

Universidade de São Paulo

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

**AVALIAÇÃO MANOMÉTRICA DOS
PERISTALTISMOS PRIMÁRIO E SECUNDÁRIO
DO ESÔFAGO EM PACIENTES COM DOENÇA
DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO**

Cynthia Gutierrez Aben-Athar

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo,
para obtenção do título de Mestre em Medicina.

RIBEIRÃO PRETO

2002

Universidade de São Paulo

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

**AVALIAÇÃO MANOMÉTRICA DOS
PERISTALTISMOS PRIMÁRIO E SECUNDÁRIO
DO ESÔFAGO EM PACIENTES COM DOENÇA
DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO**

Cynthia Gutierrez Aben-Athar

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo,
para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Oliveira Dantas

RIBEIRÃO PRETO

2002

*“Aos meus pais, Moisés e Arlete, pela herança de caráter
e de perseverança, características essenciais à realização
de um projeto.*

*À minha família (irmãs, cunhados e sobrinhos) pelo
suporte em vários sentidos e momentos.*

*Ao Marcellus por seu amor contagiante pela ciência e,
acima de tudo, por mim.”*

AGRADECIMENTOS:

Ao Prof. Roberto Oliveira Dantas por sua contribuição, não só na elaboração como na execução deste trabalho.

Aos professores Dr. Ricardo, Dr. Troncon, Dr. Ulisses, Dra. Ana, Dra. Márcia e Dra. Lílian por terem deixado ao meu alcance todas as possibilidades dentro da gastroenterologia.

Aos meus colegas: Elodie, Rosamar, Pedro, Cyntia, Carla, Silvana, e Marília por dividirem comigo o aprendizado, as dúvidas, as angústias, as alegrias, enfim, a vida em Ribeirão Preto. Agradeço especialmente à amiga Adriana, que generosamente compartilhou comigo de tudo isso, além de voluntários para esta pesquisa.

Às funcionárias Elisabete e Anália pela paciência e solicitude na realização das manometrias e pHmetrias.

Aos pacientes e voluntários que se dispuseram a participar deste projeto pelo seu caráter científico, e muitas vezes pela simples vontade de me ajudar.

*Se não houve frutos, valeu a beleza das
flores;
se não houve flores, valeu a sombra das
folhas;
se não houve folhas, valeu a intenção da
semente. (Henfil)*

SUMÁRIO

RESUMO

SUMMARY

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE TABELAS

1.0. INTRODUÇÃO	1
1.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS DA DRGE	1
1.2. FISIOPATOLOGIA DA DRGE	2
1.3. DISFUNÇÃO MOTORA ESOFÁGICA NA DRGE	4
1.4. OBJETIVOS DO ESTUDO	11
2.0. CASUÍSTICA	12
2.1. SELEÇÃO DOS PACIENTES	12
2.2. COMPOSIÇÃO DOS GRUPOS	13
2.3. ASPECTOS ÉTICOS	14
3.0. METODOLOGIA	15
3.1. MANOMETRIA DE ESÔFAGO	15
3.2. PHMETRIA DE 24 HORAS	17
3.3. QUESTIONÁRIO DE SINTOMAS	18
3.4. PROTOCOLO DE ESTUDO	19
3.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA	24
4.0. RESULTADOS	26
4.1. QUESTIONÁRIO DE SINTOMAS	26
4.2. MANOMETRIA DE ESÔFAGO	27
4.2.1. PERISTALTISMO PRIMÁRIO	27
4.2.2. PERISTALTISMO SECUNDÁRIO	36
4.2.3. DISTÚRBIOS MOTORES DO ESÔFAGO X DISFAGIA	53
4.2.4. PRESSÃO DO EIE	55
5.0. DISCUSSÃO	57
6.0. CONCLUSÕES	72
7.0. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	74

ANEXOS

LISTA DE ABREVIATURAS

DRGE – Doença do Refluxo Gastroesofágico

JEG – Junção Esôfago-gástrica

EIE – Esfíncter Inferior do Esôfago

RTEIE – Relaxamentos Transitórios do Esfíncter Inferior do Esôfago

ESE – Esfíncter Superior do Esôfago

MEI – Motilidade Esofágica Ineficaz

EDA – Endoscopia Digestiva Alta

HC-FMRP – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

mmHg – Milímetros de mercúrio

mmHg/s – Milímetros de mercúrio por segundo

cm/s – Centímetros por segundo

EPM – Erro Padrão da Média

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Classificação de Savary-Miller modificada (OLLYO et al., 1992).....	12
TABELA 2 – Características dos grupos de estudo quanto a gênero e idade.....	14
TABELA 3 – Tempo de início, frequência e porcentagem de pacientes com sintomas típicos de DRGE referidos como de forte intensidade.....	26
TABELA 4 – Amplitude das ondas peristálticas primárias.....	30
TABELA 5 – Duração das ondas peristálticas primárias	32
TABELA 6 – Área sob as ondas peristálticas primárias.....	33
TABELA 7 – Velocidade de propagação entre as ondas peristálticas primárias	34
TABELA 8 – Comparação entre a porcentagem de peristalse secundária normal após estímulos com diferentes volumes	37
TABELA 9 – Porcentagem de seqüências secundárias peristálticas, com falhas de contração, síncronas e não propagadas após estímulos com diferentes substâncias.....	41
TABELA 10 – Amplitude das ondas peristálticas secundárias.....	42
TABELA 11 – Duração das ondas peristálticas secundárias.....	45
TABELA 12 – Área sob as ondas peristálticas secundárias.....	48
TABELA 13 – Velocidade de propagação entre as ondas peristálticas secundárias.....	50
TABELA 14 – Prevalência de peristalse primária anormal em relação à presença de disfagia	54
TABELA 15 – Prevalência de peristalse secundária anormal em relação à presença de disfagia	54

RESUMO

A doença do refluxo gastroesofágico tem origem multifatorial. Entre os mecanismos envolvidos na sua fisiopatologia estão os distúrbios da motilidade esofágica, sendo o peristaltismo esofágico primário e o secundário responsáveis pela depuração do material gástrico refluído para o esôfago e, portanto, pelo menor tempo de contato entre o ácido e o epitélio esofágico. Neste estudo avaliou-se a atividade motora esofágica primária e a secundária em pacientes com doença do refluxo gastroesofágico com e sem lesão da mucosa esofágica, inclusive pacientes com esôfago de Barrett, comparando-os com pacientes com sintomas de refluxo (pirose e/ou regurgitação), mas com exposição ácida esofágica normal, e com voluntários assintomáticos. O peristaltismo primário foi avaliado através de deglutições de 5ml de água em intervalos de 30 segundos. O peristaltismo secundário foi avaliado em resposta a infusões de água, ácido e ar no esôfago médio, em diferentes volumes (5, 10ml e 15ml). Observou-se que a atividade motora esofágica, tanto primária quanto secundária, está comprometida nos pacientes com doença do refluxo. O déficit motor é mais evidente nos pacientes com lesão mais grave da mucosa esofágica, e mais ainda nos pacientes com esôfago de Barrett. As alterações são tanto qualitativas, isto é, menor proporção de seqüências peristálticas, quanto quantitativas, ou seja, as contrações peristálticas têm menor amplitude de contração. As infusões com volume de 5ml foram menos eficientes no desencadeamento de resposta motora secundária, não havendo diferença significativa entre os volumes de 10ml e 15ml. A infusão de ácido no esôfago médio mostrou-se menos eficiente no desencadeamento de resposta motora secundária nos pacientes com esofagite de refluxo do que as infusões de água

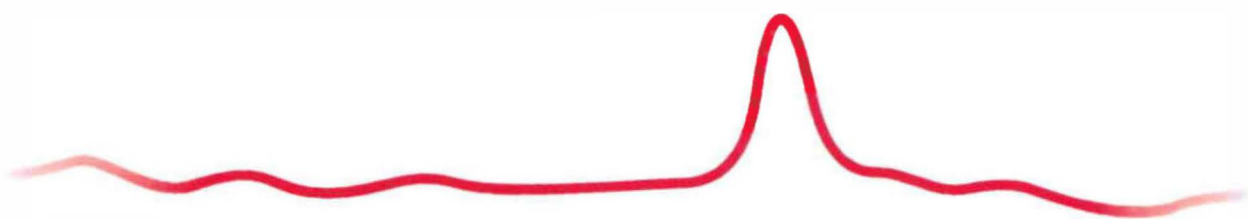
e ar, sendo esse dado importante na patogenia da doença do refluxo, já que o estímulo ácido é o que mais se assemelha ao refluxo fisiológico. Não houve diferenças significativas na resposta motora primária e secundária entre os pacientes sintomáticos com exposição ácida normal e os voluntários assintomáticos, o que sugere que a exposição ácida aumentada tenha algum papel na deteriorização da função motora do esôfago. A maioria dos pacientes com distúrbio motor primário do esôfago apresentou também distúrbio motor secundário, mas o contrário não foi observado, o que sugere que o defeito esteja na via aferente sensitiva, e não na via motora eferente. Apesar da pressão do esfíncter esofágico inferior ter sido significativamente menor nos pacientes com esofagite erosiva e esôfago de Barrett, esse dado não interferiu na incidência de distúrbio motor esofágico primário ou secundário. Da mesma forma, a intensidade e a frequência dos sintomas também não tiveram correlação com a incidência de distúrbios motores esofágicos. Portanto, como já havia sido relatado em estudos prévios, este estudo evidenciou a íntima relação entre a doença do refluxo gastroesofágico e os distúrbios motores do esôfago. Evidenciou ainda o papel do ácido como promotor e perpetuador da lesão esofágica, já que não só é o agente causador da lesão, como também é pouco eficiente na estimulação de peristalse secundária nos pacientes com esofagite de refluxo.

SUMMARY

The gastroesophageal reflux is a multifactorial disease. The esophageal motility disorders are one of the mechanisms involved in the pathophysiology of this disease, as the primary and secondary esophageal peristalsis are responsible for the clearance of the gastric contents refluxed to the esophagus, and then for the contact time between the acid and the esophageal epithelium. In this study the primary and secondary esophageal motor activities were assessed in patients with gastroesophageal reflux disease with and without endoscopic esophagitis, including patients with Barrett's esophagus, comparing them with patients with symptoms of reflux (pyrosis and/or regurgitation) but with normal acid exposure at the 24 hour pHmetry, and with asymptomatic volunteers. The primary peristalsis was examined using ten 5ml water swallows, 30s apart. The secondary peristalsis was assessed in response to water, acid and air infusions in the middle esophagus, in different volumes (5, 10ml and 15ml). It was seen that the esophageal activity, primary and secondary, is disrupted in patients with reflux disease. The motor deficit is more evident in the patients with more serious lesions and in Barrett's patients. The abnormalities are both qualitative and quantitative, that means decreased proportion of peristaltic sequences, and decreased amplitude of the peristaltic ones. The 5ml infusions were less efficient in triggering secondary motor response, with no differences between the 10ml and 15ml infusions. The acid infusion was also less efficient in triggering secondary motor activity in patients with reflux esophagitis than the water and air infusions. This is an important observation as the acid is the stimulus that most resembles the physiologic reflux. There were no significant

differences in the primary and secondary responses between the symptomatic patients with normal acid exposure and the asymptomatic volunteers. This can be a reflex that the acid exposure has no important role in the deterioration of the esophageal motor function. The majority of patients with primary motor disorders had also secondary disturbances, but the inverse was not seen, what proposes that the defect may lie in the sensitive afferent pathway and not in the motor efferent one. Although the low esophageal sphincter pressure was significantly lower in patients with erosive esophagitis and Barrett's esophagus, there were no correlations between the occurrence of low basal sphincter pressure and impaired esophageal body motor function. In the same way, there were no correlation between the intensity and frequency of symptoms with the occurrence of esophageal motor disorders. We conclude, in agreement with previous studies, that there is a close relation between the gastroesophageal reflux disease and the esophageal motor disorders. We found that the acid is not only an agent of the esophageal lesion, but is also a feeble stimulus to secondary activity in patients with reflux esophagitis.

Introdução



1.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS DA DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é uma enfermidade crônica, recorrente, de crescente prevalência na população geral e que, apesar de sua baixa mortalidade (1:100.000 pacientes), tem alta morbidade e causa prejuízos significativos na qualidade de vida de suas vítimas (SPECHLER, 1992). Pode manifestar-se por sintomas típicos (pirose e regurgitação ácida) ou por um amplo espectro de manifestações extraesofágicas secundárias ao refluxo do conteúdo gástrico para o esôfago (dor torácica não cardíaca, disfonia, sensação de globus faríngeo, tosse crônica e asma brônquica, otalgia, entre outras doenças pulmonares e otorrinolaringológicas), com ou sem evidências de lesão do epitélio esofágico. Considerando-se a pirose e a regurgitação como sintomas predominantes, cerca de 10% da população geral tem DRGE (ISOLAURI e LAIPPALA, 1995). A disfagia é um sintoma em mais de 30% dos indivíduos com DRGE, podendo ser causada por estenose péptica, anel de Schatzki, disfunção peristáltica, ou ainda sem nenhuma anormalidade identificável, sugerindo sensibilidade esofágica anormal ao movimento do bolus durante a peristalse. A esofagite está presente em apenas 50% dos indivíduos com refluxo gastroesofágico sintomático, em sua maioria (65% a 97%) leve a moderada (TEFERA et al., 1997). O esôfago de Barrett, ou seja, a metaplasia intestinal do epitélio esofágico, ocorre em aproximadamente 12% dos casos, metade deles com idade acima de 70 anos, com risco entre 30 a 125 vezes maior de

desenvolver adenocarcinoma de esôfago do que a população geral (FALK, 1994). Não há correlação bem estabelecida entre a intensidade dos sintomas e a gravidade das lesões na mucosa esofágica (KASAPIDIS et al., 1993). A incidência da DRGE e suas complicações aumentam com idade, obesidade, tabagismo, uso de antiinflamatórios não esteroidais e com algumas condições clínicas e cirúrgicas, como esclerodermia, gravidez e cirurgias de ressecção gástrica (DAY e RICHTER, 1990).

1.2. FISIOPATOLOGIA DA DRGE

Episódios de refluxo gastroesofágico, particularmente pós-prandiais, ocorrem em indivíduos normais e deve ser considerado um processo fisiológico benigno (DENT et al., 1980). A progressão do refluxo transitório para a lesão da mucosa esofágica depende de uma série de fatores anatômicos e fisiológicos associados à integridade estrutural e funcional da barreira anti-refluxo, à frequência e duração do refluxo, ao volume e à composição do material refluído, à eficácia da depuração esofágica e à resistência do epitélio esofágico à injúria causada pelo ácido (KAHRILAS, 1998).

A primeira barreira contra o refluxo gastroesofágico é a junção esofagogástrica (JEG), cujo funcionamento adequado depende da pressão intrínseca do esfíncter inferior do esôfago (EIE), da sua localização intra-abdominal, da compressão extrínseca do EIE pelo diafragma crural, da integridade do ligamento frenoesofágico e da manutenção de um ângulo de His agudo. O EIE consiste de um segmento de 3 a 4cm de extensão de músculo liso contraído tonicamente na extremidade distal do esôfago, com pressão de repouso que varia entre 10 e 30mmHg em relação à pressão

intragástrica, sendo menor no período pós-prandial e maior à noite. Utilizando-se a pHmetria e a manometria prolongadas, com medida contínua da pressão do esfíncter através de um sensor longo (sleeve), pôde-se comprovar que a maioria dos episódios de refluxo ocorre durante relaxamentos transitórios do EIE (RTEIE), os quais se caracterizam por queda abrupta da pressão do EIE, não relacionados com a deglutição e com maior duração do que os relaxamentos induzidos pela mesma (DENT et al., 1980; DODDS et al., 1982). Os RTEIE ocorrem em 70% a 100% dos episódios de refluxo em indivíduos normais e em 60% a 70% nos portadores de DRGE (MITTAL et al., 1995). Há evidências, entretanto, de que a gravidade da doença possa variar em função do mecanismo dominante de refluxo, sendo os RTEIE predominantes na doença leve, e os mecanismos associados a hérnia hiatal e esfíncter inferior hipotensivo, na doença mais grave (BARHAM et al., 1995).

Estão envolvidas também na patogênese e gravidade da esofagite, após cada evento de refluxo, a capacidade de depuração ácida do esôfago e a sensibilidade da mucosa ao material refluído. Aproximadamente 50% dos pacientes com DRGE têm depuração ácida anormal (HOLLOWAY, 2000). De um modo geral, esses pacientes têm um tempo de depuração ácida 2 a 3 vezes mais longo do que os controles (STANCIU e BENNETT, 1974; JOHNSON, 1980). BARHAM et al. (1995), monitorando durante 24 horas a motilidade e o pH esofágico de 18 voluntários sadios e 29 portadores de DRGE, demonstraram que a capacidade de depuração ácida, medida pela duração do episódio de refluxo em segundos, variou de 82 a 156 segundos nos controles normais, contra 246 a 457 segundos nos pacientes com DRGE. A depuração ácida esofágica é realizada em duas etapas: primeiramente, ocorre a eliminação do volume do material refluído e, na segunda etapa, o

bicarbonato da saliva deglutida neutraliza a acidez residual que permaneceu após o refluxo. ERIKSEN et al. (1988) avaliaram o trânsito esofágico de uma refeição sólida em pacientes com DRGE sintomática, comparando-os a voluntários sadios. Foi observado que havia um retarde significativo do trânsito esofágico, em todos os segmentos do esôfago, nos pacientes com esofagite de refluxo quando comparados com os controles. Esse retarde era mais proeminente nos segmentos médio e distal do esôfago. Não houve correlação, porém, entre o tempo de trânsito esofágico e a gravidade endoscópica da esofagite. KHRILAS et al. (1988) observaram a influência da disfunção peristáltica na depuração de volume do esôfago por meio da obtenção concomitante de traçados manométricos e de videofluoroscopia em pacientes com disfagia não obstrutiva ou pirose. Foi evidenciado que havia uma boa correlação entre os dois métodos, sendo a elevação da pressão do complexo peristáltico coincidente com o fechamento da luz esofágica. A ausência de contrações ou contrações peristálticas incompletas resultavam em pouca ou nenhuma depuração de volume no segmento envolvido e escape retrógrado do bário ingerido. Uma depuração ácida eficaz pressupõe, portanto, um peristaltismo esofágico normal.

1.3. DISFUNÇÃO MOTORA ESOFÁGICA NA DRGE

A manometria de esôfago é um importante método diagnóstico para a demonstração dos distúrbios peristálticos associados à DRGE. O padrão motor clássico do esôfago, iniciado pela deglutição, é chamado peristaltismo primário. Durante a deglutição há uma contração faríngea seguida do relaxamento do esfíncter superior do esôfago (ESE), com progressão de uma contração circular da musculatura estriada proximal para a musculatura lisa distal, relaxamento do EIE e,

por fim, uma contração prolongada do mesmo. O peristaltismo secundário, por sua vez, é uma contração progressiva no corpo do esôfago não induzida pela deglutição, mas sim pela estimulação de receptores sensoriais no esôfago. É atribuído, usualmente, à distensão do esôfago pelo conteúdo esofágico que não foi depurado adequadamente pela peristalse primária ou por conteúdo gástrico refluído. Pode ainda ser estimulado pela infusão de ar ou líquidos na luz do órgão, iniciando-se ao nível ou acima do local do estímulo, progredindo distalmente, com características semelhantes à peristalse primária (RICHTER, J. E. In: *The Esophagus*, 1999).

A disfunção motora do esôfago associada à DRGE pode ser classificada, na prática clínica, como um distúrbio motor não específico, ou seja, que não pode ser classificado em categorias de motilidade anormal já estabelecidas, como acalásia, espasmo difuso e esôfago em quebra-nozes (*nutcracker esophagus*). Os critérios manométricos que o definem são: 30% ou mais das deglutições úmidas demonstrando contrações não propagadas ou contrações de baixa amplitude (30 mmHg), ou ainda contrações com triplo pico, contrações retrógradas, ondas peristálticas com duração aumentada (>6 seg.) e relaxamento incompleto do EIE, ou seja, pressão residual >8 mmHg (RICHTER et al., 1987; ACHEM et al., 1992). LEITE et al. (1997) propuseram o termo Motilidade Esofágica Ineficaz (MEI) como uma identidade manométrica mais específica para os pacientes que apresentavam mais de 30% de contrações ineficazes, isto é, não propagadas ou de baixa amplitude (30mmHg). KAHRILAS et al. (1988) já haviam demonstrado anteriormente a correlação entre contrações de amplitude inferior a esse limite com falhas na propulsão anterógrada do bolus e escape retrógrado do bário ingerido. LEITE et al. (1997) demonstraram que os pacientes com MEI apresentavam aumento significativo

tanto da porcentagem de tempo de pH <4,0 (4,5%) quanto da depuração ácida distal (4,2 min/episódio) durante o decúbito, em comparação com aqueles com motilidade normal (0,2%, 1 min/episódio), espasmo esofágico difuso (0%, 0,6 min/episódio), EIE hipertensivo (0%, 1,8 min/episódio) e esôfago em quebra-nozes (0,4%, 1,6min/episódio), demonstrando que há uma associação entre MEI e DRGE. Permanece a ser determinado se esse distúrbio motor é um defeito primário ou secundário à exposição ácida aumentada.

Alguns estudos têm relatado ainda a associação entre a DRGE e o esôfago em quebra-nozes. BORJESSON et al. (2001) avaliaram retrospectivamente 572 pacientes que submeteram-se a manometria e pHmetria de 24 horas no período de março de 1993 a junho de 1998. Um padrão motor compatível com esôfago em quebra-nozes foi encontrado em 45 pacientes. Destes, 30 (70%) apresentavam algum tipo de disfunção esofágica associada ao ácido; como maior tempo de exposição ácida (n=21), índice de sintomas positivo (n=7) ou esofagite (n=2). Observaram também que 78% dos pacientes com esôfago em quebra-nozes foram referidos devido a dor torácica e que apenas 4,5% dos pacientes apresentavam sintomas típicos de DRGE, sugerindo que o ácido possa ter algum papel no desenvolvimento de sintomas no esôfago em quebra-nozes, ou ainda que o esôfago em quebra-nozes seja um marcador de um subgrupo de pacientes com DRGE.

A relação entre distúrbios da motilidade esofágica e inflamação da mucosa do esôfago secundárias ao refluxo foi inicialmente descrita por OLSEN e SCHLEGEL (1965) em um estudo envolvendo 50 pacientes com esofagite. Destes, 28% apresentavam peristalse primária normal, 32%, peristalse “fraca”, 32%, contrações incoordenadas, e 4%, ausência de peristalse. A prevalência da disfunção peristáltica

relacionava-se diretamente com a gravidade da DRGE, sem qualquer correlação com a ocorrência de valores basais baixos de pressão do EIE. Deve-se ressaltar, todavia, que os estudos realizados antes da década de 70 foram realizados com metodologia mais precária devido à ausência de bombas de perfusão contínua a essa época. KAHRILAS et al. (1986) demonstraram que a disfunção peristáltica grave (>50% das deglutições) ocorria em 3% dos pacientes sem esofagite, em 11% dos pacientes com esofagite leve e em 30% dos pacientes com esofagite grave, levando a graus respectivos de redução da depuração esofágica. Observaram ainda que o tipo de disfunção peristáltica diferia entre o grupo controle normal e o grupo com esofagite, sendo mais comum a peristalse incompleta no primeiro e a ausência de peristalse no último. DANTAS (1991) relatou aperistalse esofágica nos terços médio e distal em pacientes com doença do refluxo. KASAPIDIS et al. (1993) avaliaram prospectivamente 42 pacientes por intermédio de endoscopia digestiva alta, histologia, manometria e pHmetria de 24 horas, observando que a gravidade da esofagite se relacionava inversamente com a amplitude e duração das ondas peristálticas distais. Outros estudos também demonstraram contrações esofágicas distais com pressões significativamente inferiores ao normal em pacientes com DRGE (JACOB et al., 1990; MARTINEZ DE HARO et al., 1993) e em animais com esofagite induzida experimentalmente (SINAR et al., 1980).

A peristalse secundária na DRGE também foi avaliada em diversos estudos clínicos. WILLIAMS et al. (1994) demonstraram menor sensibilidade à distensão esofágica por balão e menor número de contrações durante a distensão em pacientes com doença do refluxo, o que se relacionava inversamente à gravidade da esofagite e ao prolongamento do tempo de depuração esofágica. SCHOEMAN e HOLLOWAY

(1995) observaram que a maioria dos pacientes com DRGE não apresentava qualquer resposta motora secundária após a infusão rápida de ar e água. Quando presente, todavia, a resposta era similar ao grupo controle, não sendo alterada pela presença de esofagite ou pela integridade do peristaltismo primário, o que sugere a presença de um defeito da sensibilidade esofágica ao invés de um distúrbio motor primário. PAI (2000) avaliou 21 pacientes com DRGE e 10 indivíduos controles e encontrou resposta peristáltica secundária normal em 15 (7,1%) dos 210 bolus de ar infundidos nos pacientes e em 32 (32%) dos 100 bolus de ar infundidos em voluntários sadios ($p < 0,001$). A amplitude e a duração das ondas peristálticas secundárias foram significativamente menores nos pacientes, em comparação ao grupo controle ($43,5 \pm 4,7$ vs. $89,0 \pm 13,1$ e $3,4 \pm 0,8$ vs. $3,9 \pm 0,3$, respectivamente, $p < 0,05$). Em 13 pacientes, os mesmos parâmetros foram reavaliados após cicatrização da esofagite, e não houve alterações significativas na resposta peristáltica.

O conceito de anormalidades da depuração ácida em pacientes com DRGE foi introduzido em 1968 por BOOTH et al., quando foi evidenciado que esses pacientes precisavam de maior número de deglutições para depurar um bolo ácido do que os indivíduos controles. Outros estudos subseqüentes demonstraram a importância do peristaltismo esofágico primário na depuração de volume (KAHRILAS et al., 1988) e da habilidade neutralizadora da saliva deglutida (HELM et al., 1983). Em indivíduos normais, a resposta inicial ao refluxo ácido é usualmente o peristaltismo primário. Ocorre em 41% a 57% dos episódios de refluxo, provavelmente devido à alta taxa de deglutições no estado desperto, desencadeadas pelo excesso de salivagem associada à presença do ácido na luz do esôfago (SONNENBERG et al., 1982). O peristaltismo secundário ocorre em 27% a 57% das vezes, tendo papel importante

durante o decúbito e o sono. Nessas circunstâncias, o peristaltismo secundário é relatado como o evento inicial de depuração em 86% das vezes, provavelmente pela supressão da salivação e deglutição durante o sono (DENT et al., 1980; DODDS et al., 1990; SCHOEMAN et al., 1995). Em pacientes com DRGE, o peristaltismo primário é também a resposta inicial mais comum (80% a 90% dos eventos), e o peristaltismo secundário contribui somente para uma minoria de eventos (de 12% a 17%), sendo ainda menos freqüente do que em indivíduos normais (DODDS et al., 1990; BREMNER et al., 1993; ANGGIANSAH et al., 1994, PENAGINI et al., 1996). De fato, a maioria dos estudos tem demonstrado que os pacientes com DRGE têm resposta motora esofágica diminuída ao refluxo, o que pode ser evidenciado por maior tempo de latência à primeira resposta peristáltica, menos respostas motoras em geral e ainda menos respostas peristálticas completas (ANGGIANSAH et al., 1997).

Apesar de ter sido avaliada por alguns autores a resposta motora do esôfago à distensão do mesmo, pela infusão de ar ou líquidos, pela insuflação de balão ou pelo refluxo propriamente dito, permanece ainda pouco decifrado o papel do pH do material refluído no desencadeamento de atividade motora no esôfago. Estudos desenvolvidos por CORAZZIARI et al. (1978), utilizando a infusão lenta de líquidos em pH neutro (pH 7,0) e ácido (pH 2, 3, 4, 5 e 6) no esôfago médio, evidenciaram que a perfusão de soluções com pH 2, 3 e 4 diminuiu significativamente o volume de líquido necessário para o desencadeamento de uma resposta peristáltica secundária em indivíduos normais. Um estudo subsequente realizado pelos mesmos autores (CORAZZIARI et al., 1986), desta vez avaliando pacientes com DRGE, não encontrou diferenças significativas entre as respostas às infusões ácidas e neutras, sugerindo que os pacientes com DRGE têm uma perda da habilidade de desencadear

ondas peristálticas secundárias em resposta ao estímulo ácido. Alguns estudos relataram ainda aumento da amplitude e duração das ondas peristálticas, aumento da proporção de ondas não propagadas e redução da velocidade de propagação da peristalse durante a acidificação experimental do esôfago (SIEGEL e HENDRIX, 1963; KJELLEN e TIBBLING, 1985; RICHTER et al., 1985; BONTEMPO et al., 1994). Outros estudos, porém, não demonstraram diferenças de resposta motora secundária entre o estímulo ácido e neutro, a não ser quando havia o desencadeamento de dor torácica associada (ATKINSON & BENNETT, 1968; BURNS & VENTURATOS, 1985; THOMPSON et al., 1988). ANDREOLLO et al. (1989) observaram que o principal estímulo para o desencadeamento de peristalse secundária era a distensão do esôfago, a qual relacionava-se ao volume infundido e não à pressão do ácido intraluminal. Em indivíduos normais a acidificação do esôfago é um estímulo à deglutição (MADSEN et al., 1983). WHITE et al. (2001) observaram, todavia, que em animais com esofagite induzida pela perfusão prolongada de ácido e pepsina acidificada, havia uma redução do reflexo involuntário de deglutição induzido pela estimulação da faringe. O ácido pode ter, portanto, além do efeito nocivo direto sobre a mucosa, algum papel indireto sobre a motilidade esofágica.

Permanece ainda controverso também se a disfunção motora do esôfago é causa ou consequência da DRGE. Alguns estudos avaliando a motilidade esofágica antes e após a cicatrização da esofagite não encontraram diferenças significativas nos parâmetros estudados (KATZ et al., 1986; SINGH et al., 1992; TIMMER et al., 1994). WILLIAMS et al. (1994) não observaram melhora na amplitude peristáltica e pressão do EIE em 15 pacientes com esofagite erosiva tratados durante um mês com

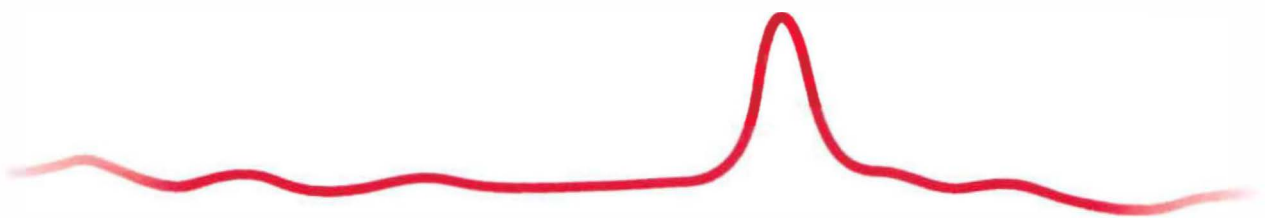
omeprazol 40mg/dia. Foi observado, porém, aumento da força de tração da parede esofágica em resposta à distensão por balão após a cicatrização da esofagite, o que foi mais evidente em pacientes com lesão mais grave da mucosa esofágica antes do tratamento. RYDBERG et al. (2000) avaliaram o peristaltismo secundário em pacientes submetidos a cirurgia anti-refluxo há pelo menos três anos e em pacientes com esofagite de refluxo não tratados. Foi observada persistência e até mesmo piora do distúrbio motor após a cirurgia, o que seria uma evidência de que a DRGE está associada a um defeito primário da motilidade esofágica. Todavia, ainda não há uma resposta definitiva para essa questão.

1.4. OBJETIVOS DO ESTUDO

Levando-se em consideração o que foi exposto, este estudo foi desenvolvido com o intuito de avaliar:

1. O comprometimento das atividades motoras primária e secundária do esôfago em pacientes portadores de DRGE, com e sem lesão da mucosa esofágica, em comparação com indivíduos normais;
2. O efeito da estimulação do esôfago com infusões rápidas de diferentes soluções (ar, água e HCl 0,1N), em diferentes volumes (5, 10 e 15ml), com a finalidade de verificar a influência do tipo de material infundido e do volume no desencadeamento de peristalse secundária e, por conseguinte, na depuração ácida do esôfago.

Casuística



2.1. SELEÇÃO DOS PACIENTES

Foram incluídos pacientes com sintomas típicos de DRGE (pirose e/ou regurgitação) recrutados quando encaminhados para realização de endoscopia digestiva alta (EDA) no Serviço de Endoscopia Digestiva do HC-FMRP ou para realização de manometria de esôfago na Divisão de Gastroenterologia do HC-FMRP, e indivíduos assintomáticos, que se dispuseram voluntariamente a participar do estudo. Dentre os indivíduos sintomáticos, os que apresentavam erosões na mucosa esofágica ao exame endoscópico tinham a esofagite classificada conforme a classificação de Savary-Miller modificada (ver tabela 1) e eram agendados para realização da manometria de esôfago em no máximo 2 semanas após o exame endoscópico.

TABELA 1 - Classificação de Savary-Miller modificada (OLLYO et al., 1992)

Grau I	Lesão única, erosiva, ou exsudativa; linear ou oval; localizada em uma única prega longitudinal
Grau II	Múltiplas lesões erosivas ou exsudativas, não circulares, localizadas em mais de uma prega longitudinal, com ou sem confluência
Grau III	Lesões erosivas ou exsudativas circulares
Grau IV	Lesões crônicas: úlceras, estenoses, ou esôfago curto, isoladas ou associadas com lesões graus I-III
Grau V	Epitélio de Barrett isolado ou associado com lesões graus I-III

Os pacientes que não apresentavam lesões macroscópicas da mucosa esofágica, além da manometria de esôfago, eram submetidos a pHmetria de 24 horas para

quantificação do refluxo e confirmação da presença de refluxo gastroesofágico patológico. Todos os pacientes foram orientados a não iniciar qualquer terapêutica anti-refluxo antes do término do estudo.

Dessa forma, os indivíduos foram divididos nos seguintes grupos:

- Grupo controle - voluntários sadios.
- Grupo 1 - pacientes com sintomas de DRGE, EDA normal e com pHmetria de 24 horas normal;
- Grupo 2 - pacientes com sintomas de DRGE, EDA normal e pHmetria de 24 horas compatível com refluxo patológico;
- Grupo 3 - pacientes com sintomas de DRGE e esofagite erosiva;
- Grupo 4 - pacientes com sintomas de DRGE e esôfago de Barrett.

Foram incluídos no grupo controle os voluntários que não apresentavam sintomas gastrointestinais e que não estavam em uso de antiácidos ou qualquer outra droga que pudesse influenciar a atividade motora do esôfago. Os voluntários foram submetidos apenas ao estudo manométrico do esôfago.

Foram excluídos pacientes e voluntários com doença de Chagas, doenças do colágeno, procedimentos anti-refluxo prévios ou qualquer outro procedimento cirúrgico do trato digestivo, estenoses esofágicas, ou outras alterações morfológicas que poderiam estar associadas a disfagia.

2.2. COMPOSIÇÃO DOS GRUPOS

Foi estudado um total de 40 pacientes e 14 controles. Dentre os pacientes, 20 (50%) apresentavam lesões da mucosa esofágica secundárias ao refluxo. Desses, 16 pacientes tinham esofagite erosiva ao exame endoscópico (7 grau I, 5 grau II e 4 grau

III de Savary-Miller), e 4 apresentavam epitélio de Barrett, confirmado por exame histopatológico. A outra metade dos pacientes apresentava exame endoscópico normal, e foi submetida a pHmetria de 24 horas; 10 pacientes apresentaram exame compatível com refluxo gastroesofágico patológico, e 10 pacientes apresentaram pHmetria considerada normal pelos critérios de Johnson e DeMeester (JOHNSON e DEMEESTER, 1986).

A tabela 2 mostra as características dos grupos quanto ao número de componentes, gênero e idade.

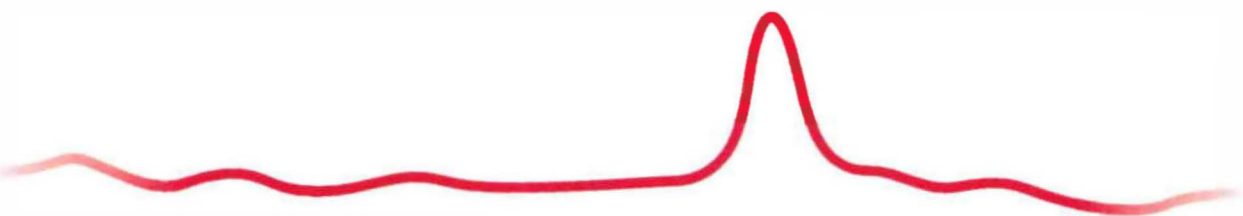
TABELA 2 – Características dos grupos estudados quanto a gênero e idade

	N	Gênero(M/F)	Idade (mediana)
Grupo Controle	14	2/12	20-54 (38)
Grupo 1	10	1/9	16-55 (34)
Grupo 2	10	0/10	21-53 (38)
Grupo 3	16	12/4	27-64 (48,5)
Grupo 4	4	3/1	25-45 (34)

2.3. ASPECTOS ÉTICOS

Todos os pacientes e voluntários forneceram consentimento por escrito, com informações claras e detalhadas sobre os procedimentos a que seriam submetidos e sobre o caráter científico, tendo liberdade de desistir da investigação em qualquer momento. O estudo foi aprovado pela comissão de ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, processo n° 5385/00, de agosto de 2000.

Metodologia



3.1. MANOMETRIA DE ESÔFAGO

O estudo manométrico do esôfago foi realizado pelo método de perfusão contínua através de cateter. A sonda utilizada foi o modelo M³ com sensor longo (sleeve) ESM³8S, produzida por Armdorfer Inc. (figura 1 e figura 2), constituída de um conjunto de oito cateteres paralelos, com um diâmetro interno de 0,8mm em cada canal e 4,8cm de diâmetro externo. Cada catéter é aberto por um orifício lateral de 1,0mm de diâmetro, que distam 3,0cm entre si e se dispõem de maneira radial a 90° um do outro, com exceção dos três orifícios distais, que estão dispostos nas extremidades proximal e distal do sleeve. O sleeve compreende um segmento de 6cm na extremidade distal do cateter envolto por uma fina membrana altamente sensível às mudanças de pressão. Foram utilizados neste estudo os canais localizados a 3, 9 e 15cm do sleeve e os canais adjacentes ao sleeve, para realização das medidas.

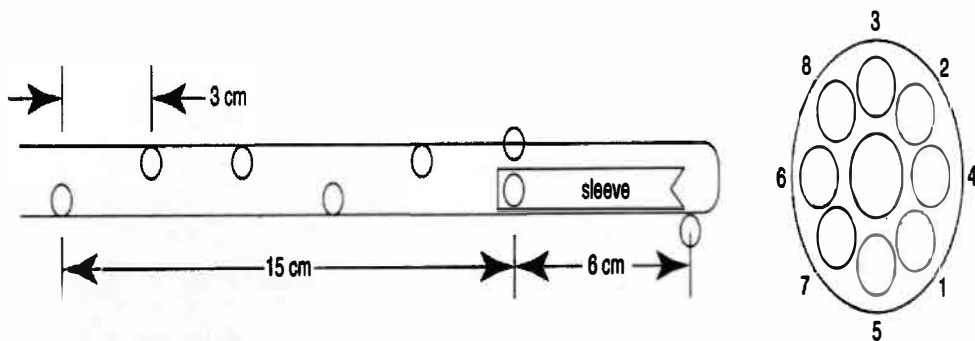


Figura 1 – Desenho esquemático da sonda utilizada para realização das manometrias.

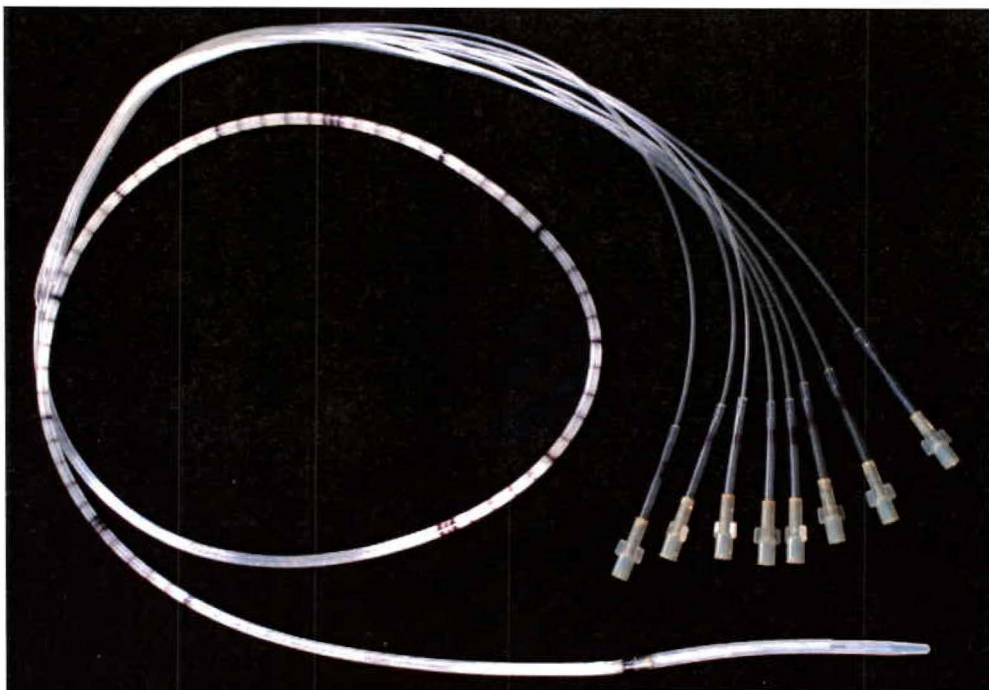


Figura 2 – Foto ilustrativa da sonda utilizada para realização das manometrias

Cada catéter foi perfundido com água destilada, a um débito constante de 0,5ml/min, por um sistema de infusão capilar pneumohidráulico, de baixa complacência (J.S. Biomedicals, INC.). Os cateteres estavam conectados a um transdutor de pressão de alta sensibilidade, o qual captava as pressões exercidas nas colunas de água de cada cateter e enviava o sinal para um polígrafo, que realizou a transcrição gráfica. Esse polígrafo (PC polygraf HR – Synetics Medical) estava conectado a um sistema de computador (Pentium), dotado de um *software* (Polygram function testing software for Windows) que permitiu a avaliação das pressões exercidas no esôfago e o cálculo dos parâmetros desejados (figura 3).



Figura 3 - Foto ilustrativa da sala de manometria, evidenciando-se, logo atrás da paciente, o sistema pneumohidráulico de infusão de água e, à sua esquerda, o polígrafo conectado ao computador.

Para introdução da sonda por via nasal, a narina e a orofaringe foram anestesiadas com xilocaína *spray* 2% e a sonda foi lubrificada com vaselina líquida. Antes da intubação, a sonda foi devidamente calibrada, com determinação dos níveis zero, relativo à posição do paciente, e 37mmHg após elevação da sonda por 50cm numa régua vertical.

Foi recomendado aos indivíduos jejum prévio de 8 horas, para diminuir o risco de aspiração durante a passagem da sonda, e a suspensão de qualquer droga que pudesse ter influência sobre a motilidade esofágica (por exemplo, anticolinérgicos, antidepressivos tricíclicos, metoclopramida ou domperidona, bloqueadores de canal de cálcio e antibióticos macrolídeos) pelo menos 48 horas antes do exame.

3.2. PHMETRIA DE 24 HORAS

O procedimento compreendeu a utilização de um cateter dotado na sua porção distal de um eletrodo de antimônio (Synectics Medical), o qual era previamente calibrado com soluções padrão de pH 7,0 e 1,0, introduzido por via nasal e posicionado 5,0cm acima do limite superior do EIE. O cateter era então fixado à pele do paciente, assim como o eletrodo de referência, e conectado a um dispositivo portátil digital (Digitrapper Mk III) que permite o registro do pH esofágico durante 24 horas. O paciente permanecia durante esse período em seu domicílio, realizando suas atividades habituais e sendo orientado a não evitar nenhum tipo de alimento. Cada evento de refeição, mudança de postura e dor, assim como qualquer intercorrência, eram marcados pelo paciente no registrador portátil por meio do pressionamento de botões devidamente identificados e em diário anexo. A análise dos episódios de refluxo foi realizada com o auxílio de um *software* específico (Polygram function testing software for Windows).

3.3. QUESTIONÁRIO DE SINTOMAS

Todos os pacientes foram submetidos a questionário de sintomas, sendo interrogados a cerca da presença, frequência e intensidade de pirose, regurgitação e disfagia. Foram questionados ainda sobre a presença de sintomas atípicos, como disfonia, tosse crônica, pigarro e globus faríngeo (anexo 1).

3.4. PROTOCOLO DE ESTUDO MANOMÉTRICO

Os indivíduos foram estudados na posição supina, após um período de adaptação de 5 a 10 minutos. A sonda foi fixada à narina do paciente após localização do sensor de sleeve na porção média do EIE, pelo método de retirada intermitente. O peristaltismo primário do esôfago foi testado com 10 deglutições de 5,0ml de água destilada a intervalos de 30 segundos. Para avaliação do peristaltismo secundário, foram realizadas infusões rápidas e contínuas, em duplicata, de 5, 10 e 15ml de água destilada, HCl 0,1N (pH 1,8) e ar através do canal localizado a 12cm do esfíncter inferior do esôfago. Foi permitido um intervalo de 20 segundos entre cada infusão para que ocorresse alguma resposta. Durante esse período, os indivíduos foram orientados a não deglutir. A deglutição foi monitorada por um observador por meio dos movimentos da pele sobre a região da laringe. As infusões que coincidiam com deglutições foram desprezadas na análise de dados.

Foram analisados os canais a 3, 9 e 15cm do EIE. Foram consideradas seqüências peristálticas, tanto primárias quanto secundárias, quando as ondas de contração apresentavam amplitude $>12\text{mmHg}$ e se propagavam através dos três canais estudados com velocidade de propagação menor que 6cm/segundo entre elas (figura 4 e figura 5).

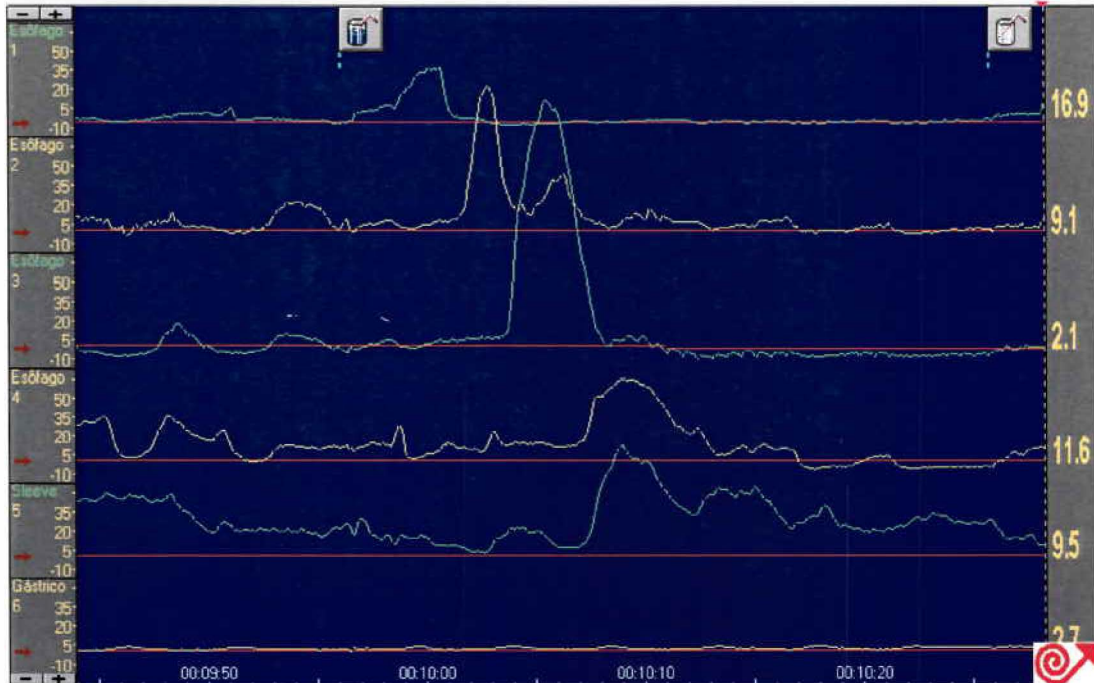


Figura 4 - Seqüência peristáltica primária normal em indivíduo assintomático.

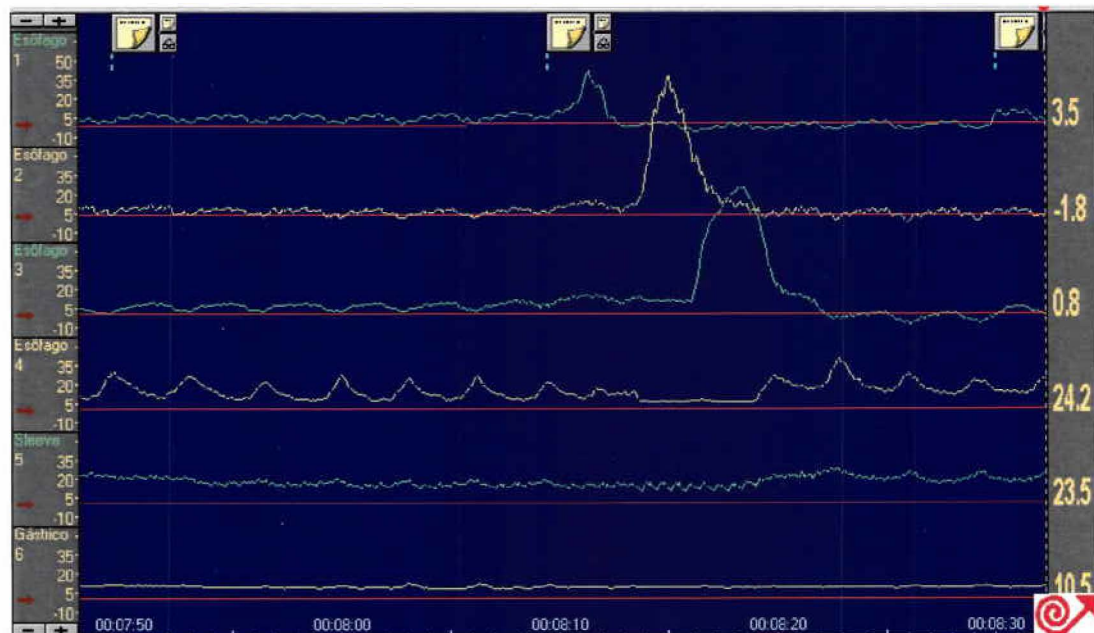


Figura 5 - Peristalse secundária desencadeada pela infusão de 10ml de ar.

Foram consideradas seqüências com falhas de contração, quando a pressão de contração era inferior a 12mmHg ou a ausência de pressão de contração em pelo menos um dos três canais estudados; seqüências com ondas síncronas quando a velocidade de propagação era superior a 6cm/segundo entre dois canais consecutivos; e seqüências não propagadas quando não havia qualquer atividade motora esofágica após o estímulo de deglutição, no caso do peristaltismo primário, ou após a infusão do agente estimulador, no caso do peristaltismo secundário (figura 6).

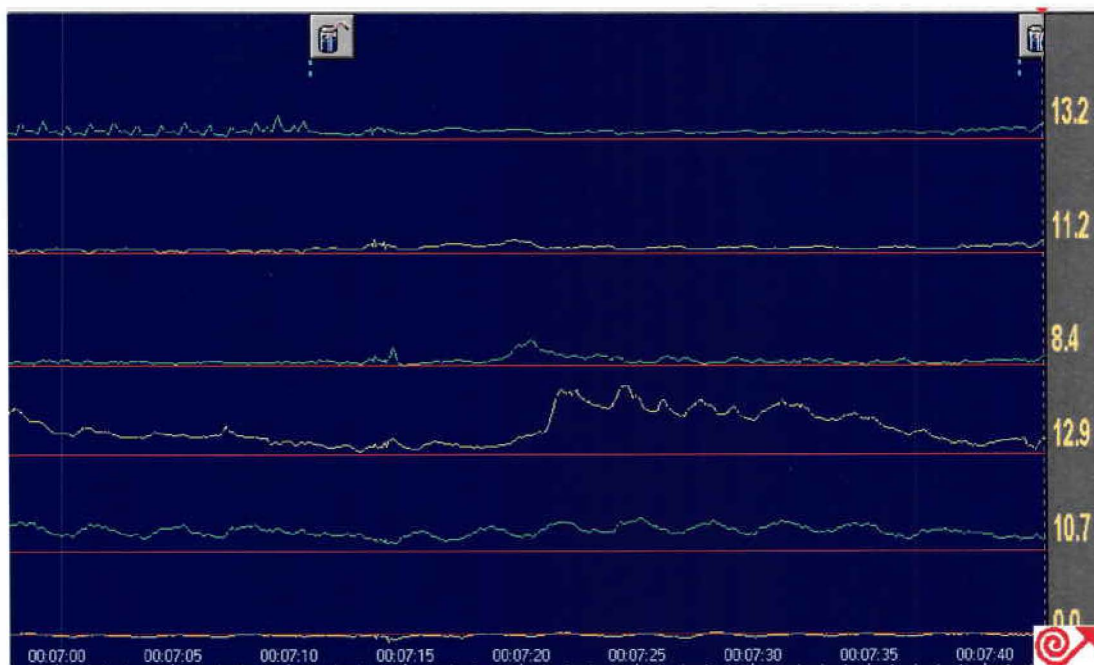


Figura 6 - Deglutição seguida de ausência de atividade motora primária

Os pacientes que apresentaram mais de 80% de seqüências peristálticas primárias completas foram considerados portadores de peristalse esofágica primária normal.

Nas seqüências peristálticas, tanto primárias quanto secundárias, foram avaliadas as seguintes variáveis: amplitude, duração e área sob a curva de cada onda de contração esofágica (figura 7), além da velocidade de propagação das ondas entre os canais a 3 e 9cm do EIE e os canais a 9 e 15cm do EIE, e a pressão do EIE.

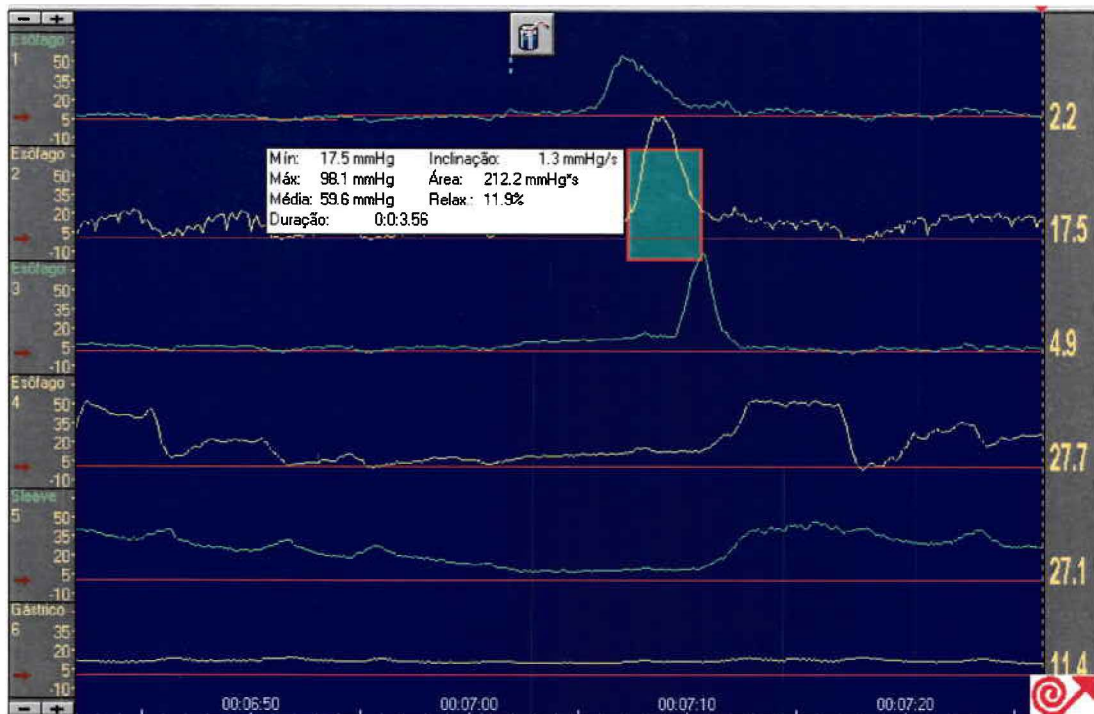


Figura 7 - Medida da amplitude máxima, duração e área sob a curva de contração no canal localizado a 9cm do EIE.

Considerou-se amplitude máxima a medida do pico da onda de contração em relação à pressão esofágica basal. Os valores são expressos em mmHg. Os pacientes que apresentaram mais de 30% de ondas com amplitude <30mmHg ou de ondas não propagadas no esôfago distal foram diagnosticados como portadores de Motilidade Esofágica Ineficaz (MEI).

A duração de cada onda de contração foi medida como o intervalo de tempo em segundos entre o início da onda de contração até o retorno da pressão esofágica à linha de base. Os valores são expressos em segundos.

As áreas sob cada curva de contração foram aferidas em função da amplitude e duração da onda. Os valores são expressos em mmHg/s.

A velocidade de propagação entre as ondas peristálticas primárias foi determinada por meio da divisão da distância entre dois canais adjacentes pelo intervalo de tempo entre os inícios das ondas nesses canais. No caso da sonda utilizada neste estudo, essa distância entre os canais era de 6cm. Os valores são expressos em cm/s (figura 8).

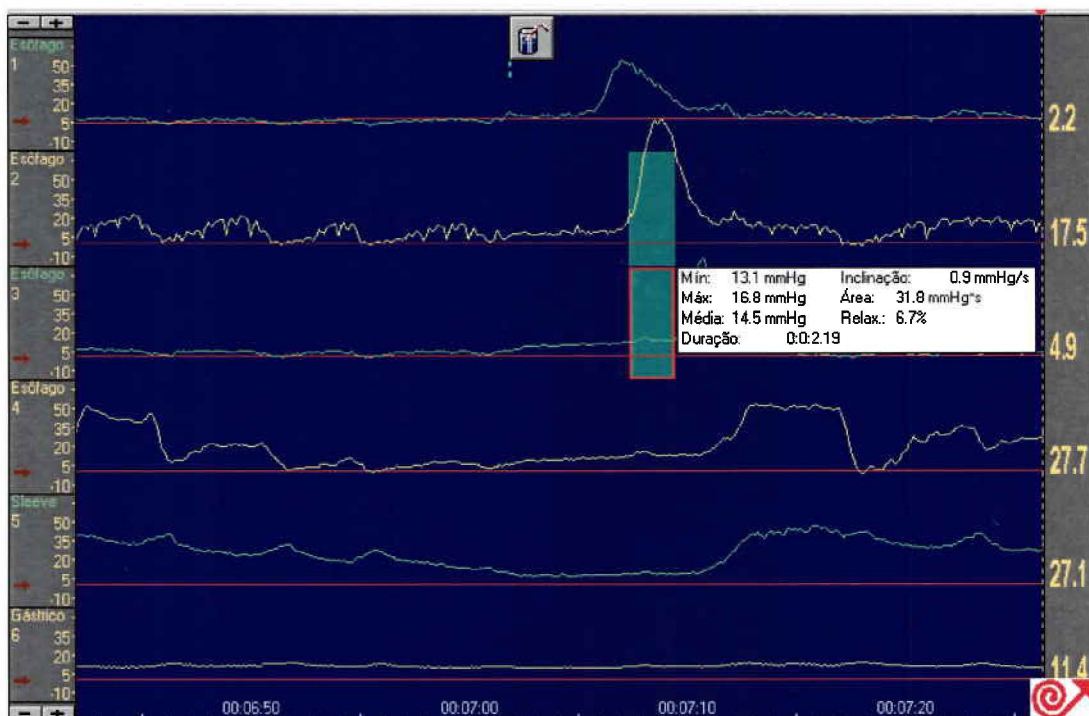


Figura. 8 - Medida da velocidade de propagação entre as ondas de contração localizadas nos canais a 9 e a 3cm do EIE

A pressão do EIE foi aferida por intermédio da medida da pressão no sensor de sleeve no fim da expiração. Foi considerado EIE hipotensivo quando apresentava pressão 10mmHg.

O registro do pH esofágico, nos pacientes sem esofagite, teve início logo após término do estudo manométrico. No dia seguinte, o catéter era retirado e o registrador era acoplado a um sistema de computador para análise de dados. O escore de refluxo ácido utilizado foi o escore de Johnson e DeMeester (JOHNSON et al., 1986), que considera o número de episódios de refluxo, a fração de tempo com o $\text{pH} < 4$ em relação ao tempo total do exame, em posição ortostática e em decúbito, a duração do episódio mais longo de refluxo e o número de episódios de refluxo com duração superior a 5 minutos. Cada um dos seis parâmetros são comparados com dados obtidos em indivíduos controles, sendo atribuído-lhes pontuações. Considerou-se como refluxo patológico quando o escore de DeMeester foi superior a 14,27. Tal sistema de pontuação forneceria uma sensibilidade de 90,3% e especificidade de 90% para o diagnóstico de DRGE (JOHNSON e DEMEESTER, 1986).

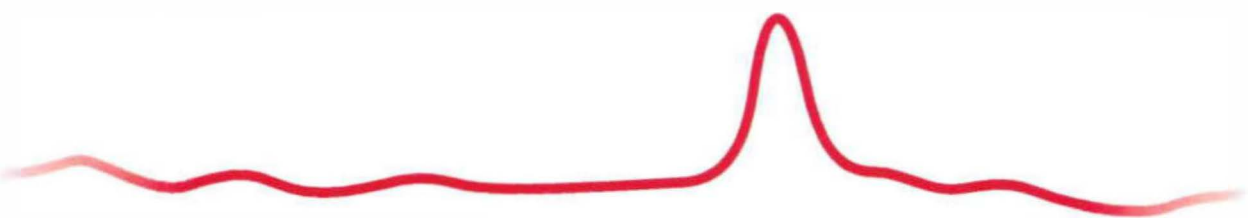
3.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para análise dos dados relativos ao questionário de sintomas, foi utilizado o programa Epi-Info 6, versão 6,04b, utilizando-se o teste de Qui-quadrado (X^2).

Os dados relativos às variáveis manométricas foram submetidos inicialmente a teste de normalidade (Kolmorov-Smirnof). Para aqueles que apresentaram distribuição normal (amplitude, duração, área sob a curva e velocidade de propagação das ondas peristálticas primárias e pressão do EIE), foi utilizado o teste

de Anova one-way, com teste comparativo de Tukey. Para os dados que não apresentaram distribuição normal (análise qualitativa do peristaltismo primário e secundário e variáveis quantitativas das ondas peristálticas secundárias) foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis, com comparações múltiplas de Dunn. Para a avaliação da incidência de peristalse primária e secundária anormais e disfagia utilizou-se o teste Qui-quadrado(X^2).

Resultados



4.1. QUESTIONÁRIO DE SINTOMAS

Quanto às características dos sintomas em cada grupo, obtidas por meio de questionário dirigido, observou-se que 95% dos pacientes apresentavam pirose e 75% apresentavam regurgitação. A queixa de disfagia foi referida por 25% dos pacientes. Desses, 50% apresentaram EDA normal, e 50% tinham esofagite erosiva ao exame endoscópico.

Os sintomas tiveram início em média $8,7 \pm 9,5$ anos antes do diagnóstico (mediana de 5 anos). Não houve diferença significativa entre os grupos sem esofagite (grupos 1 e 2) e o grupo com esofagite (grupo 3) em relação ao tempo de início, frequência e intensidade dos sintomas típicos (pirose e/ou regurgitação). Assim como também não houve influência dessas variáveis sobre a positividade da pHmetria de 24 horas para a DRGE (tabela 3).

TABELA 3 – Tempo de início, frequência e porcentagem de pacientes com sintomas típicos de DRGE referidos como de forte intensidade.

	Tempo de Início (anos) Mediana (mín-máx)*	% de pacientes com sintomas com frequência >1x/semana	% de pacientes com sintomas de intensidade forte
Grupo 1	4,0 (1-23)	80% (8/10)	50% (5/10)
Grupo 2	5,0 (1-20)	77,8% (7/9)	44,4% (4/9)
Grupo 3	4,5 (1-40)	81,3% (13/16)	56,2% (9/16)
Grupo 4	9,0 (2-20)	75% (3/4)	50% (2/4)

Nota: *p=0,95

A associação de sintomas típicos e atípicos (sintomas mistos) foi verificada em 62,5% (25/40) dos pacientes. Os sintomas atípicos mais freqüentes foram pigarro (47,5%; 19/40) e globus faríngeo (37,5%; 15/40). Ainda 30% dos pacientes (12/40) relataram tosse crônica, e 25% (10/40) relataram disfonia.

A incidência de esofagite foi maior entre os pacientes que apresentavam sintomas típicos puros (66,7%; 10/15) do que nos pacientes que apresentavam sintomas mistos (40%; 10/25), apesar de não haver diferença estatística significativa ($p=0,19$). Nos pacientes que apresentavam EDA normal, a positividade da pHmetria de 24 horas para a DRGE foi maior naqueles que tinham associação de sintomas do que nos que apresentavam sintomas típicos puros, não havendo também diferença significativa entre os grupos ($p=0,30$).

4.2. MANOMETRIA DE ESÔFAGO

4.2.1. *Peristaltismo Primário*

A análise do peristaltismo primário compreendeu duas etapas: primeiramente, foi feita a avaliação qualitativa (padrão de propagação das contrações) da atividade motora primária do esôfago e, em seguida, somente as ondas peristálticas foram avaliadas quantitativamente quanto à média de suas amplitudes, duração, área sob a curva e velocidade de propagação entre elas. Como o grupo 4 é composto por um número pequeno de pacientes ($n=4$), esse grupo foi submetido apenas a análise qualitativa do peristaltismo esofágico primário.

4.2.1.1. Análise qualitativa

Em comparação aos indivíduos do grupo controle, os pacientes portadores de esofagite (grupo 3) e de esôfago de Barrett (grupo 4) apresentaram menor proporção de seqüências peristálticas primárias (100% versus 80% e 60%, $p < 0,05$ e $p < 0,01$, respectivamente). Não houve diferenças significativas, por sua vez, entre o grupo controle e o grupo 1 (pacientes sintomáticos com exposição ácida normal), da mesma forma que não houve diferenças significativas entre os grupos 2 e 3, ou seja, entre os portadores de DRGE sem esofagite e com esofagite erosiva.

A presença de peristalse primária normal (80% ou mais de seqüências peristálticas completas) foi verificada em 100% dos controles, 80% dos pacientes do grupo 1, 60% dos pacientes do grupo 2, 62% dos pacientes do grupo 3 e 25% dos pacientes do grupo 4 apresentaram atividade motora primária do esôfago normal (figura 9).

Após análise detalhada das seqüências não peristálticas, observou-se que os pacientes do grupo 4 apresentaram proporção significativamente maior de ondas síncronas (20%) em relação ao grupo controle (0%) ($p < 0,05$), e de falhas (25%) em relação aos pacientes do grupo 1 ($p < 0,05$). Não houve diferenças significativas entre a proporção de seqüências não propagadas entre os grupos ($p = 0,83$) (figura 10).

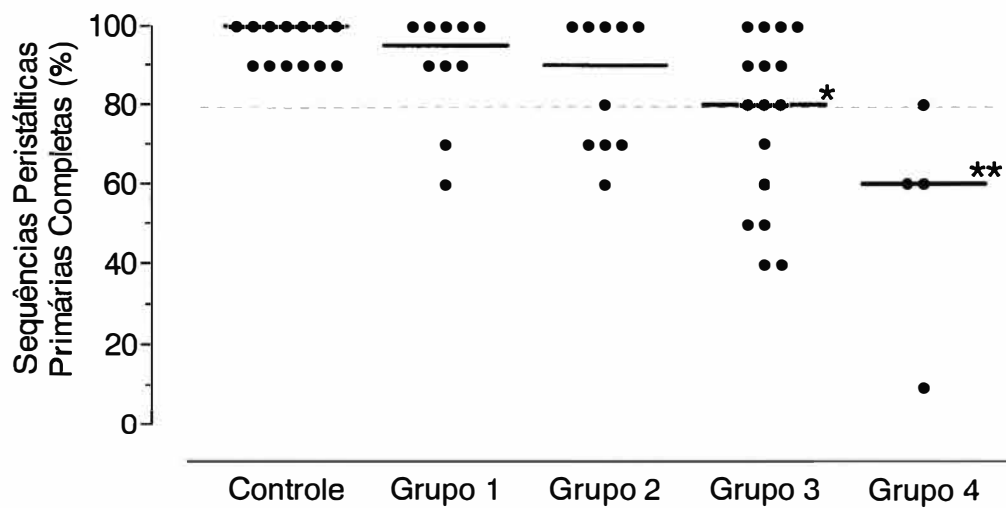


Figura 9 - Porcentagem de seqüências peristálticas primárias completas em 10 deglutições de água. Cada ponto representa um indivíduo. Os traços horizontais representam a mediana em cada grupo. * $p < 0,05$ em relação ao controle. ** $p < 0,01$ em relação ao controle. A linha tracejada indica o limite inferior da normalidade.

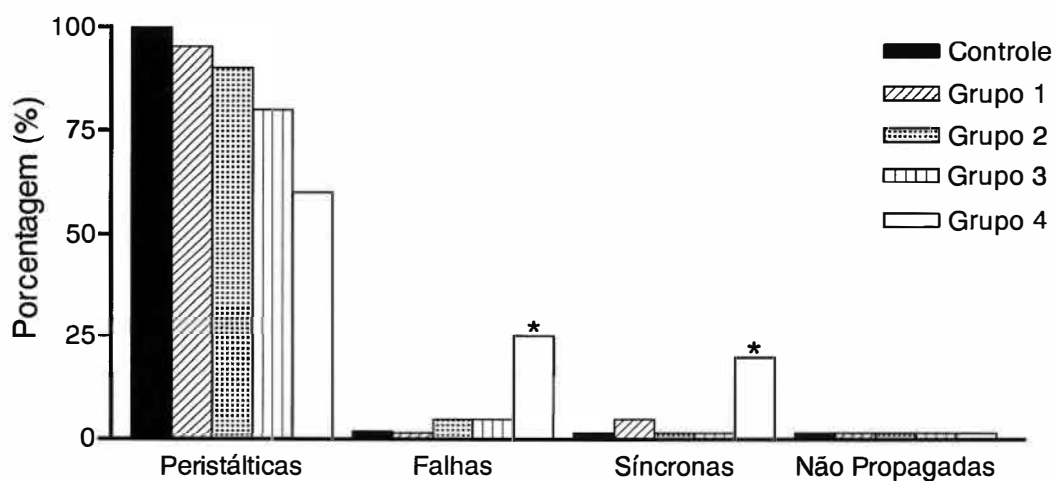


Figura 10 - Proporção de seqüências primárias peristálticas, com falhas de contração, síncronas e não propagadas em 10 deglutições de água. Os valores correspondem à mediana em cada grupo. * $p < 0,05$ em relação ao controle.

4.2.1.2. Análise quantitativa

4.2.1.2.1. Amplitude

Os resultados estão expostos na tabela 4.

TABELA 4 - Amplitude Peristáltica Primária (Média \pm EPM)

	Distância acima do EIE (cm)			Média distal
	15	9	3	
Controle (n=14)	58 \pm 6,6	103,5 \pm 7,0	142,3 \pm 14,0	123 \pm 9,0
Grupo 1 (n=10)	52,1 \pm 6,0	92,3 \pm 10,0	121 \pm 16,0	107 \pm 11,0
Grupo 2 (n=10)	49,6 \pm 9,0	71,7 \pm 8,0*	99,8 \pm 8,0	88 \pm 7,0*
Grupo 3 (n=16)	61,6 \pm 7,0	73,4 \pm 7,0*	97,8 \pm 10,0*	86 \pm 8,0*

Nota: *p<0,05 em relação ao grupo controle

Observa-se que, em todos os grupos há, aumento progressivo da amplitude de contração à medida que a onda progride distalmente no esôfago. Nos pacientes portadores de DRGE (grupos 2 e 3), porém, as amplitudes de contração nos canais mais próximos ao EIE são significativamente inferiores às dos controles, apesar de ambas estarem dentro dos limites da normalidade. Essas diferenças podem ser demonstradas ainda por meio da obtenção da média das amplitudes das ondas nos 2 canais mais distais (3 e 9cm), conforme pode ser visto na figura 11. Não houve diferenças entre os grupos das amplitudes de contração no canal localizado a 15cm do EIE. Não foram observadas ainda diferenças significativas na amplitude de contração das ondas peristálticas primárias entre os pacientes portadores de DRGE com e sem esofagite (grupos 2 e 3) em nenhum dos canais estudados.

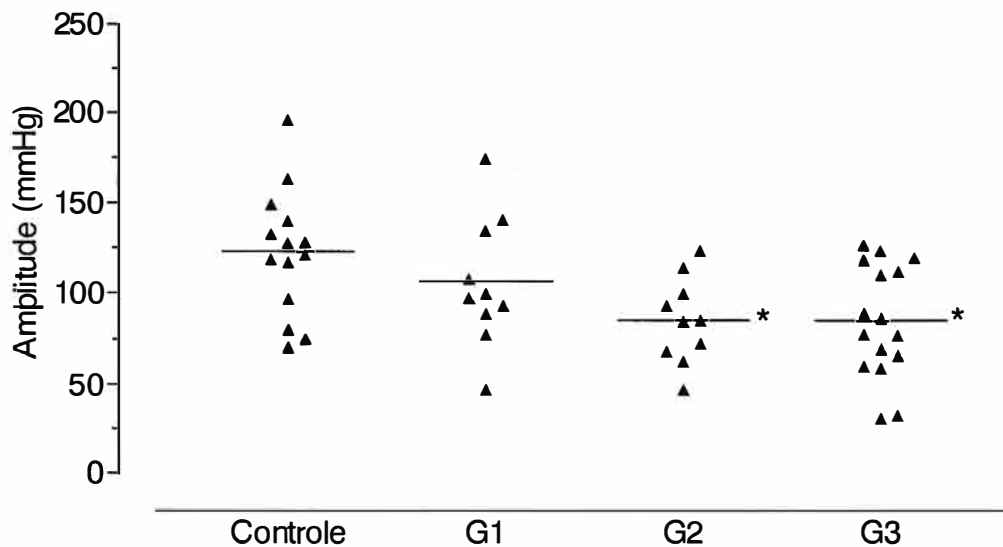


Figura 11 - Média da amplitude máxima a 3 e 9cm do EIE em 10 deglutições de água. Cada ponto representa um indivíduo. Os traços horizontais representam a média em cada grupo. * $p < 0,05$ em relação ao grupo controle.

Levando-se em consideração que amplitudes de contração inferiores a 30mmHg no esôfago distal estão relacionadas a menor eficiência da propulsão do bolus em direção ao estômago, foi realizada análise da porcentagem de seqüências peristálticas com amplitude < 30 mmHg (hipotensão focal) em cada grupo. A porcentagem média de seqüências com hipotensão focal foi de 2% nos indivíduos controles e do grupo 1, 5% no grupo 2, 14% no grupo 3 e 32% no grupo 4. Os pacientes com esôfago de Barrett apresentaram, portanto, proporção significativamente maior de seqüências peristálticas com hipotensão focal em relação aos controles ($p < 0,05$).

Foi observado ainda que a porcentagem de indivíduos com $> 30\%$ de ondas com amplitude ≥ 30 mmHg ou não propagadas nos canais localizados no esôfago distal (3 e 9cm do EIE) foi de 0% no grupo controle, 20% nos grupos 1 e 2, de 25% no grupo 3, e de 50% no grupo 4. Esses indivíduos foram considerados como portadores de

Motilidade Esofágica Ineficaz (MEI) e apresentaram uma média de 5%, 9%, 12%, 19% e 30%, respectivamente, de contrações ineficazes (figura 12).

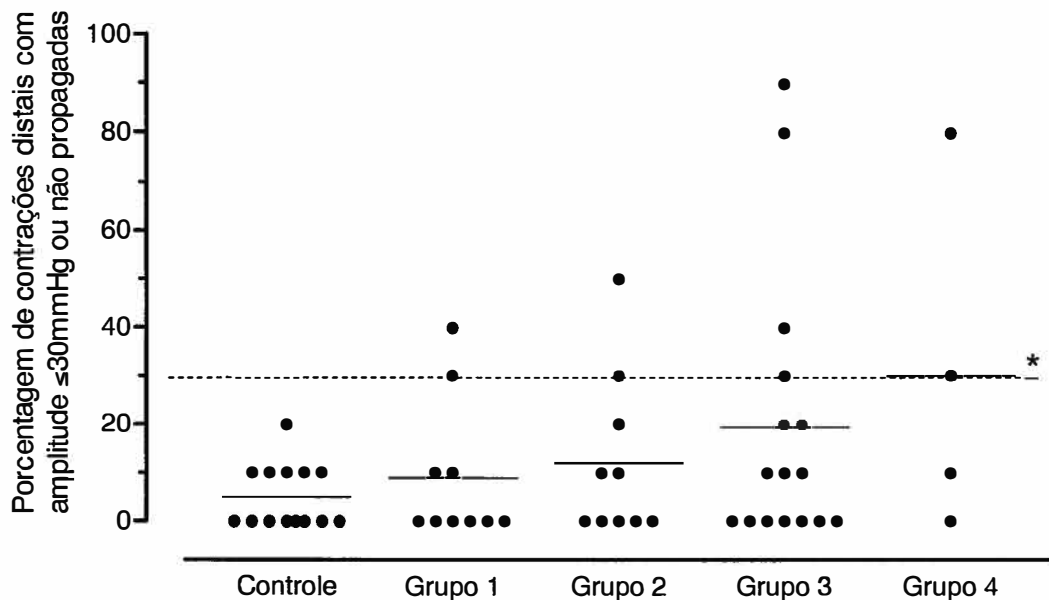


Figura 12 - Porcentagem de seqüências peristálticas com amplitude <30mmHg ou não propagadas nos canais a 3 e 9cm do EIE. Cada ponto representa um indivíduo. Os traços horizontais representam a média em cada grupo. * $p < 0,05$ em relação ao controle. A linha tracejada em 30% indica o limite acima do qual os pacientes foram considerados portadores de MEI.

4.2.1.2.2. Duração

Os resultados estão expostos na tabela 5.

TABELA 5 - Duração das ondas peristálticas primárias (Média \pm EPM)

	Distância acima do EIE (cm)			Média distal
	15	9	3	
Controle (n=14)	3,1 \pm 0,2	3,7 \pm 0,2	4,6 \pm 0,3	4,1 \pm 0,2
Grupo 1 (n=10)	2,7 \pm 0,1	3,4 \pm 0,2	4,7 \pm 0,5	4,1 \pm 0,3
Grupo 2 (n=10)	2,9 \pm 0,2	3,4 \pm 0,2	4,2 \pm 0,2	3,8 \pm 0,2
Grupo 3 (n=16)	3,6 \pm 0,2	3,7 \pm 0,1	4,2 \pm 0,3	4,0 \pm 0,2

Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos em nenhum dos três canais estudados. Da mesma forma que para a análise da amplitude, foi realizada também a média das durações nos canais distais (3 e 9cm). Observou-se que a duração das contrações no esôfago distal não variou entre os grupos (figura 13).

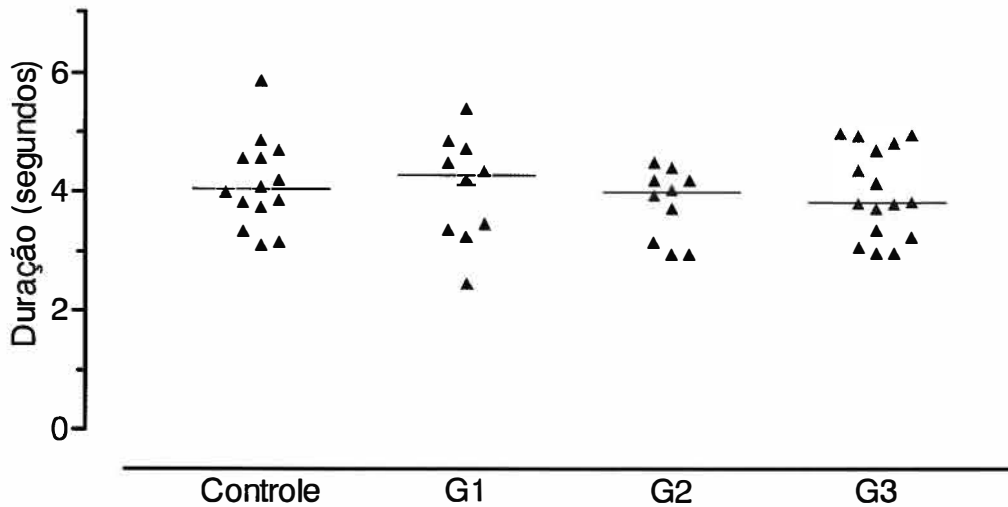


Figura 13 - Média da duração das ondas peristálticas primárias a 3 e 9cm do EIE em 10 deglutições. Cada ponto representa um indivíduo. Os traços horizontais representam a média em cada grupo.

4.2.1.2.3. Área sob as ondas

Os resultados estão expostos na tabela 6.

TABELA 6 – Área sob as ondas peristálticas primárias (Média ± EPM)

	Distância acima do EIE (cm)			Média distal
	15	9	3	
Controle (n=14)	104 ± 17	202 ± 17	365 ± 50	284 ± 30
Grupo 1 (n=10)	90 ± 12	187 ± 22	351 ± 62	269 ± 36
Grupo 2 (n=10)	82 ± 13	138 ± 17	239 ± 27	189 ± 21
Grupo 3 (n=16)	118 ± 14	152 ± 16	232 ± 30	192 ± 21

Observou-se que as áreas sob as curvas das ondas peristálticas primárias não diferiram significativamente entre os grupos nos três canais estudados, apesar de ter havido uma tendência a valores menores nos grupos 2 e 3 em relação ao grupo controle ($p=0,052$). Na avaliação da média distal, porém, houve diferença entre os grupos de um modo geral ($p=0,02$), mas que não atingiu significância estatística quando os mesmos foram comparados dois a dois (figura 14).

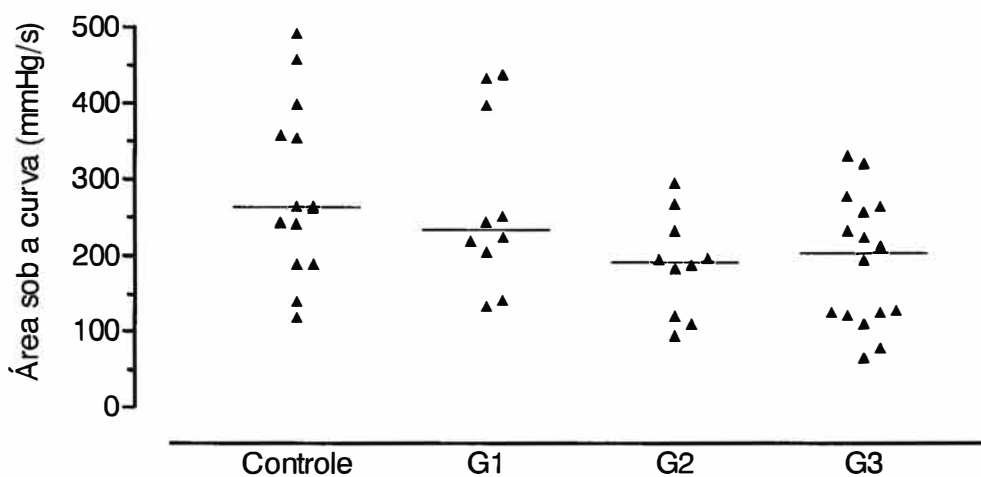


Figura 14 – Média das áreas sob as ondas de contração a 3 e 9cm do EIE em 10 deglutições de água. Cada ponto representa um indivíduo. Os traços horizontais representam a média em cada grupo.

4.2.1.2.4. Velocidade de Propagação

Os resultados estão expostos na Tabela 7.

TABELA 7 – Velocidade de propagação entre as ondas peristálticas primárias (Média \pm EPM)

	Distância acima do EIE (cm)	
	15-9	9-3
Controle (n=14)	2,6 \pm 0,1	3,0 \pm 0,3
Grupo 1 (n=10)	2,9 \pm 0,2	2,7 \pm 0,2
Grupo 2 (n=10)	2,4 \pm 0,1	3,3 \pm 0,2
Grupo 3 (n=16)	2,5 \pm 1,3	2,9 \pm 0,1

Não houve diferença entre as velocidades de propagação das ondas peristálticas primárias entre pacientes e controles (figura 15 e figura 16).

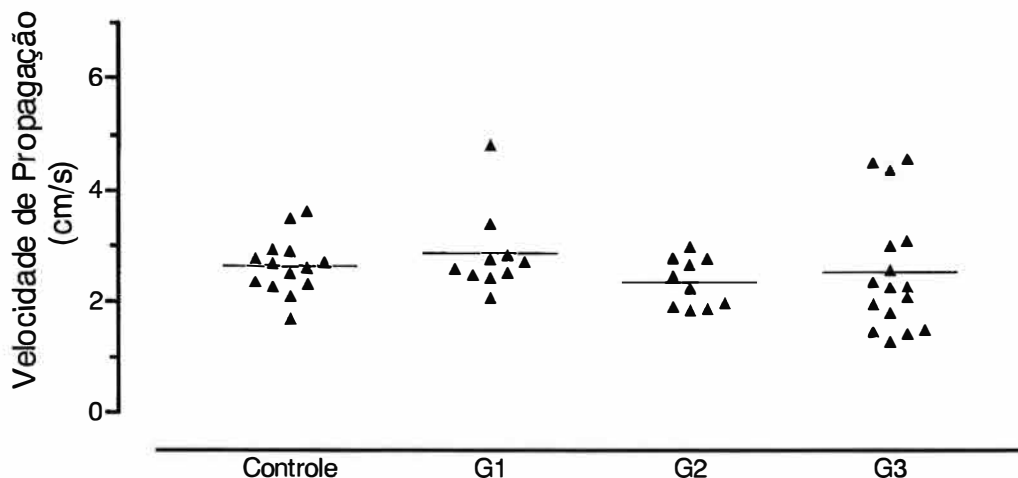


Figura 15 – Velocidade de propagação das ondas peristálticas primárias entre os canais a 15 e 9cm do EIE em 10 deglutições de água. Cada ponto representa um indivíduo. Os traços horizontais representam a média em cada grupo.

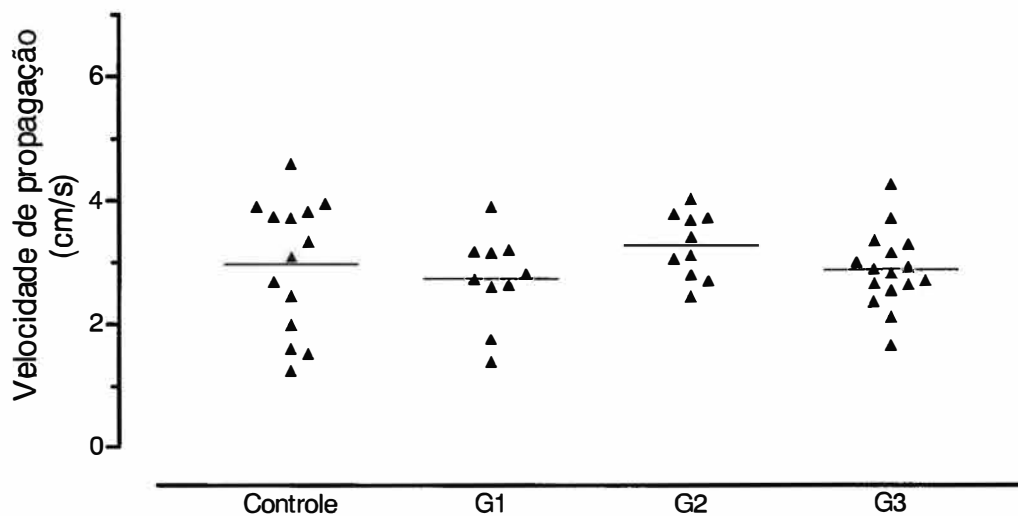


Figura 16 – Velocidade de propagação das ondas peristálticas primárias entre os canais a 9 e 3cm do EIE em 10 deglutições de água. Cada ponto representa um indivíduo. Os traços horizontais representam a média em cada grupo.

4.2.2. *Peristaltismo Secundário*

Foram submetidos a avaliação qualitativa e quantitativa do peristaltismo secundário 7 dos 14 indivíduos controles, 10 pacientes do grupo 1, 10 pacientes do grupo 2 e 16 pacientes do grupo 3. Os pacientes do grupo 4, da mesma forma que para o peristaltismo primário, tiveram suas seqüências de ondas secundárias avaliadas apenas qualitativamente.

4.2.2.1. Análise qualitativa

Para avaliação qualitativa do peristaltismo secundário, inicialmente foi realizada análise do efeito do estímulo com diferentes volumes (5, 10 e 15ml) no desencadeamento de resposta peristáltica completa. Sendo assim, para cada grupo e estímulo, foram comparados os volumes entre si, tendo sido observado que as infusões com 5ml eram menos eficientes no desencadeamento de resposta motora secundária normal do que as infusões de 10 e 15ml. Essa diferença foi significativa com a infusão de 5ml de água no grupo controle e no grupo 2 ($p < 0,05$) e com a infusão de 5ml de ar no grupo controle ($p < 0,03$). Não houve diferença significativa no desencadeamento de resposta peristáltica secundária com os volumes de 10 e 15ml. Dessa forma, foi utilizada para a análise qualitativa da atividade motora secundária do esôfago a mediana das infusões de 10 e 15ml de água, HCl 0,1N e ar. Os resultados da comparação entre as respostas a cada volume de água, HCl e ar estão expostos na tabela 8.

TABELA 8 – Comparação entre a porcentagem de peristalse secundária normal após estímulo com diferentes volumes (Mediana%)

	5ml			10ml			15ml		
	Água	HCl	Ar	Água	HCl	Ar	Água	HCl	Ar
Controle	0%*	0%	0%*	50%	0%	50%	50%	50%	100%
Grupo 1	0%	0%	50%	25%	25%	25%	100%	0%	50%
Grupo 2	0%*	0%	25%	25%	25%	0%	50%	0%	25%
Grupo 3	0%	0%	0%	0%	0%	0%	50%	0%	0%
Grupo 4	25%	0%	25%	0%	25%	0%	0%	0%	25%

Nota: * $p < 0,05$ em comparação com os estímulos de 10 e 15ml

A mediana de resposta peristáltica secundária normal com a infusão de água foi de 67% no grupo controle, de 83% no grupo 1, de 71% no grupo 2, de 25% no grupo 3 e de 0% no grupo 4 (figura 17). Com as infusões de ar, foi de 67% no grupo controle, 50% no grupo 1, 29% no grupo 2, 0% no grupo 3 e de 12,5% no grupo 4 (figura 18).

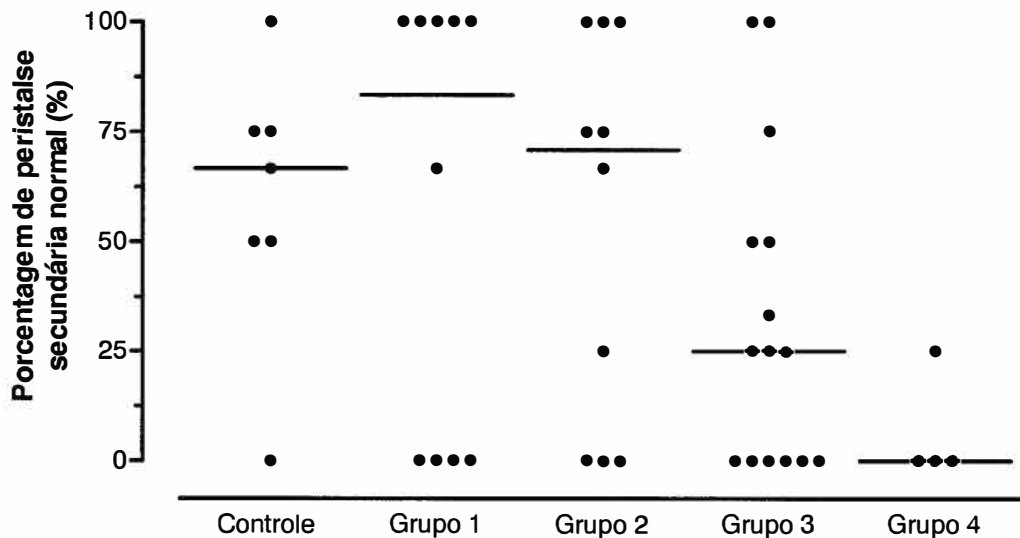


Figura 17 – Porcentagem de peristalse secundária completa após estímulo com 10 e 15ml de ÁGUA. Cada ponto representa a resposta, entre 04 infusões, em um indivíduo. Os traços horizontais representam a mediana em cada grupo.

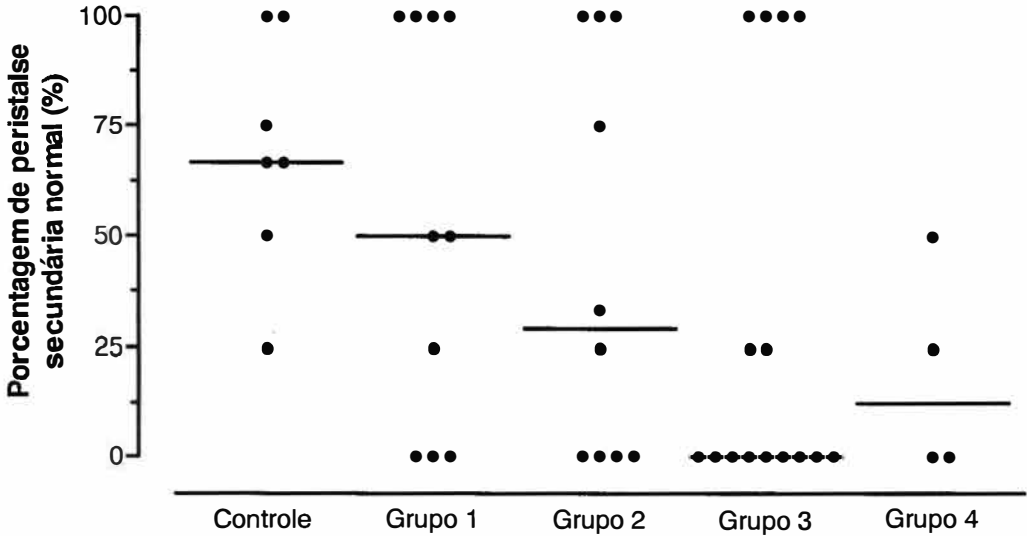


Figura 18 – Porcentagem de peristalse secundária completa após estímulo com 10 e 15ml de AR. Cada ponto representa a resposta, entre 04 infusões, em um indivíduo. Os traços horizontais representam a mediana em cada grupo.

Com o estímulo com HCl, por sua vez, houve 33% de respostas peristálticas no grupo controle, 50% no grupo 1, 25% no grupo 2, 0% no grupo 3 e 12,5% no grupo 4 (figura 19).

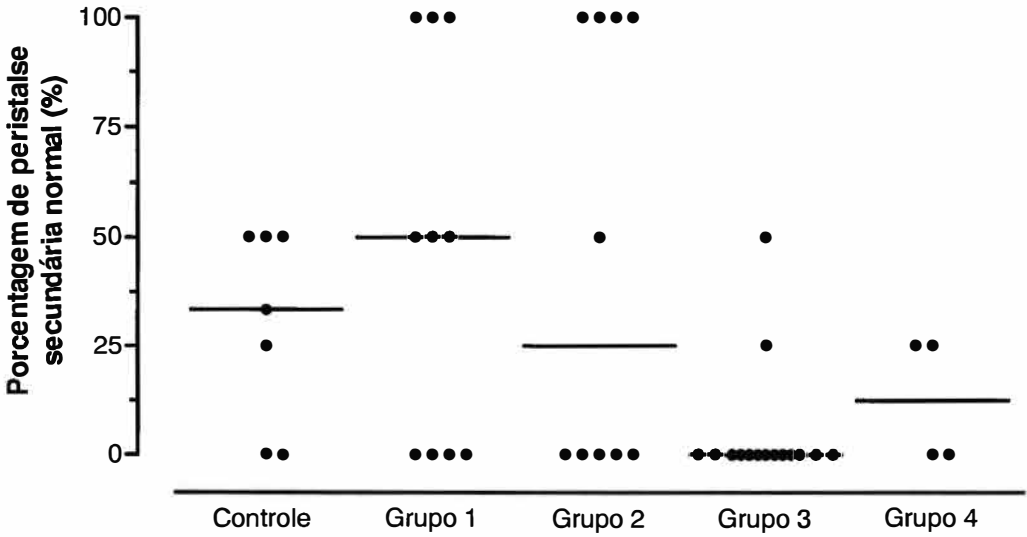


Figura 19 – Porcentagem de peristalse secundária completa após estímulo com 10 e 15ml de HCl 0,1N. Cada ponto representa a resposta, entre 04 infusões, em um indivíduo. Os traços horizontais representam a mediana em cada grupo. Os pacientes do grupo 3 apresentaram menor proporção de resposta peristáltica secundária completa em comparação aos pacientes do grupo 1, $p < 0,05$.

Não houve diferença significativa entre os grupos com os estímulos com água e com ar, mas as infusões de HCl 0,1N, por sua vez, estimularam menos seqüências secundárias peristálticas no grupo com esofagite (grupo 3) em relação aos pacientes sintomáticos com exposição ácida normal (grupo 1) ($p < 0,05$).

As infusões de HCl 0,1N estimularam ainda menos seqüências peristálticas no grupo controle em comparação com o mesmo volume de água e ar ($p < 0,05$) (figura 20).

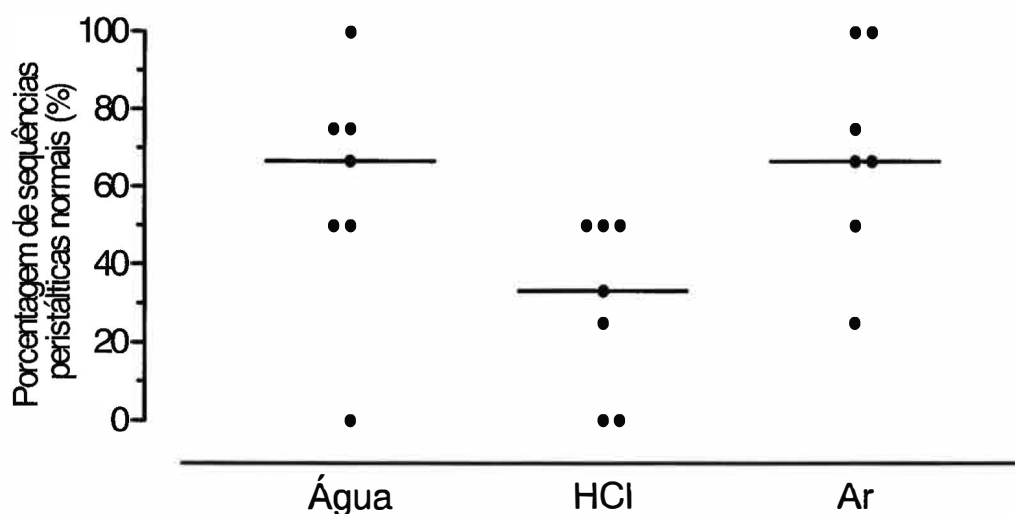


Figura 20 – Porcentagem de peristalse secundária completa nos indivíduos controles assintomáticos, após estímulo com 10 e 15ml de água, HCl 0,1N e ar. Cada ponto representa um indivíduo. Os traços horizontais representam a mediana de resposta com cada um dos estímulos aplicados.

Não houve diferenças significativas no que se refere à proporção de falhas e ondas síncronas entre os grupos, com o estímulo com água, HCl e ar .

A incidência de ondas não propagadas, porém, foi menor com as infusões de ar em comparação com as infusões de HCl no grupo controle ($p < 0,05$), assim como também houve menor proporção de ondas não propagadas no grupo controle e grupo 1 em comparação com o grupo 4 após estímulo com ar (figuras 21, 22 e 23).

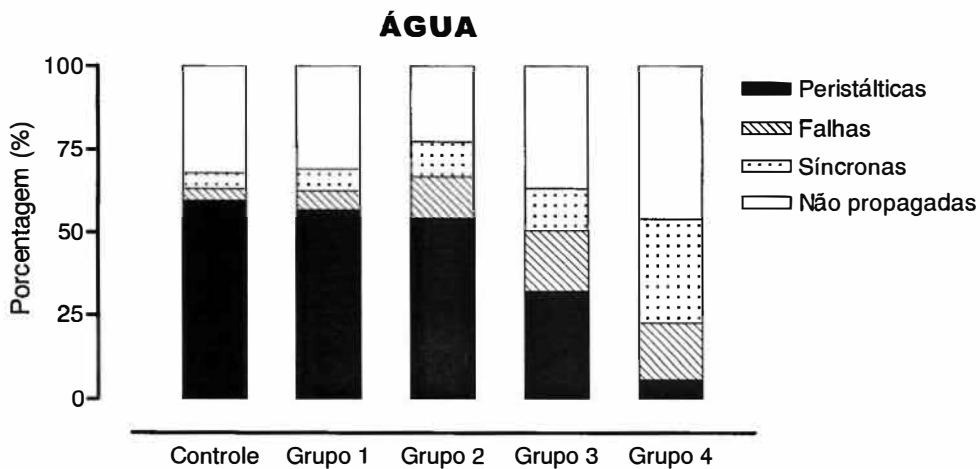


Figura 21 – Porcentagem de seqüências secundárias peristálticas, com falhas de contração, síncronas e não propagados após infusões de água.

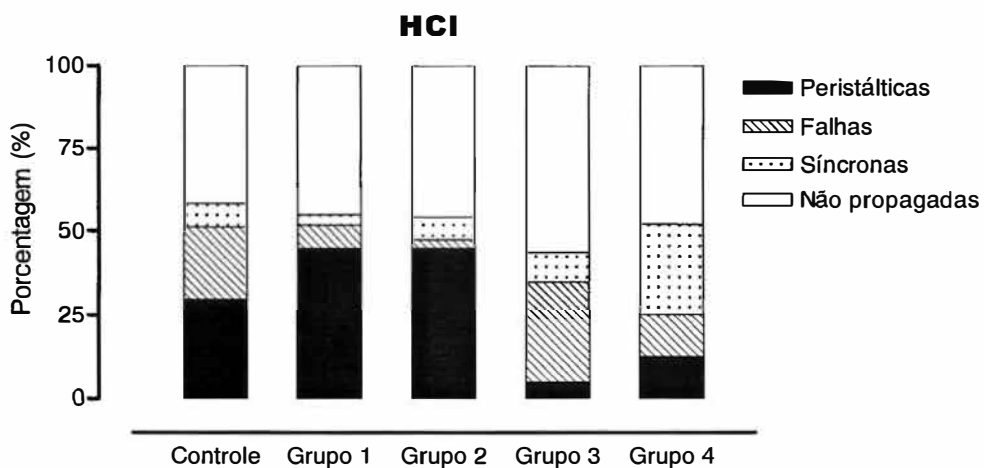


Figura 22 – Porcentagem de seqüências secundárias peristálticas, com falhas de contração, síncronas e não propagados após infusões de HCl 0,1N.

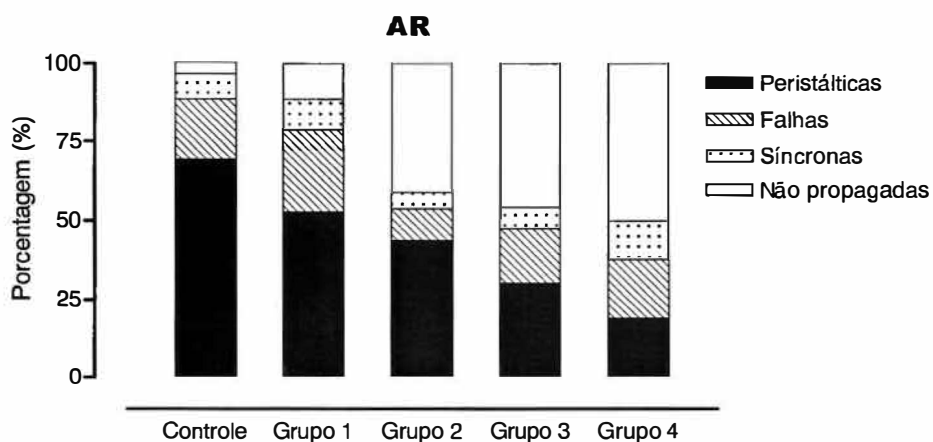


Figura 23 – Porcentagem de seqüências secundárias peristálticas, com falhas de contração, síncronas e não propagados após infusões de ar.

Os resultados da análise qualitativa da resposta perisáltica secundária estão expostos mais detalhadamente na tabela 9.

TABELA 9 – Porcentagem de seqüências secundárias peristálticas, com falhas de contração, síncronas ou não propagadas (Média%)

	Peristálticas	Falhas	Síncronas	Não propagadas
	Água			
Controle	59,5	3,6	4,7	32,2
Grupo 1	56,7	5,8	6,7	30,8
Grupo 2	54,2	12,5	10,8	22,5
Grupo 3	32,2	18,3	12,7	36,8
Grupo 4	6,2	16,6	31,2	46
	HCl			
Controle	29,8	21,4	7,1	41,7
Grupo 1	45	6,7	3,3	45
Grupo 2	45	2,5	6,7	45,8
Grupo 3	5,0*	30	8,8	56,2
Grupo 4	12,5	12,5	27	48
	Ar			
Controle	69,1	19	8,3	3,6**
Grupo 1	52,5	25,8	10,0	11,7
Grupo 2	43,3	10,0	5,0	41,7
Grupo 3	30	17,2	6,7	46,1
Grupo 4	18,7	18,7	12,5	50,1***

Nota: * $p < 0,05$ em relação aos grupo 1

** $p < 0,05$ em relação ao estímulo com HCl no grupo controle.

*** $p < 0,05$ em relação ao grupo controle e grupo 1.

4.2.2.2. Análise quantitativa

Assim como para o peristaltismo primário, foram avaliadas a amplitude, a duração, a área sob a curva e a velocidade de propagação das sequências peristálticas secundárias, após estímulo com água HCl 0,1N e ar.

4.2.2.2.1. Amplitude

Os resultados estão expostos na tabela 10.

TABELA 10 – Amplitude das ondas peristálticas secundárias (Média ± EPM)

	Distância acima do EIE			Média distal
	15cm	9cm	3cm	
	ÁGUA			
Controle (n=7)	47 ± 8,0	85 ± 11	129 ± 18	108 ± 14
Grupo 1 (n=10)	54 ± 10	89 ± 16	135 ± 20	112 ± 17
Grupo 2 (n=10)	58 ± 11	88 ± 10	106 ± 9	97 ± 7
Grupo 3 (n=16)	77 ± 13	53 ± 8 [#]	70 ± 9 ^{**}	62 ± 7 ^{**}
	HCl			
Controle (n=7)	45 ± 8	65 ± 19	123 ± 34	98 ± 24
Grupo 1 (n=10)	46 ± 8	67 ± 11	90 ± 15	78 ± 4
Grupo 2 (n=10)	48 ± 13	62 ± 9	116 ± 7	89 ± 7
Grupo 3 (n=16)	61 ± 0,2	33 ± 18	43 ± 7 ^{*+}	43 ± 11 ^{*+*}
	AR			
Controle (n=7)	55 ± 10	59 ± 7	82 ± 16	70 ± 10
Grupo 1 (n=10)	45 ± 6	58 ± 10	83 ± 10 [*]	70 ± 4
Grupo 2 (n=10)	54 ± 10	73 ± 8	102 ± 14	88 ± 5
Grupo 3 (n=16)	85 ± 11 ^{**}	88 ± 14	89 ± 16	90 ± 13 ^{**}

Notas: *p<0,05 em relação ao controle; ** p<0,05 em relação ao grupo 1; #p<0,05 em relação ao grupo 2; +p<0,001 em relação ao grupo 2

Observa-se menor amplitude de contração no esôfago distal nos pacientes com esofagite (grupo 3) com as infusões de água em relação aos grupos sem esofagite (figura 24).

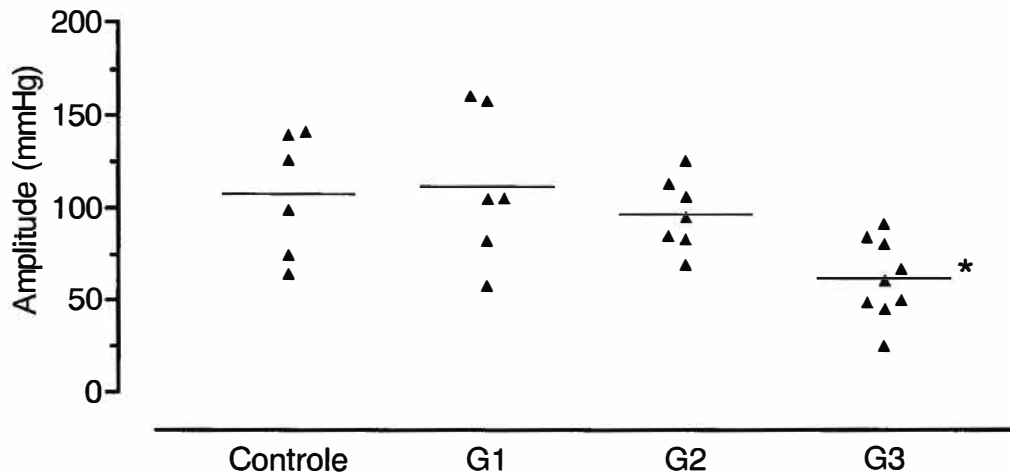


Figura 24 – Média das amplitudes das seqüências peristálticas secundárias a 3 e 9cm do EIE após infusões de 10 e 15ml de **ÁGUA**. Cada ponto representa um indivíduo. Os traços horizontais representam a média em cada grupo. Os pacientes com esofagite (G3) apresentaram ondas secundárias distais de menor amplitude em comparação ao grupo controle, aos pacientes com exposição ácida normal (G1) ($p < 0,05$) e aos pacientes com DRGE sem esofagite (G2) ($p < 0,01$).

O mesmo foi observado com o estímulo com HCl. Entretanto, a análise desses últimos dados foi prejudicada devido ao pequeno número de pacientes com esofagite que responderam com peristalse secundária às infusões de ácido (apenas 2 em 16 pacientes). Apesar de somente dois pacientes terem sido avaliados no grupo 3, deve-se ressaltar que a amplitude de contração secundária foi significativamente inferior à observada nos controles e demais grupos (figura 25).

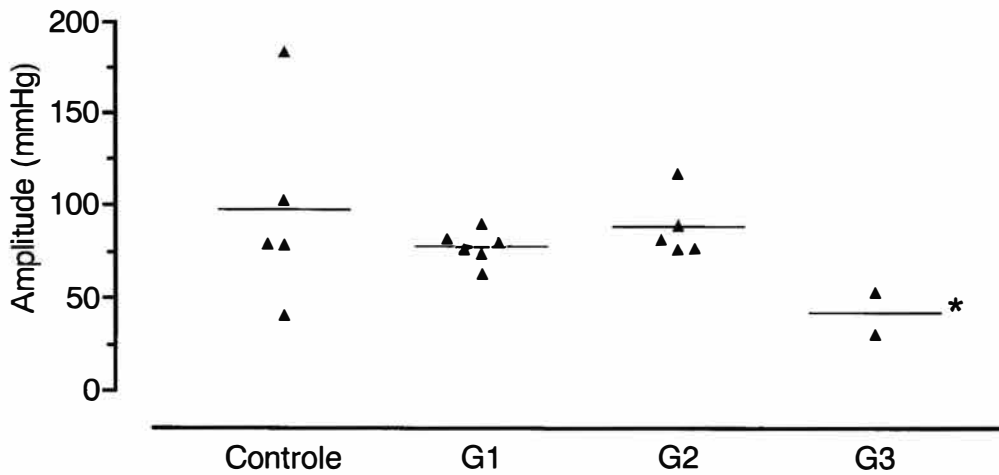


Figura 25 – Média das amplitudes das seqüências peristálticas secundárias a 3 e 9cm do EIE após infusões de **HCl** 0,1N. Cada ponto representa um indivíduo. Os traços horizontais representam a média em cada grupo. Os pacientes com esofagite (G3) apresentaram ondas secundárias distais de menor amplitude em comparação ao grupo controle ($p < 0,01$), aos pacientes com exposição ácida normal (G1) ($p < 0,05$) e aos pacientes com DRGE sem esofagite (G2) ($p < 0,001$).

Foi observado com as infusões de ar que, de forma inversa, estas desencadearam ondas peristálticas secundárias de maior amplitude nos pacientes do grupo 3 em relação ao grupo 1 (figura 26).

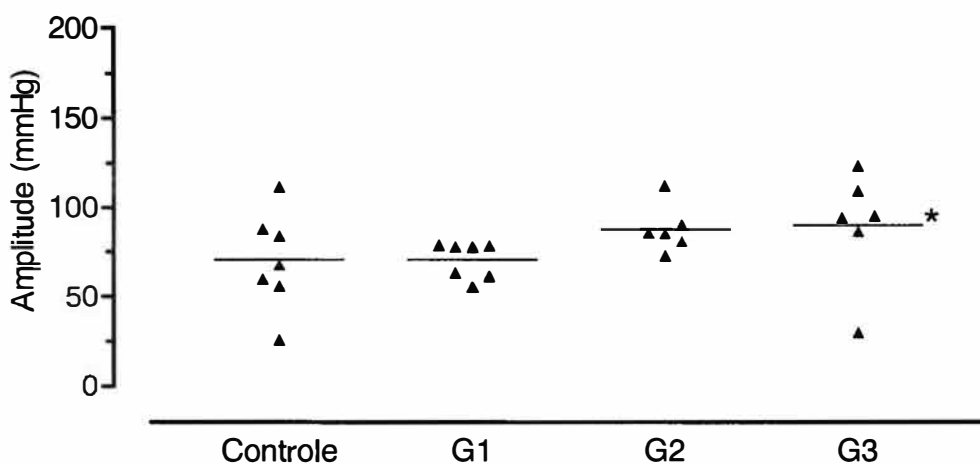


Figura 26 – Média das amplitudes das seqüências peristálticas secundárias a 3 e 9cm do EIE após infusões de **AR**. Cada ponto representa um indivíduo. Os traços horizontais representam a média em cada grupo. Os pacientes com esofagite (G3) apresentaram ondas secundárias distais de maior amplitude em comparação aos pacientes com exposição ácida normal (G1) ($p < 0,05$).

4.2.2.2.2. *Duração*

Os resultados estão expostos na tabela 11.

TABELA 11 - Duração das ondas peristálticas secundárias (Média ± EPM)

	Distância acima do EIE			Média distal
	15cm	9cm	3cm	
	ÁGUA			
Controle (n=7)	3,6 ± 0,2	3,6 ± 0,4	4,1 ± 0,4	3,9 ± 0,2
Grupo 1 (n=10)	2,9 ± 0,2	4,6 ± 0,6	4,8 ± 0,5	4,7 ± 0,5
Grupo 2 (n=10)	3,7 ± 0,5	4,1 ± 0,2	4,3 ± 0,2	4,2 ± 0,2
Grupo 3 (n=16)	4,6 ± 0,6*	3,9 ± 0,2	3,8 ± 0,4	3,8 ± 0,3
	HCl			
Controle (n=7)	3,2 ± 0,2	3,8 ± 0,2	3,9 ± 0,7	3,8 ± 0,4
Grupo 1 (n=10)	2,9 ± 0,2	4,5 ± 0,5	4,8 ± 0,8	4,6 ± 0,6
Grupo 2 (n=10)	3,7 ± 0,4	4,1 ± 0,3	4,3 ± 0,3	4,2 ± 0,3
Grupo 3 (n=16)	3,5 ± 0,5	4,3 ± 0,4	4,9 ± 1,2	4,7 ± 0,8
	AR			
Controle (n=7)	3,0 ± 0,3	3,4 ± 0,2	4,0 ± 0,4	3,7 ± 0,3
Grupo 1 (n=10)	2,8 ± 0,4	3,2 ± 0,3	4,6 ± 0,7	3,9 ± 0,4
Grupo 2 (n=10)	4,1 ± 0,3	3,7 ± 0,2	4,2 ± 0,3	3,9 ± 0,2
Grupo 3 (n=16)	4,5 ± 0,5*	4,3 ± 0,3*	4,3 ± 0,5	4,3 ± 0,4

Nota: *p<0,05 em relação ao grupo 1.

Observou-se que as infusões de água e de ar desencadearam ondas peristálticas secundárias de maior duração a 15cm do EIE no grupo 3, em comparação com o grupo 1. Não houve diferença, porém, da duração das ondas nos canais distais (figuras 27, 28 e 29).

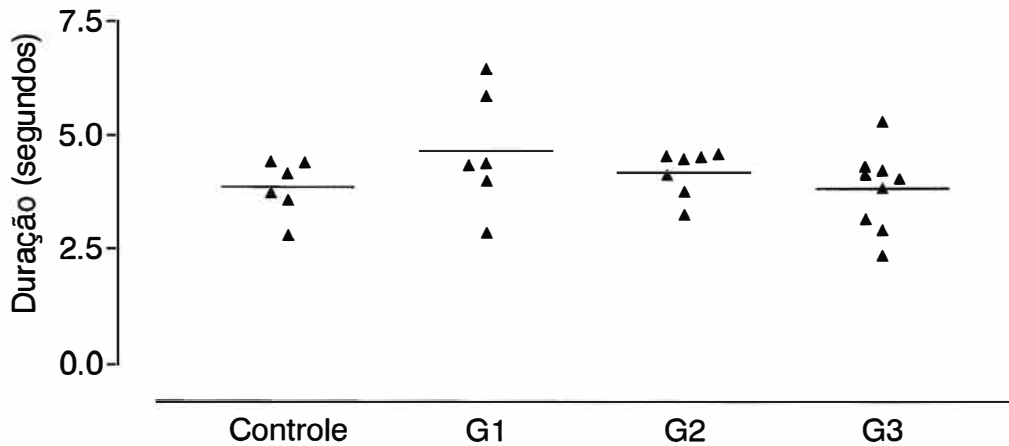


Figura 27 – Média das durações das ondas peristálticas secundárias a 3 e 9cm do EIE após infusões de **ÁGUA**. Cada ponto representa um indivíduo. Os traços horizontais representam a média em cada grupo. Não houve diferenças significativas entre os grupos.

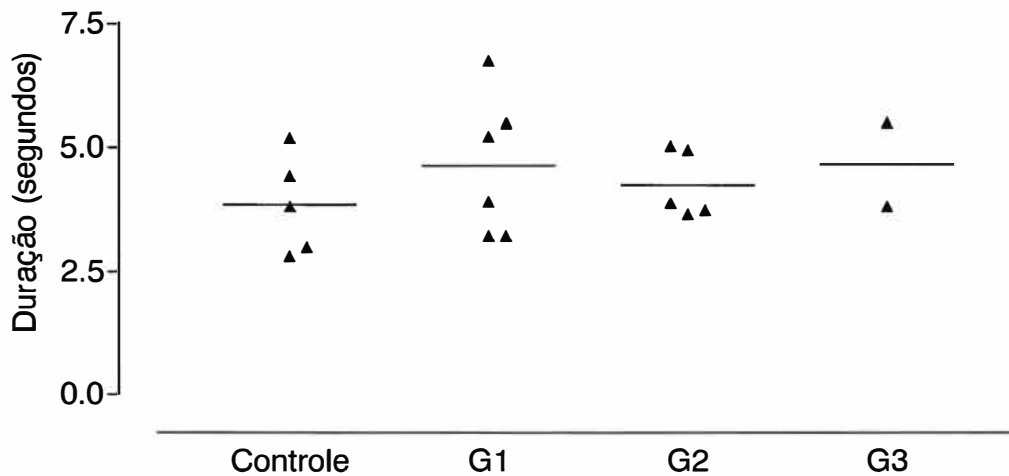


Figura 28 – Média das durações das ondas peristálticas secundárias a 3 e 9cm do EIE após infusões de **HCl 0,1N**. Cada ponto representa um indivíduo. Os traços horizontais representam a média em cada grupo. Não houve diferenças significativas entre os grupos.

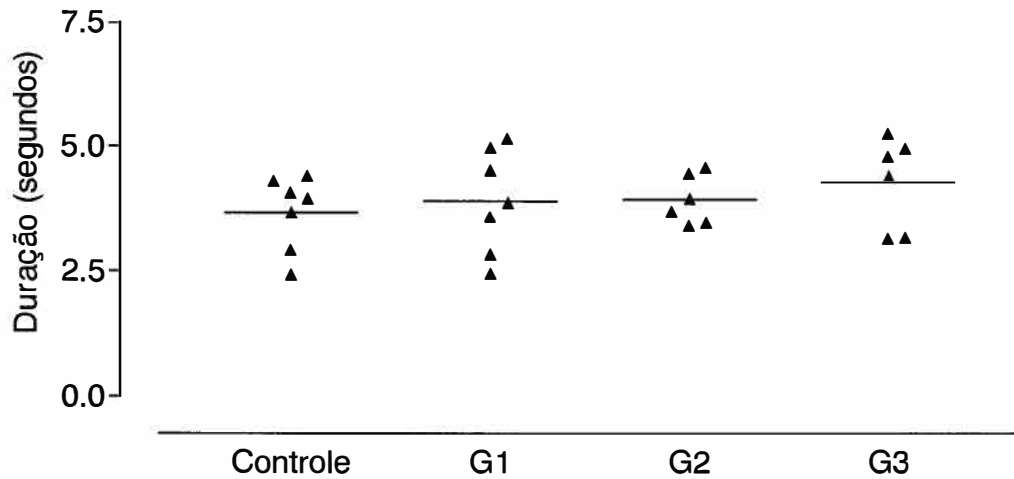


Figura 29 – Média das durações das ondas peristálticas secundárias a 3 e 9cm do EIE após infusões de AR. Cada ponto representa um indivíduo. Os traços horizontais representam a média em cada grupo. Não houve diferenças significativas entre os grupos.

4.2.2.2.3. Área sob as ondas

Os resultados estão expostos na tabela 12.

TABELA 12 – Área sob as ondas peristálticas secundárias (Média ± EPM)

	ÁGUA			
	Distância acima do EIE			Média distal
	15cm	9cm	3cm	
Controle (n=7)	111,4 ± 21,3	164,7 ± 29,5	374,5 ± 74,8	269,6 ± 51,3
Grupo 1 (n=10)	98,7 ± 28,5	245,1 ± 60,5	430,6 ± 85,1	337,8 ± 67,6
Grupo 2 (n=10)	123,6 ± 26,3	203,2 ± 24,9	284,1 ± 79,2	243,7 ± 21,5
Grupo 3 (n=16)	223,2 ± 71,9 [#]	130,9 ± 21,7 [#]	206,9 ± 38,1 [*]	169 ± 25,5 ^{***}

continua

continuação

TABELA 12 – Área sob as ondas peristálticas secundárias (Média ± EPM)

	HCI			
	Distância acima do EIE			Média Distal
	15cm	9cm	3cm	
Controle (n=7)	84,7 ± 12,1	146,4 ± 43,1	373,4 ± 115,4	259,9 ± 77,7
Grupo 1 (n=10)	87,1 ± 21,9	194,9 ± 39	203,4 ± 46,1	199,1 ± 20,3
Grupo 2 (n=10)	89,3 ± 22,9	137,2 ± 12,6	263,7 ± 20,3	200,5 ± 13,6
Grupo 3 (n=16)	135 ± 11**	163,1 ± 23	128 ± 55,8*****	145,7 ± 16**
	AR			
	Distância acima do EIE			Média Distal
	15cm	9cm	3cm	
Controle (n=7)	112,6 ± 27,4	124,6 ± 10,9	274,6 ± 47,6	199,5 ± 23,9
Grupo 1 (n=10)	86,5 ± 14,4	135,8 ± 33,6	207,5 ± 43,6	171,7 ± 28,6
Grupo 2 (n=10)	139,9 ± 32,1	165,3 ± 24,2	253,8 ± 49,6	209,6 ± 24,4
Grupo 3 (n=16)	175,2 ± 32,2 [#]	187,2 ± 47	197,9 ± 58,1	192,5 ± 44,6

Notas: [#]p<0,05 em relação ao grupo 1.

*p<0,05 em relação ao grupo controle e grupo 1.

**p<0,05 em relação ao grupo controle, grupo 1 e grupo 2.

***p<0,01 em relação ao grupo 1; p<0,05 em relação ao grupo controle.

****p<0,01 em relação ao grupo controle e ao grupo 2.

Observou-se que, com as infusões de água e ácido, os pacientes com esofagite (grupo 3) apresentaram ondas peristálticas secundárias de menor área no esôfago distal (canais a 3 e a 9cm do EIE) em comparação aos controles e aos pacientes dos grupo 1 e 2 (p<0,05). Cabe ressaltar novamente o pequeno número de pacientes com esofagite que apresentaram peristalse secundária com o estímulo ácido, o que não confere confiabilidade a esses resultados (figuras 28, 29 e 30).

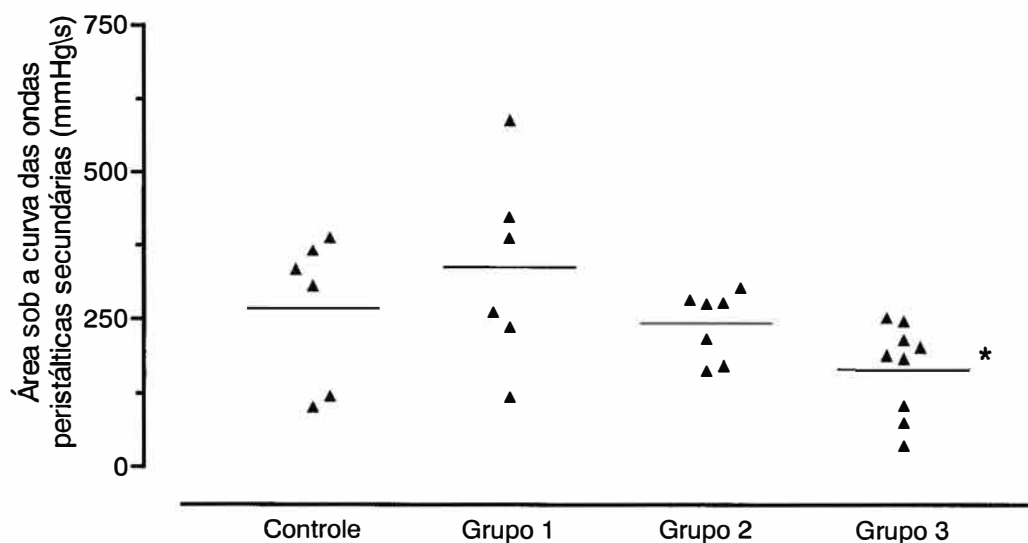


Figura 28 – Área sob a curva das ondas peristálticas secundárias a 3 e 9cm do EIE após infusões de **ÁGUA**. Cada ponto representa um indivíduo. Os traços horizontais representam a média em cada grupo. Os pacientes com esofagite (grupo 3) apresentaram ondas secundárias distais de menor área em comparação ao grupo controle ($p < 0,05$) e aos pacientes com exposição ácida normal (grupo 1).

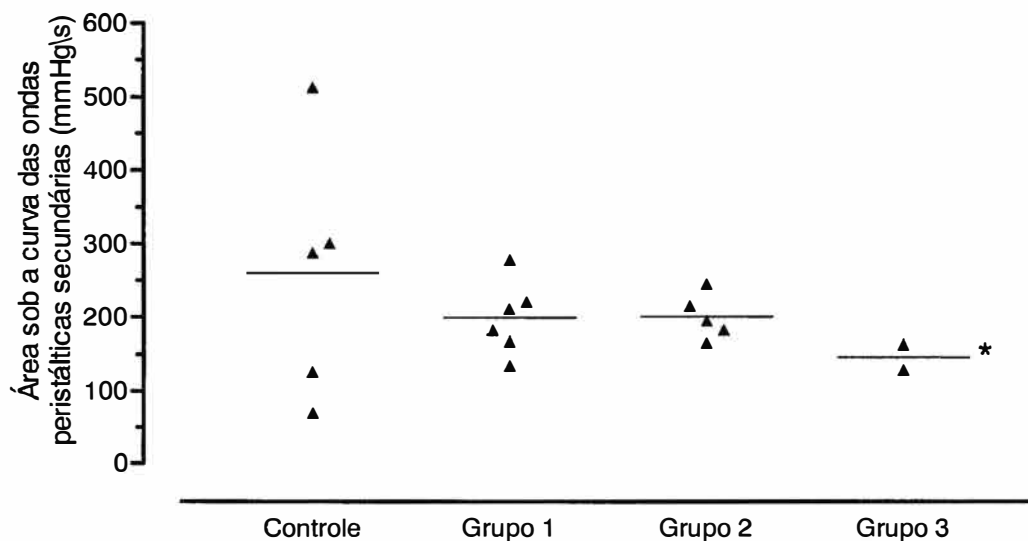


Figura 29 – Área sob a curva das ondas peristálticas secundárias a 3 e 9cm do EIE após infusões de **HCl 0,1N**. Cada ponto representa um indivíduo. Os traços horizontais representam a média em cada grupo. Os pacientes com esofagite (grupo 3) apresentaram ondas secundárias distais de menor área em comparação ao grupo controle, aos pacientes com exposição ácida normal (grupo 1) e aos pacientes com DRGE sem esofagite (grupo 2), $p < 0,05$.

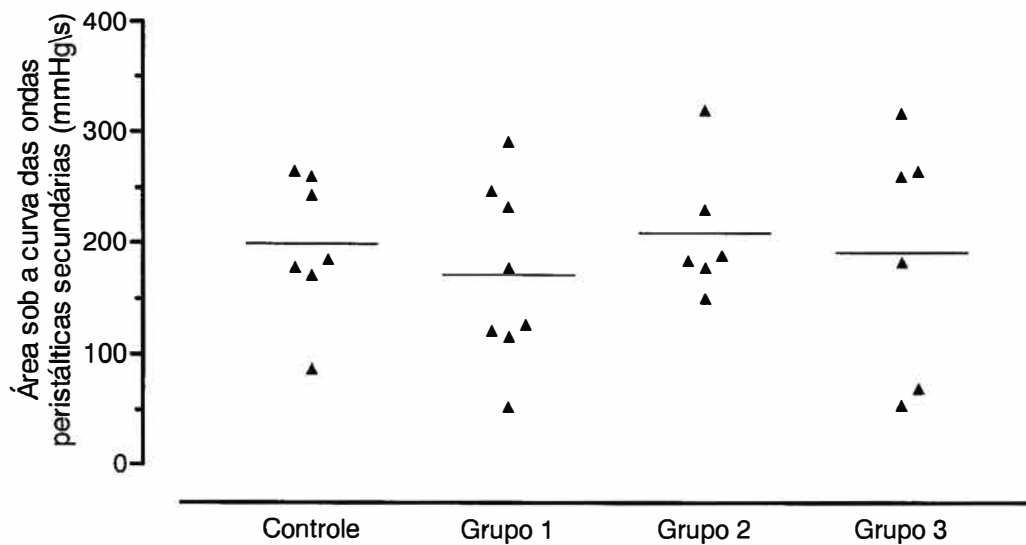


Figura 30 – Área sob a curva das ondas peristálticas secundárias a 3 e 9cm do EIE após infusões de AR. Cada ponto representa um indivíduo. Os traços horizontais representam a média em cada grupo. Não houve diferença significativa entre os grupos.

4.2.2.2.4. Velocidade de Propagação

Os resultados estão expostos na tabela 13.

TABELA 13 – Velocidade de Propagação das ondas peristálticas secundárias (Média \pm EPM)

	ÁGUA	
	15-9cm	9-3cm
Controle (n=7)	2,5 \pm 0,3	3,0 \pm 0,4
Grupo 1 (n=10)	2,4 \pm 0,3	2,1 \pm 0,3
Grupo 2 (n=10)	2,1 \pm 0,1	2,8 \pm 0,3
Grupo 3 (n=16)	1,9 \pm 0,4	2,9 \pm 0,4
	HCl	
	15-9cm	9-3cm
Controle (n=7)	1,9 \pm 0,2	3,5 \pm 0,4
Grupo 1 (n=10)	2,9 \pm 0,6	2,1 \pm 0,2*
Grupo 2 (n=10)	2,1 \pm 0,3	3,0 \pm 0,2
Grupo 3 (n=16)	1,5 \pm 0,1*	2,0 \pm 0,2*

continua

continuação

TABELA 13 – Velocidade de Propagação das ondas peristálticas secundárias (Média \pm EPM)

	AR	
	15-9cm	9-3cm
Controle (n=7)	2,3 \pm 0,4	3,1 \pm 0,5
Grupo 1 (n=10)	2,1 \pm 0,3	2,4 \pm 0,3
Grupo 2 (n=10)	1,6 \pm 0,1	2,9 \pm 0,5
Grupo 3 (n=16)	1,6 \pm 0,1	2,4 \pm 0,3

Nota: *p<0,05 em relação ao controle.

Observou-se que, em resposta ao estímulo ácido, a velocidade de propagação entre os canais a 15 e a 9cm do EIE das ondas peristálticas secundárias dos pacientes com esofagite foi significativamente inferior em relação às do grupo 1 (p<0,05). O mesmo ocorreu entre os canais a 9 e 3cm do EIE em comparação com os controles (p<0,05). Vale ressaltar mais uma vez o número restrito de pacientes com esofagite que responderam ao estímulo ácido, o que não confere confiabilidade a esse resultado.

Não houve diferenças na velocidade de propagação das ondas secundárias em relação à substância infundida tanto nos pacientes quanto nos controles (figuras 31, 32 e 33).

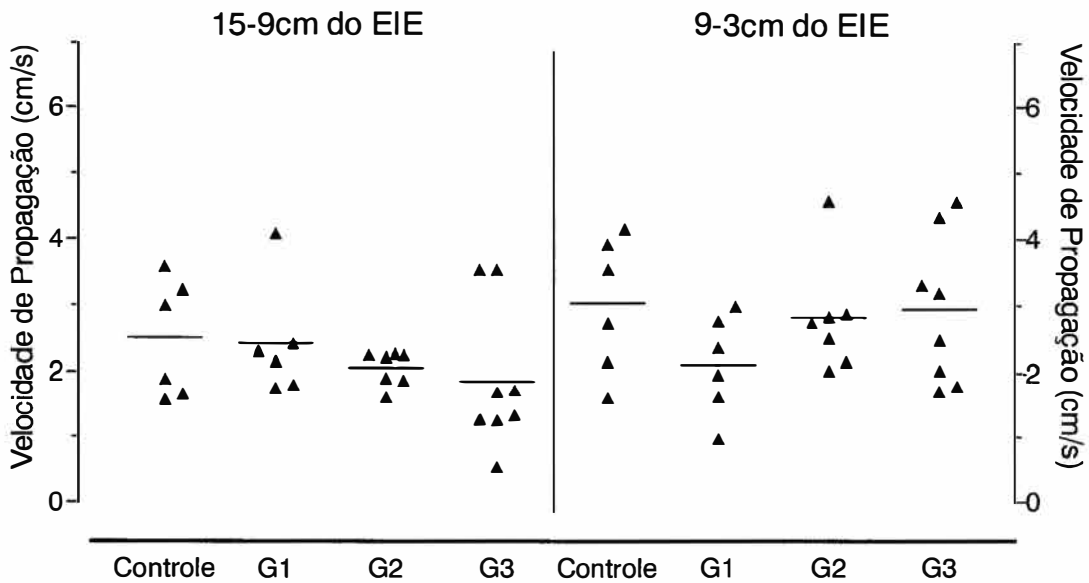


Figura 31 – Velocidade de propagação das ondas peristálticas secundárias entre os canais a 15, 9 e 3cm acima do EIE após infusões de **ÁGUA**. Cada ponto representa um indivíduo. Os traços horizontais representam a média em cada grupo. Não houve diferença significativa entre os grupos.

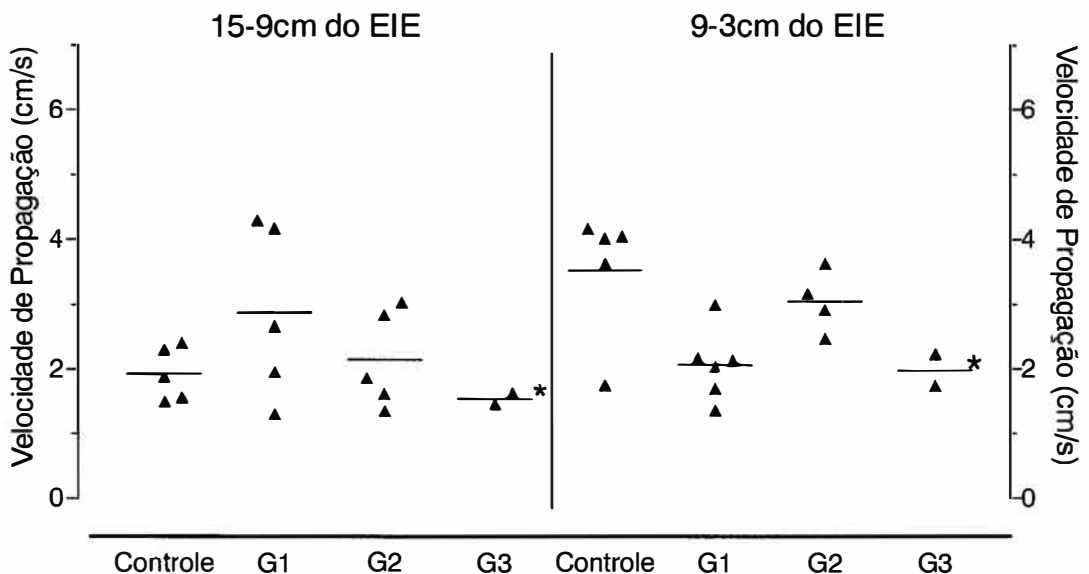


Figura 32 – Velocidade de propagação das ondas peristálticas secundárias entre os canais a 15, 9 e 3cm acima do EIE após infusões de **HCl 0,1N**. Cada ponto representa um indivíduo. Os traços horizontais representam a média em cada grupo. Os pacientes com esofagite (grupo 3) apresentaram velocidade de propagação entre os canais a 15 e 9cm do EIE significativamente menor do que os pacientes com exposição ácida normal (* $p < 0,05$), e entre os canais a 9 e 3cm do EIE significativamente inferior ao grupo controle (* $p < 0,05$)

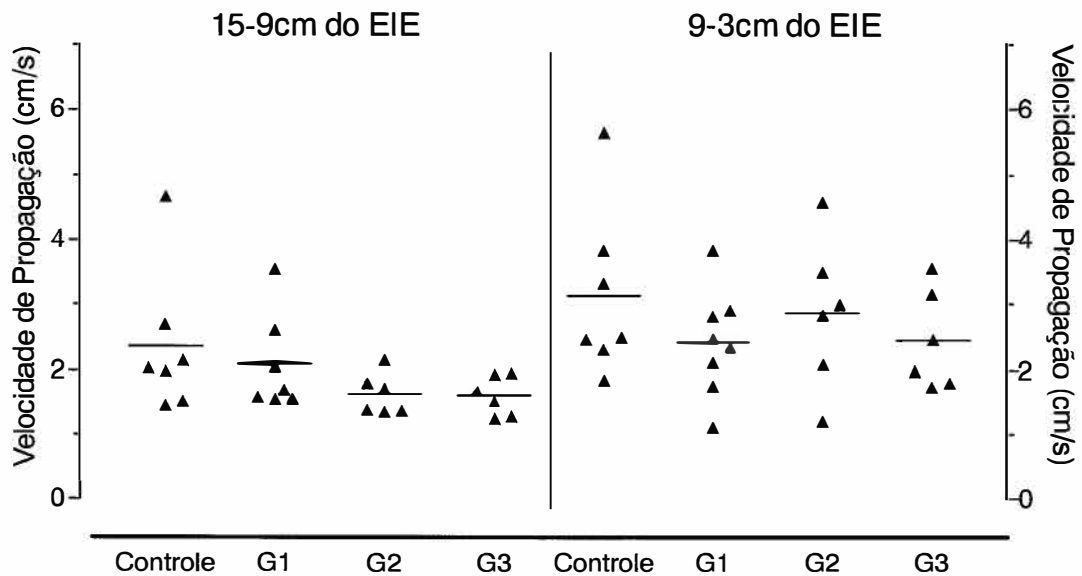


Figura 33 – Velocidade de propagação das ondas peristálticas secundárias entre os canais a 15, 9 e 3cm acima do EIE após infusões de AR. Cada ponto representa um indivíduo. Os traços horizontais representam a média em cada grupo. Não houve diferença significativa entre os grupos.

4.2.3. Distúrbios Motores do Esôfago X Disfagia

No grupo 1, 20% (2/10) dos pacientes queixaram-se de disfagia. Desses, nenhum apresentava distúrbio do peristaltismo primário, e um apresentava distúrbio do peristaltismo secundário, independente do estímulo aplicado. No grupo 2, 30% (3/10) dos pacientes relataram disfagia. Desses, um paciente apresentou peristaltismo primário anormal (33%), e três pacientes apresentaram peristalse secundária anormal (100%). No grupo 3, 25% (4/16) dos pacientes referiram disfagia. Desses, dois apresentaram peristalse primária anormal (50%), e quatro pacientes (100%) apresentaram peristalse secundária anormal. No grupo 4, um paciente (25%) referiu disfagia e apresentou tanto peristalse primária quanto secundária anormais.

Como pode ser observado na tabela 14, não houve diferença significativa entre a prevalência de distúrbio do peristaltismo primário do esôfago entre os pacientes que referiram ou não disfagia.

TABELA 14 – Prevalência de peristalse primária anormal em relação à presença de disfagia

	Disfagia (+)	Disfagia (-)
Grupo 1	0/2 (0%)	2/8 (25%)
Grupo 2	1/3 (33%)	3/7 (43%)
Grupo 3	2/4 (50%)	4/12 (33%)
Grupo 4	1/1 (100%)	2/3 (67%)

Apesar de a maioria dos pacientes com DRGE que se queixavam de disfagia ter apresentado alterações da motilidade secundária do esôfago, a prevalência de peristalse secundária anormal, desencadeada por qualquer dos três estímulos aplicados, também foi similar nos pacientes com e sem disfagia em todos os grupos (tabela 15).

Tabela 15 – Prevalência de peristalse secundária anormal em relação à presença de disfagia

	Disfagia (+)	Disfagia (-)
Grupo 1	1/2 (50%)	5/8 (62%)
Grupo 2	2/3 (67%)	4/7 (57%)
Grupo 3	4/4 (100%)	9/12 (85%)
Grupo 4	1/1 (100%)	2/3 (67%)

4.2.4. Pressão do EIE

A média da pressão do EIE no grupo controle foi de 31 mmHg, no grupo 1, de 22 mmHg, no grupo 2, de 24 mmHg, no grupo 3, de 18 mmHg e no grupo 4, de 13 mmHg. Os grupos 3 e 4 apresentaram, portanto, valores de pressão do EIE significativamente inferiores ao grupo controle ($p < 0,001$ e $p < 0,01$, respectivamente). Somente 1 paciente do grupo 3 e 1 paciente do grupo 4 apresentaram pressão do EIE 10 mmHg (EIE hipotensivo) (figura 34).

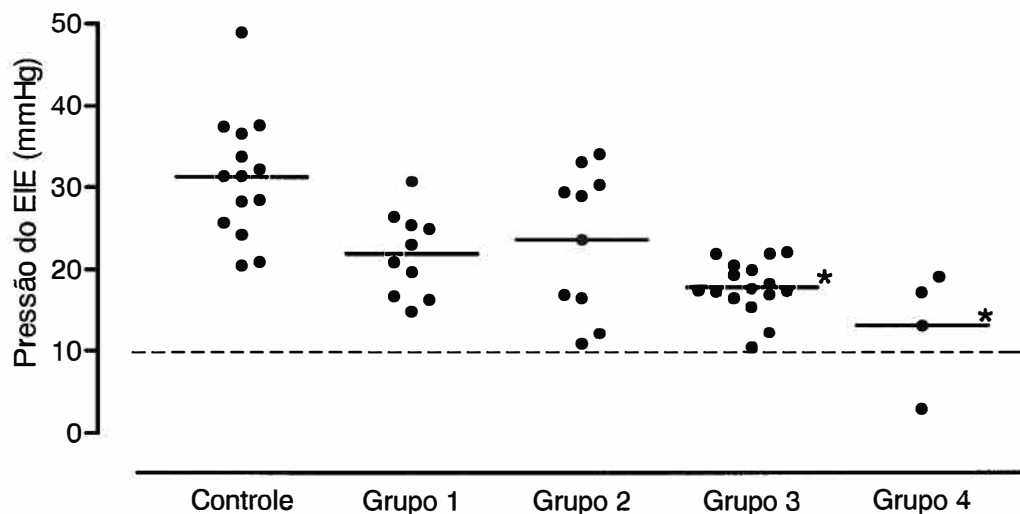
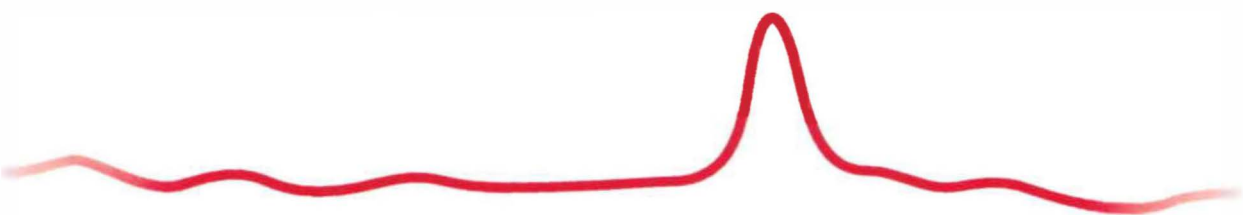


Figura 34 – Pressão do EIE aferida por meio de sensor longo de sleeve. Cada ponto representa um indivíduo. Os traços horizontais representam a média em cada grupo. A linha tracejada em 10mmHg indica o limite abaixo do qual os pacientes foram considerados portadores de EIE hipotensivo. Os pacientes com esofagite e esôfago de Barrett (grupos 3 e 4) apresentaram pressão do EIE significativamente inferior ao grupo controle (* $p < 0,001$ e $p < 0,01$, respectivamente).

Não foi observada, ainda, relação entre EIE hipotensivo e distúrbio do peristaltismo esofágico primário ou secundário em nenhum dos grupos estudados.

Discussão



A DRGE tem origem multifatorial. Ainda que os relaxamentos transitórios do EIE sejam o fator mais implicado na fisiopatologia do refluxo gastroesofágico (DENT et al., 1980), a motilidade esofágica tem importante papel na patogenia da DRGE e da esofagite de refluxo. Um mecanismo peristáltico intacto é essencial para uma depuração ácida eficaz, atuando não só no redirecionamento do volume refluído para o esôfago de volta ao estômago, como também no transporte da saliva ao corpo distal do esôfago e tamponamento da acidez residual (HELM et al., 1983).

Dessa forma, pressupõe-se que os indivíduos portadores de disfunção motora do esôfago estariam mais expostos ao ácido refluído e teriam doença mais grave. Por sua vez, a lesão da mucosa esofágica agravaria o déficit motor do esôfago, prolongando o tempo de depuração ácida e gerando mais lesão tecidual. Este seria um ciclo vicioso no qual, aos distúrbios da motilidade esofágica, podem ser atribuídas funções tanto de causa como de efeito da ação do ácido sobre o esôfago.

Este estudo avaliou as alterações motoras esofágicas presentes em pacientes portadores de DRGE. Entretanto, antes de discutirmos os resultados manométricos propriamente ditos, faz-se importante comentar os resultados obtidos pelo questionário dirigido a esses pacientes. Observamos uma prevalência de esofagite no sexo masculino e em pacientes de faixa etária mais avançada, o que está de acordo com o relatado na literatura. WIENBECK & BARNERT (1989) relataram proporções semelhantes de homens e mulheres com DRGE, mas observaram também uma preponderância de homens com esofagite na proporção de 2:1 a 3:1, e com

esôfago de Barrett (10:1). A maior prevalência de doença mais grave no sexo masculino pode estar relacionada a fatores de risco como tabagismo e etilismo, assim como ao retarde na busca de auxílio médico por parte dos homens. Aliás, observamos neste estudo que a mediana de tempo de início dos sintomas antes do diagnóstico variou em torno de 4,5 anos entre os pacientes com DRGE não complicada, e em 9,0 anos entre os pacientes portadores de esôfago de Barrett, sendo a mediana de tempo entre os homens de 6,5 anos e entre as mulheres de 4,0 anos. Não observamos influência da frequência e da intensidade dos sintomas em relação à exposição ácida anormal e à presença de esofagite, o que já havia sido evidenciado em estudos prévios (KLAUSER et al., 1990).

A análise manométrica do esôfago, por sua vez, nos permitiu observar que o peristaltismo primário do esôfago encontra-se significativamente comprometido nos pacientes com DRGE e, em maior intensidade, nos pacientes com esôfago de Barrett. A disfunção motora primária, considerada neste estudo como >20% de movimentos peristálticos com falhas de contração, ondas síncronas ou não propagadas, foi evidenciada em 40% dos pacientes com DRGE sem lesão da mucosa esofágica, em 38% dos pacientes com esofagite erosiva e em 75% dos pacientes com esôfago de Barrett. Nos indivíduos com sintomas de DRGE, mas com exposição ácida normal à pHmetria de 24 horas, essa porcentagem foi de apenas 20%, e nenhum dos indivíduos controles assintomáticos apresentou disfunção motora esofágica considerável.

Observamos, portanto, que os pacientes portadores de DRGE com ou sem esofagite apresentaram proporção significativamente maior de contrações esofágicas não peristálticas do que os indivíduos do grupo controle. O mesmo ocorreu com os

pacientes portadores de esôfago de Barrett, os quais sabidamente têm maior exposição ácida que os pacientes com esofagite leve e moderada (graus I e II de Savary-Miller) e semelhante aos pacientes com esofagite grave (COENRAAD et al., 1998). Não houve diferença significativa ainda na incidência de disfunção peristáltica primária entre os pacientes portadores de esofagite e os pacientes portadores de DRGE sem esofagite (40% *versus* 38%). Por outro lado, observamos que os pacientes com sintomas de DRGE e exposição ácida normal apresentaram uma porcentagem de disfunção motora primária que não diferiu significativamente dos controles, o que sugere que o maior tempo de contato do ácido com a mucosa esofágica nos pacientes portadores de DRGE tenha alguma importância nas alterações da motilidade esofágica encontradas nesses pacientes. Os resultados em relação aos portadores de esôfago de Barrett devem, porém, ser confirmados após inclusão de maior número de pacientes com essa doença.

As alterações motoras primárias mais frequentes neste estudo foram as seqüências com falhas de contração nos pacientes portadores de DRGE com e sem esofagite e as seqüências com contrações síncronas nos pacientes com esôfago de Barrett.

Diversos estudos demonstraram anteriormente que a motilidade esofágica se encontra alterada nos pacientes com DRGE, especialmente nos pacientes com esofagite grave (OLSEN et al., 1965; KAHRILAS et al., 1986; KATZ et al., 1986; JACOB et al., 1990; SINGH et al., 1992, entre outros). Nesses estudos, foi observado que os pacientes com esofagite de refluxo exibiam maior incidência de contrações não peristálticas, amplitude peristáltica distal diminuída, menor velocidade de propagação e duração das ondas, assim como menor pressão do EIE.

No estudo de KAHRILAS et al. (1986), a ausência total de peristalse, ou seja, deglutições seguidas por nenhuma atividade motora esofágica, foi a cosequência mais freqüente de disfunção motora nos pacientes com DRGE. Nesse caso, foi considerada disfunção motora primária quando mais de 50% das deglutições eram seguidas por qualquer atividade motora esofágica não peristáltica. A proporção do déficit motor primário relacionou-se diretamente com a gravidade da doença do refluxo, tendo sido observado em 3% dos pacientes com DRGE (teste de Berstein positivo) sem esofagite, em 11% dos pacientes com esofagite leve (mucosa eritematosa e friável, com ou sem exsudato no esôfago distal) e em 30% dos pacientes com esofagite grave (ulcerações e/ou estenoses esofágicas).

Para uma peristalse eficaz, todavia, não basta que as contrações esofágicas sejam peristálticas. Devem ter amplitude suficiente para manter o fechamento da luz esofágica e propelir o bolus em direção ao estômago. A amplitude crítica no esôfago distal, abaixo da qual foi observado escape retrógrado de bário pela fluoroscopia através do anel de contração peristáltica foi 30mmHg (KAHRILAS et al., 1988).

Neste estudo, observamos através da análise quantitativa das variáveis peristálticas que as amplitudes das ondas de contração no esôfago distal encontram-se significativamente diminuídas nos dois grupos de pacientes com DRGE (grupos 2 e 3), não havendo diferença significativa entre os pacientes com e sem esofagite. Não houve diferença ainda entre os indivíduos controles assintomáticos e os indivíduos com sintomas de DRGE e exposição ácida normal. Constatamos novamente, portanto, que a presença de lesão macroscópica da mucosa esofágica não foi um fator essencial para que os pacientes portadores de DRGE apresentassem alterações da motilidade esofágica primária. A exposição ácida aumentada, por sua vez, pode ser

um fator predisponente para a ocorrência de distúrbios motores do esôfago nos pacientes com sintomas de refluxo. Ou ainda, a presença de distúrbios motores do esôfago pode ser um fator predisponente à maior exposição ácida nesses pacientes.

TIMMER et al. (1993) compararam a motilidade esofágica por meio de manometria de 24 horas em pacientes com esofagite leve (graus I e II) com controles normais e observaram que a duração e a velocidade de propagação das contrações esofágicas eram menores, enquanto o número de contrações não propagadas era maior nos pacientes com esofagite leve, não havendo porém alterações da amplitude peristáltica nesses indivíduos.

No estudo de KAHRILAS et al. (1986), foi observado que os portadores de DRGE, com ou sem esofagite, apresentavam amplitude de contração no esôfago distal significativamente inferior em relação aos voluntários normais. Contudo, apesar de nesse estudo ter sido evidenciada ainda diminuição da velocidade de propagação e da duração das ondas no esôfago distal dos pacientes com esofagite de refluxo, neste trabalho não observamos diferenças dessas variáveis entre os grupos.

Analisando-se comparativamente, este estudo com o realizado por KAHRILAS et al. (1986), observa-se que a composição dos grupos em cada estudo diferem entre si, prejudicando a comparação adequada entre eles. Enquanto no primeiro foi considerado esofagite leve a presença de eritema e friabilidade da mucosa, neste trabalho considerou-se a presença de esofagite somente quando havia erosões evidentes na mucosa esofágica. Os pacientes que apresentavam apenas eritema e/ou friabilidade da mucosa não foram considerados como portadores de esofagite, sendo submetidos a pHmetria de 24 horas para confirmação da DRGE. Ainda no estudo de KAHRILAS et al. (1986), os pacientes sem esofagite recebiam o diagnóstico de

DRGE caso apresentassem sintoma de pirose e teste de Berstein positivo, o qual atualmente se sabe que não é o melhor método diagnóstico para a DRGE. Dessa forma, os grupos deste e daquele estudos sobrepõe-se entre si. Certamente, alguns dos pacientes do grupo com esofagite leve do estudo de KAHRILAS et al. (1986) poderiam estar incluídos entre os pacientes sem esofagite deste estudo, e alguns dos pacientes sem esofagite de KAHRILAS et al. (1986) poderiam ter, na verdade, exposição ácida normal e estariam incluídos no grupo 1 deste trabalho. Os diferentes critérios utilizados para composição dos grupos de estudo, portanto, dificultam a comparação não só com esse como com os demais estudos realizados sobre o assunto. A maioria dos estudos, porém, demonstram, à sua maneira, que a disfunção peristáltica primária está presente nos pacientes com DRGE e é mais exuberante conforme a gravidade da DRGE.

No estudo de KASAPIDIS et al. (1993), os pacientes com DRGE apresentavam menor amplitude e duração das ondas no esôfago distal em comparação com os indivíduos controles assintomáticos. Nesse estudo, porém, a presença de esofagite estava diretamente relacionada à redução ainda maior dessas variáveis, havendo, portanto, diferença significativa entre os pacientes portadores de DRGE com e sem esofagite. Nesse caso, assim como neste estudo, também foram considerados portadores de esofagite somente os pacientes que apresentavam erosões na mucosa esofágica, incluindo dois pacientes com ulcerações e/ou estenose esofágicas. Além da avaliação endoscópica foi realizada ainda análise histológica da gravidade da esofagite e evidenciado que os pacientes com biópsia esofágica sugestiva de esofagite (espessamento da membrana basal, alongação das papilas e infiltração neutrofílica) e, principalmente, com biópsia evidenciando infiltração eosinofílica da

mucosa apresentavam também amplitude e duração das ondas peristálticas no esôfago distal significativamente inferiores às dos pacientes sem esofagite histológica.

A ausência de avaliação histológica do esôfago neste estudo pode ter sido uma falha no delineamento do mesmo. Na realidade, a avaliação histológica da esofagite não é um critério diagnóstico utilizado na prática clínica diária. A presença de infiltrado inflamatório linfomononuclear é encontrada tanto nos pacientes com DRGE como nos normais (COLLINS et al., 1985). A presença de infiltrados polimorfonuclear e eosinofílico é mais específica, mas pouco sensível para o diagnóstico da DRGE. De qualquer forma, a avaliação histológica seria interessante para a complementação deste estudo.

Neste estudo avaliamos ainda a incidência de Motilidade Esofágica Ineficaz (MEI) nos portadores de DRGE. LEITE et al. (1997) observaram que a presença de mais de 30% de contrações esofágicas com amplitude $\geq 30\text{mmHg}$ ou não transmitidas (falhas de contração) no esôfago distal seria o melhor critério de identificação de MEI. FOUAD et al. (1999) também observaram que a MEI era o distúrbio motor mais prevalente em pacientes com DRGE e sintomas respiratórios associados. Neste estudo, notamos que, enquanto nenhum dos indivíduos controles apresentou mais de 30% de ondas de contração com amplitude inferior a 30mmHg ou não propagadas no esôfago distal, 20% dos pacientes com sintomas de DRGE, mas com exposição ácida normal, 20% dos pacientes portadores de DRGE sem esofagite, 25% dos pacientes com esofagite erosiva, e 50% dos pacientes com esôfago de Barrett eram portadores de MEI. Esses pacientes apresentaram, respectivamente, 9%, 12%, 19% e 30% de contrações não propagadas ou com amplitude $\geq 30\text{mmHg}$ nos canais localizados a 3 e

a 9cm acima do EIE. Essas proporções são inferiores às observadas no estudo de LEITE et al. (1997), no qual os pacientes com MEI apresentaram um total de 62% de contrações ineficazes.

Outro componente da atividade motora esofágica com significante papel na depuração esofágica após episódios de refluxo é o peristaltismo secundário. Neste estudo comparamos as infusões rápidas, em bolus, de 5ml, 10ml e 15ml de água, ar e HCl 0,1N. Observamos que o estímulo com volume de 5ml se mostrou menos eficaz no desencadeamento de atividade motora secundária do que as infusões de 10ml e 15ml. CORAZZIARI et al., 1986 demonstraram que o volume médio de 16ml era necessário para o desencadeamento de peristalse secundária e contrações simultâneas tanto em indivíduos normais com em pacientes com DRGE. Em razão dessas observações, e como não houve diferenças significativas entre as respostas motoras secundárias com os estímulos com volumes de 10ml e 15ml, optou-se por avaliar em conjunto esses dois últimos volumes, analisando, portanto, a proporção de resposta motora secundária entre 4 infusões realizadas (duas com 10ml e duas com 15ml) de cada um dos três diferentes estímulos.

SCHOEMAN et al. (1995) investigaram a integridade e as características do peristaltismo secundário em pacientes com DRGE às infusões rápidas, em bolus, de 10ml de água e ar, e à distensão de um balão no esôfago médio. Observaram que os pacientes com doença do refluxo apresentavam menos respostas peristálticas secundárias do que os controles (0% versus 50% com as infusões de ar, e 0% versus 30% com as infusões de água) e que a maior parte deles (63%) era incapaz de gerar qualquer resposta motora. Não observaram, contudo, diferenças significativas na

capacidade de resposta peristáltica secundária entre os pacientes portadores de DRGE com e sem esofagite.

Neste estudo, evidenciamos que as infusões de HCl 0,1N desencadearam significativamente menor proporção de resposta peristáltica secundária nos pacientes com esofagite em comparação aos pacientes sintomáticos com exposição ácida normal. Na realidade, os pacientes com esofagite apresentaram menor proporção de seqüências peristálticas secundária com todos os três estímulos aplicados quando comparados aos pacientes sem esofagite e aos indivíduos controles, mas esta diferença foi significativa apenas em relação ao estímulo ácido. O estímulo ácido desencadeou ainda proporção significativamente menor de seqüências peristálticas nos indivíduos controles do que os estímulos com o mesmo volume de água e ar. Esses dados diferem dos obtidos nos estudos de CORAZZIARI et al. (1978) e MADSEN et al. (1982), nos quais infusões de soluções com pH baixo (pH 2, 3 e 4) foram mais eficazes em gerar peristalse esofágica secundária em indivíduos normais do que soluções neutras, ou seja, geraram maior proporção de atividade motora esofágica secundária com um menor volume de infusão. Por sua vez, no estudo de ANDREOLLO et al. (1989), utilizando infusões contínuas de HCl 0,1N e NaCl, em volumes crescentes (1, 3, 5 e 7ml/min), em voluntários normais, não foram observadas diferenças significativas na resposta peristáltica secundária entre as infusões ácidas e neutras.

CORAZZIARI et al. (1986) descreveram ainda que, ao contrário dos indivíduos normais, que apresentaram maior sensibilidade esofágica às infusões de ácido no esôfago distal, sendo capazes de gerar movimentos peristálticos secundários em resposta a um menor volume de ácido do que de solução neutra, os pacientes com

DRGE não possuíam ou teriam perdido tal mecanismo, propiciando maior tempo de contato entre o ácido e a mucosa esofágica e agravando a lesão da mesma.

Devemos ressaltar, porém, que a metodologia aplicada nos estudos de CORAZZIARI et al. (1978, 1986) compreendeu infusões contínuas a 1ml/seg. de cada solução, em ordem decrescente de pH, e não a infusão rápida, em bolus, como a utilizada neste estudo, o que dificulta a comparação entre eles. Todavia, podemos levantar a hipótese de que o ácido poderia ser um melhor estimulador de resposta motora secundária quando infundido continuamente, talvez porque esta metodologia permita um maior tempo de contato entre o ácido e os receptores sensitivos do esôfago.

Observamos neste estudo, ainda, que o padrão mais freqüente de resposta secundária não peristáltica com os três estímulos aplicados foi a ausência de qualquer resposta motora (ondas não propagadas) tanto nos grupos de pacientes quanto nos indivíduos controles, com exceção às infusões de ar no grupo controle e no grupo com pHmetria normal, onde observamos uma grande proporção de respostas peristálticas e as respostas não peristálticas foram predominantemente devidas a seqüências com falhas de contração.

Uma das dificuldades enfrentadas durante os testes para avaliação do peristaltismo secundário, todavia, foi a alta freqüência de deglutições tanto nos pacientes quanto nos controles. Os testes que eram seguidos por atividade motora primária eram, então, excluídos da avaliação final.

Dessa forma, pode-se inferir que, da mesma forma que a atividade motora primária se encontrou menos eficiente nos pacientes com DRGE, também a atividade motora secundária foi menor nesses pacientes, especialmente quando o estímulo

aplicado foi a infusão em bolus de ácido clorídrico, sendo talvez este o estímulo que mais se assemelha ao refluxo fisiológico.

As variáveis peristálticas secundárias também foram avaliadas quantitativamente, tendo sido observado que os pacientes com esofagite apresentaram amplitudes de contração no esôfago distal significativamente menores do que os pacientes sem esofagite e do que os indivíduos controles, quando os estímulos aplicados foram a água ou o ácido. Não foram observadas tais alterações com as infusões dos mesmos volumes de ar. Observamos ainda que os pacientes com esofagite apresentaram ondas peristálticas de maior duração no esôfago médio (15cm do EIE) desencadeadas pelas infusões de água e ar, não tendo sido observado alterações na duração das ondas no esôfago distal (9 e 3cm do EIE). A velocidade de propagação entre as ondas secundárias, por sua vez, foi menor tanto no esôfago médio quanto no distal dos portadores de esofagite, em resposta à infusão de HCl 0,1N. Estes resultados necessitam, contudo, de confirmação posterior, uma vez que somente 02 pacientes com esofagite apresentaram ondas peristálticas secundárias completas após estímulo com infusões de ácido.

No estudo de SCHOEMAN e HOLLOWAY (1995), a amplitude e velocidade de propagação das ondas secundárias induzidas pela infusão de ar foram similares nos portadores de DRGE e nos controles normais, enquanto que em resposta à infusão de água a velocidade de propagação foi menor nos pacientes com DRGE. Neste estudo, também não evidenciamos redução da amplitude das ondas peristálticas primárias nos portadores de DRGE em comparação com os indivíduos controles. Talvez esta semelhança entre os grupos deva-se ao fato de terem sido avaliados em conjunto os pacientes com e sem esofagite, não havendo referências no

texto publicado quanto à gravidade da esofagite nestes pacientes, podendo os mesmos apresentarem, em sua maioria, doença de menor gravidade.

Um sintoma que pode estar associado à disfunção motora do esôfago nos pacientes com DRGE é a disfagia. JACOB et al. (1990) observaram que 29% dos portadores de DRGE que apresentavam disfunção peristáltica definida como leve, isto é, <30% das ondas de contração com falhas e/ou hipotensão focal (amplitude distal <30mmHg) queixavam-se de disfagia, contra 78% dos pacientes com DRGE e disfunção peristáltica considerada grave, ou seja, quando 30-79% das ondas apresentavam as características relacionadas acima. Nos pacientes com disfunção peristáltica leve a disfagia não parecia estar relacionada ao déficit de depuração esofágica, já que não foram identificadas variáveis (amplitude e duração das ondas peristálticas) que pudessem distinguir os indivíduos com disfagia dos sem disfagia e dos controles. Neste caso a disfagia seria uma interpretação subjetiva relacionada a sensibilidade esofágica aumentada. Os pacientes com disfunção peristáltica grave, por sua vez, apresentavam distúrbios evidentes no transporte esofágico do bolus. Neste estudo, observamos que a incidência total de disfagia entre os portadores de DRGE foi de 39% e menos da metade destes pacientes (46%) apresentavam esofagite à endoscopia. No nosso estudo a incidência de disfagia foi de 25%. Também metade destes pacientes (50%) apresentavam esofagite no exame endoscópico. Não houve relação entre a queixa de disfagia e a presença de disfunção peristáltica primária do esôfago, aqui considerada como >30% de ondas de contração não propagadas, falhas ou síncronas. Cerca de metade dos pacientes com DRGE que foram diagnosticados como portadores de disfunção motora esofágica primária,

referiram disfagia quando questionados. Da mesma forma, não houve relação entre a presença de disfunção motora secundária e disfagia.

Outro fator relacionado à gravidade da DRGE é a pressão do EIE. Uma minoria de pacientes com esofagite têm EIE com pressão abaixo do limite da normalidade (DODDS et al., 1981). KAHRILAS et al. (1986) avaliaram a associação entre EIE hipotensivo e disfunção peristáltica primária, não havendo correlação entre elas, apesar de ter sido evidenciado que a pressão do EIE era significativamente inferior nos pacientes com esofagite grave do que nos indivíduos controles (19mmHg *versus* 28mmHg) e que a incidência de EIE hipotensivo (< 10mmHg) aumentava conforme a gravidade da DRGE (3% nos pacientes com DRGE sem esofagite, 11% nos pacientes com esofagite leve e 30% nos pacientes com esofagite grave). No nosso estudo também observamos que os pacientes com esofagite e esôfago de Barrett apresentaram pressão do EIE significativamente inferior aos controles (18mmHg e 11mmHg, respectivamente, *versus* 31mmHg), mas somente um paciente com esofagite erosiva (6%) e um paciente com esôfago de Barrett (25%) apresentaram pressão do EIE abaixo de 10mmHg, não tendo sido evidenciada associação entre EIE hipotensivo e disfunção motora do corpo do esôfago.

As alterações da motilidade esofágica associadas à DRGE são evidentes. Todavia, se o refluxo gastroesofágico é causa ou consequência destas alterações ainda é bastante controverso. A maioria dos estudos não observaram mudanças na amplitude peristáltica após supressão ácida eficaz e controle do refluxo (RUSSEL et al., 1981; BALDI et al., 1988; WILLIAMS et al., 1994; TIMMER et al., 1994). Independente da patogênese envolvida, este processo parece ser irreversível. WILLIAMS et al. (1994) avaliaram não só a amplitude de contração esofágica antes

e depois do tratamento com 40mg/dia de omeprazol durante um mês, como também a força de tração gerada pela distensão de um balão na luz do esôfago. Não foram observadas modificações na amplitude das ondas antes e depois do tratamento, mas em relação à força de tração observaram que com o tratamento da esofagite houve uma melhor resposta à distensão esofágica (menor volume desencadeando maior tração na parede do esôfago). Observaram ainda que os pacientes com pior resposta à distensão antes do tratamento mostravam menor resposta à terapêutica. Parece que na maioria dos pacientes o grau de disfunção da depuração esofágica é maior no segmento com esofagite do que acima dele, mas em outros o déficit motor no esôfago médio permanece anormal mesmo após o tratamento da esofagite (WILLIAMS et al., 1994). Os pacientes com disfunção motora no esôfago médio e no segmento distal com esofagite mostraram menos resposta ao tratamento. Por outro lado, os pacientes que apresentavam disfunção motora somente no segmento com esofagite mostraram melhor capacidade de melhora da função de depuração esofágica com o tratamento. Esta observação sugere que nestes pacientes a esofagite era provavelmente o fator responsável pelo déficit motor no esôfago distal, enquanto que naqueles com acometimento motor do esôfago médio e distal esta disfunção parece ser um defeito esofágico primário. PAI et al. (2000) avaliaram não só a atividade motora primária como também a atividade motora secundária antes e depois da cicatrização da esofagite, não tendo evidenciado alterações significativas da motilidade esofágica após o tratamento da esofagite. RYDBERG et al. (2000) também avaliaram a resposta peristáltica primária e secundária de pacientes submetidos a cirurgia anti-refluxo há mais de três anos, tendo observado persistência e até piora dos distúrbios motores após o tratamento cirúrgico. Apesar destas

evidências, talvez uma resposta mais conclusiva em relação à patogenia da DRGE venha através de um estudo prospectivo realizado em grande escala com pacientes com DRGE sem esofagite, em que alguns pacientes desenvolvam esofagite durante um seguimento prolongado, possibilitando a comparação das variáveis manométricas antes e depois da lesão tecidual esofágica.

Conclusões



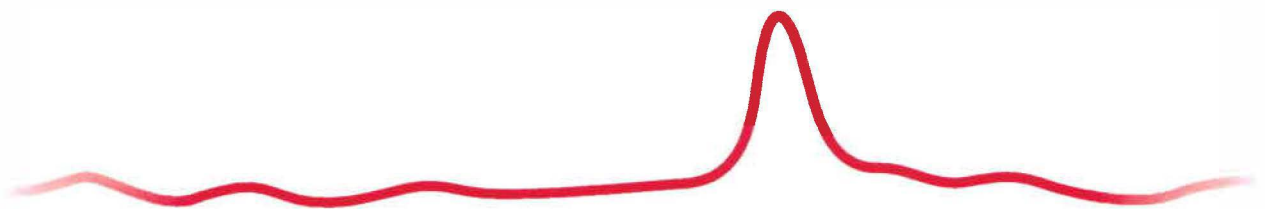
Os resultados obtidos neste estudo nos permitem concluir que:

- A DRGE está intimamente relacionada a alterações da motilidade esofágica, tanto do peristaltismo primário quanto secundário. As alterações são tanto qualitativas quanto quantitativas. Envolve, portanto, menor proporção de seqüências peristálticas, e menor amplitude das ondas de contração das seqüências peristálticas no esôfago distal.
- Os distúrbios da motilidade estão presentes nos pacientes com DRGE independente da presença de lesão macroscópica da mucosa esofágica. Todavia, os pacientes com processo inflamatório mais grave (erosões esofágicas) apresentaram alterações mais significativas do peristaltismo esofágico do que os pacientes com mucosa esofágica aparentemente normal, o que sugere que os distúrbios da motilidade esofágica sejam um fator precedente à lesão da mucosa esofágica, mas também agravados pelo processo inflamatório.
- Os pacientes com esôfago de Barrett apresentaram maior proporção de contrações esofágicas não peristálticas do que os indivíduos controles, mas não diferiram significativamente dos pacientes com esofagite erosiva. Este dado precisa ser confirmado com a avaliação de maior número de pacientes portadores de esôfago de Barrett.
- Não houve diferenças significativas na resposta motora primária e secundária entre os pacientes sintomáticos com exposição ácida normal e os voluntários

assintomáticos, mas os pacientes com pHmetria anormal, ainda que com mucosa esofágica aparentemente normal, apresentaram disfunção significativa do peristaltismo esofágico primário, o que sugere que a exposição ácida aumentada possa ter algum papel na deteriorização da função motora do esôfago.

- O ácido infundido no esôfago médio foi um estímulo menos eficaz para o desencadeamento de peristalse secundária nos pacientes com esofagite de refluxo, do que o ar e a água.
- Apesar dos pacientes com esofagite erosiva e dos pacientes com esôfago de Barrett terem pressão do EIE significativamente inferior à dos controles normais, este fato não teve influência sobre a maior incidência de distúrbios peristálticos nesses pacientes.
- A frequência e intensidade dos sintomas típicos da DRGE (pirose e regurgitação) não tiveram influência sobre a gravidade da DRGE, da mesma forma que a presença de disfagia não teve relação com a dismotilidade esofágica primária ou secundária.

Referências bibliográficas



ACHEM, S. R; CRITTENDEN, J; KOLTS, B; BURTON, L. Long-term clinical and manometric follow-up of patients with nonspecific esophageal motor disorders. **Am J Gastroenterol.**, v.87, n.7, p.825-30, 1992.

ANDREOLLO, N. A; THOMPSON, D. G; KENDALL, G. P; McINTYRE, A. S; EARLAM, R. Motor response of the upper esophageal sphincter and body intraluminal acid. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v.22, n.1, p.51-60, 1989.

ANGGIANSAH, A; TAYLOR, G; BRIGHT, N; WANG, J; OWEN, W. A; ROKKAS, T; JONES, A. R; OWEN, W. J. Primary peristalsis is the major acid clearance mechanism in reflux patients. **Gut**, v.35, n11, p.1536-42, 1994.

ANGGIANSAH, A; TAYLOR, G; MARSHALL, R. E; BRIGHT, N. F; OWEN, W. A; OWEN, W. J. Oesophageal motor responses to gastro-oesophageal reflux in healthy controls and reflux patients. **Gut**, v.41, n.5, p.600-5, 1997.

ATKINSON, M; BENNETT, J.R. Relationship between motor changes and pain during esophageal acid perfusion. **Am. J. Dig. Dis.**, v.13, n.4, p.346-50, 1968.

BALDI, F; FERRARINI, F; LONGANESI, A; ANGELONI, M; RAGAZZINI, M; MIGLIOLI, M; BARBARA, L. Oesophageal function before, during, and after healing of erosive oesophagitis. **Gut**, v.29, n.2, p.157-60, 1988.

BARHAM, C. P; GOTLEY, D. C; MILLS, A; ALDERSON, D. Precipitating causes of acid reflux episodes in ambulant patients with gastro-oesophageal reflux disease. **Gut**, v.36, n.4, p.505-10, 1995.

BARHAM, C. P; GOTLEY, D. C; MILLS, A; ALDERSON, D. Oesophageal acid clearance in patients with severe reflux oesophagitis. **Br. J. Surg.**, v.82, n.3, p.333-7, 1995.

BONTEMPO, I; PIRETTA, L; CORAZZIARI, E; MICHETTI, F; ANZINI, F; TORSOLI, A. Effects of intraluminal acidification on oesophageal motor activity. **Gut**, v.35, n.7, p.884-90, 1994.

BOOTH, D. J.; KEMMERER, W. T.; SKINNER, D. B. Acid clearing from the distal esophagus. **Arch. Surg.**, v.96, p.731-4, 1968.

BORJESSON, M; PILHALL, M; ROLNY, P; MAUNHEIMER, C. Gastroesophageal acid reflux in patients with nutcracker esophagus. **Scand. J. Gastroenterol.**, v.36, n.9, p.916-20, 2001.

BREMNER, R. M; HOEFT, S. F; COSTANTINI, M; CROOKES, P. F; BREMNER, C. G; DeMEESTER T. R. Pharyngeal swallowing. The major factor in clearance of esophageal reflux episodes. **Ann. Surg.**, v.218, n.3, p.364-9, 1993.

BURNS, T. W; VENTURATOS, S. G. Esophageal motor function and response to acid perfusion in patients with symptomatic reflux esophagitis. **Dig. Dis. Sci.**, v.30, n.6, p.529-35, 1985.

COENRAAD, M; MASCLEE, A. A; STRAATHOF, J. W; GANESH, S; GRIFFIOEN, G; LAMERS, C. B. Is Barrett's esophagus characterized by more pronounced acid reflux than severe esophagitis? **Am. J. Gastroenterol.**, v.93, n.7, p.1068-72, 1998.

COLLINS, B. J; ELLIOT, H; SLOAN, J. M. Oesophageal histology in reflux oesophagitis. **J. Clin. Pathol.**, v.38, p.1265:72, 1985.

CORAZZIARI, E; POZZESSERE, C; DANI, S; ANZINI, F; TORSOLI, A. Intraluminal pH esophageal motility. **Gastroenterology**, v.75, n.2, p.275-7, 1978.

CORAZZIARI, E; MATERIA, E; POZZESSERE, C; ANZINI, F; TORSOLI, A. Intraluminal pH and oesophageal motility in patients with gastro-oesophageal reflux. **Digestion**, v.35, n.3, p.151-7, 1986.

DANTAS, R. O. Esofagite de refluxo em pacientes com aperistalse esofágica. **GED**, v.10, p.17-20, 1991.

DAY J. P; RICHTER J. E. Medical and surgical conditions predisposing to gastroesophageal reflux disease. **Gastroenterol. Clin. North. Am.**, v.19, n.3, p.587-607, 1990.

DENT, J; DODDS, W. J; FRIEDMAN, R. H; SEKIGUCHI, T; HOGAN, W. J; ARNDORFER, R. C; PETRIE, D. J. Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. **J. Clin. Invest.**, v.65, n.2, p.256-67, 1980.

DODDS, W. J; HOGAN, W. J; HELM, J. F; DENT, J. Pathogenesis of reflux esophagitis. **Gastroenterology**, v.81, n.2, p.376-94, 1981

DODDS, W. J; DENT, J; HOGAN, W. J; HELM, J. F; HAUSER, R; PATEL, G. K; EGIDE, M. S. Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. **N. Engl. J. Med.**, v.307, n.25, p.1547-52, 1982.

DODDS, W. J; STEWART, E. T; LOGEMANN, J. A. Physiology and radiology of the normal oral and pharyngeal phases of swallowing. **Am. J. Roentgenol.**, v.154, n.5, p.953-63, 1990.

ERIKSEN, C. A; SADEK, S. A; CRANFORD, C; SUTTON, D; KENNEDY, N; CUSCHIERI, A. Reflux oesophagitis and oesophageal transit: evidence for a primary oesophageal motor disorder. **Gut**, v.29, n.4, p.448-52, 1988.

FALK, G. W. Barrett's esophagus. **Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.**, v.4, n.4, p.773-89, 1994.

FOUAD, Y. M; KATZ, P. O; HATLEBAKK, J. G; CASTELL, D. O. Ineffective esophageal motility: the most common motility abnormality in patients with GERD-associated respiratory symptoms. **Am. J. Gastroenterol.**, v.94, n.6, p.1464-7, 1999.

HELM, J. F; DODDS, W. J; RIEDEL, D. R; TEETER, B. C; HOGAN, W. J; ARNDORFER, R. C. Determinants of esophageal acid clearance in normal subjects. **Gastroenterology**, v.85, n.3, p.607-12, 1983.

HOLLOWAY, R. H. Esophageal body motor response to reflux events: secondary peristalsis. **Am. J. Med.**, v.108, n.4a, p.20S-26S, 2000. Suplemento.

ISOLAURI, J; LAIPPALA, P. Prevalence of symptoms suggestive of gastro-oesophageal reflux disease in an adult population. **Ann. Med.**, v.27, n.1, p.67-70, 1995.

JACOB, P; KAHRILAS, P. J; VANAGUNAS, A. Peristaltic dysfunction associated with nonobstructive dysphagia in reflux disease. **Dig. Dis. Sci.**; v.35, n.8, p.939-42, 1990.

JOHNSON, L. F. 24-hour pH monitoring in the study of gastroesophageal reflux. **J. Clin. Gastroenterol.**, v.2, n.4, p.387-99, 1980.

JOHNSON, L. F; DEMEESTER, T. R. Development of the 24-hour intraesophageal pH monitoring composite scoring system. **J. Clin. Gastroenterol.**; v.8, n.1, p.52-8, 1986. Suplemento

KAHRILAS, P. J; DODDS, W. J; HOGAN, W. J; KERN, M; ARNDORFER, R. C; REECE, A. Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis. **Gastroenterology**, v.91, n.4, p.897-04, 1986.

KAHRILAS, P. J; DODDS, W. J; HOGAN, W. J. Effect of peristaltic dysfunction on esophageal volume clearance. **Gastroenterology**, v.94, n.1, p.73-80, 1988.

KAHRILAS, P. J. Gastroesophageal reflux disease and its complications. In: SLEISENGER, M. H; FORDTRAN, J. S; FELDMAN, M; SCHARSCHMIDT, B. F. Gastrointestinal and liver disease: pathophysiology/diagnosis/management. W.B. Saunders Company, 6th edition, v.1, p. 500-5, 1998.

KASAPIDIS, P; XYNOS, E; MANTIDES, A; CHRYSOS, E; DEMONAKOU, M; NIKOLOPOULOS, N; VASSILAKIS, J. S. Differences in manometry and 24-H ambulatory pH-metry between patients with and without endoscopic or histological esophagitis in gastroesophageal reflux disease. **Am. J. Gastroenterol.**, v.88, n.11, p.1893-9, 1993.

KATZ, P. O; KNUFF, T. E; BENJAMIN, S. B; CASTELL, D. O. Abnormal esophageal pressures in reflux esophagitis: cause or effect? **Am. J. Gastroenterol.**, v.81, n.9, p.744-6, 1986.

KJELLEN, G; TIBBLING, L. Oesophageal motility during acid-provoked heartburn and chest pain. **Scand. J. Gastroenterol.**, v.20, n.8, p.937-40, 1985.

KLAUSER, A. G; SCHINDLEBECK, N. E; MULLER-LISSNER, S. A. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. **Lancet**, v.335, p.205, 1990.

LEITE, L. P; JOHNSTON, B. T; BARRETT, J; CASTELL, J. A; CASTELL, D. O. Ineffective esophageal motility (IEM): the primary finding in patients with nonspecific esophageal motility disorder. **Dig. Dis. Sci.**, v.42, n.9, p.1859-65, 1997.

MADSEN, T; WALLIN, L; BOESBY, S; LARSEN, V. H. Spontaneous peristaltic activity in the oesophagus after imitated acid gastro-oesophageal reflux. A study in normal subjects. **Scand. J. Gastroenterol.**, v.17, n.6, p.811-5, 1982.

MADSEN, T; WALLIN, L; BOESBY, S; LARSEN, V. H. Oesophageal peristalsis in normal subjects. Influence of pH and volume during imitated gastro-oesophageal reflux. **Scand. J. Gastroenterol.**, v.18, n.4, p.513-8, 1983.

MARTINEZ DE HARO, L; PARRILLA, P; ORTIZ, A; MORALES, G; CIFUENTES, J; PEREZ, D; VIDELA, D. Correlation between esophageal motility and 24-hour pH recording in patients with gastroesophageal reflux. **Am. J. Gastroenterol.**, v.88, n.4, p.525-9, 1993.

MITTAL, R. K; HOLLOWAY, R. H; PENAGINI, R; BLACKSHAW, L. A; DENT, J. Transient lower esophageal sphincter relaxation. **Gastroenterology**, v.109, n.2, p.601-10, 1995.

OLLYO, J. B; FONTOLLIET, C; BROSSARD, E. La nouvele classification de Savary des oesophagites de reflux. **Acta Endoscopica**, v.22, p.307-20, 1992.

OLSEN, A. M; SCHLEGEL, J. F. Motility disturbances caused by esophagitis. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, v.50, n.5, p.607-12, 1965.

ORR, W. C; ROBINSON, M. G; JOHNSON, L. F. Acid clearance during sleep in the pathogenesis of reflux esophagitis. **Dig. Dis. Sci.**, v.26, n.5, p.423-7, 1981.

PAI, C. G. Secondary oesophageal peristalsis in gastro-oesophageal reflux disease. **J. Gastroenterol. Hepatol.**, v.15, n.1, p.30-4, 2000.

PENAGINI, R; SCHOEMAN, M. N; DENT, J; TIPPETT, M. D; HOLLOWAY, R. H. Motor events underlying gastro-oesophageal reflux in ambulant patients with reflux oesophagitis. **Neurogastroenterol. Motil.**, v.8, n.2, p.131-41, 1996.

RICHTER, J. E; JOHNS, D. N; WU, W. C; CASTELL, D. O. Are esophageal motility abnormalities produced during the intraesophageal acid perfusion test? **JAMA**, v.253, n.13, p.1914-7, 1985.

RICHTER, J. E; WU, W. C; JOHNS, D. N; BLACKWELL, J. N; NELSON, J. L 3RD; CASTELL, J. A; CASTELL, D. O. Esophageal manometry in 95 healthy adult volunteers. Variability of pressures with age and frequency of "abnormal" contractions. **Dig. Dis. Sci.**, v.32, n.6, p.583-92, 1987.

RYDBERG, L; RUTH, M; LUNDELL, L. Characteristics of secondary oesophageal peristalsis in operated and non-operated patients with chronic gastro-oesophageal reflux disease. **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.**, v.12, n.7, p.739-43, 2000.

SCHOEMAN, M. N; HOLLOWAY, R. H. Integrity and characteristics of secondary oesophageal peristalsis in patients with gastro-oesophageal reflux disease. **Gut**, v.36, n.4, p.499-504, 1995.

SIEGEL, C. I; HENDRIX, T. R. Esophageal motor abnormalities induced by acid perfusion in patients with heartburn. **J. Clin. Invest.**, v.42, p.686-695, 1963.

SINAR, D. R; FLETCHER, J. R; CASTELL, D. O. Comparison of the effect of continuous intravenous infusion of prostaglandins E1, E2, I, or 6-keto-PGF1 alpha on lower esophageal sphincter pressure. **Adv. Prostaglandin. Thromboxane Res.**, v.8, p.1507-10, 1980.

SINGH, P; ADAMOPOULOS, A; TAYLOR, R. H; COLIN-JONES, D. G. Oesophageal motor function before and after healing of oesophagitis. **Gut**, v.33, n.12, p.1590-6, 1992.

SONNENBERG, A; STEINKAM, U; WEISE, A; BERGES, W; WIENBECK, M; ROHNER, H. G; PETER, P. Salivary secretion in reflux esophagitis. **Gastroenterology**, v.83, n.4, p.889-95, 1982.

SPECHLER, S. J. Epidemiology and natural history of gastro-oesophageal reflux disease. **Digestion**, v.51, p.24-9, 1992. Suplemento.

STANCIU, C; BENNETT, J. R. Oesophageal acid clearing: one factor in the production of reflux oesophagitis. **Gut**, v.15, n.11, p.852-7, 1974.

TEFERA, L; FEIN, M; RITTER, M. P; BREMNER, C. G; CROOKES, P. F; PETERS, J. H; HAGEN, J. A; DEMEESTER, T. R. Can the combination of symptoms and endoscopy confirm the presence of gastroesophageal reflux disease? **Am. Surg.**, v.63, n.10, p.933-6, 1997.

THOMPSON, D. G; ANDREOLLO, N. A; MCINTYRE, A. S; EARLAM, R. J. Studies of the oesophageal clearance responses to intraluminal acid. **Gut**, v.29, n.7, p.881-5, 1988.

TIMMER, R; BREUMELHOF, R; NADORP, J. H; SMOUT, A. J. Esophageal motility in low-grade reflux esophagitis, evaluated by stationary and 24-hour ambulatory manometry. **Am. J. Gastroenterol.**, v.88, n.6, p.837-41, 1993.

TIMMER, R; BREUMELHOF, R; NADORP, J. H; SMOUT, A. J. Oesophageal motility and gastro-oesophageal reflux before and after healing of reflux oesophagitis. A study using 24 hour ambulatory pH and pressure monitoring. **Gut**, v.35, n.11, p.1519-22, 1994.

WHITE, R. J; MORRIS, G. P; PATERSON, W. G. Impairment of deglutition reflex by acid-induced esophageal mucosal injury. **Dig. Dis. Sci.**, v.46, n.4, p.802-7, 2001.

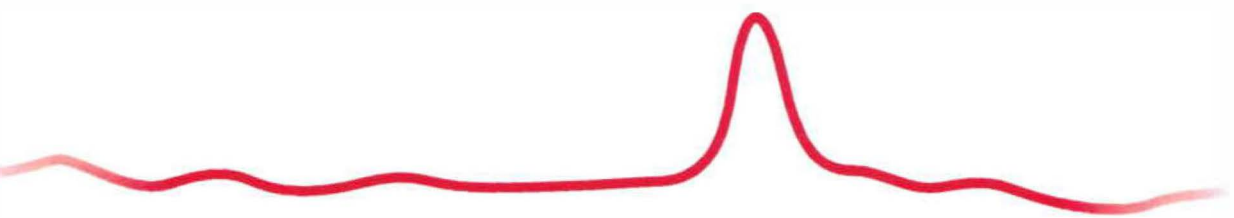
WIENBECK, M.; BARNERT, J. Epidemiology of reflux disease and reflux esophagitis. **Scand. J. Gastroenterol.**, v.34, Suplemento 156, p.7, 1989.

WILLIAMS, D; THOMPSON, D. G; MARPLES, M; HEGGIE, L; O'HANRAHAN, T; MANI, V; BANCEWICZ, J. Identification of abnormal esophageal clearance response to intraluminal distention in patients with esophagitis. **Gastroenterology**, v.103, p.943-953, 1992.

WILLIAMS, D; THOMPSON, D. G; HEGGIE, L; O'HANRAHAN, T; BANCEWICZ, J. Esophageal clearance function following treatment of esophagitis. **Gastroenterology**, v.106, n.1, p.108-16, 1994.

* As referências bibliográficas foram descritas conforme as orientações da ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). **Informação e documentação**: referências, elaboração: NBR 6023/2000. Rio de Janeiro.

Anexos



FICHA DE AVALIAÇÃO

Data:

Nome:

Reg. H.C.:

Idade:

Data de nascimento:

Sexo:

Raça:

Naturalidade:

Procedência:

SINTOMAS (assinalar tempo de evolução de cada um)

1) Pirose () presente () ausente

1.1) Freqüência

- a) diária
- b) uma ou mais vezes por semana
- c) menos de uma vez por semana
- d) ocasional

1.2) Intensidade

- a) leve
- b) moderada
- c) forte

2) Regurgitação () presente () ausente

2.1) Freqüência

- a) diária
- b) uma ou mais vezes por semana
- c) menos de uma vez por semana
- d) ocasional

2.2) Intensidade

- a) leve
- b) moderada
- c) forte

3) Disfagia () presente () ausente

3.1) Frequência

- a) diária
- b) uma ou mais vezes por semana
- c) menos de uma vez por semana
- d) ocasional

3.2) Intensidade

- a) leve
- b) moderada
- c) intensa

4) Outros sintomas

4.1) Disfonia () presente () ausente

4.2) Tosse crônica () presente () ausente

4.3) Pigarro () presente () ausente

4.4) Bolo na garganta () presente () ausente