et al. observaram em 28 pacientes com hipercontratilidade, que 27 (96,4%) apresentavam dor torácica. Katz et al. estudaram 910 pacientes com este sintoma; dentre os 255 com alterações da motilidade esofágica, observou-se que 140 (48,0%) apresentavam EQN. Börjesson et al. observaram que a prevalência

de EQN foi significativamente mais alta nos pacientes com dor torácica do que naqueles com sintomas típicos de refluxo (14,3% X 4,5%).

Apesar da queixa de dor torácica ser frequente em pacientes com EQN, convém salientar que nem todos pacientes com esse distúrbio motor referem tal queixa (Agrawal et al., 2006). Dekel et al., 2003 consideram que a hipotonia do esfíncter inferior do esôfago, e não o EQN, representa a alteração manométrica mais comum em pacientes com dor torácica não cardíaca.

Alguns autores tentaram estabelecer relação entre dor torácica não cardíaca e refluxo ácido gastroesofágico, em pacientes com EQN (Achem et al., 1993; Börjesson et al., 2003; Kahrilas et al., 1993). Achem demonstrou que o tratamento do refluxo ácido, com Omeprazol, aliviou a queixa em 10 (83,0%) dentre 13 pacientes e que tal cifra era superior a obtida com placebo. Por outro lado, Börjesson, comparando Lanzoprazol (30 mg/dia) com placebo, não encontrou melhora significativa do sintoma e nem do padrão manométrico. Com isso, ilustra-se que a relação do refluxo ácido com a queixa de dor torácica ainda representa tema controverso.

Em 2006, Agrawal et al. observaram que a ocorrência de dor torácica, em pacientes com EQN, aumentava proporcionalmente em relação ao grau de hipercontratilidade do corpo esofágico. Tal queixa foi referida por 23,0% dos pacientes com amplitude de corpo esofágico entre 180 e 220 mmHg (grupo A), 69,0% dos pacientes com amplitude de 220 a 260 mmHg (grupo B) e 100% dos pacientes com amplitude superior a 260 mmHg (grupo C). Os autores salientam que no grupo B, 69,0% dos pacientes referiam dor torácica e 70,0% apresentavam refluxo patológico à pHmetria. Destacam a dificuldade de estabelecer se a dor era decorrente do refluxo ou da alteração manométrica. Os autores sugerem revisão dos critérios diagnósticos de EQN, advogando que hipercontratilidades de corpo esofágico superiores a 220 mmHg têm maior

relevância clínica.

Assim como no estudo de Agrawal et al. (2006), no presente estudo também se observou maior ocorrência de dor torácica nos pacientes com EQN que naqueles com hipercontratilidade discreta (12,1 X 3,5%). Porém, tal diferença não atingiu níveis de significância estatística.

6.3.2.4 Queixas extra-esofágicas da doença do refluxo gastroesofágico

Observou-se diferença significativa entre os grupos com e sem hipercontratilidade de corpo esofágico, em relação à presença de queixas extra-esofágicas, que foi maior nos pacientes sem hipercontratilidade que a observada nos pacientes com tal alteração manométrica (47,6 X 23,0%). No entanto, não há diferença significativa entre pacientes com hipercontratilidade discreta e com hipercontratilidade acentuada do corpo esofágico, em relação ao predomínio dessas queixas.

Agrawal et al. (2006), analisando 23 pacientes com hipercontratilidade esofágica (entre 180 e 220mmHg), observaram que seis (19%) queixavam-se de tosse; porém, não fazem referência à presença de outras queixas extra-esofágicas.

Silva e Lemme, (2000), referem presença de queixas otorrinolaringológicas (“sensação de globus, asfixia e queimação na garganta”) em 9,2% dos pacientes com hipercontratilidade leve.

Não foram encontradas na Literatura referências quanto à ocorrência de asma, disfonia e pigarro em pacientes com hipercontratilidade de corpo esofágico.

6.3.2.5 Outras queixas

Os pacientes com predomínio de epigastralgia, halitose e empachamento pós-prandial foram agrupados e registrados como portadores de “outras queixas”. Observa-se ocorrência significativamente maior dessas queixas, como sintomas predominantes, nos pacientes do grupo referencial em relação ao grupo de estudo (2,4 X 0,0%).

Agrawal et al. (2006) encontraram 3% de epigastralgia e 3% de eructação como sintoma principal, entre os pacientes com EQN. Silva e Lemme (2000) encontraram 6,2% de predomínio de dispepsia (considerada empachamento e/ou plenitude pós-prandial acompanhada ou não de dor epigástrica) em pacientes com hipercontratibilidade leve.

6.3.3 Estudo endoscópico do esôfago

6.3.3.1 Presença de esofagite

Observou-se no grupo de estudo (com hipercontratibilidade), ocorrência significativamente maior de esofagite nos pacientes com hipercontratibilidade leve que naqueles com EQN (76,2 X 46,3%). Em função desse achado, pode-se especular que a maior força de contração do corpo esofágico poderia contribuir para a depuração ácida do esôfago, propiciando menor tempo de exposição ácida da mucosa esofágica e, conseqüentemente, menor dano tecidual.

Nas publicações de Silva e Lemme, refere-se esofagite em 8,0% dos pacientes com hipercontratibilidade leve (2000) e em 5,7% dos pacientes com EQN (2007); porém, os autores consideraram apenas as formas erosivas de

esofagite, enquanto que, no presente estudo, foram consideradas também as formas não-erosivas e complicadas. Csendes et al. (2004) referem presença de esofagite erosiva e/ou Barrett em 27% dos 80 pacientes com EQN.

6.3.3.2 Presença de hérnia de hiato

A frequência de hérnia de hiato foi maior nos pacientes com hipercontratilidade leve do que naqueles com hipercontratilidade acentuada ou EQN (38,1 X 26,8%). Porém, como já salientado, tal diferença não atingiu níveis de significância estatística.

Silva e Lemme (2000) referem presença de hérnia hiatal em 25,3% dos pacientes com hipercontratilidade leve. Não foram encontradas na Literatura outras publicações referentes à presença de hérnia de hiato em pacientes com hipercontratilidade esofágica.

6.3.4 Estudo manométrico do esôfago

6.3.4.1 Presença de hipotonia do esfíncter inferior do esôfago

A ocorrência de hipotonia do EIE foi maior no grupo com hipercontratilidade discreta em relação ao grupo com EQN (31,0 X 24,1%), porém essa diferença não atingiu níveis de significância estatística ($p = 0,4917$). Silva e Lemme (2000) referem hipotonia do EIE em 12,4% dos 97 pacientes com hipercontratilidade leve, por eles estudados.

Agrawal et al. (2006) avaliaram a pressão do EIE em 56 pacientes com hipercontratilidade esofágica. O tônus pressórico médio do EIE foi 38,8 mmHg nos pacientes com hipercontratilidade entre 180-220 mmHg, 33,5 mmHg

naqueles com hipercontratilidade de 220-260 mmHg e 52,4 mmHg nos com hipercontratilidade superior a 260 mmHg. Nota-se que os pacientes com hipercontratilidade mais acentuada apresentaram valor significativamente maior de pressão do EIE ($p < 0,05$).

Kamberoglou et al., analisando 40 pacientes com EQN para determinar a relação entre amplitude de contração do corpo esofágico e tônus pressórico do EIE, também demonstraram correlação positiva entre ambas. No presente estudo, não houve diferença significativa entre pacientes com hipercontratilidade discreta e EQN, em relação à presença e a intensidade de hipotonia do EIE.

6.3.5 Estudo pHmétrico do esôfago

6.3.5.1 Presença de refluxo gastroesofágico patológico

Pacientes com hipercontratilidade esofágica apresentaram maior ocorrência de refluxo gastroesofágico patológico que aqueles sem hipercontratilidade (39,1 X 19,0%). Dentre os pacientes com hipercontratilidade, observou-se maior ocorrência de RGE patológico nos pacientes com hipercontratilidade discreta em relação aqueles com EQN (44,8 X 36,2%). Contudo, talvez pelo tamanho da amostra, essas diferenças não alcançaram níveis de significância estatística.

Agrawal et al. (2006) referem presença de RGE patológico à pHmetria, em 77% dos pacientes com hipercontratilidade de corpo esofágico entre 180 a 220 mmHg, em 70% daqueles com hipercontratilidade de 220 a 260 mmHg e em 29% dos pacientes com hipercontratilidade superior a 260 mmHg. Ou seja, referem, como no presente estudo, menor ocorrência de RGE patológico nas formas mais acentuadas de hipercontratilidade. Os autores salientam que as

elevadas amplitudes de contração do esôfago estariam associadas a um transporte mais rápido do bolo alimentar. Tal fato propiciaria melhor depuração esofágica e, conseqüentemente, fator de proteção contra o refluxo gastroesofágico (Beaumont et al., 2007).

Silva e Lemme (2000) encontraram valor semelhante ao nosso, 41,2% de refluxo patológico em pacientes com hipercontratilidade leve (> 139 mmHg). Outros autores, avaliando o refluxo em graus mais acentuados de hipercontratilidade (> 180 mmHg), ou seja, em EQN, encontraram ocorrência de refluxo patológico à pHmetria variando de 50,0 a 65,0%. Czendes et al. em 2004, ao estudar 80 pacientes com EQN, documentaram refluxo patológico em 50,0% deles. Achem et al. observaram que 13 (65,0%) de 20 pacientes com EQN apresentavam RGE patológico. Börjesson et al. em 2001, estudando 45 pacientes com EQN, referem que 49,0% deles apresentavam refluxo patológico.

6.4 Considerações finais

No presente estudo, observou-se que não há diferença significativa entre pacientes com hipercontratilidade discreta e aqueles com hipercontratilidade acentuada do corpo esofágico em relação: aos dados demográficos, às queixas clínicas, à presença de hérnia hiatal e hipotonia do EIE. Em relação à ocorrência de RGE patológico, apesar de não haver diferença estatisticamente significativa, observou-se tendência a menor ocorrência de refluxo patológico nos pacientes com hipercontratilidade mais acentuada, semelhante ao estudo de Agrawal et al. (2006). Dentre os parâmetros avaliados, houve diferença significativa apenas em relação à ocorrência de esofagite endoscópica, que predominou nos pacientes com hipercontratilidade discreta.

Não houve diferença significativa entre os pacientes com

hipercontratilidade de corpo esofágico quando comparados com os sem hipercontratilidade em relação: aos dados demográficos, à ocorrência de queixas atípicas e presença de refluxo gastroesofágico patológico. Observou-se diferença significativa apenas em relação à ocorrência de queixas extra-esofágicas e de “outras queixas” sugestivas de refluxo que predominaram nos pacientes sem hipercontratilidade.

Notou-se tendência a maior ocorrência de refluxo patológico nos pacientes com hipercontratilidade de corpo esofágico que nos indivíduos sem hipercontratilidade. Porém, talvez pelo tamanho da amostra, não foram atingidos níveis de significância estatística para confirmar tal hipótese.

Para dar continuidade a linha de pesquisa do presente trabalho, seria interessante o estabelecimento de um grupo controle, composto por indivíduos que não apresentassem qualquer sintoma sugestivo de afecção digestiva e, também, analisar o refluxo nas formas mais acentuadas de hipercontratilidade de corpo esofágico (acima de 220 mmHg).

7 CONCLUSÕES

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

1. Não há diferença significativa entre pacientes com hipercontratilidade discreta e pacientes com hipercontratilidade acentuada do corpo esofágico em relação a: sexo, idade, queixas clínicas, presença de hérnia hiatal, hipotonia do EIE e presença de refluxo gastroesofágico patológico. Dentre os parâmetros avaliados, há diferença significativa apenas em relação à ocorrência de esofagite endoscópica, que predomina nos pacientes com hipercontratilidade discreta.

2. Não há diferença significativa entre os pacientes com hipercontratilidade de corpo esofágico quando comparados com os sem hipercontratilidade em relação a: sexo, idade, ocorrência de queixas atípicas e presença de refluxo gastroesofágico patológico. Dentre os parâmetros avaliados, há diferença significativa apenas em relação à ocorrência de queixas extra-esofágicas e de outras queixas sugestivas de refluxo que predominam nos pacientes sem hipercontratilidade.

3. Pacientes com hipercontratilidade de corpo esofágico tendem a apresentar refluxo gastroesofágico em níveis superiores aos que não apresentam hipercontratilidade. Porém, com o tamanho da amostra estudada, não é possível confirmar tal hipótese.

8 REFERÊNCIAS

Achem SR, Kolts BE, Burton LRN. Segmental *versus* Diffuse Nutcracker Esophagus: An Intermittent Motility Pattern. *Am J Gastroenterol*. 1993; 88(6) 847-51.

Achem SR, Kolts BE, Wears R, Burton L, Richter JE. Chest pain associated with nutcracker esophagus: a preliminary study of the role of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol*. 1993;88:187-92.

Agrawal A, Hila A, Tutuian R, Mainie I, Castell DO. Clinical Relevance of the Nutcracker Esophagus: Suggested Revision of Criteria for Diagnosis. *J. Clin. Gastroenterol*. July 2006;40(6):504-9.

Agresti A. *Categorical data analysis*. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons; 2002.

Anderson KO, Dalton CB, Bradley LA, Richter JE. Stress induces alterations of esophageal pressures in healthy volunteers and non cardiac chest pain patients. *Dig Dis Sci*. 1989;34:83-91.

Anggiansah A, Bright NF, McCullagh M, Owen WJ. Transition from nutcracker esophagus to achalasia. *Dig Dis Sci*. 1990;35:1162-6.

Beaumont H, Boeckxstaens G. Recent developments in esophageal motor disorders. *Curr Opin Gastroenterol*. July 2007;23(4):416-21.

Benjamin SB, Castell DO. The nutcracker esophagus and the spectrum of esophageal motor disorders. *Curr Concepts Gastroenterol*. 1980;5:3-8.

Börjesson M, Pihall M, Rolny P, Mannheimer C. Gastroesophageal Acid Reflux in Patients with Nutcracker Esophagus. *Scand J Gastroenterol*. 2001;36(9):916-20.

Börjesson M, Rolny P, Mannheimer C, Pilhall M. Nutcracker oesophagus: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study of the effects of lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 18(11-12):1129-35.

Brand DL, Martin D, Pope CE 2nd. Esophageal manometrics in patients with angina-like chest pain. *Am J Dig Dis.* Apr 1977; 22(4):300-4.

Bremmer 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. p.77-95.

Brito EM, Camacho-Lobato L, Paoletti V, Gideon M, Katz PO, Castell DO. Effect of different swallow time intervals on the nutcracker esophagus. *Am J Gastroenterol.* Mar 2004; 98(1): 40-5.

Camacho-Lobato L, Castell DO. Função Motora Normal do Esôfago. In: Nasi A, Michelsohn NH. *Avaliação Funcional do Esôfago: Manometria e pHmetria Esofágicas.* São Paulo: Roca; 2001. p. 45-60.

Camilleri M, Whitehead W, Stewart WF, et al. Prevalence and Socioeconomic Impact of Upper Gastrointestinal Disorders in the United States: Results of the US Upper Gastrointestinal Study. *Clin Gastroenterol and Hepatol.* June 2005; 3(6); 543-52.

Clouse RE, Lustman PJ. Psychiatric illness and contractions abnormalities of the esophagus. *N Eng J Med.* 1983;309:42.

Conklin JL, Murray J, Ledlow A, Clarck E, Hayek B, Picken H, Rosenthal G. Effects of recombinant human hemoglobin on motor functions of the opossum esophagus. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995;273:762–7.

Csendes A, Cárcamo C, Henríquez A. Nutcracker esophagus. Analysis of 80 patients. *Rev Med Chil.* Feb 2004; 132(2):160-4.

Dalton CB, Castell DO, Richter JE. The changing faces of the nutcracker esophagus. *Am J Gastroenterol.* Jun 1988;83(6):623-8.

Dekel R, Pearson T, Wendel C, De Garmo P, Fennerty MB, Fass R. Assessment of oesophageal motor function in patients with dysphagia or chest pain - the Clinical Outcomes Research Initiative experience. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(11-12):1083-9.

Dent J, Brun J, Fredrick AM, Fennerty MB et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management: the Genval Workshop Report. *Gut* 1999; 44(Suppl.2):S1-16.

Devault K R, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastro esophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 1999;6:1434-42.

Fennerty MB, Castell DO, Fendrick AM et al. The diagnosis and treatment of gastro esophageal reflux disease in a managed care environment. Suggested disease management guidelines. *Arch Intern Med.* 1996;156:477-84.

Hollander M e Wolf D. *Nonparametric statistical methods*. 2nd ed. New York; John Wiley & Sons, 1973.

Jamieson JR, Stein HJ, DeMeester TR, Bonavina L, Schwizer W, Hinder RA, Albertucci M. Ambulatory 24-h esophageal pH monitoring: normal values, optimal thresholds, specificity, sensitivity, and reproducibility. *Am J Gastroenterol.* 1992;87 (9):1102-11.

Jung J, Puckett V, Bhalla M, Rojasferia V, Bhargava JL, Mittal RK. Asynchrony between the circular and the longitudinal muscle contraction in patients with nutcracker esophagus. *Gastroenterology*. 2005; 128(5):1179-86.

Kahrilas PJ. Anatomy and physiology of the upper esophageal sphincter. *Am J Med*. 1997; 26:467-86.

Kahrilas PJ. Nutcracker esophagus: an idea whose time has gone? *Am J Gastroenterol*. 1993;88:167-9.

Kamberoglou DK, Xirouchakis ES, Margetis NG, Delaporta EE, Zambeli EP, Doulgeroglou VG, Tzias VD. Correlation between esophageal contraction amplitude and lower esophageal sphincter pressure in patients with nutcracker esophagus. *Dis Esophagus*. 2007;20: (2):151-4.

Katz PO, Dalton CB, Richter JE, et al. Esophageal testing of patients with noncardiac chest pain or dysphagia. Results of three years' experience with 1161 patients. *Ann Intern Med*. 1987;106: 593-7.

Kaye MD, Showalter JP. Measurement of pressure in the lower esophageal sphincter. The influence of catheter diameter. *Dig Dis Sci*. 1981; 26: 897-901.

Khatami SS, Khandwala F, Shay SS, et al. Does diffuse esophageal spasm progress to achalasia? A prospective cohort study. *Dig Dis Sci*. 2005;50:1605-10.

Kim JH, Rhee PL, Park EH, Son HJ, Kim JJ, Rhee JC. Clinical usefulness of subgrouping of patients with noncardiac chest pain according to characteristic symptoms in Korea. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22:320-5.

Konturek JW, Thor P, Lukaszyk A, et al. Endogenous nitric oxide in the control of esophageal motility in humans. *J Physiol Pharmacol*. 1997;48:201-9.

Konturek T, Lembo A. Spasm, Nutcracker, and IEM: Real or Manometry Findings? *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(5):647-51.

Kroes RM, Mattijs EN, Jones RH, et al. Gastro esophageal reflux disease in primary care. Comparison and evaluation of existing national guidelines and development of uniform European guidelines. *Eur J Gen Pract*. 1999;5: 477-84.

Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, Johnson F, Hongo M, Richter JE, Spechler SJ, Tytgat GNJ, Wallin L. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*. 1999;45:172-180.

Meyer GW, Austin RM, Brady III CE, Castell DO. Muscle anatomy of the human esophagus. *J Clin Gastroenterol*. 1986;8: 131-134.

Mittal RK, Kassab G, Puckett JL, Liu J. Hypertrophy of the muscularis propria of the lower esophageal sphincter and the body of the esophagus in patients with primary motility disorders of the esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98 (8):1705-12.

Mönnikes H, Berghöfer P, Bohuschke M, Bardhan K D. Females Consulting with GERD Symptoms Have More Often Non-Erosive Reflux Disease and Mild Erosive Esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(suppl 2): S54.

Moraes-Filho JPP, Ceconello I, Gama-Rodrigues J, Castro LP, Henry MA, Meneghelli UG, Quigley E, Brazilian Consensus Group. Brazilian Consensus on Gastroesophageal Reflux Disease: Proposals for Assessment, Classification and Management. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:241-8.

Moss SF, Arnold R, Tutgat GNJ et al. Consensus statement for management of gastro esophageal reflux disease. Result of workshop meeting at Yale University School of Medicine, Department of Surgery, November 16 and 17, 1997. *J Clin Gastroenterol*. 1998;27:6-12.

Mujica VR, Mudipalli RS, Rao SSC. Pathophysiology of chest pain in patients with nutcracker esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2001;96: 1371-7.

Murray JA, Ledlow A, Launspach J, et al. The effects of recombinant human hemoglobin on esophageal motor functions in humans. *Gastroenterology*. 1995; 109:1241-8.

Nasi A, Falcão AM, Cecconello I, Gama-Rodrigues JJ. *Doença do Refluxo Gastroesofágico*. In: Nasi A, Michelsohn, NH. *Avaliação Funcional do Esôfago: Manometria e pHmetria Esofágicas*. São Paulo: Roca; 2001. p. 78-88.

Narducci F, Bassotti G, Gaburri M, et al. Transition from nutcracker esophagus to diffuse esophageal spasm. *Am J Gastroenterol*. 1985;80:242-4.

Nelson III JL, Richter JE, Johns DN, Castell DO, Centola GM. Esophageal contractions are not affected by normal menstrual cycles. *Gastroenterology*. 1984; 87:867-71.

Neter J, Kutner M, Wasserman W, Nachtshein CJ. *Applied Linear Statistical Models*. 4 ed. Chicago: Mc Graw-Hill; 1996.

Orr WC, Robinson MG. Hypertensive peristalsis in the pathogenesis of chest pain: further exploration of the “nutcracker esophagus”. *Am J Gastroenterol*. 1982;77: 604-7.

Paterson WG, Beck IT, Da Costa LR. Transition from nutcracker esophagus to achalasia. A case report. *J Clin Gastroenterol*. 199;13:554-8.

Richter JE, Barish CE, Castell DO. Abnormal sensory perception in patients with esophageal chest pain. *Gastroenterology*. 1986;9:845-52.

Richter JE, Obrecht WF, Bradley LA, Young LD, Anderson KO. Psychological comparison of patients with nutcracker esophagus and irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 1986;31:131-8.

Rios CC, Menendez LG, Hernandez AD, Fernandez EAL, Fernandez AV, Armada AE. Motility Abnormalities in Esophageal Body in GERD: Are They Truly Related to Reflux? *J Clin Gastroenterol*. 2005 March; 39(3):220-3.

Richter JE, Wu WC, Johns DN, Blackwell JN. Esophageal manometry in 95 healthy adult volunteers. Variability of pressures with age and frequency of “abnormal” contractions. *Dig Dis Sci*. 1987;32:583-92.

Sarkar S, Aziz Q, Woolf CJ, Hobson AR, Thompson DG. Contribution of central sensitisation to the development of no cardiac chest pain. *Lancet*. 2000;356:1154-9.

Shay SS. Regurgitation and rumination . In: Castell DO, Richter JE. *The esophagus*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.505-6.

Silva LF, Oliveira Lemme EM. Are there any differences between nutcracker esophagus with and without reflux? *Dysphagia*. July 2007; v.22(3)245-50.

Silva LF, Oliveira Lemme EM. Esôfago em quebra-nozes - avaliação clínica de 97 pacientes. *Arq Gastroenterol*. Oct./Nov. 2000;v.37(4)217-23.

Sifrim D, Janssens J, Vantrappen G. A wave of inhibition precedes primary peristaltic contractions in the human esophagus. *Gastroenterology*. 1992;103:876-82.

Sifrim D, Janssens J, Vantrappen G. Failing deglutitive inhibition in primary esophageal motility disorders. *Gastroenterology*. 1994;106:875-82.

Trujillo NP, Capt, MC, Slaughter RL, Boyce HW. Endoscopic diagnosis of sliding-type diaphragmatic hiatal hernias. *Am J Dig Dis*. 1968; 13:855-867.

Tuttle SG, Rufin F, Bettarello A. The physiology of heartburn. *Annals of Internal Medicine* 1961; 55(2): 292.

Tutuian R, Castell DO. Esophageal motility disorders (distal esophageal spasm, nutcracker esophagus, and hypertensive lower esophageal sphincter): modern management. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2006;9:283-94.

Wilson JA, Pryde A, Macintyre CCA, Maran AGD, Heading RC. The Effects of Age, Sex, and Smoking on Normal Pharyngoesophageal Motility. *Am J Gastroenterol*. 1990; 85(6):686-91.