NATÁLIA SOUSA FREITAS QUEIROZ

**Parâmetros da manometria de alta resolução para
avaliação da junção esofagogástrica e suas relações com o
padrão de refluxo avaliado por monitorização prolongada**

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

Programa de Ciência em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Tomás Navarro Rodriguez

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Queiroz, Natália Sousa Freitas

Parâmetros da manometria de alta resolução para
avaliação da junção esofagogástrica e suas relações
com o padrão de refluxo avaliado por monitorização
prolongada / Natália Sousa Freitas Queiroz. -- São
Paulo, 2017.

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

Programa de Ciências em Gastroenterologia.
Orientador: Tomás Navarro Rodriguez.

Descritores: 1.Transtornos da motilidade
esofágica 2.Junção esofágica 3.Refluxo
gastroesofágico 4.Manometria 5.Monitoramento do pH
esofágico

USP/FM/DBD-451/17

Dedicatória

Ao meu marido, **Marcelo**, pelo apoio total e incondicional a todos os meus projetos profissionais.

Aos meus filhos, **Isadora** e **Gustavo**, que nasceram em meio a realização desta tese e trouxeram mais alegria e motivação para minha vida.

Agradecimentos

Ao **Prof. Dr. Tomás Navarro Rodrigues**, pela dedicação e confiança depositada em mim durante a orientação desta tese de doutorado.

Ao **Dr. med. Benjamin Misselwitz**, por toda hospitalidade prestada durante o período em que morei na Suíça coletando os dados deste estudo.

Ao **Prof. Dr. med. Mark Fox**, responsável pela idealização e concretização deste projeto, e por possibilitar o consórcio entre diferentes instituições na elaboração deste estudo multicêntrico.

À **Prof. Dr. med. Jutta Keller**, pela disponibilidade em aceitar participar deste estudo.

À **Vilma**, profissional da pós-graduação do programa de Ciências em Gastroenterologia, pela ajuda e disponibilidade frente às minhas dúvidas e dificuldades.

Normatização adotada

Esta tese 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. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliesie Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

Sumário

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de termos traduzidos	
Lista de símbolos	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Resumo	
Summary	
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)	2
1.1.1 Epidemiologia	2
1.1.2 Fisiopatologia	3
1.1.3 Diagnóstico	7
2 OBJETIVOS	20
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	22
3.1 Sujeitos do estudo	23
3.1.1 Pacientes	23
3.1.2 Voluntários sadios	24
3.2 Métodos	25
3.2.1 Desenho do estudo	25
3.2.2 Manometria de alta resolução	26
3.2.3 Monitorização prolongada do pH	28
3.3 Análise estatística	29
3.4 Aspectos éticos	30
3.5 Financiamento	31
4 RESULTADOS	32
4.1 Características dos participantes	33
4.2 Concordância interobservador	34
4.3 Valores de referência em voluntários sadios	35
4.4 Comparação entre pacientes e voluntários sadios	36
4.5 Covariância entre os parâmetros da MAR	37

4.6 Associação entre parâmetros manométricos e refluxo ácido	38
4.7 Avaliação do desempenho dos parâmetros da MAR na distinção de pacientes com e sem refluxo anormal	43
5 DISCUSSÃO	44
6 CONCLUSÕES	50
7 REFERÊNCIAS.....	52
8 APÊNDICES	65
Apêndice 1: Guia passo a passo para avaliação da junção esofagogástrica através da manometria de alta resolução	
Apêndice 2: Artigo publicado na revista Neurogastroenterology and Motility	

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AUC	<i>Area under curve</i>
CD	Crura diafragmática
CDI	Contração distal integrada
CHF	Francos suíços
DCI	<i>Distal contractile integral</i>
DP	Desvio padrão
DRGE	Doença do refluxo gastroesofágico
EGJ-CI	<i>Esophagogastric junction contractile index</i>
EIE	Esfíncter inferior do esôfago
HIH	Hospital Israelita de Hamburg, Alemanha
HUZ	Hospital Universitário de Zurique, Suíça
IBP	Inibidores de bomba de prótons
IC	Intervalo de confiança
IC-JEG Total	Índice de contratilidade da junção esofagogástrica total
IC-JEG	Índice de contratilidade da junção esofagogástrica
IMC	Índice de massa corpórea
IQR	Intervalos interquartis
IRP	<i>Integrative Relaxation Pressure</i>
JEG	Junção esofagogástrica
LES-PI	<i>Lower esophageal sphincter pressure integral</i>

MAR	Manometria de alta resolução
MEI	Motilidade esofágica ineficaz
PEM	Pressão expiratória máxima
pH-fis	pH-Refluxo-fisiológico
pH-pat	pH-Refluxo-patológico
PI-EIE	Pressão integrada do esfíncter inferior do esôfago
PIP	Ponto de inversão de pressão
PRI	Pressão de relaxamento integrada
PRM	Pressão respiratória média
RGE	Refluxo gastroesofágico
ROC	<i>Receiver operating characteristic</i>
RTEIE	Relaxamentos transitórios do EIE
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
Total EGJ-CI	<i>Total esophagogastric junction contractile index</i>
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

LISTA DE TERMOS TRADUZIDOS

<i>Distal contractile integral</i>	Contração distal integrada
<i>Esophagogastric junction contractile index</i>	Índice de contratilidade da junção esofagogástrica
<i>Integrative Relaxation Pressure</i>	Pressão de relaxamento integrada
<i>Lower esophageal sphincter pressure integral</i>	Pressão integrada do esfíncter inferior do esôfago
<i>Total esophagogastric junction contractile index</i>	Índice de contratilidade da junção esofagogástrica total

LISTA DE SÍMBOLOS

%	porcentagem
<	menor que
=	igual
>	maior que
±	mais ou menos
≤	menor ou igual
≥	maior ou igual
cm	centímetros
h	hora
kg/m ²	kilogramas/metro quadrado
mm	milímetros
mmHg	milímetros de mercúrio
mmHg·cm	milímetros de mercúrio x centímetro
mmHg·s·cm	milímetros de mercúrio x segundos x centímetros
s	segundos

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Estrutura do cateter de impedância-pHmetria e representação gráfica de um episódio de refluxo	10
Figura 2 -	Representação manométrica do EIE.	11
Figura 3 -	Estrutura do cateter de MAR e representação gráfica das curvas pressão x tempo nos traçados manométricos de alta resolução codificados por cores (“Clouse plots”)	13
Figura 4 -	Identificação dos marcos anatômicos através da MAR: esfíncter superior do esôfago (ESE), ponto de inversão da pressão (PIP) e esfíncter inferior do esôfago (EIE).....	14
Figura 5 -	Subtipos manométricos de junção esofagogástrica (JEG), de acordo com a relação espacial entre a crura diafragmática (CD) e o esfíncter inferior do esôfago (EIE).....	15
Figura 6 -	Demonstração esquemática do cálculo da pressão integrada do esfíncter inferior do esôfago (PI-EIE)	16
Figura 7 -	Demonstração esquemática do cálculo do índice de contratilidade da junção esofagogástrica (IC-JEG).....	17
Figura 8 -	Fluxograma dos participantes incluídos no estudo.	25
Figura 9 -	Demonstração esquemática do cálculo do índice de contratilidade da junção esofagogástrica total (IC-JEG Total)	28
Figura 10 -	IC-JEG Total e CDI agrupados de acordo com o tipo morfológico da JEG	37
Figura 11 -	PI-EIE em pacientes com e sem exposição ácida patológica e em voluntários sadios.....	39
Figura 12 -	IC-JEG em pacientes com e sem exposição ácida patológica e em voluntários sadios.....	39
Figura 13 -	IC-JEG Total em pacientes com e sem exposição ácida patológica e em voluntários sadios.	40
Figura 14 -	Pressão média basal do EIE em pacientes com e sem exposição ácida patológica e em voluntários sadios	40
Figura 15 -	PRI em pacientes com e sem exposição ácida patológica e em voluntários sadios.....	41

Figura 16 -	CDI em pacientes com e sem exposição ácida patológica e em voluntários sadios.....	41
Figura 17 -	Curvas ROC definindo a área sob a curva para o IC-JEG Total e para outras medidas morfológicas e funcionais da JEG na discriminação entre pacientes com número normal e número aumentado de episódios de refluxo	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Dados demográficos dos participantes	33
Tabela 2 -	Valores de referência para os parâmetros manométricos obtidos em voluntários sadios	35
Tabela 3 -	Sensibilidade, especificidade, VPP e VPN para o IC-JEG Total (<i>cut-offs</i> : média dos voluntários sadios e ideal).....	43

RESUMO

Queiroz NSF. *Parâmetros da manometria de alta resolução para avaliação da junção esofagogastrica e suas relações com o padrão de refluxo avaliado por monitorização prolongada* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução: A Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é uma das desordens mais comuns da prática clínica. Dados americanos indicam que pirose, o sintoma mais predominante desta condição, ocorre pelo menos uma vez por semana em até 20% da população estudada. A etiologia da DRGE é multifatorial, mas a incompetência da junção esofagogastrica (JEG) tem importância crucial. Alguns parâmetros manométricos já estabelecidos para avaliação da função de barreira anti-refluxo da JEG apresentam eficácia insuficiente, provavelmente porque refletem apenas um breve e, não necessariamente representativo, período de aquisição (até 30 segundos). Este estudo testou a habilidade de novos métodos para avaliação funcional da JEG, através da manometria de alta resolução (MAR), para avaliação do padrão de refluxo avaliado por monitorização prolongada do pH.

Métodos: Estudo multicêntrico internacional, onde 517 participantes foram submetidos à MAR associada ou não à monitorização prolongada do pH para estudo da função de barreira anti-refluxo da JEG. A morfologia da JEG, classificada através de seus três subtipos (tipo I, onde EIE e CD estão interpostos; tipo II, onde há separação entre EIE e CD de até 2 cm; e tipo III, com separação entre EIE e CD superior a 2 cm), pressão integrada do esfíncter inferior do esôfago (PI-EIE) e índice de contratilidade da junção esofagogastrica (IC-JEG) foram comparados com o índice de contratilidade da junção esofagogastrica total (IC-JEG Total), um novo parâmetro que sumariza a função de barreira da JEG durante todo o protocolo da MAR. Foi considerada anormal exposição ácida esofágica $\geq 4.2\%$ / 24 h (grupo pH-Reflux-pat), enquanto pacientes sem exposição ácida anormal compuseram o grupo pH-Reflux-fis.

Resultados: 65 voluntários sadios e 452 pacientes completaram a MAR. Trezentos e oitenta (84%) dos pacientes foram submetidos à monitorização prolongada do pH. PI-EIE, IC-JEG, IC-JEG Total se correlacionaram com os subtipos morfológicos da JEG (todos $p < .00001$). Somente o IC-JEG Total foi consistentemente mais baixo nos pacientes pH-Reflux-pat comparados com os voluntários sadios e os pacientes do grupo pH-Reflux-fis. IC-JEG Total também foi o parâmetro isolado com melhor capacidade de prever refluxo anormal (ponto de corte ótimo 77 mmHg·cm, AUC 0.645, $p < .0001$). Esse valor de ponto de corte apresentou sensibilidade de 86% e valor preditivo positivo de 57%, com especificidade de 39% e valor preditivo negativo de 74% para o diagnóstico de DRGE.

Conclusão: Parâmetros da MAR que avaliam a contratilidade da JEG são capazes de distinguir pacientes com e sem exposição ácida patológica e voluntários sadios. IC-JEG Total permite um aprimoramento da avaliação da função de barreira da JEG.

Descritores: Transtornos de motilidade esofágica; Junção esofágica; Refluxo gastroesofágico; Manometria; Monitoramento do pH esofágico.

SUMMARY

Queiroz NSF. *High Resolution Manometry parameters to assess barrier function of the gastroesophageal junction and its relationship with reflux pattern assessed by prolonged measurement* [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2017.

Background: Gastroesophageal reflux disease (GERD) is one of the most common disorders in medical practice. Data from North America indicate that heartburn, the most predominant symptom of the disorder, occurs at least once a week in 20% of the studied population. Etiology of GERD is multifactorial, but incompetence of the esophagogastric junction (EGJ) appears to be of crucial importance. Established manometric parameters for assessment of EGJ barrier function are sub-optimal, potentially because they reflect only a very brief (up to 30 seconds), not necessarily representative period. This study tested the performance of novel, high-resolution manometry (HRM) parameters of EGJ function in the assessment of GERD.

Methods: Patients with reflux symptoms and healthy controls (HC) underwent standard HRM associated or not with 24-hour pH monitoring. EGJ morphology, classified in three subtypes (type I, with complete overlap of the CD and the LES; type II, with minimal LES-CD separation; and type III, with LES-CD separation greater than 2 centimeters), lower esophageal sphincter pressure integral (LES-PI) and EGJ contractile integral (EGJ-CI) were compared with total-EGJ-CI, a novel parameter summarizing EGJ barrier function during the entire HRM protocol. Esophageal acid exposure $\geq 4.2\%/24$ h (pH-Reflux-pat) were considered pathological. **Key Results:** Sixty five HC and 452 patients completed HRM, 380 (84%) patients underwent ambulatory reflux-monitoring. LES-PI, EGJ-CI and total-EGJ-CI correlated with EGJ morphology subtypes (all $p < .00001$). Only total-EGJ-CI was consistently lower in pH-Reflux-pat subjects compared with HC and patients without GERD. Total-EGJ-CI was also the single best parameter for prediction of pathological reflux (optimal cut-off 77 mmHg·cm, AUC 0.645, $P < .0001$). This cut-off value showed good sensitivity 86% and positive predictive value 57%, modest specificity 39% and good negative predictive value 74% for GERD diagnosis based on pH-monitoring. **Conclusion:** Novel HRM parameters of EGJ function are efficient in identifying patients with and without pathological acid exposure and HC. Total EGJ-CI, a new metric that summarizes EGJ contractility over time, allows an improved assessment of EGJ barrier function.

Descriptors: Esophageal motility disorders; Esophagogastric junction; Gastroesophageal reflux; Manometry; Esophageal pH monitoring.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)

1.1.1 Epidemiologia

DRGE é frequentemente relatada como doença mais comum da gastroenterologia ⁽¹⁾. A real prevalência da DRGE na população geral é de difícil mensuração, pois as estimativas epidemiológicas são baseadas primariamente nos sintomas típicos de pirose e regurgitação e, em estudos populacionais, normalmente não se interrogam as queixas consideradas extra-esofágicas e atípicas da doença, tais como: tosse, asma brônquica, disfonia, pigarro, dor torácica não-cardíaca ou sensação de *globus*. Por outro lado, é sabido que nem todos os portadores da chamada sintomatologia típica da afecção são, efetivamente, portadores da DRGE ⁽²⁾.

O primeiro estudo de base populacional sobre prevalência do refluxo foi uma pesquisa realizada nos Estados Unidos, pelo Instituto Gallup, demonstrando que 10% dos entrevistados, presumidamente saudáveis, apresentavam pirose diária e 40% pelo menos uma vez ao mês. No entanto, a metodologia nunca foi publicada, o que torna sua validade discutível. Em 1997, estudo da Clínica Mayo de base populacional na cidade de Olmsted County, Minnessota, EUA, demonstrou que 19,8% de 1.524 habitantes entrevistados relataram sintomas típicos de refluxo pelo menos semanalmente ⁽³⁾.

Em 2005, foi realizada revisão sistemática de 15 estudos que avaliaram a epidemiologia da DRGE. Prevalência em torno de 10 a 20% foi encontrada no mundo ocidental, e de 5% na Ásia, quando a doença era definida pela presença de pirose e/ou regurgitação ácida de frequência pelo menos semanal. Nesse estudo, ainda foram identificados como fatores de risco para desenvolvimento de DRGE: história familiar positiva, obesidade, idade, tabagismo, entre outros. Também observou-se aumento da incidência com aumento da idade, mas essa tendência foi revertida a partir dos 55 anos ⁽⁴⁾.

Em 2014, houve atualização da revisão sistemática citada anteriormente, com inclusão de 15 novos estudos, agregando dados do Oriente Médio, Austrália e América do Sul. O único país da América do Sul citado foi a Argentina, com uma prevalência de sintomas de DRGE de 23% ⁽⁵⁾.

A DRGE tem distribuição semelhante entre os sexos masculino e feminino ⁽⁶⁾. A incidência de sintomas aumenta com a idade, principalmente após os 40 anos, assim como a ocorrência de complicações, incluindo esofagite erosiva e esôfago de Barrett ⁽⁷⁾. Essas complicações são, provavelmente, resultado da exposição ácida ao esôfago cumulativa ao longo do tempo ⁽⁸⁾.

O custo anual direto e indireto no manejo da DRGE é estimado em mais de 14 bilhões de dólares nos Estados Unidos, sendo o maior dentre todas as desordens gastrointestinais. Destes, pelo menos 60% correspondem a gastos com medicações ⁽⁹⁾. Estudo de custo-efetividade alemão relatou que 6% dos pacientes com DRGE perderam pelo menos um dia de trabalho por ano, tendo sido estimado custo direto e indireto de aproximadamente 600 dólares por paciente ao ano ⁽²⁾.

Não obstante, pela sua característica de cronicidade, a DRGE impacta negativamente na qualidade de vida. Comparada com outras desordens médicas, o prejuízo é similar ou até superior ao encontrado em doenças crônicas como artrite, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca ou hipertensão arterial ^(1,2). Além disso, é comum ocorrência de comorbidades à DRGE, principalmente a síndrome do intestino irritável e desordens psicológicas, que ocorrem na frequência de 36% e 41%, respectivamente ⁽¹⁰⁾. Essas comorbidades potencializam piora na qualidade de vida e ainda contribuem para resposta ineficaz ao tratamento habitual ⁽¹¹⁾.

1.1.2 Fisiopatologia

Muitos fatores fisiopatológicos estão envolvidos na DRGE. A principal barreira anatômica contra o refluxo gastroesofágico é a junção esofagogástrica (JEG), região anatomicamente complexa cuja integridade depende da competência do esfíncter inferior do esôfago (EIE) e da compressão extrínseca do EIE pela crura diafragmática (CD) ⁽¹²⁾. O esfíncter inferior do esôfago (EIE) é um segmento da

musculatura lisa de 3 a 4 cm de extensão que está tonicamente contraído durante o repouso. A pressão de repouso do EIE varia de 10 a 30 mmHg com capacidade de reserva, uma vez que uma pressão de 5 a 10 mmHg acima da pressão intragástrica é suficiente para prevenir refluxo gastroesofágico (RGE) ⁽¹³⁾. O EIE é circundado pela CD que promove compressão extrínseca ao EIE, contribuindo assim para a pressão de relaxamento e aumentando a pressão do EIE nos momentos de aumento da pressão abdominal, como por exemplo, na inspiração, tosse ou no espirro ⁽¹⁴⁾.

Movimentos sincrônicos de peristalse esofágica e relaxamento do EIE permitem passagem efetiva do bolo alimentar até o estômago com mínima estase em corpo esofágico. Defeitos nesse delicado sistema podem causar prejuízo no transporte do bolo alimentar, refluxo patológico do conteúdo gástrico para o esôfago e ausência de depuração do refluxato, provocando RGE sintomático ⁽¹⁵⁾.

Um dos principais mecanismos envolvidos na fisiopatologia da DRGE é a ocorrência de relaxamentos transitórios do EIE (RTEIE). RTEIE são definidos como breves períodos de relaxamento do EIE espontâneos e não relacionados com a deglutição ⁽¹⁶⁾. Constituem mecanismo fisiológico que permite esvaziamento do excesso de gás do estômago e podem ocorrer tanto em pacientes com DRGE quanto em voluntários saudáveis. A distensão gástrica causada por ar ou alimento desencadeia um reflexo vagal que resulta em RTEIE, atuando como mecanismo protetor que previne o acúmulo de ar intragástrico e impede que o excesso de gás vá para o duodeno.

Dent et al. descreveram pela primeira vez os RTEIE em 10 voluntários saudáveis na década de 80 ⁽¹⁷⁾. Desde então, RTEIE vêm sendo descritos como principal mecanismo fisiopatológico nos pacientes com DRGE ⁽¹⁸⁾. Quando foram inicialmente identificados, foi aventada a hipótese de que pacientes com DRGE teriam maior taxa de RTEIE. No entanto, vários estudos relataram similaridade entre taxa de RTEIE em pacientes com DRGE e indivíduos saudáveis ⁽¹⁸⁻²¹⁾.

Posteriormente, foi demonstrado que o refluxo ácido ocorre com maior frequência durante os RTEIE em pacientes com DRGE do que nos indivíduos saudáveis ⁽²²⁾.

A presença de hérnia hiatal (HH) também está envolvida na fisiopatologia da DRGE, no entanto, com relevância controversa. HH é definida como a migração cranial de elementos da cavidade abdominal, mais comumente o estômago, através do hiato diafragmático ⁽²³⁾. Dados epidemiológicos e fisiológicos confirmam a importância da HH em pacientes com esofagite mais grave, estenoses pépticas e esôfago de Barrett ⁽¹⁴⁾.

A patogênese da hérnia hiatal por deslizamento já foi assunto de vários estudos ⁽²³⁻²⁶⁾. Diversas teorias foram propostas, sendo mais aceita a que relaciona a sequência de eventos determinada por RTEIE resultando em exposição ácida no esôfago distal. A consequente redução do pH esofágico leva a seu encurtamento, devido à contração da musculatura longitudinal induzida pelo ácido e à fibrose causada pela esofagite. Esses fatores, associados à perda da elasticidade das estruturas de apoio, como a membrana paraesofágica, inerente à idade cronológica do paciente, e consequente alargamento da abertura diafragmática causada pela porção herniada, contribuem para maior exposição ácida, perpetuando o ciclo vicioso.

Outros fatores relacionados à hérnia hiatal por deslizamento são o aumento da pressão intra-abdominal e obesidade ⁽²⁴⁾. A pressão abdominal parece ser fator de risco isolado independente da obesidade haja vista a alta prevalência (até 80%) de HH em atletas de força ⁽²⁷⁾. Além disso, a associação de obesidade com hérnia hiatal por deslizamento e DRGE foi extensivamente estudada ⁽²⁸⁻³⁰⁾. Pandolfino et al. analisaram a relação entre o índice de massa corpórea (IMC) e a circunferência abdominal com a morfologia do segmento pressórico na JEG através da manometria de alta resolução, demonstrando que a obesidade está associada à ruptura da JEG e ao surgimento de HH ⁽³¹⁾.

HH está associada com redução tanto da pressão quanto do comprimento da JEG funcional. Tais alterações são atribuídas à separação axial entre EIE e CD e, possivelmente, à perda do segmento abdominal do EIE ⁽³²⁾ podendo ter consequências clínicas e fisiológicas, como redução da pressão do EIE, redução da amplitude peristáltica no esôfago distal, comprometimento da depuração ácida do esôfago, DRGE e esôfago de Barrett ^(24, 33).

Há evidência crescente de que o intervalo entre o EIE e o diafragma é variável, fazendo com que a redução temporal de pequenas hérnias ocorra com certa frequência. Bredenoord et al. demonstraram que existe ruptura intermitente da JEG em pequenas hérnias, sugerindo que o padrão é regra e não exceção. Os autores revelaram ainda que, durante a separação espacial entre diafragma e EIE, refluxos ácidos e levemente ácidos ocorrem mais frequentemente do que durante redução da hérnia ⁽³⁴⁾.

Outro fator envolvido na patogênese da DRGE é a disfunção peristáltica do corpo do esôfago. A depuração esofagiana do refluxato ácido depende de adequada peristalse para depurar o volume de ácido e saliva, bem como neutralizar o conteúdo esofágico aderido à mucosa. É sabido que a motilidade esofágica ineficaz (MEI) se correlaciona diretamente com a intensidade da DRGE e com a presença de complicações ⁽³⁵⁾. No entanto, ainda não se sabe se esofagite causa enfraquecimento da musculatura esofágica ou se alguma desordem da musculatura lisa subjacente do esôfago distal e do EIE predispõem à DRGE ⁽³⁶⁾.

Existem condições que estão envolvidas na fisiopatologia da DRGE, porém descritas como sendo de menor relevância. Há evidência crescente de que o conteúdo ácido da porção mais proximal da região do cárdia “escapa” do efeito neutralizante do alimento e mantém-se altamente acidificado durante o período pós-prandial. Esse efeito é denominado “*acid pocket*” ^(37, 38). Este bolsão ácido pode se estender por até 1-2 cm no esôfago distal, provocando pequeno segmento de refluxo ácido que alcançará o segmento intraesfínctérico distal, sem, todavia, ultrapassar totalmente a barreira do EIE ⁽³⁹⁾.

Outras condições associadas, mas de menor significância, são o refluxo biliar (de importância demonstrada em casos de esôfago de Barrett) e o retardo no esvaziamento gástrico (que pode ser visto na DRGE mais grave que ocorre em pacientes com gastroparesia diabética) ⁽¹⁴⁾. Finalmente, vale ressaltar a recente importância, ainda pouco compreendida, da resistência tecidual na patogênese da DRGE. Estudos sugerem que o marcador mais precoce do acometimento tecidual induzido pelo ácido seja lesão das “tight junctions” entre as células do epitélio esofágico, levando ao aumento da permeabilidade à água e eletrólitos e dilatação dos

espaços intercelulares visualizados à microscopia eletrônica. Essas alterações microscópicas poderiam explicar a sensibilidade aumentada ao refluxo ácido observada na doença do refluxo não erosiva ⁽⁴⁰⁾.

1.1.3 Diagnóstico

Infelizmente, não existe teste padrão ouro para diagnóstico da DRGE. Uma vez que o refluxo ácido, particularmente após as refeições, constitui-se em processo fisiológico, a simples presença de RGE ou sintomas ocasionais de pirose e regurgitação não podem ser definidos como doença. Em 2006, um grupo de 44 especialistas de 18 países desenvolveu uma nova definição para DRGE que pode ser aplicada tanto na prática clínica como no contexto de pesquisa ⁽⁴¹⁾. Esse grupo internacional definiu DRGE como “uma condição que se desenvolve quando o refluxo do conteúdo gástrico causa sintomas indesejados e/ou complicações.” Sintomas indesejados são aqueles que interferem na qualidade de vida dos pacientes.

Segundo o conceito adotado pelo I Consenso Brasileiro da Doença do Refluxo Gastroesofágico, DRGE é a afecção crônica decorrente do fluxo retrógrado de parte do conteúdo gastroduodenal para o esôfago e/ou órgãos adjacentes a este, acarretando variável espectro de sintomas e/ou sinais esofagianos e/ou extra-esofagianos, associados ou não a lesões teciduais ⁽⁴²⁾.

Levando em consideração as definições conceituais da DRGE, observa-se que a história clínica detalhada apresenta substancial importância para o estabelecimento do diagnóstico. Já o exame físico, no entanto, não aponta alterações sugestivas da doença na maioria dos casos.

Por outro lado, os exames auxiliares, que apresentaram grande desenvolvimento tecnológico nas últimas décadas, são cada vez mais disponíveis e ocupam papel de destaque na investigação e confirmação diagnóstica da afecção.

A endoscopia digestiva alta representa método pouco invasivo, que possibilita avaliar a presença ou não de esofagite e classificar sua intensidade. A identificação de esofagite à endoscopia tem alta especificidade, em torno de 90-95% ^(1, 43). Apesar de ser o exame mais solicitado quando há suspeita de DRGE, a sensibilidade do

método é de aproximadamente 50% ^(1, 43). No entanto, constitui-se ferramenta de grande valor por permitir que sejam evidenciadas alterações anatômicas e/ou afecções associadas, tais como: hérnia hiatal, epitelização colunar do esôfago, alterações sugestivas de neoplasias, infecções, além de possibilitar a coleta de fragmentos de mucosa de áreas consideradas suspeitas ⁽⁴⁴⁾.

Dados acumulados da literatura evidenciam que, quando pacientes com sintoma de pirose se submetem à endoscopia digestiva alta, aproximadamente 20 a 30% apresentarão esofagite erosiva, 3 a 5% terão Esôfago de Barrett e 65% apresentarão mucosa esofágica íntegra. No entanto, entre estes últimos, até 40% terão diagnóstico de doença do refluxo não erosiva ⁽⁴⁵⁾.

Considerando-se que percentual considerável dos portadores de DRGE não apresenta esofagite identificada pelo método endoscópico, verifica-se que a monitorização prolongada do refluxo torna-se o melhor método diagnóstico para pacientes com doença do refluxo não erosiva. Consiste no único método que permite a determinação da presença de exposição ácida anormal, frequência dos episódios, posição preferencial de sua ocorrência (ortostática, supina ou biposicional) e a associação de sintomas com os episódios de refluxo.

Em dissertação de mestrado apresentada à Universidade de São Paulo em 2001, Brandalise relata que a heterogeneidade de apresentação da DRGE, em relação à presença ou não de esofagite, faz com que não exista um método considerado padrão ouro para o diagnóstico da afecção. O autor considera, entretanto, que o estudo endoscópico e a monitorização prolongada do refluxo se complementam, sendo o primeiro, mais adequado para o diagnóstico de esofagite de refluxo e o segundo para o diagnóstico do refluxo gastroesofágico propriamente dito ⁽⁴⁶⁾.

A monitorização prolongada do refluxo pode ser realizada através da pHmetria com cateter ou através de cápsula telemétrica (pHmetria sem cateter), e pode ainda ser associada a impedanciometria (impedância-pHmetria), quando identifica também a ocorrência de refluxo fracamente ácido ou não-ácido. A monitorização do pH apresenta excelente sensibilidade (77 – 100%) e especificidade (85 – 100%) ⁽⁴⁷⁾. Pela sua alta acurácia na determinação do refluxo, este método é

considerado padrão para o estabelecimento de refluxo patológico por muitos autores (48, 49).

A pHmetria é realizada através da passagem transnasal de cateter com um ou mais sensores de pH. Tradicionalmente, o sensor mais distal é posicionado 5 cm acima da borda superior do EIE, normalmente identificado pela manometria. Os sensores são então conectados a um gravador portátil digital que coleta dados de pH a cada 4-6s durante o período predeterminado (em geral 24 horas). O paciente registra refeições, posição supina e ortostática e ocorrência de sintomas. Refluxo ácido é definido como queda de $\text{pH} < 4$. A porcentagem total do tempo com $\text{pH} < 4$ é a medida mais reprodutível de DRGE, com valores de limite superior de normalidade variando de 4% a 5,5% (50).

A pHmetria sem cateter pode ser realizada através de um dispositivo sem fio do tamanho de uma cápsula de vitamina que é anexado, com auxílio de endoscopia, 6 cm acima da linha Z (51). Esta técnica foi desenvolvida inicialmente com intuito de reduzir o desconforto do paciente, permitir monitorização mais prolongada do refluxo (48 horas ou mais), e promover incremento na sensibilidade do teste por possibilitar que o paciente realize suas atividades do dia a dia sem incômodo de um cateter nasal. No entanto, estudo brasileiro publicado em 2012 demonstrou que apesar da pHmetria sem cateter detectar maiores percentagens de tempo de refluxo do que a pHmetria convencional, os dois métodos foram comparáveis no diagnóstico de refluxo gastroesofágico ácido patológico e na correlação de sintomas com refluxo (52).

A impedância-pHmetria é o método mais eficiente de monitorização prolongada do refluxo, pois fornece informações relevantes, a saber: detecção de refluxo ácido e não-ácido, caracterização do refluxo esofágico em líquido, gasoso e misto, identificação da extensão proximal que o refluxo atinge no esôfago e ainda é capaz de correlacionar sintomas a todas as modalidades de refluxo (44, 53).

Impedanciometria é a medida de resistência elétrica entre dois pontos. Na impedanciometria esofágica, um circuito de corrente é gerado entre dois eletrodos separados por um cateter não condutor. A impedância é inversamente proporcional à condutividade, portanto, se apresenta baixa nas substâncias líquidas e alta nas

substâncias gasosas. A mucosa esofágica possui impedância intermediária, funcionando como linha de base para interpretação. Através de sensores de impedância sequenciais em contato com a mucosa do esôfago, é possível identificar a direção em que o bolus sólido ou líquido está sendo propagado. Junto com o sensor de pH acoplado ao cateter, ainda é possível estabelecer a característica da substância refluída ou deglutida, se ácida ou fracamente ácida (figura 1) ⁽⁵⁴⁾.

Figura 1 - À esquerda, observa-se a estrutura do cateter de impedância-pHmetria, que é composto por 6 campos de impedância (4 ao longo do esôfago e 2 faríngeos) e um sensor de pH, localizado 5 cm acima da borda superior do esfíncter esofágico inferior. À direita, nota-se a representação gráfica de um episódio de refluxo misto, gasoso (elevada impedância) e líquido (baixa impedância), ácido (demonstrado pela queda do pH no traçado inferior) e de ascensão proximal até a faringe

Rotineiramente, antes da realização de qualquer teste para a monitorização prolongada do pH, se faz necessária a identificação dos esfíncteres superior e inferior do esôfago. O estudo da função motora dos esfíncteres e da peristalse do corpo esofágico é possível graças à manometria esofágica, sendo exame complementar para o diagnóstico de doenças motoras do esôfago e no auxílio para procedimentos terapêuticos. Ela mede a amplitude e o tempo das mudanças pressóricas no esôfago, que refletem a força e o intervalo de contração e relaxamento dos músculos circulares do esôfago e de seus esfíncteres ⁽⁵⁵⁾.

A manometria esofágica é parte integral do manejo propedêutico de pacientes com sintomas de refluxo refratários ao tratamento, em particular, antes da indicação de cirurgia antirefluxo ⁽⁵⁶⁾. Está indicada para exclusão de desordens da motilidade, como por exemplo acalásia, que pode se apresentar com sintomas similares ⁽⁵⁷⁾.

Algumas anormalidades manométricas já foram relacionadas à DRGE. Sabe-se que a exposição ácida patológica está associada com redução do comprimento intra-abdominal e da pressão do EIE. Através da média dos quatro canais radiais distais do cateter da manometria convencional, é possível a identificação da pressão expiratória máxima (PEM), que representa a pressão do EIE isoladamente; e a pressão respiratória média (PRM), onde avalia-se a pressão do esfíncter no meio do ciclo respiratório, identificando-se assim a contribuição do diafragma na barreira antirrefluxo. Já o comprimento intra-abdominal é avaliado a partir da mensuração do comprimento do esfíncter antes do ponto de inversão de pressão (PIP), que corresponde à borda superior da CD e representa a transição para o tórax (figura 2) ⁽⁵⁸⁾.

CA – comprimento abdominal, CT – comprimento total

Figura 2 - Representação manométrica do EIE

Em 2012, após estudar mais de 2000 pacientes, Tsuboi et al. demonstraram que uma pressão do EIE inferior a 6 mmHg e um comprimento intra-abdominal inferior a 1 cm estavam associados a aumento da exposição ácida distal do esôfago⁽⁵⁸⁾. Em outro trabalho, Lee et al. demonstraram que o impacto da degradação estrutural do EIE, representada pela redução do comprimento do mesmo, é mais pronunciado que o enfraquecimento funcional, representado pela redução da pressão do EIE⁽⁵⁹⁾.

Apesar dos esforços, tentativas de identificar pacientes com DRGE baseadas nas medidas das pressões e tamanho da junção esofagogástrica têm sido desapontadoras. Os achados apresentados têm relevância clínica limitada, devido à grande interposição entre pacientes com DRGE e controles sadios. Essa falha poderia ser explicada por limitações do método empregado na manometria convencional.

Recentemente, a manometria de alta resolução (MAR) tornou-se disponível para a avaliação da motilidade esofágica. O cateter da MAR é composto por vários sensores de pressão estreitamente espaçados (≤ 1 cm de intervalo nas regiões do esfíncter e 1 a 2 cm de intervalo nas regiões do corpo esofágico), registrando a pressão esofágica sem lacunas significativas dos dados ao longo do comprimento de todo o esôfago. As pressões obtidas são representadas graficamente e depois transformadas em imagens espaço-temporais das pressões esofágicas codificadas por cores (“Clouse plots”) (figura 3). A MAR aumentou substancialmente a resolução espacial comparada à manometria convencional com 8 sensores de pressão. Além disso, a apresentação dos dados manométricos através das “Clouse plots” revela a anatomia funcional da JEG de maneira visualmente intuitiva⁽⁶⁰⁾ (figura 4).

Figura 3 - À esquerda, observa-se a disposição do cateter de MAR ao longo do comprimento do esôfago. No centro, nota-se a representação gráfica das curvas pressão x tempo. À direita, nota-se a representação espaço-temporal dos traçados da manometria de alta resolução codificada por cores (“Clouse plots”)

As principais vantagens da MAR em relação à manometria convencional são:

- Permite localização mais fácil e imediata de marcos anatômicos como os esfíncteres superior e inferior;
- Possibilita aquisição simultânea de dados referentes ao esfíncter superior, corpo esofágico e esfíncter inferior do esôfago;
- Proporciona maior conforto ao paciente devido ao tempo reduzido de exame e pela ausência de necessidade de tração do cateter a cada centímetro;
- Não sofre influência de artefatos de movimento ^(61, 62).

Figura 4 - Identificação dos marcos anatômicos através da MAR: esfíncter superior do esôfago (ESE), ponto de inversão da pressão (PIP) e esfíncter inferior do esôfago (EIE)

A avaliação da peristalse esofágica e do relaxamento do EIE é feita através da identificação de diferentes variáveis, conforme proposto pela Classificação de Chicago ⁽⁶³⁻⁶⁵⁾. A Classificação de Chicago para distúrbios da motilidade do esôfago foi desenvolvida para facilitar a interpretação dos estudos de alta resolução, concomitante à adoção generalizada desta tecnologia para prática clínica.

No entanto, apesar da padronização já instituída, parâmetros que definem a JEG como função de barreira não foram ainda totalmente validados e incorporados à rotina clínica. A última versão da Classificação de Chicago discute como a MAR poderia ser utilizada para caracterizar morfologia e contratilidade da barreira anti-refluxo composta pela JEG ⁽⁶³⁾.

A abordagem mais simplista propõe a classificação da JEG em três subtipos morfológicos, baseados na relação espacial entre o EIE e a CD ⁽⁶⁶⁾ (figura 5).

Figura 5 - Subtipos manométricos de junção esofagogátrica (JEG), de acordo com a relação espacial entre a crura diafragmática (CD) e o esfíncter inferior do esôfago (EIE). Em A, nota-se o tipo I, onde EIE e CD estão completamente interpostos. Em B, observa-se o tipo II, onde há separação espacial entre EIE e CD de até 2 cm. Os painéis C e D correspondem ao tipo III, definido pela separação entre EIE e CD superior a 2 cm, sendo que no tipo IIIa, o ponto de inversão de pressão (PIP) é proximal à CD, enquanto no tipo IIIb o PIP é proximal ao EIE

Já foi comentado a respeito da importância fisiopatológica da separação espacial entre EIE e CD na patogênese da DRGE ⁽³⁴⁾. Além disso, já foi demonstrado que a MAR consiste em método bastante promissor na identificação de hérnias. Em estudo publicado recentemente, Weijenborg et al. demonstraram que a presença e o tamanho da HH podem ser determinados de forma eficaz com MAR. O método apresentou sensibilidade de 92%, especificidade de 93%, valor preditivo positivo (VPP) de 94% e valor preditivo negativo (VPN) de 91%, com acurácia superior à endoscopia ou ao esofagograma baritado isoladamente ⁽⁶⁷⁾.

Outras propostas mencionadas na última versão da Classificação de Chicago incluem *lower esophageal sphincter pressure integral* (LES-PI), que integra os dados

da pressão da JEG de uma janela de 10 segundos e *esophagogastric junction contractile index* (EGJ-CI), que avalia a função da JEG durante três ciclos respiratórios ⁽⁶³⁾. Para fins didáticos, nesta tese, essas medidas serão, respectivamente, traduzidas para “pressão integrada do esfíncter inferior do esôfago (PI-EIE)” e “índice de contratilidade da junção esofagogástrica (IC-JEG)”. Ambas as medidas utilizam-se de ferramenta que habitualmente é empregada para avaliação do vigor da contratilidade do esôfago distal, o *distal contractile integral* (DCI), cujo valor é resultante do produto da amplitude x duração x comprimento (mmHg·s·cm) da pressão na área avaliada. Essa variável também será traduzida para “contração distal integrada (CDI)”.

Figura 6 - Demonstração esquemática do cálculo do PI-EIE. Para mais informações, ver guia passo a passo em Apêndice I

Hoshino et al. foram os primeiros a descreverem a aplicabilidade da ferramenta ‘CDI’ para avaliação da contratilidade da JEG, quando descreveu o PI-EIE em 2011. Essa medida utiliza o CDI em área restrita à JEG com ajuste de contorno isobárico em 20 mmHg em uma janela com duração de 10 segundos livre de deglutições (figura 6). O PI-EIE mostrou-se significativamente mais baixo em

pacientes com exposição ácida patológica do que em pacientes com exposição ácida normal no esôfago ($p < 0,05$). O valor do PI-EIE $< 400 \text{ mmHg}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}$ apresentou uma sensibilidade de 79% e uma especificidade de 54% em prever exposição ácida anormal⁽⁶⁸⁾.

Figura 7 - Demonstração esquemática do cálculo do IC-JEG. Para mais informações, ver guia passo a passo em Apêndice I

Mais recentemente, o grupo de Chicago propôs a utilização do IC-JEG para avaliação da contratilidade da JEG⁽⁶⁹⁾. O IC-JEG também é determinado através da ferramenta 'CDI', mas para uma duração de três ciclos respiratórios consecutivos, com o contorno isobárico ajustado 2 mmHg acima da pressão gástrica. O valor de 'CDI' encontrado é então dividido pela duração em segundos dos três ciclos respiratórios, permitindo uma unidade medida em mmHg·cm (Figura 7). No estudo citado, a mediana do IC-JEG foi 39 (25-55) mmHg·cm em controles *versus* 18 (8-30) mmHg·cm em pacientes com DRGE caracterizados por estudos de impedância-pHmetria ($p < 0.05$).

Uma grande limitação das medidas acima citadas é o fato de ambas serem obtidas durante período de aquisição muito curto (tipicamente 10 a 20 s), além de não levarem em consideração mudanças na morfologia e contratilidade da JEG, que são frequentemente observadas durante estudos de MAR ⁽³⁴⁾.

Com o intuito de superar as limitações apresentadas, um grupo internacional de colaboração multicêntrica, do qual a autora desta tese fez parte, propõe a criação de novo método, denominado originalmente *total esophagogastric junction contractile index* (total EGJ-CI), com o intuito de analisar a contratilidade da JEG por período prolongado de tempo, obtendo-se assim uma avaliação mais representativa da função de barreira anti-refluxo. Para melhor compreensão, optou-se por traduzir essa medida para “índice de contratilidade da JEG total (IC-JEG Total). O IC-JEG Total, à semelhança das demais medidas, também utiliza a ferramenta ‘CDI’ na área da JEG, com o ajuste do contorno isobárico em 2 mmHg acima da pressão gástrica. No entanto, a contratilidade da JEG é avaliada da primeira à última deglutição de água. O CDI resultante é então dividido pela duração em segundos do período das deglutições.

Diante do exposto, nota-se que dados se acumulam na literatura demonstrando a utilidade da MAR na investigação da contribuição da morfologia e contratilidade da JEG na fisiopatologia do refluxo. No entanto, as medidas descritas até o momento carecem de padronização e não foram capazes de identificar com acurácia pacientes com refluxo. Na terceira versão da Classificação de Chicago para distúrbios da motilidade esofágica, o grupo internacional de trabalho em MAR concordou na importância do assunto e ratificou a primordialidade do estabelecimento de convenções básicas para a caracterização da JEG. O grupo ainda reforçou a necessidade de trabalho adicional para a padronização do cálculo das medidas já descritas ⁽⁶³⁾.

Dessa forma, considerando-se essa reconhecida necessidade em se explorar o método de MAR para avaliação da JEG associada à escassez de dados na literatura a este respeito, esse estudo se justifica tanto por aprofundar o conhecimento das medidas que avaliam a contratilidade da JEG em estudos de MAR quanto por propor a criação de uma medida manométrica, que está de acordo com a tendência atual de

utilizar-se da ferramenta CDI para estudo da JEG, com a vantagem da avaliação mais prolongada durante o protocolo da MAR.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Os objetivos do trabalho são:

- a) Avaliar novos parâmetros da MAR relacionados à JEG na distinção de pacientes com evidência de refluxo anormal à monitorização prolongada do pH de pacientes sem refluxo anormal e de voluntários sadios;
- b) Avaliar se a medida do vigor da contratilidade da JEG baseada em medições prolongadas, representada pelo IC-JEG Total, tem melhor desempenho que as medidas adquiridas durante período padrão de referência de 30 segundos.

Os objetivos secundários são:

- c) Identificar valores de referência para parâmetros da manometria de alta resolução que avaliam a JEG em voluntários sadios;
- d) Comparar pacientes e voluntários sadios no que diz respeito à identificação dos subtipos de JEG e aos diagnósticos manométricos conforme a classificação de Chicago;
- e) Avaliar a covariância entre os parâmetros quantitativos da MAR que determinam o tônus e funcionalidade da JEG.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Sujeitos do estudo

3.1.1 Pacientes

Foram avaliados dados de 452 pacientes adultos submetidos à MAR para análise de prováveis distúrbios motores no Hospital Israelita de Hamburgo, Alemanha, e no Hospital Universitário de Zurique, Suíça (Figura 8).

A. Critérios de inclusão

- I) Indicação clínica de realização de MAR no Hospital Israelita de Hamburgo, Alemanha, e no Hospital Universitário de Zurique, Suíça;
- II) Idade maior que 18 anos
- III) Concordância em participar do estudo, registrada através de assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

B. Critérios de exclusão

- I) Presença de traçados manométricos apresentando artefatos que impediam a avaliação;
- II) Caso não houvesse período livre de deglutições por pelo menos 30 segundos e/ou 3 ciclos respiratórios para avaliação quantitativa dos parâmetros do EIE;
- III) Presença de desordens maiores da motilidade (espasmo esofágico distal, *Jackhammer esophagus*, obstrução funcional da JEG e acalasia).

Para atender aos objetivos traçados nesta tese de doutoramento, e com o intuito de tornar este estudo mais didático, optou-se por incluir na análise de

distinção de pacientes com e sem evidência de refluxo anormal e voluntários sadios apenas os pacientes que se submeteram à monitorização prolongada do pH por pHmetria de 24 horas (Figura 8).

3.1.2 Voluntários sadios

Foram avaliados dados de 65 voluntários sadios, estratificados por idade e sexo, recrutados por anúncio público (Figura 9). Os pacientes foram remunerados com CHF 50,00, se tinham menos que 30 anos; CHF 100,00, se tinham menos que 50 anos e CHF 150,00, se tinham 50 anos ou mais. Nenhum dos indivíduos apresentava sintomas gastrointestinais ou antecedentes de intervenção cirúrgica ou clínica que pudessem afetar a função motora do esôfago ou a secreção ácida gástrica. Para análise específica dos parâmetros da MAR, um voluntário sadio foi excluído por apresentar JEG do tipo III.

Todos os sujeitos envolvidos no estudo disponibilizaram consentimento informado por escrito antes da realização de qualquer procedimento relacionado ao estudo.

Dados demográficos e relativos à história clínica, sintomas e medicações em uso foram obtidos através da utilização de questionários padronizados.

HUZ: Hospital Universitário de Zurique, Suíça; HIH: Hospital Israelita de Hamburg, Alemanha

Figura 8 - Fluxograma dos participantes incluídos no estudo

3.2 Métodos

3.2.1 Desenho do estudo

Trata-se de estudo multicêntrico internacional, delineado de acordo com a metodologia STARD – *Standards for reporting studies of diagnostic accuracy initiative requirements* ⁽⁷⁰⁾. Pacientes e voluntários saudáveis foram submetidos à MAR associada ou não à monitorização prolongada do pH para estudo da função de barreira anti-refluxo da JEG.

3.2.2 Manometria de alta resolução

Estudos de MAR foram realizados de acordo com procedimento padrão preconizado pela Classificação de Chicago v3.0⁽⁶³⁾.

Os procedimentos foram realizados com jejum de pelo menos 8 horas e após passagem de cateter de manometria de estado sólido (4,2 mm de diâmetro externo e 36 canais espaçados a intervalos de 1 cm - Medtronic GmbH, Meerbusch, Germany) pela narina anestesiada com lidocaína gel. Com o indivíduo/paciente na posição supina, o operador inseria o cateter até profundidade estabelecida pelo programa de aquisição, com base na altura do paciente, de modo a registrar imagens da hipofaringe ao estômago, com pelo menos 3 sensores intragástricos. Após período de adaptação, os participantes eram instruídos a respirarem normalmente e a evitarem deglutições por 30 segundos para avaliação da morfologia da JEG e de seu tônus de repouso. Subsequentemente, os sujeitos recebiam dez deglutições de 5 ml de água administrada através de uma seringa pela cavidade oral.

Todos os traçados foram cuidadosamente avaliados por duas investigadoras, a saber, Natália Freitas Queiroz ou Dorothea Jasper, utilizando-se o programa de análise ManoView™ESO versão 3.0 (Medtronic, Meerbusch, Germany).

Os seguintes parâmetros quantitativos foram avaliados:

- **Comprimento total do EIE** ao final da expiração, que compreende a distância entre as bordas inferior e superior do EIE definido pelo limite de contorno isobárico de 5 mmHg acima da pressão gástrica.
- **Comprimento intra-abdominal do EIE**, que é a distância entre o PIP e a borda inferior do EIE.
- **Pressão média basal do EIE**, que é a média da pressão durante o intervalo de 30 segundos.
- **Integrative Relaxation Pressure (IRP mmHg)**, aqui traduzido para **Pressão de Relaxamento Integrada (PRI mmHg)**, que é a média da pressão da JEG medida durante 4 segundos de relaxamento contínuos ou não nos 10 segundos que se seguem após o relaxamento do ESE.

- **Contração Distal Integrada (CDI mmHg·s·cm)**, que consiste na medida de avaliação do vigor da contratilidade do esôfago distal através do cálculo amplitude x duração x comprimento da onda pressórica.
- **Subtipo morfológico da JEG** ⁽⁶⁶⁾ Tipo I: CD e EIE estão interpostos e apenas um pico pressórico é observado durante a inspiração. Tipo II: EIE e CD estão separados espacialmente resultando em padrão de duplo pico pressórico que é limitado a 2 cm. Tipo III: há separação entre o EIE e a CD que excede 2 cm, subdividindo-se em Tipo IIIa e IIIb a depender da localização do PIP.
- **Pressão Integrada do EIE (PI-EIE, mmHg·s·cm)**, conforme descrição de Hoshino et al. ⁽⁶⁸⁾, determinada através da aplicação do CDI em área restrita à JEG com ajuste de contorno isobárico em 20 mmHg em uma janela com duração de 10 segundos livre de deglutições. Nos sujeitos com separação entre o EIE e a CD, somente a área correspondente ao EIE era incluída na análise desse parâmetro.
- **Índice de Contratilidade da JEG (IC-JEG, mmHg·cm)**, conforme descrito por Nicodème et al. ⁽⁶⁹⁾, é determinado através da aplicação do CDI em área restrita à JEG com duração de três ciclos respiratórios, com ajuste de contorno isobárico em 2 mmHg acima da pressão gástrica. O CDI resultante é então dividido pela duração em segundos do período dos três ciclos respiratórios.
- Nova medida proposta, **Índice de Contratilidade da JEG Total (IC-JEG Total, mmHg·cm)** que avalia a contratilidade da JEG por um período mais prolongado de tempo. Assim como o IC-JEG, a ferramenta CDI é aplicada à área da JEG, com o ajuste do contorno isobárico em 2 mmHg acima da pressão gástrica. A contratilidade da JEG é então avaliada da primeira à última deglutição de água. O CDI resultante é então dividido pela duração em segundos do período das deglutições (figura 9).

Figura 9 - Demonstração esquemática do cálculo do IC-JEG Total. Para mais informações, ver guia passo a passo em Apêndice I

Os diagnósticos manométricos foram estabelecidos de acordo com a Classificação de Chicago v3.0⁽⁶³⁾. Também foram determinadas a média do DCI das contrações esofágicas peristálticas e a proporção de contrações efetivas e inefetivas (fracas, fragmentadas ou falhas).

Para avaliação de concordância interobservador, uma série de 49 casos consecutivos foram analisados independentemente por duas observadoras, a saber, Natália Freitas Queiroz e Dorothea Jasper. Casos onde houve discordância de dados foram analisados por investigadores seniores, a saber, Jutta Keller ou Mark Fox.

3.2.3 Monitorização prolongada do pH

A monitorização prolongada do pH foi obtida através de estudos de pHmetria de 24h na ausência de IBP ou através de impedâncio-pHmetria de 24h com ou sem IBP, que foram realizadas de acordo com procedimentos padrões descritos na literatura^(71, 72). Como descrito anteriormente, apenas os pacientes que se submeteram à monitorização prolongada do pH por pHmetria de 24 horas foram incluídos na análise de distinção de pacientes com e sem evidência de refluxo anormal e voluntários sadios.

Os procedimentos eram iniciados após calibração dos cateteres em soluções de pH 7 e pH 1, seguida da passagem dos mesmos por via nasal, após uso de anestésico tópico, posicionando-se o sensor de pH 5 cm acima da borda proximal do EIE determinada manometricamente. Os pacientes eram instruídos a seguir suas atividades diárias e dieta habituais durante o período do estudo e relatar em diário os horários das refeições, os sintomas e os períodos em que permaneciam nas posições ortostática ou supina.

Os registros eram analisados por software apropriado que fornecia o cálculo da percentagem de tempo com $\text{pH} < 4,0$, o número de refluxos ácidos e / ou o número total de episódios de refluxo no esôfago distal. A exposição ácida patológica foi definida como a percentagem do tempo com $\text{pH} < 4 \geq 4.2\%$ ⁽⁷¹⁾. Todos os estudos foram realizados na ausência de IBP. Foram considerados registros válidos aqueles que apresentaram pelo menos 18 horas de monitorização livre de interferências.

Para melhor compreensão, os pacientes que foram submetidos à pHmetria foram classificados em dois grupos: pH-Refluxo-patológico (pH-pat), com exposição ácida patológica ($\text{pH} < 4 \geq 4.2\%$); e pH-Refluxo-fisiológico (pH-fis), sem exposição ácida patológica.

3.3 Análise estatística

A análise estatística realizada para estimativa do tamanho da amostra foi baseada em dados publicados para o IC-JEG obtidos em pacientes com refluxo patológico e voluntários sadios ⁽⁷³⁾. Neste estudo de Gor et al., a média do IC-JEG para pacientes com exposição ácida normal ou aumentada foi 56.7 ± 35.6 e 41.4 ± 39.8 mmHg·cm, respectivamente. Baseado nesses dados, assume-se que um decréscimo de 25% no valor do IC-JEG é clinicamente significante. Conforme análise estatística realizada, estima-se que um tamanho de amostra de 109 pacientes por grupo seria necessário para detectar essa diferença com significância de 90% ($\alpha=0.05$).

As variáveis contínuas com distribuição normal foram comparadas apropriadamente através do teste t de Students. No caso de múltiplas comparações,

foi utilizado o modelo de análise de variância (ANOVA) e o método de diferença de significância de Least (LSD) foi aplicado post hoc. Em caso de variáveis sem distribuição normal, os testes de Wilcoxon, Mann-Whitney-U ou Kruskal-Wallis foram utilizados conforme necessidade, com aplicação da correção de Bonferroni no caso de múltiplas comparações. As proporções foram comparadas utilizando-se o teste de Pearson qui-quadrado ou teste exato de Fischer, quando apropriado.

A menos que seja afirmado de outra forma, os dados serão fornecidos como média $\pm$ desvio padrão da média (DP) se normalmente distribuídos ou como medianas com intervalos interquartis (IQR) se tiverem distribuição não normal. Análise de regressão linear univariada e multivariada foi realizada para identificar fatores preditores independentes de DRGE. Finalmente, foram traçadas curvas *receiver operating characteristic* (ROC) para avaliar a habilidade dos parâmetros da MAR em identificar pacientes com DRGE. Um valor de $p \leq 0.05$ foi considerado como estatisticamente significativo ⁽⁷⁴⁾. As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se winSTAT para Microsoft Excel versão 2012.1 (R.Fitch Software, Bad Krozingen, Germany) ou SPSS software para Windows (version 22.0; IBM statistics, IBM Corporation, Chicago, IL, USA).

3.4 Aspectos éticos

Este estudo é resultado de um programa de colaboração internacional do qual a autora desta tese e seu orientador fizeram parte. No ano de 2013, a pós-graduanda em questão realizou um '*fellowship*' de pesquisa na Unidade de Motilidade do Hospital Universitário de Zurique sob supervisão de Prof. Dr. med. Mark Fox e PD. Dr. med. Benjamin Misselwitz. Na ocasião, a aluna aprofundou seus conhecimentos em MAR e auxiliou no desenvolvimento de projetos e em pesquisas que estavam em andamento na unidade. Após retorno ao Brasil, a aluna se matriculou no programa de pós-graduação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob orientação do Prof. Dr Tomás Navarro Rodriguez, quando deu prosseguimento aos seus estudos, analisando os casos de MAR catalogados em Zurique e frequentando as disciplinas de pós-graduação. Em 2015, durante evento de motilidade em Ascona, o

Prof. Dr. med. Mark Fox convidou PD. Dr. med. Jutta Keller, do Hospital Israelita de Hamburgo, para realizarem um grande estudo de avaliação da JEG com MAR utilizando-se dados provenientes de Zurique e Hamburgo.

O estudo foi realizado de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Declaração de Helsinki. O protocolo foi aprovado pela Comissão Ético-Científica do Departamento de Gastroenterologia e pela Comissão de Normas Éticas do HCFMUSP (CAPPesq) e se encontra registrado na plataforma Brasil do Ministério da Saúde (CAAE: 39197514.4.0000.0065). Nos demais centros, obtivemos a aprovação dos respectivos CEPs locais, sob os seguintes registros: Nr.PV3846, KEK-ZH- Nr. 2013-0176, KEK-ZH- Nr. 2014-0013. O estudo também foi registrado online sob os números: NCT02407938, NCT02397616.

Cada paciente recebeu explicações em linguagem clara sobre o estudo. O pesquisador responsável de cada centro obteve, de cada paciente, a assinatura do consentimento informado, por escrito, previamente à inclusão. O pesquisador responsável informou sobre os benefícios e riscos de participar na pesquisa e de seu direito de retirar seu consentimento a qualquer momento, comprometendo-se a informar ao paciente a ocorrência de resultados negativos que impedissem a continuação do estudo.

3.5 Financiamento

Parte do material do estudo utilizado para procedimentos de MAR no Hospital Israelita de Hamburgo foi patrocinado por Given Imaging/Covidien/Medtronic. A verba utilizada para remuneração dos voluntários sadios foi subsidiada pela Divisão de Gastroenterologia do Hospital Universitário de Zurique.

De outro modo, nenhum outro tipo de financiamento direto foi recebido para realização deste estudo.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Características dos participantes

Foram obtidos registros adequados de MAR de 65 voluntários sadios e de 452 pacientes (Figura 8). A distribuição de gênero foi similar nos dois grupos, sendo - 47,7% e 57,7% dos participantes do sexo feminino no grupo de voluntários sadios e pacientes, respectivamente ($p = 0,145$). Os voluntários sadios eram mais jovens ($38,4 \pm 1,5$ versus $52,3 \pm 0,7$ anos, $p < ,0001$) e tinham menor índice de massa corpórea (IMC) ($23,2 \pm 0,4$ versus $26,3 \pm 0,3$ kg m⁻², $p < ,0001$) quando comparados aos pacientes. Participantes do sexo feminino tinham IMC mais baixo do que os do sexo masculino (voluntários sadios: $21,7 \pm 0,5$ vs $24,3 \pm 0,5$ kg m⁻², $p = ,0003$, pacientes: $25,2 \pm 0,4$ vs $27,7 \pm 0,4$ kg m⁻², $p < ,0001$) (tabela 1).

Tabela 1 - Dados demográficos dos participantes

Participantes (n=517)	Voluntários sadios (n=65)	Pacientes (n=452)	P
Sexo feminino	47,7%	57,3%	0,145
Idade anos (Média ± DP)	$38,4 \pm 1,5$	$52,3 \pm 0,7$ years	<0,001
IMC kg m ⁻² (Média ± DP)	$23,2 \pm 0,4$	$26,3 \pm 0,3$	<,0001

4.2 Concordância interobservador

Quarenta e nove casos de MAR, analisados tanto por Natália Freitas Queiroz quanto por Dorothea Jasper, mostraram excelente concordância interobservador para PI-EIE, IC-JEG e IC-JEG Total, com coeficiente de correlação intraclass variando entre 0,912 e 0,972. Esses achados permitiram a combinação de dados independentemente do investigador que os analisou.

4.3 Valores de referência em voluntários sadios

Os valores de normalidade encontrados para todos os parâmetros avaliados nos voluntários sadios estão apresentados na tabela 2. A idade não exerceu qualquer efeito independente nas medidas. O valor do IMC foi preditor independente para o PI-EIE (único parâmetro que não é referenciado à pressão intragástrica em seu cálculo). IC-JEG, IC-JEG Total, pressão média basal do EIE, PRI bem como o comprimento total do EIE foi maior em mulheres ($p < 0,01$). Os valores do IC-JEG Total em voluntários sadios mostraram menor variabilidade interindividual (variância), resultando em um intervalo de normalidade mais restrito quando comparado às outras medidas de funcionalidade da JEG.

Tabela 2 - Valores de referência para os parâmetros manométricos obtidos em voluntários sadios

Voluntários sadios (n=64*)	Média $\pm$ DP	Mediana	Percentil 5- 95
Funcionalidade da JEG			
Comprimento total do EIE [cm]	3,0 $\pm$ 1,0	2,8	1,6 – 5,3
Comprimento intra-abdominal do EIE [cm]	1,8 $\pm$ 1,1	1,8	-0,8 – 3,6
Pressão media basal do EIE [mmHg]	22,2 $\pm$ 9,9	21,3	10,4 – 38,6
Pressão de Relaxamento Integrada (PRI) [mmHg]	6,0 $\pm$ 3,8	5,7	0,3 – 12,5
Pressão integrada do esfíncter inferior do esôfago (PI-EIE) [mmHg.s.cm]	141,7 $\pm$ 143,1	104,6	1,7 – 393,7
Índice de contratilidade da junção esofagogástrica (IC-JEG) [mmHg.cm]	67,7 $\pm$ 26,0	62,6	27,8 – 124,9
Índice de contratilidade da junção esofagogástrica total (IC-JEG Total) [mmHg.cm]	67,0 $\pm$ 21,9	63,0	38,5 – 117,3
Motilidade			
Contração distal integrada (CDI) [mmHg.s.cm]	1242 $\pm$ 822	1074	237 – 2759

N=64, dados de um voluntário sadio com morfologia da LEG tipo III foram excluídos. Todos os parâmetros, à exceção do comprimento total do EIE, apresentaram distribuição normal.

4.4 Comparação entre pacientes e voluntários sadios

Dados demográficos mostraram interações amplamente similares nos parâmetros da MAR nos pacientes, assim como relatado para os voluntários sadios. No entanto, somente nos pacientes, foi verificado que, maior idade ($r = 0,193$, $p < 0,0001$) e IMC ($r = 0,179$, $p = 0,0001$) foram associados a maior separação axial entre EIE e CD.

Os pacientes exibiam JEG do tipo II (22,8% *versus* 15,4%) ou tipo III (8,4% *versus* 1,5%) mais frequentemente que os voluntários sadios ($p = 0,018$). O diagnóstico manométrico pela Classificação de Chicago foi de normalidade em 80% e de MEI em 20% dos voluntários sadios. As desordens da motilidade foram mais prevalentes entre os pacientes ($p < 0,0001$), com 42% exibindo motilidade normal, 42% MEI, 3% peristalse ausente, 3% espasmo esofagiano distal, 1% *Jackhammer esophagus*, 3% obstrução funcional da JEG e 6% acalasia.

4.5 Covariância entre os parâmetros da MAR

Entre o total da população estudada ($n = 517$), foi observada correlação direta forte entre todos os parâmetros quantitativos que determinam o tônus e funcionalidade da JEG ($0,703 \leq r \leq 0,902$, $p < 0,00001$). O aumento da separação espacial entre EIE e CD foi associado a um decréscimo no valor de todos os parâmetros ($-0,430 \leq r \leq -0,332$, $p < 0,00001$). Essas diferenças de valores observadas de acordo com o tipo morfológico da JEG foram mais pronunciadas para o IC-JEG Total (figura 10).

Figura 10 - IC-JEG Total e CDI agrupados de acordo com o tipo morfológico da JEG. Os dados mostram medianas, IQR e percentil 5 – 95. As faixas pontilhadas exibem os IQR dos mesmos parâmetros encontrados nos voluntários sadios ($n = 64$). Os valores de p estão corrigidos para múltiplas comparações

Foi ainda encontrada interação entre os parâmetros de funcionalidade da JEG e o CDI médio ($0,436 \leq r \leq 0,510$, $p < 0,00001$) e com a percentagem de contrações inefetivas ($-0,478 \leq r \leq -0,402$, $p < 0,00001$). Esses achados persistiram após ajuste de sexo, idade e IMC.

4.6 Associação entre parâmetros manométricos e refluxo ácido

Trezentos e oitenta (84%) dos pacientes submeteram-se a estudos de monitorização prolongada do pH, com registros válidos e na ausência de IBP. A associação entre os parâmetros manométricos e refluxo ácido foi testada em um conjunto de 238/452 pacientes que apresentavam estudo de pHmetria válido (53% de todos os pacientes, 63% dos que submeteram-se à monitorização do refluxo). Desses 238 pacientes, 48,7% pertenciam ao grupo pH-Refluxo-patológico, isto é, com exposição ácida patológica ($\text{pH} < 4 \geq 4,2\%$).

Subtipos morfológicos da JEG II e III ocorreram em 30,2% e 13,8% no grupo pH-Refluxo-patológico, mas somente em 18% e 0,8% no grupo pH-Refluxo-fisiológico, respectivamente ($p < 0,0001$). Todas as medidas de contratilidade da JEG foram mais baixas no grupo pH-Refluxo-patológico do que no grupo pH-Refluxo-fisiológico e em voluntários sadios (IC-JEG $p = 0,07$; demais parâmetros $p < 0,05$) (Figuras 11 a 16). O IC-JEG Total exibiu a melhor separação entre os grupos (figura 13).

Demonstrou-se ainda que pacientes do grupo pH-Refluxo-patológico exibiam depuração esofágica prejudicada com maior frequência que o grupo pH-Refluxo-fisiológico ou voluntários sadios (prevalência de MEI 61,2%, 45,9% e 20,3%, respectivamente; $p < 0,00001$). O grupo A-Reflux-pos também apresentou menor média de CDI (figura 16).

Figura 11 - PI-EIE em pacientes com e sem exposição ácida patológica e em voluntários sadios. Os dados mostram medianas, IQR e percentil 5-95. Os valores de p estão corrigidos para múltiplas comparações

Figura 12 – IC-JEG em pacientes com e sem exposição ácida patológica e em voluntários sadios. Os dados mostram medianas, IQR e percentil 5-95. Os valores de p estão corrigidos para múltiplas comparações

Figura 13 - IC-JEG Total em pacientes com e sem exposição ácida patológica e em voluntários saudáveis. Os dados mostram medianas, IQR e percentil 5-95. Os valores de p estão corrigidos para múltiplas comparações

Figura 14 - Pressão média basal do EIE em pacientes com e sem exposição ácida patológica e em voluntários saudáveis. Os dados mostram medianas, IQR e percentil 5-95. Os valores de p estão corrigidos para múltiplas comparações

Figura 15 - PRI em pacientes com e sem exposição ácida patológica e em voluntários sadios. Os dados mostram medianas, IQR e percentil 5-95. Os valores de p estão corrigidos para múltiplas comparações

Figura 16 - CDI em pacientes com e sem exposição ácida patológica e em voluntários sadios. Os dados mostram medianas, IQR e percentil 5-95. Os valores de p estão corrigidos para múltiplas comparações

Os subtipos morfológicos da JEG I-III se correlacionaram com refluxo ácido ($r = 0,293$, $p < 0,0001$). A associação mais forte entre os parâmetros de contratilidade da JEG e exposição ácida foi vista com o IC-JEG Total ($r = -0,253$, $p < 0,0001$). PI-EIE não se mostrou preditor independente para exposição ácida ($p = 0,144$). Esses achados se mantiveram significantes quando ajustados para sexo, idade e IMC.

4.7 Avaliação do desempenho dos parâmetros da MAR na distinção de pacientes com e sem refluxo anormal

IC-JEG Total apresentou o melhor poder discriminativo como parâmetro único para predição de refluxo patológico pela pHmetria (AUC 0,649, IC95%: 0,580 – 0,719, $p < 0,0001$) (figura 17, tabela 3).

Figura 17 - Curvas ROC definindo a área sob a curva para o IC-JEG Total e para outras medidas morfológicas e funcionais da JEG na discriminação entre pacientes com número normal e número aumentado de episódios de refluxo. IC-JEG Total exibiu o melhor desempenho entre os parâmetros estudados

Tabela 3 - Sensibilidade, especificidade, VPP e VPN para o IC-JEG Total (*cut-offs*: média dos voluntários saudáveis e ideal)

IC-JEG Total	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN
67,0 mmHg·cm Média dos voluntários saudáveis	75%	54%	61%	70%
77,1 mmHg·cm (cut-off ideal)	86%	39%	57%	74%

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Esse estudo testou o desempenho de medidas da MAR propostas para avaliação da função de barreira da JEG em pacientes referenciados para investigação de refluxo e voluntários sadios. Dados de uma extensa coorte, que incluiu 452 pacientes e 65 voluntários sadios, foram adquiridos utilizando-se de protocolo padronizado em dois centros de estudo. A compilação dos dados foi possível após confirmação de excelente concordância interobservador para todos os parâmetros manométricos estudados. A intensidade da DRGE foi significativamente associada às medidas de contratilidade e morfologia da JEG, bem como à contratilidade do corpo esofágico. As associações foram mais pronunciadas para a medida recentemente proposta, IC-JEG Total, que avalia a contratilidade da JEG por período prolongado durante o exame manométrico.

Apesar da significativa associação encontrada entre os parâmetros que avaliam a morfologia e função da JEG com intensidade do refluxo, isoladamente, nenhum dos parâmetros manométricos estudados foi capaz de prever com eficiente acurácia a presença de refluxo patológico nos estudos de monitorização prolongada do pH. No entanto, foi possível identificação de um limite para o IC-JEG Total acima do qual aproximadamente 74% dos pacientes apresentam exposição ácida fisiológica.

A identificação de medidas que proporcionam avaliação adequada da barreira contra o refluxo constitui-se importante avanço dos estudos manométricos de alta resolução. A Classificação de Chicago v3.0 apresentou a nova classificação morfológica da JEG proposta por Pandolfino et al. e o PI-EIE e o IC-JEG como novos parâmetros manométricos para avaliação da estrutura e função da JEG^(66, 68, 69, 73, 75), porém não favoreceu a utilização de um sobre o outro, uma vez que não existem estudos que comparem essas medidas.

Este estudo mostrou correlações significativas entre parâmetros que avaliam a morfologia da JEG com parâmetros de funcionalidade da JEG, de tal forma que o aumento progressivo da separação espacial entre o EIE e a CD (subtipos

morfológicos de I a III da JEG) foi associado a um decréscimo progressivo das medidas de contratilidade da JEG. Também houve correlação inversa do grau de separação axial entre EIE e CD e o vigor da contratilidade esofágica. Esse achado é consistente com estudos prévios que mostram prejuízo da contratilidade esofágica na presença de hérnia hiatal ⁽⁷⁶⁾.

Com relação ao estudo do PI-EIE, é importante destacar que esta medida apresenta algumas desvantagens: o índice é referenciado à pressão atmosférica ao invés da pressão gástrica; é determinado em uma janela de 10 segundos de duração independentemente das mudanças pressóricas durante a respiração; e ainda inclui somente áreas com pressão excedente a 20 mmHg, uma vez que é ajustado para esse nível de contorno isobárico. Este último pode não ter sido considerado um problema na população japonesa estudada por Hoshino et al. ao descreverem essa medida ⁽⁶⁸⁾. No entanto, sabe-se que o limite inferior de normalidade da pressão da JEG é inferior a 20 mmHg em populações caucasianas ⁽⁷⁷⁾.

Além disso, apesar do PI-EIE se correlacionar com refluxo ácido e não ácido, não foi possível identificar um valor de limite inferior de normalidade significativa para o PI-EIE e, portanto, não foi possível identificar pacientes com funcionalidade da JEG comprometida utilizando-se dessa medida.

Em contraste, o IC-JEG se referencia à pressão gástrica e leva em consideração as variações da contratilidade da JEG durante o ciclo respiratório, uma vez que mede a pressão intra-luminal ao longo de três ciclos respiratórios consecutivos ⁽⁶⁹⁾. Consequentemente, foi possível a verificação de valores mais homogêneos em voluntários saudáveis e uma melhor correlação entre o IC-JEG e os parâmetros do refluxo. Entretanto, o IC-JEG continua não levando em consideração a variabilidade morfológica e pressórica da JEG ao longo do tempo, que já foi demonstrada em alguns estudos ^(34, 78). Isso pode ser uma limitação clinicamente relevante, tendo em vista que o diagnóstico adequado da DRGE deve advir de uma medida de avaliação representativa da função de barreira da JEG.

Essas considerações incitaram o desenvolvimento de uma nova medida, o IC-JEG Total, que avalia a funcionalidade da JEG utilizando-se da já bem estabelecida ferramenta CDI durante todo o período em que os indivíduos recebem deglutições

líquidas, isto é, em torno de 3 a 5 minutos. O total IC-JEG Total mostrou menor variabilidade entre o grupo estudado e forneceu intervalo de normalidade relativamente estreito entre os voluntários sadios. Ainda mostrou-se menor nos pacientes com exposição ácida patológica quando comparada aos valores encontrados em pacientes com exposição ácida fisiológica e em voluntários sadios. Também foi evidenciado que a interposição entre esses três grupos foi menor para essa medida do que para o IC-JEG e o PI-EIE. Além disso, a associação entre o IC-JEG Total e refluxo ácido foi mais forte do que para outras medidas de funcionalidade da JEG e esse parâmetro ainda exibiu o melhor poder discriminativo isoladamente para a predição de refluxo patológico.

Apesar do IC-JEG Total fornecer uma vantagem clínica aparente em relação as medidas existentes, esse estudo mostra que mesmo a avaliação prolongada da barreira anti-refluxo da JEG não foi capaz de identificar um valor de limite válido capaz de prever DRGE acuradamente baseado na exposição ácida. Isso se deve, provavelmente, pela etiologia multifatorial da DRGE, que inclui não somente prejuízo na estrutura e função da JEG, como também depuração esofágica prejudicada, aumento da pressão intra-abdominal (por exemplo, obesidade) e função gástrica anormal^(31, 59, 79, 80). Nenhum parâmetro manométrico isolado seria capaz de integrar como um todo a complexidade da função gastrointestinal alta ou fornecer uma descrição adequada de todos os fatores envolvidos na fisiopatologia da DRGE^(81, 82).

Por exemplo, é sabido que RTEIE constituem importante mecanismo mediando o refluxo gastroesofágico^(83, 84) e que esses eventos podem ser detectados pela MAR⁽⁸⁵⁾. No entanto, a maioria deles ocorrem após as refeições e não podem, portanto, serem detectados por parâmetros adquiridos durante o protocolo padrão da MAR com deglutições líquidas. Além disso, nenhuma das medidas da JEG fornece avaliação da contratilidade esofágica ou função gástrica. A contribuição da depuração esofágica em pacientes com DRGE poderia ser mais bem representada por estudos de MAR que incluíssem um teste com refeição. Já foi demonstrado que a ausência de resposta a essa prova fisiológica é capaz de caracterizar a motilidade esofágica em pacientes com DRGE erosiva e achados patológicos em estudos de monitorização prolongada do pH⁽³⁶⁾.

Medidas da função gástrica não são habitualmente avaliadas no manejo propedêutico da DRGE. Deste modo, não é possível comentar a respeito da contribuição da produção gástrica de ácido, do tamanho e localização do “*acid pocket*” e da taxa de esvaziamento gástrico na DRGE ⁽⁸⁶⁾. Essas considerações deixam claro que, apesar da monitorização prolongada do refluxo associada ou não à impedância-pHmetria constituir-se no melhor marcador já estabelecido para DRGE, essa abordagem ainda é imperfeita.

Em contraste, apesar das medidas de funcionalidade da JEG calculadas a partir de estudos de MAR não serem capazes de identificar com acurácia pacientes com DRGE, foi possível identificar pacientes com baixa probabilidade de apresentarem refluxo patológico. Através da análise da curva ROC, um *cut-off* de 77 mmHg·cm, apresentou VPN de 74% para o IC-JEG Total. Esse valor está dentro do intervalo de normalidade encontrado nos voluntários sadios. Dessa forma, nesta coorte, observa-se que refluxo patológico é pouco provável se o valor do IC-JEG Total estiver nos limites de normalidade estabelecidos neste estudo. Este achado é de grande relevância fisiopatológica uma vez que sustenta a noção de que integridade da JEG é o parâmetro isolado mais importante na proteção anti-refluxo e que o refluxo ocorre com baixa probabilidade se a JEG é capaz de manter pressão normal por alguns minutos. Consequentemente, o valor da MAR no manejo diagnóstico de pacientes com sintomas de DRGE não deve se limitar à identificação de indivíduos com desordens maiores da motilidade, mas também à exclusão de refluxo patológico com alta probabilidade naqueles pacientes com contratilidade preservada da JEG na avaliação com o IC-JEG Total. Ao mesmo tempo, em pacientes com refluxo patológico que exibirem IC-JEG Total excedendo o *cut-off* acima, seria aconselhável investigar intensamente mecanismos patológicos relativamente raros, como esvaziamento gástrico lentificado.

Este estudo apresenta limitações. Primeiramente, nenhum dos voluntários sadios e nem todos os pacientes completaram a investigação de DRGE com estudos de monitorização prolongada do pH. Mesmo assim, o número de pacientes incluídos na análise completa foi equivalente ou excedeu o número de pacientes investigados em estudos similares ^(73, 75, 87). Em segundo lugar, apesar da coorte de pacientes ser típica daqueles habitualmente referenciados para investigação de DRGE, o estudo

não foi de base populacional. No estudo Kalixanda, aproximadamente 5% da comunidade tinha evidencia de DRGE à endoscopia ⁽⁸⁸⁾. A proporção de voluntários saudáveis com estudos de monitorização prolongada do pH positivos não é conhecida, mas, considerando-se a alta prevalência da DRGE não erosiva, é provavelmente alta ^(45, 89). Este fato, no entanto, não confunde os resultados, pois se todos os voluntários saudáveis com refluxo patológico tivessem sido excluídos da análise, então isso certamente melhoraria a homogeneidade dos grupos estudados, e, conseqüentemente, a discriminação entre saudáveis e doentes.

Recentemente, um grupo internacional de profissionais com grande expertise em DRGE descreveu uma interpretação moderna da fisiopatologia da DRGE no contexto da MAR e propôs um algoritmo para classificar e avaliar as alterações motoras esofágicas nesta patologia. Neste documento, a avaliação sistemática do vigor da contratilidade da JEG através do IC-JEG foi estimulada e o IC-JEG Total foi mencionado como ferramenta promissora na determinação da função de barreira da JEG ⁽⁹⁰⁾.

Por fim, a MAR propiciou diversas novas ferramentas para a avaliação da função motora do esôfago e da contratilidade da JEG. Os dados apresentados neste estudo, bem como as recentes publicações, corroboram o fato de que a temática levantada está em concordância com a tendência atual de manejo propedêutico da DRGE. A partir de agora, dispomos de uma ferramenta nova e relativamente eficaz na avaliação da barreira anti-refluxo que, no entanto, ainda precisa ser validada em estudos futuros, bem como ter seu desempenho avaliado na definição de desfechos de tratamento.

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Com base nos resultados apresentados deste estudo, pode-se concluir que:

- a) Parâmetros da MAR que avaliam a contratilidade da JEG apresentaram diferenças estatisticamente significantes entre os pacientes com e sem exposição ácida patológica e entre os voluntários sadios.
- b) O IC-JEG Total exibiu a melhor separação entre os grupos com e sem exposição ácida patológica e voluntários sadios, além de apresentar o melhor poder discriminativo como parâmetro isolado para predição de refluxo patológico pela pHmetria.
- c) Dentre os valores de normalidade estabelecidos para os voluntários sadios, o IC-JEG Total mostrou menor variância, resultando em um intervalo de normalidade mais restrito quando comparado às outras medidas de funcionalidade da JEG.
- d) As desordens da motilidade e JEG do tipo II e III foram mais prevalentes entre os pacientes do que em voluntários sadios.
- e) PI-EIE IC-JEG e IC-JEG Total se correlacionam fortemente entre si e o aumento da separação espacial entre EIE e CD se correlaciona inversamente com os parâmetros que avaliam tônus e funcionalidade da JEG.

7 REFERÊNCIAS

7 REFERÊNCIAS

1. Adams DH. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. *Gut*. 2007;56:1175.
2. Willich SN, Nocon M, Kulig M, Jaspersen D, Labenz J, Meyer-Sabellek W, Stolte M, Lind T, Malfertheiner P. Cost-of-disease analysis in patients with gastro-oesophageal reflux disease and Barrett's mucosa. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(3):371-6.
3. Locke 3rd GR, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton 3rd LJ. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 1997;112(5):1448-56.
4. Dent J, El-Serag HB, Wallander M-A, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2005;54(5):710-7.
5. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63(6):871-80.
6. Rubenstein JH, Chen JW. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014;43(1):1-14.
7. Rubenstein JH, Scheiman JM, Sadeghi S, Whiteman D, Inadomi JM. Esophageal adenocarcinoma incidence in individuals with gastroesophageal reflux: synthesis and estimates from population studies. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(2):254-60.

8. Johnson DA, Fennerty MB. Heartburn severity underestimates erosive esophagitis severity in elderly patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2004;126(3):660-4.
9. Shaheen NJ, Hansen RA, Morgan DR, Gangarosa LM, Ringel Y, Thiny MT, Russo MW, Sandler RS. The burden of gastrointestinal and liver diseases, 2006. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(9):2128-38.
10. Nojkov B, Rubenstein JH, Adlis SA, Shaw MJ, Saad R, Rai J, Weinman B, Chay WD. The influence of co-morbid IBS and psychological distress on outcomes and quality of life following PPI therapy in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(6):473-82.
11. Dal-Paz K, Moraes-Filho JP, Navarro-Rodriguez T, Eisig JN, Barbuti R, Quigley EMM. Low levels of adherence with proton pump inhibitor therapy contribute to therapeutic failure in gastroesophageal reflux disease. *Dis esophagus*. 2012;25(2):107-13.
12. Kahrilas PJ, Lee YYY-C, Whiting JGH, Robertson E V, Derakhshan MH, Smith D, et al. The role of the hiatus hernia in gastro-oesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg*. 2013;13(4):601-16.
13. Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, Helm JF, Hauser R, Patel GK, Egide MS. Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. *N Engl J Med*. 1982;307(25):1547-52.
14. Richter JE. Gastroesophageal reflux disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21(4):609-31.
15. Bredenoord AJ, Smout AJ. Esophageal motility testing: impedance-based transit measurement and high-resolution manometry. *Gastroenterol Clin North Am*. 2008;37(4):775-91.

16. Kim HI, Hong SJ, Han JP, Seo JY, Hwang KH, Maeng HJ, Lee TH, Lee JS.. Specific movement of esophagus during transient lower esophageal sphincter relaxation in gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013;19(3):332-7.
17. Dent J, Dodds WJ, Friedman RH, Sekiguchi T, Hogan WJ, Arndorfer RC, Petrie DJ. Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. *J Clin Invest.* 1980;65(2):256-67.
18. Massey BT, Simuncak C, Lecapitaine-Dana NJ, Pudur S. Transient lower esophageal sphincter relaxations do not result from passive opening of the cardia by gastric distention. *Gastroenterology.* 2006;130(1):89-95.
19. Iwakiri K, Hayashi Y, Kotoyori M, Tanaka Y, Kawakami A, Sakamoto C, Holloway RH. Transient lower esophageal sphincter relaxations (TLESRs) are the major mechanism of gastroesophageal reflux but are not the cause of reflux disease. *Dig Dis Sci.* 2005;50(6):1072-7.
20. Trudgill NJ, Riley SA. Transient lower esophageal sphincter relaxations are no more frequent in patients with gastroesophageal reflux disease than in asymptomatic volunteers. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(9 Suppl.):2569-74.
21. Grossi L, Ciccaglione AF, Travaglini N, Marzio L. Transient lower esophageal sphincter relaxations and gastroesophageal reflux episodes in healthy subjects and GERD patients during 24 hours. *Dig Dis Sci.* 2001;46(4):815-21.
22. Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer R, Smout AJ. Gastro-oesophageal reflux of liquids and gas during transient lower oesophageal sphincter relaxations. *Neurogastroenterol Motil.* 2006;18(10):888-93.
23. Hyun JJ, Bak Y-T. Clinical significance of hiatal hernia. *Gut Liver.* 2011;5(3):267-77.

-
24. Gordon C, Kang JY, Neild PJ, Maxwell JD. The role of the hiatus hernia in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20(7):719-32.
 25. Mittal RK. Hiatal hernia: myth or reality? *Am J Med* [Internet]. 1997;103(5A):33S-39S.
 26. Christensen J, Miftakhov R. Hiatus hernia: a review of evidence for its origin in esophageal longitudinal muscle dysfunction. *Am J Med.* 2000;108 Suppl:3S-7S.
 27. Smith AB, Dickerman RD, McGuire CS, East JW, McConathy WJ, Pearson HF. Pressure-overload-induced sliding hiatal hernia in power athletes. *J Clin Gastroenterol.* 1999;28(4):352-4.
 28. Wilson LJ, Ma W, Hirschowitz BI. Association of obesity with hiatal hernia and esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(10):2840-4.
 29. Barak N, Ehrenpreis ED, Harrison JR, Sitrin MD. Gastro-oesophageal reflux disease in obesity: pathophysiological and therapeutic considerations. *Obes Rev.* 2002;3(1):9-15.
 30. Stene-Larsen G, Weberg R, Frøyshov Larsen I, Bjørtuft O, Hoel B, Berstad A. Relationship of overweight to hiatus hernia and reflux oesophagitis. *Scand J Gastroenterol.* 1988;23(4):427-32.
 31. Pandolfino JE, El-Serag HB, Zhang Q, Shah N, Ghosh SK, Kahrilas PJ. Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity. *Gastroenterology.* 2006;130(3):639-49.
 32. Kahrilas PJ. The role of hiatus hernia in GERD. *Yale J Biol Med.* 1999;72(2-3):101-11.

-
33. Kahrilas PJ, Kim HC, Pandolfino JE. Approaches to the diagnosis and grading of hiatal hernia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22(4):601-16.
 34. Bredenoord AJ, Weusten BLAM, Timmer R, Smout AJPM. Intermittent spatial separation of diaphragm and lower esophageal sphincter favors acidic and weakly acidic reflux. *Gastroenterology*. 2006;130(2):334-40.
 35. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ, Kern M, Arndorfer RC, Reece A. Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis. *Gastroenterology*. 1986;91(4):897-904.
 36. Daum C, Sweis R, Kaufman E, Fuellemann A, Anggiansah A, Fried M, Fox M. Failure to respond to physiologic challenge characterizes esophageal motility in erosive gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23(6):517-e200.
 37. Fletcher J, Wirz A, Young J, Vallance R, McColl KE. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology*. 2001;121(4):775-83.
 38. Lee YY, McColl KE. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27(3):339-51.
 39. Lee YY, Whiting JG, Robertson EV, Derakhshan MH, Smith D, McColl KE. Measuring movement and location of the gastroesophageal junction: research and clinical implications. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48(4):401-11.
 40. Barlow WJ, Orlando RC. The pathogenesis of heartburn in nonerosive reflux disease: a unifying hypothesis. *Gastroenterology*. 2005;128(3):771-8.

-
41. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900-20.
 42. Moraes-Filho JP, Navarro-Rodriguez T, Barbuti R, Eisig J, Chinzon D, Bernardo W; Brazilian Gerd Consensus Group. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease: an evidence-based consensus. *Arq Gastroenterol*. 2010;47(1):99-115.
 43. Richter JE. Severe reflux esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 1994;4(4):677-98.
 44. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):308-28.
 45. Hachem C, Shaheen NJ. Diagnosis and management of functional heartburn. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(1):53-61.
 46. Brandalise A. Variantes técnicas de mensuração da pressão do esfíncter inferior do esôfago ao estudo manométrico e sua relação com o refluxo gastroesofágico avaliado por pH-metria esofágica prolongada. [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2001.
 47. Hirano I, Richter JE; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG practice guidelines: esophageal reflux testing. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(3):668-85.
 48. Lacy BE, Weiser K, Chertoff J, Fass R, Pandolfino JE, Richter JE, Rothstein RI, Spangler C, Vaezi ME. The diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med*. 2010;123(7):583-92.

-
49. Richter JE. Diagnostic tests for gastroesophageal reflux disease. *Am J Med Sci.* 2003;326(5):300-8.
 50. Leme EMO. Parte II - pHmetria Esofágica Prolongada. Nasi A, Michelsohn N, editors. *Avaliação funcional do esôfago: manometria e pH-metria esofágicas.* São Paulo: Editora Roca; 2001. p.228-237.
 51. Pandolfino JE, Richter JE, Ours T, Guardino JM, Chapman J, Kahrilas PJ. Ambulatory esophageal pH monitoring using a wireless system. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(4):740-9.
 52. Azzam RS, Sallum RA, Brandao JF, Navarro-Rodriguez T, Nasi A. Comparative study of two modes of gastroesophageal reflux measuring: conventional esophageal pH monitoring and wireless pH monitoring. *Arq Gastroenterol.* 2012;49(2):107-12.
 53. Boeckxstaens GE, Smout A. Systematic review: role of acid, weakly acidic and weakly alkaline reflux in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(3):334-43.
 54. Bredenoord AJ, Smout AJPM. Advances in motility testing--current and novel approaches. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(8):463-72.
 55. Bredenoord AJ, Smout AJ. High-resolution manometry of the esophagus: more than a colorful view on esophageal motility? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2007;1(1):61-9.
 56. Jobe BA, Richter JE, Hoppo T, Peters JH, Bell R, Dengler WC, DeVault K, Fass R, Gyawali CP, Kahrilas PJ, Lacy BE, Pandolfino JE, Patti MG, Swanstrom LL, Kurian AA, Vela MF, Vaezi M, DeMeester TR. Preoperative diagnostic workup before antireflux surgery: an evidence and experience-based consensus of the esophageal diagnostic advisory panel. *J Am Coll Surg.* 2013;217(4):586-97.

-
57. Anderson SHC, Yadegarfar G, Arastu MH, Anggiansah R, Anggiansah A. The relationship between gastro-oesophageal reflux symptoms and achalasia. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18(4):369-74.
 58. Tsuboi K, Hoshino M, Sundaram A, Yano F, Mittal SK. Role of the lower esophageal sphincter on esophageal acid exposure - a review of over 2000 patients. *Trop Gastroenterol*. 2012;33(2):107-11.
 59. Lee J, Anggiansah A, Anggiansah R, Young A, Wong T, Fox M. Effects of age on the gastroesophageal junction, esophageal motility, and reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(12):1392-8.
 60. Fox MR, Bredenoord AJ. Oesophageal high-resolution manometry: moving from research into clinical practice. *Gut*. 2008;57(3):405-23.
 61. Ayazi S, Hagen J a, Zehetner J, Ross O, Wu C, Oezcelik A, Abate E, Sohn HJ, Banki F, Lipham JC, DeMeester SR, Demeester TR. The value of high-resolution manometry in the assessment of the resting characteristics of the lower esophageal sphincter. *J Gastrointest Surg*. 2009;13(12):2113-20.
 62. Kahrilas PJ, Sifrim D. High-resolution manometry and impedance-pH/manometry: valuable tools in clinical and investigational esophagology. *Gastroenterology*. 2008;135(3):756-69.
 63. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, Gyawali CP, Roman S, Smout AJ, Pandolfino JE; International High Resolution Manometry Working Group. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(2):160-74.

-
64. Bredenoord AJ, Fox M, Kahrilas PJ, Pandolfino JE, Schwizer W, Smout AJ; International High Resolution Manometry Working Group. Chicago classification criteria of esophageal motility disorders defined in high resolution esophageal pressure topography. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24 Suppl 1:57-65.
 65. Kahrilas PJ, Ghosh SK, Pandolfino JE. Esophageal motility disorders in terms of pressure topography: the Chicago Classification. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42(5):627-35.
 66. Pandolfino JE, Kim H, Ghosh SK, Clarke JO, Zhang Q, Kahrilas PJ. High-resolution manometry of the EGJ: An analysis of crural diaphragm function in GERD. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(5):1056-63.
 67. Weijenborg PW, van Hoeij FB, Smout AJPM, Bredenoord AJ. Accuracy of hiatal hernia detection with esophageal high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(2):293-9.
 68. Hoshino M, Sundaram A, Mittal SK. Role of the lower esophageal sphincter on acid exposure revisited with high-resolution manometry. *J Am Coll Surg.* 2011;213(6):743-50.
 69. Nicodème F, Pipa-Muniz M, Khanna K, Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Quantifying esophagogastric junction contractility with a novel HRM topographic metric, the EGJ-Contractile Integral: normative values and preliminary evaluation in PPI non-responders. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(3):353-60.
 70. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, Moher D, Rennie D, de Vet HC, Lijmer JG; Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Clin Chem.* 2003;49(1):7-18.

-
71. Johnson LF DT. Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol*. 1974;62(4):325-32.
 72. Shay S, Tutuian R, Sifrim D, Vela M, Wise J, Balaji N, Zhang X, Adhami T, Murray J, Peters J, Castell D. Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(6):1037-43.
 73. Gor P, Li Y, Munigala S, Patel A, Bolkhir A, Gyawali CP. Interrogation of esophagogastric junction barrier function using the esophagogastric junction contractile integral: an observational cohort study. *Dis Esophagus*. 2016;29(7):820-8.
 74. Curran-Everett D, Benos DJ. Guidelines for reporting statistics in journals published by the American Physiological Society. *Adv Physiol Educ*. 2004;28(1-4):85-7.
 75. Tolone S, De Bortoli N, Marabotto E, de Cassan C, Bodini G, Roman S, Furnari M, Savarino V, Docimo L, Savarino E. Esophagogastric junction contractility for clinical assessment in patients with GERD: A real added value? *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(10):1423-31.
 76. Kahrilas PJ, Wu S, Lin S, Poudoux P. Attenuation of esophageal shortening during peristalsis with hiatus hernia. *Gastroenterology*. 1995;109(6):1818-25.
 77. Pandolfino JE, Ghosh SK, Zhang Q, Jarosz A, Shah N, Kahrilas PJ. Quantifying EGJ morphology and relaxation with high-resolution manometry: a study of 75 asymptomatic volunteers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006;290(5):G1033-40.

-
78. Mittal RK, Karstens A, Leslie E, Babaei A, Bhargava V. Ambulatory high-resolution manometry, lower esophageal sphincter lift and transient lower esophageal sphincter relaxation. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(1):40-6, e2.
 79. El-Serag HB, Ergun GA, Pandolfino J, Fitzgerald S, Tran T, Kramer JR. Obesity increases oesophageal acid exposure. *Gut.* 2007;56(6):749-55.
 80. Anggiansah R, Sweis R, Anggiansah A, Wong T, Cooper D, Fox M. The effects of obesity on oesophageal function, acid exposure and the symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(5):555-63.
 81. van Hoeij FB, Smout AJ, Bredenoord AJ. Predictive value of routine esophageal high-resolution manometry for gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(7):963-70.
 82. Curcic J, Roy S, Schwizer A, Kaufman E, Forras-Kaufman Z, Menne D, Hebbard GS, Treier R, Boesiger P, Steingoetter A, Fried M, Schwizer W, Pal A, Fox M. Abnormal structure and function of the esophagogastric junction and proximal stomach in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(5):658-67.
 83. Kessing BF, Conchillo JM, Bredenoord AJ, Smout AJPM, Masclee AAM. Review article: The clinical relevance of transient lower oesophageal sphincter relaxations in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(6):650-61.
 84. Sifrim D, Holloway R, Silny J, Tack J, Lerut A, Janssens J. Composition of the postprandial refluxate in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(3):647-55.

-
85. Roman S, Zerbib F, Belhocine K, des Varannes SB, Mion F. High resolution manometry to detect transient lower oesophageal sphincter relaxations: diagnostic accuracy compared with perfused-sleeve manometry, and the definition of new detection criteria. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(3):384-93.
 86. Kahrilas PJ, McColl K, Fox M, O'Rourke L, Sifrim D, Smout AJ, Boeckxstaens G. The acid pocket: a target for treatment in reflux disease? *Am J Gastroenterol.* 2013;108(7):1058-64.
 87. Tolone S, de Cassan C, de Bortoli N, Roman S, Galeazzi F, Salvador R, Marabotto E, Furnari M, Zentilin P, Marchi S, Bardini R, Sturniolo GC, Savarino V, Savarino E. Esophagogastric junction morphology is associated with a positive impedance-pH monitoring in patients with GERD. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(8):1175-82.
 88. Ronkainen J, Talley NJ, Aro P, Storskrubb T, Johansson S-E, Lind T, Bolling-Sternevald E, Vieth M, Stolte M, Walker MM, Agréus L. Prevalence of oesophageal eosinophils and eosinophilic oesophagitis in adults: the population-based Kalixanda study. *Gut.* 2007;56(5):615-20.
 89. Savarino E, Zentilin P, Savarino V. NERD: an umbrella term including heterogeneous subpopulations. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(6):371-80.
 90. Gyawali CP, Roman S, Bredenoord AJ, Fox M, Keller J, Pandolfino JE, Sifrim D, Tatum R, Yadlapati R, Savarino E; International GERD Consensus Working Group. Classification of esophageal motor findings in gastro-esophageal reflux disease: Conclusions from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil.* England; 2017 May 24.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 - GUIA PASSO A PASSO PARA AVALIAÇÃO DA JUNÇÃO ESOFAGOGÁSTRICA ATRAVÉS DA MANOMETRIA DE ALTA RESOLUÇÃO

PI-EIE

Passo 1

- Insira uma janela de deglutição que englobe um período de 10 segundos
- Ajuste a referência pressórica para a pressão atmosférica
- Ajuste o contorno isobárico em 20 mmHg

Passo 2

- Arraste para baixo a linha da borda superior do EIE até a borda inferior do EIE
- Arraste para baixo a linha do DCI até a borda superior do EIE
- PI-EIE = 57,3 mmHg · s · cm

IC-JEG

Passo 1

- Insira uma janela de deglutição que englobe um período de 3 ciclos respiratórios
- Ajuste a linha de base gástrica 2 cm abaixo da borda inferior do esfíncter esofágico inferior
- Ajuste a referência à pressão gástrica e o contorno isobárico em 2 mmHg

Passo 2

- Arraste para baixo a linha da borda superior do EIE até a borda inferior do EIE
- Arraste para baixo a linha do DCI até a borda superior do EIE

Passo 3

- IC-JEG: $986,1 / 16,5 = \underline{59,76}$ mmHg·cm

IC-JEG Total

Passo 1

- Remova todas as deglutições e insira uma nova janela de deglutição. Estique a janela por todo o período das 10 deglutições.
- Prepare como previamente descrito para o IC-JEG (referência gástrica + contorno isobárico em 2 mmHg)
- Arraste para baixo a linha da borda superior do EIE até a borda inferior do EIE
- Arraste para baixo a linha do DCI até a borda superior do EIE

Passo 2

- Calcule a duração das 10 deglutições utilizando a ferramenta smart mouse (Início em 10'37" e fim em 14'14" = 217 segundos)
- $DCI = 16274 \text{ mmHg} \cdot \text{cm} \cdot \text{s} = DCI/\text{s} = \underline{74,9 \text{ mmHg} \cdot \text{cm}}$

APÊNDICE 2 - PUBLICAÇÃO

Jasper D, Freitas-Queiroz N, Hollenstein M, Misselwitz B, Layer P, Navarro-Rodriguez T, Fox M, Keller J. Prolonged measurement improves the assessment of the barrier function of the esophago-gastric junction by high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 1-9.

Received: 26 May 2016 | Accepted: 19 July 2016
DOI: 10.1111/nmo.12925

ORIGINAL ARTICLE

WILEY

Prolonged measurement improves the assessment of the barrier function of the esophago-gastric junction by high-resolution manometry

D. Jasper^{1,*} | N. Freitas-Queiroz^{2,*} | M. Hollenstein³ | B. Misselwitz³ | P. Layer¹ | T. Navarro-Rodriguez² | M. Fox^{3,4} | J. Keller¹

¹Department of Internal Medicine, Israelitic Hospital, Academic Hospital of the University of Hamburg, Hamburg, Germany

²Department of Gastroenterology, University of São Paulo, School of Medicine, São Paulo, Brazil

³Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital of Zurich, Zurich, Switzerland

⁴Department of Gastroenterology, Abdominal Center, St. Claraspital, Basel, Switzerland

Correspondence

Jutta Keller, MD, Department of Internal Medicine, Israelitic Hospital, Hamburg, Germany.
Email: j.keller@ik-h.de

Abstract

Background: Etiology of gastro-esophageal reflux disease (GERD) is multifactorial, but incompetence of the esophago-gastric junction (EGJ) appears to be of crucial importance. Established manometric parameters for assessment of EGJ barrier function are sub-optimal, potentially because they reflect only a very brief (up to 30 seconds), not necessarily representative period. This prospective, case-control study tested the performance of novel, high-resolution manometry (HRM) parameters of EGJ function in the assessment of GERD.

Methods: Patients with reflux symptoms and healthy controls (HC) underwent standard HRM and 24-hour pH±impedance measurements. EGJ morphology, lower esophageal sphincter pressure integral (LES-PI), EGJ contractile integral (EGJ-CI) were compared with total-EGJ-CI, a novel parameter summarizing EGJ barrier function during the entire HRM protocol. Esophageal acid exposure $\geq 4.2\%/24$ h (A-Reflux-pos) or ≥ 73 reflux episodes in 24 hours (V-Reflux-pos) were considered pathological.

Key Results: Sixty five HC and 452 patients completed HRM, 380 (84%) patients underwent ambulatory reflux-monitoring. LES-PI, EGJ-CI and total-EGJ-CI correlated with EGJ morphology subtypes (all $P < .00001$). Only total-EGJ-CI was consistently lower in A-Reflux-pos and V-Reflux-pos subjects compared with HC and patients without GERD. Total-EGJ-CI was also the single best parameter for prediction of pathological reflux (optimal cut-off 47 mmHg cm, AUC 0.746, $P < .0001$). This cut-off value, approximately 1 SD below the mean normal value, showed modest sensitivity 54% and positive predictive value 46%, but good specificity 85% and negative predictive value 89% for GERD diagnosis.

Conclusion & Inferences: Total EGJ-CI, a new metric that summarizes EGJ contractility over time, allows an improved assessment of EGJ barrier function. Pathological reflux is unlikely if this metric is within the upper two-thirds of the normal range.

KEYWORDS

esophageal motility disorders, esophago-gastric junction, GERD, hiatal hernia, high-resolution manometry, pH-monitoring

*Co-first authors.

1 | INTRODUCTION

Esophageal manometry is an integral part of the diagnostic work-up of patients with treatment-refractory reflux symptoms, in particular before antireflux surgery.¹ It is indicated to exclude motility disorders such as achalasia which can present with similar symptoms.² By contrast, efforts to identify patients with gastro-esophageal reflux disease (GERD) based on pressure measurements from the esophagogastric junction (EGJ) have been disappointing. Pathological esophageal acid exposure is associated with reduced intra-abdominal length and pressure of the lower esophageal sphincter (LES) and ineffective esophageal motility (IEM);^{3,4} however, these findings have limited clinical relevance because of a large overlap between GERD patients and healthy controls (HC). This failure may be due to limitations in clinical measurement. High-resolution manometry (HRM) with closely spaced sensors from the pharynx to the stomach (≤ 1 cm intervals in sphincter regions, 1–2 cm intervals in esophageal body), greatly increases spatial resolution compared to conventional manometry with 3–8 pressure sensors. Furthermore, presentation of HRM data by pressure topography ("Clouse plots") reveals the functional anatomy of the EGJ in a visually intuitive manner.⁵ Although HRM measurements of esophageal motility and EGJ relaxation have been standardized by the Chicago Classification,^{6–8} parameters that define EGJ barrier function have not been fully validated or agreed. The latest version of the Chicago Classification discusses how HRM could be used to characterize morphology and contractility of the EGJ reflux barrier.⁶ The simplest approach proposes three EGJ subtypes based on the spatial relationship between the LES and the crural diaphragm (CD).⁹ Other proposals include the LES pressure integral (LES-PI) that integrates EGJ pressure data from a 10 seconds window,¹⁰ and the EGJ contractile integral (EGJ-CI) which assesses EGJ function during three consecutive respiratory cycles.¹¹ A limitation of these metrics is that all are obtained during a very brief baseline recording period (typically 10–20 seconds) and do not account for changes of EGJ morphology and contractility over time that are frequently observed during HRM studies.¹² On the basis of these considerations, we propose a novel metric, total EGJ-CI, to analyze EGJ contractility over a prolonged period of time and to obtain a more representative assessment of reflux barrier function.

This study tests the hypothesis that HRM metrics can distinguish patients with evidence of GERD on pH-impedance monitoring from patients without pathological reflux and healthy volunteers. In addition, we assess whether a HRM metric based on prolonged measurements of EGJ contractility improves performance compared to measurements acquired during a standard, 30 second baseline recording.

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Study subjects

Data were collected prospectively in adult patients undergoing esophageal HRM for clinical reasons at the Israelitic Hospital in Hamburg and the University Hospital Zurich. HC (age and sex

Key Points

- Available parameters for manometric evaluation of esophago-gastric junction (EGJ)-barrier function are obtained during a ≤ 30 seconds recording period and do not predict gastro-esophageal reflux disease (GERD) reliably.
- A newly developed parameter which summarizes EGJ contractility over several minutes predicts GERD better than other metrics with negative predictive value approaching 90% if it is well within the normal range.
- Thus, GERD is highly unlikely if the EGJ can maintain normal contractility over several minutes. If pathological reflux occurs despite this, other GERD pathomechanisms should be considered, particularly before fundoplication.

stratified) were recruited by public advertisement. All subjects gave written informed consent prior to any study related procedures and the study was approved by local ethics committees (Nr.PV3846, KEK-ZH-Nr.2013-0176, KEK-ZH-Nr.2014-0013) and registered on-line (NCT02407938, NCT02397616).

Demographic data, medical history, symptoms, and current medication were recorded in all subjects using standardized questionnaires. HC had no gastrointestinal symptoms and no medical or surgical interventions known to affect esophageal motor function or acid secretion.

2.2 | High-resolution manometry

Manometric studies were performed according to Chicago Classification v3.0 standard procedures⁶ with 30 seconds baseline recording and 10 swallows of 5 mL water in supine position after an overnight fast using a solid-state catheter with a 4.2 mm outer diameter and 36 channels spaced at 1 cm intervals. Patients with incomplete data or with major esophageal motility disorders (esophageal spasm [DES], Jackhammer esophagus [JHE], EGJ-outlet obstruction [EGJ-OO], achalasia) were excluded. EGJ barrier function was evaluated by two investigators (DJ, NFQ) using the ManoView™ ESO analysis program version 3.0 (Medtronic GmbH, Meerbusch, Germany). The following parameters were obtained:

Total LES length: distance between lower and upper LES border in end-expiration (≥ 5 mmHg above gastric pressure).

Intra-abdominal LES length: distance between pressure inversion point and distal LES border.

Mean basal LES pressure (mmHg): mean pressure during the 30 seconds-interval.

EGJ morphology subtype: Type I: CD and LES overlap with single pressure peak at inspiration. Type II: LES and CD are spatially separated resulting in double peaked pressure profile limited to 1–2 cm. Type III: separation between LES and CD > 2 cm (type IIIa or IIIb depending on localization of the pressure inversion point).⁹

LES pressure integral (LES-PI, mmHg-cm-s) as described by Hoshino et al.¹⁰ In subjects with separation between the LES and the CD,

FIGURE 1 Representative section of the high-resolution manometry (HRM) record used to estimate lower esophageal sphincter (LES) parameters. Esophagogastric junction (EGJ)-type, conventional LES parameters, LES-PI, and EGJ-CI were determined during a baseline recording period without swallowing. Total-EGJ-CI was determined for the standard HRM protocol including 10 water swallows

only the LES was included in the analysis (also true for analysis of EGJ-CI and total-EGJ-CI, compare below).

EGJ contractile integral (EGJ-CI, mmHg·cm) as described by Nicodème et al.¹¹

Total EGJ contractile integral (total-EGJ-CI, mmHg·cm): DCI tool used to enclose the EGJ area starting from the first and ending after the final water swallow (threshold 2 mmHg above gastric pressure). The resulting pressure measurement was normalized by dividing by the duration of the study (Fig. 1).

Files were excluded if artifacts prevented evaluation. Mean DCI of peristaltic contractions, proportion of effective and ineffective (weak, fragmented or failed) esophageal contractions and manometric diagnosis were established according to Chicago Classification v3.0.⁶ To evaluate interobserver agreement 49 consecutive cases were analyzed independently by two observers (DJ, NFQ).

2.3 | Ambulatory reflux monitoring

Ambulatory 24 hours-pH- or combined pH-impedance measurements were performed as described previously;^{13,14} only pH-studies performed off PPI were used for further analysis. Patients followed usual activities and diets and recorded timing of meals, symptoms and position. Data were analyzed by proprietary software with calculation of total percent of time with pH<4.0, and/or the total number of reflux episodes (pathological if $\geq 4.2\%$ or ≥ 73 , respectively^{13,14}).

2.4 | Statistics

The primary aim of this study was to compare HRM metrics of EGJ barrier function in patients with and without pathological

gastro-esophageal reflux. Sample size estimation was based on Gor et al.¹⁵ In this study, mean EGJ-CI in patients with normal and increased esophageal acid exposure was 56.7 ± 35.6 and 41.4 ± 39.8 mmHg·cm, respectively. Thus, a decrease in EGJ-CI by 25% was considered clinically significant. Power calculations estimated that N=109 patients per group were required to detect this difference with a power of 90% (one sided test, $\alpha=0.05$). Student's t-test was applied for paired and unpaired comparisons in normally distributed numerical data. In case of multiple comparisons, analysis of variance (ANOVA) was utilized and the Least Significant Differences method was applied post hoc. Wilcoxon, Mann-Whitney U- or Kruskal-Wallis test were used as required for non-parametric data with Bonferroni correction in case of multiple comparisons. Proportions were compared using chi-square or Fisher's exact test. Data are given as mean $\pm$ standard error of the mean (SEM) or as median with interquartile ranges (IQR). Univariate and multivariate linear regression analyses were performed to identify independent predictors of GERD. Receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to evaluate the ability of HRM parameters to identify GERD patients. $P \leq 0.05$ was regarded as statistically significant. For statistical analyses, winSTAT for Microsoft Excel version 2012.1 (R.Fitch Software, Bad Krozingen, Germany) or SPSS software for Windows (version 22.0; IBM statistics, IBM Corporation, Chicago, IL, USA) was used.

3 | RESULTS

3.1 | Participants

Adequate HRM recordings were obtained from 65 HC and 452 patients. Gender distribution was similar in both groups (47.7% and 57.3% females, respectively, $P=.145$). HC were younger (38.4 ± 1.5

vs 52.3 ± 0.7 years, $P < .0001$) and had a lower BMI (23.2 ± 0.4 vs 26.3 ± 0.3 kg m⁻², $P < .0001$) than patients. Females had a lower BMI than males (HC: 21.7 ± 0.5 vs 24.3 ± 0.5 kg m⁻², $P = .0003$, patients: 25.2 ± 0.4 vs 27.7 ± 0.4 kg m⁻², $P < .0001$).

3.2 | Interobserver agreement

Forty nine cases, analyzed by DJ and NFQ, showed an excellent inter-observer agreement for LES-PI, EGJ-CI and total-EGJ-CI with intraclass correlation coefficients between 0.912 and 0.972 allowing combination of data independently analyzed by these two investigators.

3.3 | Normal values in HC

Normal values for all parameters are presented in Table 1. Age had no independent effect on measurements. BMI was an independent predictor of LES-PI (the only parameter not referenced to gastric pressure). EGJ-CI, total-EGJ-CI, mean basal LES pressure, IRP as well as LES length were higher in females ($P < .01$). HC values for total-EGJ-CI

TABLE 1 Reference values of manometric parameters obtained in healthy controls

	Mean $\pm$ SD	Median	5th-95th percentile
EGJ Barrier			
LES length (cm)	3.0 ± 1.0	2.8	1.6-5.3
Intra-abdominal length (cm)	1.8 ± 1.1	1.8	-0.8-3.6
Mean basal LES pressure (mmHg)	22.2 ± 9.9	21.3	10.4-38.6
IRP (mmHg)	6.0 ± 3.8	5.7	0.3-12.5
LES-PI (mmHg-s-cm)	141.7 ± 143.1	104.6	1.7-393.7
EGJ-CI (mmHg-cm)	67.7 ± 26.0	62.6	27.8-124.9
Total-EGJ-CI (mmHg-cm)	67.0 ± 21.9	63.0	38.5-117.3
Motility			
DCI (mmHg-s-cm)	1242 ± 822	1074	237-2759

N=64, data from one HC with type III EGJ morphology were excluded. All parameters except LES length were normally distributed.

FIGURE 2 Total-EGJ-CI and DCI grouped by EGJ types. Data show medians, IQR and 5th to 95th percentile. Dashed lines identify the IQR of HC (n=64). P-values are corrected for multiple comparisons

showed less inter-individual variability (variance) resulting in a relatively narrow normal range compared with other measures of EGJ function.

3.4 | Comparison between patients and HC

Demographic parameters showed broadly similar interactions with HRM metrics in patients as reported for HC. Only in patients, higher age ($r = .193$, $P < .0001$) and BMI ($r = .179$, $P = .0001$) were associated with a greater CD-LES separation. Patients had EGJ type II (22.8% vs 15.4%) or type III (8.4% vs 1.5%) more frequently than HC ($P = .018$).

Chicago Classification diagnosis was normal in 80% and IEM in 20% of HC. In patients, motility disorders were more prevalent ($P < .0001$): 42% normal motility, 42% IEM, 3% absent peristalsis, 3% distal spasm, 1% hypercontractile, 3% EGJ-obstruction and 6% achalasia.

3.5 | Co-variance between HRM parameters

Within the total study population (n=517), we observed strong, direct correlations between all quantitative parameters describing EGJ tone and/or barrier function ($.703 \leq r \leq .902$, $P < .00001$). Increasing LES and diaphragm separation was associated with a decrease in all parameters ($-.430 \leq r \leq -.332$, $P < .00001$). Differences between values for morphological EGJ types I-III were most pronounced for total-EGJ-CI (Fig. 2). In addition, there was an interaction between EGJ parameters and mean DCI ($.436 \leq r \leq .510$, $P < .00001$) and percentage of ineffective contractions ($-.478 \leq r \leq -.402$, $P < .00001$). These findings persisted after adjustment for sex, age, and BMI.

3.6 | Association between manometric parameters and acid reflux

Three hundred eighty (84%) patients underwent ambulatory reflux-monitoring. Association between manometric parameters and acid reflux was tested in a subset of 238/452 patients (53% of all patients, 63% of those undergoing reflux monitoring) with a technically valid 24 hours-pH-study off proton pump inhibitors. 48.7% had

FIGURE 3 Various measures of EGJ contractility and contractile vigor of the peristaltic wave in HC and in patients with or without pathological esophageal acid exposure. Data show medians, IQR and 5th to 95th percentile. *P*-values are corrected for multiple comparisons

pathological acid reflux (A-Reflux-pos). EGJ types II and III occurred in 30.2% and 13.8% of A-Reflux-pos patients, but only in 18.0% and 0.8% of A-Reflux-neg patients, respectively ($P < .00001$). All measures of EGJ contractility were lower in A-Reflux-pos patients than in HC and A-Reflux-neg patients (EGJ-CI $P = .07$; Others $P < .05$). The best separation between both patient groups was seen for total-EGJ-CI (Fig. 3). Furthermore, A-Reflux-pos patients were more likely than A-Reflux-neg or HC to have an impaired esophageal clearance (IEM 61.2%, 45.9% vs 20.3%, respectively; $P < .00001$) and A-Reflux-pos patients had a lower mean DCI (Fig. 3).

Esophago-gastric junction morphology types I-III correlated with acidic reflux ($r = .293$, $P < .0001$). The strongest association between EGJ parameters and acid exposure was for total-EGJ-CI ($r = -.253$, $P < .0001$). LES-PI was not an independent predictor of acid exposure ($P = .144$). These findings remained significant when adjusted for sex, age, and BMI.

3.7 | Association between manometric parameters and total reflux episodes

In 142/452 patients (31.4% of all patients, 37.4% of those undergoing reflux monitoring) with a technically valid combined pH-impedance monitoring, we assessed whether EGJ barrier function was associated with the total number of reflux events. A total of 19.3% had a pathological increase in reflux events (V-Reflux-pos).

Type II and III EGJ morphology occurred in 21.4% and 7.1% of V-Reflux-pos patients compared to 15.8% and 0% of V-Reflux-neg patients, respectively ($P < .011$). Total and intra-abdominal LES length did not differ significantly between HC, V-reflux-neg, and V-reflux-pos patients ($P > .50$). By contrast, EGJ-CI, total-EGJ-CI, and mean DCI were lower in V-Reflux-pos patients than in V-Reflux-neg patients and HC. Again, the best separation between V-Reflux-pos and V-Reflux-neg patients was observed for total-EGJ-CI (Fig. 4). Total-EGJ-CI ($r = -.345$, $P < .0001$) and EGJ-CI ($r = -.317$, $P < .0001$) showed inverse correlations with the total number of reflux episodes. For LES-PI, the association was weaker ($r = -.0222$, $P = .004$). Mean DCI was also less in patients with a large number of reflux events ($r = -.0243$, $P = .002$). These findings persisted when adjusted for sex, age, and BMI. Moreover, the total number of reflux episodes was independently associated with total-EGJ-CI and DCI as measures of EGJ barrier function and esophageal contractility (combined model $r = 0.370$, $P < .0001$).

3.8 | Identification of GERD patients based on HRM parameters

Total-EGJ-CI had the highest discriminative power (Fig. 5) as a single parameter for prediction of a pathological number of reflux events on 24 hour-pH-impedance monitoring (Fig. 5, Table 2). The model was slightly, but insignificantly improved when mean DCI was

FIGURE 4 Various measures of EGJ contractility and contractile vigor of the peristaltic wave in HC and in patients with or without pathological number of reflux episodes. Data show medians, IQR and 5th to 95th percentile. P-values are corrected for multiple comparisons

included (AUC 0.746 95% CI: 0.644–849 vs 0.757, 95% CI: 0.656–0.858, respectively, $P = .893$).

Total-EGJ-CI also had the highest discriminative power as a single parameter for prediction of pathological acid reflux. The association was somewhat weaker, and sensitivity and specificity were lower for GERD diagnosis based on 24 hour-acid reflux exposure compared to total number of reflux events (AUC 0.649, 95% CI: 0.580–0.719, $P < .0001$).

4 | DISCUSSION

This study tested the performance of HRM metrics proposed for the assessment of EGJ barrier function in patients with reflux symptoms and HC. Data from a large cohort of 450 patients and 65 HC were acquired using standardized protocols at two study centers and excellent interobserver agreement for all HRM parameters was confirmed. The severity of gastro-esophageal reflux was significantly associated with measures of EGJ morphology and contractility and also *contractility of the esophageal body*. Associations were strongest for a novel metric, total-EGJ-CI, that assesses EGJ contractility over a prolonged

time period. GERD pathology is complex and, in isolation, none of the metrics accurately predicted the presence of pathological reflux on ambulatory reflux studies; however, it was possible to identify a threshold for total-EGJ-CI above which ~90% patients had normal acid exposure and normal number of reflux events.

Identifying metrics that provide an accurate assessment of the reflux barrier is an important output in all clinical manometric studies. The Chicago Classification v3.0 presented LES-PI and EGJ-CI as new HRM measures of EGJ barrier function,^{10,11,15,16} but did not favor one over the other because direct comparisons were lacking. In principle, LES-PI has several disadvantages: it is referenced to atmospheric instead of gastric pressure, determined during a 10 second period irrespective of respiratory pressure changes and only includes areas with pressure exceeding 20 mmHg (lower threshold of normal EGJ pressure is <20 mmHg in Caucasian populations¹⁷). Consistent with these concerns, although LES-PI correlated with acid and non-acid reflux, we could not identify a meaningful lower limit of normal for LES-PI, and, thus, could not identify patients with impaired EGJ barrier function using this metric.

In contrast, the EGJ-CI is referenced to gastric pressure and takes variations of EGJ contractility during the respiratory cycle into account

FIGURE 5 ROC curves defining optimal thresholds for total-EGJ-CI and other metrics of EGJ morphology and function for segregating subjects with normal and abnormal number of reflux episodes. Total-EGJ-CI performs best and Table 2 shows its sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value for the mean normal value in HC and the respective parameters for the optimal cut-off

TABLE 2 Sensitivity, specificity, PPV, and NPV for total-EGJ-CI (cut-offs: mean normal value in HC and optimal)

Total-EGJ-CI	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
67.0 mmHg·cm Mean for HC group	81%	52%	29%	92%
47.1 mmHg·cm (optimal) -1 SD below mean	54%	85%	46%	89%

by measurement of intra-luminal pressure during three respiratory cycles.¹¹ Accordingly, we could establish more homogenous values in HC and a better correlation between EGJ-CI and reflux parameters. However, EGJ-CI still does not account for the variability in EGJ morphology and pressure over time that has been shown in numerous studies.^{12,18} This may be an important limitation as clinically relevant measurements used in GERD diagnosis should provide a representative assessment of EGJ barrier function. This consideration prompted development of a novel metric, the total-EGJ-CI, which assesses reflux barrier function using the well-established DCI tool for the entire period during which subjects receive water swallows (i.e., 3–5 minutes). The total-EGJ-CI showed the lowest within group variability in results and provided a relatively narrow normal range in HC (Table 1), it was lower in subjects with an increased number of reflux events or pathological acid exposure compared with both HC and patients without reflux, and overlap between these three groups was smaller for the total-EGJ-CI than for LES-PI or EGJ-CI (Figs 3 and 4). Furthermore, the association between total-EGJ-CI and reflux was stronger than for other metrics of EGJ barrier function, and this parameter also had the highest discriminative power as a single parameter for prediction of pathological reflux.

Although total EGJ-CI appears to provide an advantage in clinical measurement over existing metrics, this study shows that even

prolonged assessment of EGJ barrier function could not identify a threshold value that accurately predicts GERD based on pathological acid or total reflux on physiological measurement. This is likely explained by the multifactorial etiology of GERD that includes not only impaired EGJ structure and function, but also impaired esophageal clearance function, increased intra-abdominal pressure (e.g., obesity) and abnormal gastric function.^{4,19–21} No single HRM parameter can capture the full complexity of upper gastrointestinal function or provide an adequate description of all factors involved in GERD pathophysiology.^{22,23} For example, it is known that transient LES relaxations (TLESRs) are an important mechanism mediating gastro-esophageal reflux.^{24,25} These events can be detected by HRM,²⁶ but most occur after meals and are, therefore, not detected by parameters acquired during standard HRM protocol with water swallows. Furthermore, none of the EGJ metrics provide an assessment of esophageal contractility or gastric function. Multivariate linear regression with subsequent ROC curve analysis revealed that including average DCI as a measure of esophageal contractility in the predictive model with total EGJ-CI further increased probability of pathological reflux, albeit only marginally. Measurements of gastric function are not acquired in the diagnostic work-up for GERD. Thus, we cannot comment on the contribution of gastric acid production, the location and size of the acid pocket and the rate of gastric emptying to GERD.²⁷ These considerations make it clear that ambulatory catheter-based reflux monitoring with impedance measurements is the best established but still an imperfect marker of GERD.

By contrast, although it was not possible to accurately identify GERD patients, it was possible to identify patients that were unlikely to have pathological reflux on the basis of HRM measurements of EGJ barrier function. From the ROC analysis, a threshold of 47 mmHg·cm total-EGJ-CI had a negative predictive value that approached 90%. This threshold is equivalent to the mean normal value minus one

standard deviation in HC (Table 1). Thus, pathological reflux in our cohort was highly unlikely if the total-EGJ-CI was within the upper two-thirds of the normal range. This finding is of pathophysiological relevance because it supports the notion that integrity of the EGJ is the single most important factor in reflux protection and that reflux is highly unlikely if the EGJ is able to maintain a normal pressure over several minutes. Accordingly, the value of HRM in the work-up of patients with GERD symptoms, aside from identification of subjects with major motility disturbances, may be to rule out pathological reflux with a high likelihood in patients with normal EGJ contractility as assessed by the novel total-EGJ-CI metric. Conversely, in patients with pathological reflux despite total-EGJ-CI exceeding the threshold identified above, it may be advisable to search intensively for relatively rare pathological mechanisms of disease such as delayed gastric emptying.

This study had limitations. Firstly, none of the HC and not all patients completed pH-impedance reflux studies. Nevertheless, the number of patients included in the analysis was equivalent to or exceeded the number of patients investigated in similar studies.^{15,16,28} Secondly, although the patient cohort was typical of those referred for physiological investigation, the study was not population based. In the Kalixanda study about 5% of the community had evidence of GERD on endoscopy.²⁹ The proportion of HC with positive pH-impedance studies is not known but, given the high prevalence of non-erosive reflux disease, is likely higher.³⁰ This fact does not confound the results because if all HC with pathological results had been excluded from the analysis, then this would certainly have improved homogeneity of study groups and, therefore, discrimination between health and disease. Third, we excluded patients that did not adhere to standard quality measures, in particular, repetitive swallowing with less than 20 seconds intervals. Future studies will determine how the interval between individual swallows impacts the total-EGJ-CI if patients cannot comply with the standard protocol.

In conclusion, the findings of this study confirm that the severity of gastro-esophageal reflux is associated with HRM measurements of EGJ barrier function and also with esophageal contractility. The novel total-EGJ-CI metric which summarizes EGJ contractility over several minutes was the best predictor of pathological gastro-esophageal reflux. Although the positive predictive value of the total-EGJ-CI metric for GERD remains modest, pathological reflux was rare if the total-EGJ-CI was above 47 mmHg·cm (i.e., within the upper two-thirds of the normal range). Accordingly, the total-EGJ-CI may improve the specificity of diagnostic HRM studies in patients with reflux symptoms and during the pre-operative work-up for antireflux surgery. These findings suggest that the value of HRM in GERD patients is not limited to ruling out major motility disorders, but could also more or less rule out pathological reflux as cause of symptoms in this group. The clinical utility of HRM in general and the novel EGJ-CI metric in particular, is the subject of ongoing studies.

DISCLOSURES

JK and MF have received funds for research from Given Imaging/Covidien/Medtronic. MF has received support for educational events

from Given Imaging/Covidien/Medtronic, Medical Measurement Systems, Sandhill Scientific Instruments and Mui Scientific. He has received honoraria for presentations and/or reimbursement for attending symposia and/or is a member of advisory boards for Given Imaging/Covidien/Medtronic, Medical Measurement Systems, and Sandhill Scientific Instruments. JK has received honoraria for presentations and/or reimbursement for attending symposia and/or is a member of advisory boards for Given Imaging/Covidien/Medtronic and Standard Instruments. Other authors have no relevant conflict of interest to declare.

FUNDING

Part of the study material used for HRM at the Israelitic Hospital in Hamburg was sponsored by Given Imaging/Covidien/Medtronic. Otherwise, no direct support was received for this study.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

JK, MF, PL, BM, MH, and TNR developed the study concept and protocol; DJ, NFQ, MH, and BM performed investigations and acquired clinical data; DJ and NFQ performed data analysis, data interpretation, and drafted the manuscript; JK was also involved in data analysis and in drafting of the manuscript; JK and MF contributed to data interpretation and writing the manuscript. All authors critically appraised the manuscript.

ABBREVIATIONS

A-reflux-negative, acid exposure time <4.2%; A-reflux-positive, acid exposure time $\geq$ 4.2%; CD, crural diaphragm; DCI, distal contractile integral; DES, distal esophageal spasm; EGJ, esophagogastric junction; EGJ-CI, esophagogastric junction contractile integral; EGJ-OO, esophagogastric junction outflow obstruction; GERD, gastro-esophageal reflux disease; HC, healthy controls; HRM, High-resolution manometry; IEM, ineffective esophageal motility; JHE, jackhammer esophagus; LES, lower esophageal sphincter; LES-PI, lower esophageal sphincter pressure integral; TLESR, transient lower esophageal sphincter relaxation; Total-EGJ-CI, total esophagogastric junction contractile integral; V-reflux-negative, total number of reflux episodes <73; V-reflux-positive, total number of reflux episodes $\geq$ 73.

REFERENCES

1. Jobe BA, Richter JE, Hoppe T, et al. Preoperative diagnostic workup before antireflux surgery: an evidence and experience-based consensus of the Esophageal Diagnostic Advisory Panel. *J Am Coll Surg*. 2013;217:586–597.
2. Anderson SH, Yadegarfar G, Arastu MH, Anggiansah R, Anggiansah A. The relationship between gastro-oesophageal reflux symptoms and achalasia. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18:369–374.
3. O'Sullivan GC, DeMeester TR, Joellison BE, et al. Interaction of lower esophageal sphincter pressure and length of sphincter in the abdomen as determinants of gastroesophageal competence. *Am J Surg*. 1982;143:40–47.

4. Lee J, Anggiansah A, Anggiansah R, Young A, Wong T, Fox M. Effects of age on the gastroesophageal junction, esophageal motility, and reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:1392–1398.
5. Fox MR, Bredenoord AJ. Oesophageal high-resolution manometry: moving from research into clinical practice. *Gut*. 2008;57:405–423.
6. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27:160–174.
7. Bredenoord AJ, Fox M, Kahrilas PJ, et al. Chicago classification criteria of esophageal motility disorders defined in high resolution esophageal pressure topography. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(suppl 1):57–65.
8. Kahrilas PJ, Ghosh SK, Pandolfino JE. Esophageal motility disorders in terms of pressure topography: the Chicago Classification. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42:627–635.
9. Pandolfino JE, Kim H, Ghosh SK, Clarke JO, Zhang Q, Kahrilas PJ. High-resolution manometry of the EGJ: an analysis of crural diaphragm function in GERD. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1056–1063.
10. Hoshino M, Sundaram A, Mittal SK. Role of the lower esophageal sphincter on acid exposure revisited with high-resolution manometry. *J Am Coll Surg*. 2011;213:743–750.
11. Nicodeme F, Pipa-Muniz M, Khanna K, Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Quantifying esophagogastric junction contractility with a novel HRM topographic metric, the EGJ-Contractile Integral: normative values and preliminary evaluation in PPI non-responders. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26:353–360.
12. Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer R, Smout AJ. Intermittent spatial separation of diaphragm and lower esophageal sphincter favors acidic and weakly acidic reflux. *Gastroenterology*. 2006;130:334–340.
13. Johnson LF, Demeester TR. Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol*. 1974;62:325–332.
14. 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*. 2004;99:1037–1043.
15. Gor P, Li Y, Munigala S, Patel A, Bolikhir A, Gyawali CP. Interrogation of esophagogastric junction barrier function using the esophagogastric junction contractile integral: an observational cohort study. *Dis Esophagus* 2015; doi: 10.1111/dote.12389.
16. Tolone S, De Bortoli N, Marabotto E, et al. Esophagogastric junction contractility for clinical assessment in patients with GERD: a real added value? *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27:1423–1431.
17. Pandolfino JE, Ghosh SK, Zhang Q, Jarosz A, Shah N, Kahrilas PJ. Quantifying EGJ morphology and relaxation with high-resolution manometry: a study of 75 asymptomatic volunteers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006;290:G1033–G1040.
18. Mittal RK, Karstens A, Leslie E, Babaei A, Bhargava V. Ambulatory high-resolution manometry, lower esophageal sphincter lift and transient lower esophageal sphincter relaxation. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24:e42.
19. Pandolfino JE, El-Serag HB, Zhang Q, Shah N, Ghosh SK, Kahrilas PJ. Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity. *Gastroenterology*. 2006;130:639–649.
20. El-Serag HB, Ergun GA, Pandolfino J, Fitzgerald S, Tran T, Kramer JR. Obesity increases oesophageal acid exposure. *Gut*. 2007;56:749–755. Epub 2006 Nov 2024.
21. Anggiansah R, Sweis R, Anggiansah A, Wong T, Cooper D, Fox M. The effects of obesity on oesophageal function, acid exposure and the symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:555–563.
22. van Hoeij FB, Smout AJ, Bredenoord AJ. Predictive value of routine esophageal high-resolution manometry for gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27:963–970.
23. Curcic J, Roy S, Schwizer A, et al. Abnormal structure and function of the esophagogastric junction and proximal stomach in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:658–667.
24. Dent J, Holloway RH, Toouli J, Dodds WJ. Mechanisms of lower oesophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Gut*. 1988;29:1020–1028.
25. Sifrim D, Holloway R, Siny J, Tack J, Lerut A, Janssens J. Composition of the postprandial refluxate in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:647–655.
26. Roman S, Zerbib F, Belhocine K, des Varannes SB, Mion F. High resolution manometry to detect transient lower oesophageal sphincter relaxations: diagnostic accuracy compared with perfused-sleeve manometry, and the definition of new detection criteria. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:384–393.
27. Kahrilas PJ, McCall K, Fox M, et al. The acid pocket: a target for treatment in reflux disease? *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1058–1064.
28. Tolone S, de Cassan C, de Bortoli N, et al. Esophagogastric junction morphology is associated with a positive impedance-pH monitoring in patients with GERD. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27:1175–1182.
29. Ronkainen J, Talley NJ, Aro P, et al. Prevalence of oesophageal eosinophils and eosinophilic oesophagitis in adults: the population-based Kalixanda study. *Gut*. 2007;56:615–620.
30. Tucker E, Sweis R, Anggiansah A, et al. Measurement of esophago-gastric junction cross-sectional area and distensibility by an endoluminal functional lumen imaging probe for the diagnosis of gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25:904–910.