

MARCELA PENNA SOARES

**ESTUDO COMPARATIVO ENTRE PACIENTES COM
ESOFAGITE EROSIVA E COM ESÔFAGO DE BARRETT
POR MEIO DE IMPEDÂNCIA/PHMETRIA
PROLONGADA DO ESÔFAGO**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina**

Belo Horizonte

2009

MARCELA PENNA SOARES

**ESTUDO COMPARATIVO ENTRE PACIENTES COM
ESOFAGITE EROSIVA E COM ESÔFAGO DE BARRETT
POR MEIO DE IMPEDÂNCIA/PHMETRIA
PROLONGADA DO ESÔFAGO**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina.

Área de Concentração: Ciências Aplicadas ao Aparelho Digestivo.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Luciana Dias Moretzsohn.

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina da UFMG
2009

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Ronaldo Tadêu Pena

Vice-Reitora: Prof^a Heloisa Maria Murgel Starling

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof^a. Elisabeth Ribeiro da Silva

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Carlos Alberto Pereira Tavares

Faculdade de Medicina

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Carlos Faria Santos Amaral

Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Joel Alves Lamounier

Chefe do Departamento de Clínica Médica: Prof. José Carlos Bruno da Silveira

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do

Adulto: Prof. Carlos Faria Santos Amaral

Subcoordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do

Adulto: Prof^a. Tereza Cristina Abreu Ferrari

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto

Prof. Luiz Gonzaga Vaz Coelho

Prof. Nilton Alves de Rezende

Prof^a. Suely Meireles Rezende

Prof^a. Valéria Azeredo Passos

Elizabete Rosária de Miranda (Discente Titular)

Aos meus filhos, Luísa e Pedro, razões da minha vida.

Ao meu marido, Fred, companheiro incondicional.

Aos meu pais, América e Oswaldo, exemplos de vida.

Aos meus irmãos, Isabela e Marcelo, apoios indispensáveis.

AGRADECIMENTOS

À Prof^a. Dr^a. Luciana Dias Moretzsohn, minha orientadora, por guiar meu caminho com paciência, gentileza e competência insuperáveis.

Aos professores Dr. Luiz Gonzaga Vaz Coelho, Dr^a. Maria do Carmo Friche Passos e Dr^a. Tereza Cristina Abreu Ferrari, por serem exemplos tão importantes na minha vida profissional.

Aos colegas Eliza Maria Brito, Débora Cerqueira Calderaro, Jairo Silva Alves, David Corrêa Alves de Lima, Celso Mirra de Paula e Silva, Mauro Carneiro de Freitas, por terem sido sempre, carinhosamente, disponíveis.

Ao meu amigo Charleston e à Dr^a. Maria de Lourdes Moreira Fernandes, por sua ajuda especial na análise dos dados.

Aos pacientes que participaram deste estudo, por terem acreditado nesse projeto.

A todos aqueles que, de alguma forma, auxiliaram na realização deste trabalho e cujos nomes, involuntariamente, omiti.

RESUMO

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) apresenta amplo espectro de manifestações clínicas, que engloba desde a forma não-erosiva até as formas complicadas, como o esôfago de Barrett (EB). O EB caracteriza-se pela substituição de extensões variáveis do epitélio escamoso do esôfago por epitélio colunar com células caliciformes. Sua importância deriva do seu papel como principal fator de risco para o adenocarcinoma esofágico. Várias tentativas foram feitas no sentido de identificar fatores que pudessem prever ou, pelo menos, ressaltar quais seriam os portadores de DRGE ou esôfago de Barrett passíveis dessa evolução indesejável, com o objetivo de estabelecer medidas de acompanhamento para este grupo. Evidências recentes sugerem que o refluxo duodeno-gastroesofágico e o retardo na depuração do ácido na luz esofágica desempenham importante papel na gênese do EB. O objetivo deste trabalho foi avaliar, pela monitorização prolongada de impedância/pHmetria esofágica, o tempo de depuração esofágica, bem como quantificar se o refluxo gastroesofágico ácido e fracamente ácido em portadores de esôfago de Barrett longo (EBL) e esofagite erosiva (EE). Neste estudo, foram selecionados 28 pacientes (14 portadores de EBL e 14 portadores de EE) para monitorização prolongada de impedância/pHmetria esofágica, após interrupção do uso de antissecretores por, no mínimo, 10 dias. Dos pacientes com EBL, 11 eram homens e 3 mulheres e a idade média foi de 54,9 anos. Entre os pacientes com esofagite erosiva (nove classificados como esofagite erosiva grau A e cinco como grau B de Los Angeles), cinco eram homens e 9 mulheres e a idade média foi de 47,9 anos. Pacientes com diagnóstico de EBL apresentaram tempo mais longo de depuração esofágica de ácido total em posição ereta ($p=0,003$ e $0,014$, respectivamente), bem como mais tempo de exposição ácida esofágica ($p=0,038$) que os portadores de esofagite erosiva. O número de refluxos fracamente ácidos foi semelhante nos dois grupos ($p=0,56$).

Palavras-chave: Doença do refluxo gastroesofágico. Esôfago de Barrett. Impedância/pHmetria esofágica. Esofagite erosiva. Esofagite por refluxo.

ABSTRACT

Gastroesophageal reflux disease (GERD) shows a large spectrum of clinical presentations, which includes non erosive disease, erosive esophagitis and complicated forms, such as Barrett esophagus (BE). BE is the condition in which abnormal columnar epithelium replaces the stratified squamous epithelium that normally lines the distal esophagus. This condition is considered the main risk factor for esophagus adenocarcinoma development. Several attempts were done trying to find which ones of GERD patients tend to develop BE. The identification of those patients would facilitate surveillance programs to prevent esophageal cancer. Recent studies, have shown that duodenogastroesophageal reflux associated with delay in esophageal acid clearance time play an important role in the development of BE. The aim of our study is to evaluate and compare, using esophageal pH impedance, the esophageal clearance time and the frequency of acid and weakly acid reflux in patients with BE and mild erosive esophagitis. Twenty eight patients underwent esophageal pH impedance (14 with BE and 14 with mild erosive esophagitis), after the discontinuation of proton pump inhibitors for, at least, ten days. We studied 11 men with mean age of 54,9 years in the BE group. In the erosive esophagitis group (nine patients classified as Los Angeles grade A and five grade B), five patients were men and the mean age was 47,9 years. The BE patients shown a prolonged total and upright esophageal clearance time for acid ($p=0,003$ and $0,014$, respectively) and greater esophageal acid exposure ($p=0,038$) when compared to the erosive esophagitis ones. The number of acid and weakly acid reflux episodes were similar in both groups.

Keys words: Gastroesophageal reflux disease. Barrett esophagus. Esophageal pH impedance. Erosive esophagitis. Reflux esophagitis.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DRGE	Doença do refluxo gastroesofágico
EB	Esôfago de Barrett
EBC	Esôfago de Barrett curto
EBL	Esôfago de Barrett longo
EDA	Endoscopia digestiva alta
EE	Esofagite erosiva
EIE	Esfncter inferior do esôfago
IBP	Inibidor de bomba de prótons
JEG	Junção esofagogástrica
pH	Potencial de Hidrogênio
RGE	Refluxo gastroesofágico
RTEIE	Relaxamento transitório do esfíncter inferior do esôfago
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras

1 Imagem endoscópica da esofagite erosiva por refluxo gastroesofágico (grau A de Los Angeles).....	23
2 Imagem endoscópica do esôfago de Barrett.....	25
3 Alterações da impedância observadas durante a passagem do <i>bolus</i> por um par de eletrodos.....	31
4 Representação esquemática do cateter de impedância/pHmetria com seis pares de eletrodos de impedância distribuídos ao longo do esôfago e o sensor de pH.....	32
5 Registro de impedância mostrando o fluxo anterógrado do <i>bolus</i> durante a deglutição e o fluxo retrógrado quando da ocorrência de refluxo.....	33

Gráficos

1 Diagramas de pontos comparativos para log da porcentagem do tempo de pH inferior a quatro total nos grupos esôfago de Barrett (EB) e esofagite erosiva (EE).....	46
2 <i>Boxplots</i> comparativos para log da porcentagem do tempo de pH inferior a quatro total nos grupos esôfago de Barrett (EB) e esofagite erosiva (EE).....	46
3 Diagramas de pontos comparativos para log do tempo de depuração ácida total nos grupos esôfago de Barrett (EB) e esofagite erosiva (EE).....	47
4 <i>Boxplots</i> comparativos para log do tempo de depuração ácida total nos grupos grupos esôfago de Barrett (EB) e esofagite erosiva (EE).....	47
5 Diagramas de pontos comparativos para log do tempo de depuração ácida ereto nos grupos esôfago de Barrett (EB) e esofagite erosiva (EE).....	48
6 <i>Boxplots</i> comparativos para log do tempo de depuração ácida ereto nos grupos esôfago de Barrett (EB) e esofagite erosiva (EE).....	48

Quadros

1 Classificação da esofagite por refluxo segundo Los Angeles.....	23
2 Variáveis obtidas pela impedância/pHmetria esofágica referentes a medidas de tempo, número de episódios de refluxo e composição do refluxo.....	38

LISTA DE TABELAS

1 Resultados do teste para verificação de normalidade das variáveis de tempo dos grupos esôfago de Barrett (EB) e esofagite erosiva (EE).....	39
2 Distribuição dos pacientes por sexo entre os grupos esofagite erosiva (EE) e esôfago de Barrett (EB).....	41
3 Distribuição dos pacientes por idade entre os grupos esofagite erosiva (EE) e esôfago de Barrett (EB).....	42
4 Frequência de hérnia hiatal nos grupos esôfago de Barrett (EB) e esofagite erosiva (EE).....	42
5 Distribuição por tamanho das hérnias hiatais entre os grupos esôfago de Barrett (EB) e esofagite erosiva (EE).....	43
6 Resultados das variáveis porcentagem de tempo de pH inferior a quatro, que tiveram distribuição lognormal (porcentagem de tempo de pH menor que quatro total e ereto), dos grupos esôfago de Barrett (EB) e esofagite erosiva (EE).....	44
7 Resultados das variáveis tempo de depuração ácida, que tiveram distribuição lognormal (tempo de depuração ácida total e ereto), dos grupos esôfago de Barrett (EB) e esofagite erosiva (EE).....	44
8 Resultados das variáveis tempo de depuração de <i>bolus</i> , que tiveram distribuição lognormal (tempo de depuração de <i>bolus</i> total, ereto e supino), dos grupos esôfago de Barrett (EB) e esofagite erosiva (EE).....	45
9 Comparação das médias das variáveis tempo, que tiveram diferença estatisticamente significativa (porcentagem de tempo de pH inferior a quatro total, tempo de depuração ácida total e ereto), dos grupos esôfago de Barrett (EB) e esofagite erosiva (EE).....	45
10 Comparação das médias das variáveis tempo que não tiveram diferença estatisticamente significativa (porcentagem de tempo de pH inferior a quatro ereto, tempo de depuração de <i>bolus</i> total, ereto e supino), dos grupos esôfago de Barrett (EB) e esofagite erosiva (EE).....	49

11 Resultados das variáveis tempo, que não tiveram distribuição lognormal (porcentagem de tempo de pH inferior a quatro supina e tempo de depuração ácida supino), dos grupos esôfago de Barrett (EB) e esofagite erosiva (EE).....	50
12 Resultados das variáveis número de episódios de refluxo total dos grupos esôfago de Barrett (EB) e esofagite erosiva (EE).....	50
13 Resultados das variáveis número de episódios de refluxo ácido dos grupos esôfago de Barrett (EB) e esofagite erosiva (EE).....	51
14 Resultados das variáveis número de episódios de refluxo fracamente ácido dos grupos esôfago de Barrett (EB) e esofagite erosiva (EE).....	51
15 Resultados das variáveis conteúdo do refluxo ereto dos grupos esôfago de Barrett (EB) e esofagite erosiva (EE).....	52
16 Resultados das variáveis conteúdo do refluxo supino dos grupos esôfago de Barrett (EB) e esofagite erosiva (EE).....	52

SUMÁRIO¹

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1 Doença do refluxo gastroesofágico.....	16
2.1.1 Fisiopatologia da DRGE.....	16
2.1.1.1 Barreira antirrefluxo na junção esofagogástrica (JEG).....	17
2.1.1.2 Relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior (RTEIE).....	17
2.1.1.3 Hipotonia do esfíncter esofágico inferior e hérnia hiatal.....	18
2.1.1.4 Depuração ácida esofágica.....	18
2.1.1.5 Defesa epitelial.....	19
2.1.1.6 Fatores de agressão à mucosa esofagiana.....	19
2.1.2 Formas de apresentação da DRGE.....	21
2.1.2.1 Manifestações clínicas esofágicas típicas da DRGE.....	22
2.1.2.1.1 Esofagite por refluxo.....	22
2.1.2.1.2 Esôfago de Barrett.....	24
2.1.2.2 Manifestações clínicas extraesofágicas da DRGE.....	26
2.1.3 Exames complementares na DRGE.....	27
2.1.3.1 Endoscopia digestiva alta.....	27
2.1.3.2 Estudos radiológicos.....	28
2.1.3.3 pHmetria esofágica prolongada.....	28
2.1.3.4 Manometria esofágica.....	29
2.1.3.5 Monitorização do refluxo biliar (BILITEC).....	30
2.1.3.6 Impedância/pHmetria esofágica prolongada.....	30
3 OBJETIVOS.....	35
4 PACIENTES E MÉTODOS.....	36
4.1 Pacientes.....	36
4.1.1 Critérios de inclusão.....	36

¹ Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas.

4.1.2 Critérios de exclusão.....	36
4.2 Métodos.....	37
4.2.1 Anamnese e exame físico	37
4.2.2 Impedância/pHmetria esofágica prolongada.....	37
4.2.3 Análise estatística.....	38
4.3 Parecer ético.....	40
5 RESULTADOS.....	41
5.1 Características demográficas.....	41
5.2 Achados endoscópicos.....	42
5.3 Resultados da impedância/pHmetria esofágica.....	43
6 DISCUSSÃO.....	53
6.1 Características demográficas.....	53
6.2 Fatores de risco para esôfago de Barrett.....	53
6.2.1 Prolongamento do tempo de exposição ácida esofágica.....	54
6.2.2 Hipotonia do EIE.....	55
6.2.3 Aumento do tempo de depuração esofágica ácida e de <i>bolus</i>	55
6.2.4 Presença e tamanho das hérnias hiatais.....	57
6.2.5 Aumentos nos números de episódios de refluxo ácido e fracamente ácido.....	57
6.2.6 Alterações na composição do refluxo.....	59
6.3 Limitações da técnica.....	59
6.4 Limitações do estudo.....	60
6.5 Comentários finais	61
7 CONCLUSÕES.....	62
REFERÊNCIAS.....	63
ANEXO E APÊNDICES.....	72

1 INTRODUÇÃO

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é uma afecção importante no contexto atual da gastroenterologia. Esta afirmativa não se baseia apenas na sua alta prevalência (LOCKE *et al.*, 1997; OLIVEIRA *et al.*, 2005), subestimada pela ausência de critérios diagnósticos seguros, pela crença popular da “azia normal” ou pela falta de acesso à saúde no Brasil, mas, também, no forte impacto dessa doença na qualidade de vida da população (CURY *et al.*, 2006).

A DRGE é hoje considerada por muitos uma doença espectral que compreende formas mais leves, como a DRGE não-erosiva e erosiva leve, e formas mais graves, como o esôfago de Barrett (EB) (PACE; PORRO, 2004). O EB é uma condição em que o epitélio escamoso normal do esôfago é substituído por um epitélio colunar associado à metaplasia intestinal (GUILLEM, 2005). Os pacientes com EB são, de modo geral, menos sintomáticos que os outros portadores de DRGE, motivo pelo qual tendem a procurar tardiamente assistência médica (REYNOLDS; RAHIMI; HIRSCHL, 2002). Este fato, associado ao papel do EB como principal fator de risco para o adenocarcinoma esofágico, à crescente incidência desse tumor no mundo ocidental (POWELL *et al.*, 2002; YOUNES *et al.*, 2002) e à sua baixa sobrevida quando detectado em fases mais avançadas (10% em cinco anos), torna a vigilância endoscópica recomendada (LAGERGREN, 2005). Entretanto, muitas discussões vêm acontecendo sobre o uso racional dessa vigilância e poucas decisões consensuais vêm sendo tomadas (SHAEEN, 2005). O ideal seria identificar fatores que pudessem prever quais os pacientes com DRGE teriam essa evolução desfavorável.

Os fatores que determinam quais pacientes com DRGE vão evoluir com formas leves da doença e quais vão evoluir com formas complicadas como o EB e o adenocarcinoma esofágico ainda permanecem obscuros (STEIN *et al.*, 1992).

Os exames para diagnóstico e classificação da DRGE são numerosos, mas nenhum deles pode prever, de forma reprodutível, quais pacientes teriam mais chances de evoluir para as formas graves.

Este estudo tem como objetivo analisar as características impedância/pH métricas do refluxo gastroesofágico (RGE) em pacientes com esofagite erosiva leve (A ou B de Los Angeles) e esôfago de Barrett longo (EBL), na tentativa de identificar diferenças

relacionadas à ocorrência das formas mais graves dessa doença. A monitorização prolongada de impedância/pHmetria esofágica fornece importantes informações sobre a presença e a duração de episódios de RGE, estima o estado físico do refluxato (líquido, gasoso ou misto), além de detectar os refluxos, independentemente do seu pH (SHAY *et al.*, 2004).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Doença do refluxo gastroesofágico

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) foi definida pelo II Consenso Brasileiro da DRGE como “afecção crônica decorrente do fluxo retrógrado de parte do conteúdo gastroduodenal para o esôfago e/ou órgão adjacente ao mesmo, acarretando variável espectro de sintomas e/ou sinais esofagianos e/ou extraesofagianos, associados ou não a lesões teciduais” (MORAES-FILHO *et al.*, 2002). Já o Consenso de Montreal definiu a DRGE como uma “condição que se desenvolve quando o refluxo de conteúdo do estômago causa sintomas que incomodam o paciente e/ou por complicações” (VAKIL *et al.*, 2006).

A DRGE é uma afecção frequente (OLIVEIRA *et al.*, 2005), mas a ausência de um método propedêutico complementar considerado padrão-ouro para o diagnóstico da doença parece ser a principal causa da imprecisão de dados sobre a sua real prevalência. Como a pirose é considerada um marcador com alta especificidade e valor preditivo positivo para o diagnóstico da DRGE, estudos populacionais de prevalência têm sido baseados na sua vigência (LOCKE *et al.*, 1997; MORAES-FILHO *et al.*, 2005). Um levantamento feito em 22 cidades brasileiras, realizado em 2005, mostrou que a taxa de prevalência de DRGE, aferida pela existência de pirose no mínimo duas vezes por semana, foi de 7,3% (NADER *et al.*, 2003). Estudo realizado em Pelotas, RS, detectou pirose ou amargor na boca pelo menos uma vez por semana em 31,3% dos indivíduos entrevistados (OLIVEIRA *et al.*, 2005).

Além da crescente prevalência, a DRGE tem significativo impacto na qualidade de vida dos pacientes e pode evoluir com complicações graves como o adenocarcinoma esofágico (CURY *et al.*, 2006; SHAHEEN, 2005).

2.1.1 Fisiopatologia da DRGE

Para que ocorra a DRGE, é necessário um desequilíbrio entre mecanismos de defesa da mucosa esofágica e fatores agressores contidos no material refluído. A

etiopatogenia da DRGE é multifatorial e envolve hipotonia e/ou relaxamentos transitórios do esfíncter inferior do esôfago (EIE), ocorrência de hérnia hiatal, alterações no esvaziamento gástrico, depuração ácida esofágica deficiente e comprometimento da resistência da mucosa do órgão (CASTELL *et al.*, 2004).

2.1.1.1 Barreira antirrefluxo na junção esofagogástrica (JEG)

A JEG é responsável por impedir parte do RGE. Vários são os componentes que desempenham esta função da JEG: pressão basal do EIE, compressão extrínseca do EIE pela crura diafragmática, localização intrabdominal do EIE, o ligamento frenoesofágico e a manutenção do ângulo de *Hiss* (o ângulo formado pela entrada do esôfago no estômago). Segundo Trudgill e Riley (2001), a gravidade do refluxo gastroesofágico guarda relação com o número de estruturas ineficientes na JEG.

2.1.1.2 Relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior (RTEIE)

O relaxamento do EIE não associado à deglutição é chamado RTEIE. Os RTEIEs estão presentes em indivíduos normais, com a provável função de permitir a eructação (BREDENOORD *et al.*, 2006a). Entretanto, Sifrim *et al.* (1999), ao monitorarem os RTEIEs usando impedanciometria, manometria e pHmetria em voluntários hígidos, observaram maior incidência de RGE líquidos precedendo a passagem de gás do que o contrário, o que motivou um questionamento em relação à real função desses relaxamentos.

Em recente publicação, Babaei *et al.* (2008) sugeriram que o RTEIE é ocasionado por um tipo de contração da musculatura longitudinal da porção distal do esôfago, que difere daquela observada durante a deglutição, e parece ter importante papel na indução de DRGE.

A crença de que os pacientes com DRGE teriam mais alta frequência de RTEIE tem sido questionada (IWAKIRI, *et al.*, 2005; TRUDGILL; RILEY, 2001). Estudos sugerem que a ocorrência de RTEIE é semelhante em portadores de DRGE e controles assintomáticos, mas associam-se a mais alta incidência de refluxo ácido nos primeiros (TRUDGILL; RILEY, 2001). Iwakiri *et al.* (2005) confirmaram que não há diferença no

número de RTEIE, mas discordaram em relação aos refluxos ácidos, que foram semelhantes entre pacientes com DRGE e controles. A diferença observada entre esses dois grupos diz respeito à extensão proximal dos episódios de RGE ácidos (MORAES-FILHO *et al.*, 2002). Emerenziani e Sifrim (2005) também sugeriram que a DRGE não é uma doença dos RTEIEs e sim da extensão proximal do refluxato. Bredenoord *et al.* (2006a) verificaram que a ocorrência de RGE durante um RTEIE não depende da duração do relaxamento do EIE nem do gradiente de pressão transesfíncteriano, mas do tempo após a refeição. E concluíram que provavelmente há outros fatores, além dos RTEIEs, que determinam a ocorrência ou não de RGE.

2.1.1.3 Hipotonia do esfíncter esofágico inferior e hérnia hiatal

Apenas poucos pacientes com DRGE têm hipotonia do EIE, apesar dessa medida ser frequentemente aferida com os indivíduos em jejum e sem considerar uso de drogas ou alimentos (BRITO, 2005).

Stein *et al.* (1992) associaram a gravidade da esofagite na DRGE às alterações mecânicas no EIE. A maioria dos pacientes com DRGE complicada é de portadores de hérnia hiatal. Ao que tudo indica, a migração do EIE para o tórax promove um efeito de pinçamento de parte do fundo gástrico pela crura diafragmática, o que facilita o fluxo retrógrado do material retido no saco herniário e dificulta a depuração esofágica (GORDON *et al.*, 2004; MITTAL; BALABAN, 1997; RICHTER, 1999).

Cameron (1999) associou a ocorrência do EB ao tamanho da hérnia de hiato e à dilatação do hiato diafragmático, observando que essas medidas são maiores nesses pacientes que em controles com ou sem esofagite.

2.1.1.4 Depuração ácida esofágica

Após a ocorrência do refluxo gastroesofágico, o peristaltismo esofágico é ativado, com o objetivo de impulsionar o volume refluído na luz esofágica em direção ao estômago. Em seguida, a deglutição de saliva neutraliza o conteúdo ácido residual (GALMICHE; JANSSENS, 1995; KAHRILAS, 1990). Dessa forma, defeitos na atividade peristáltica esofágica e/ou diminuição da produção de saliva que ocorre durante a noite, por exemplo,

podem comprometer a depuração esofagiana, facilitando a lesão da mucosa esofágica (HELM *et al.*, 1984; KAHRILAS, 1990).

2.1.1.5 Defesa epitelial

O epitélio esofagiano apresenta defesas naturais à agressão do refluxo ácido. Essas defesas são divididas em fatores pré-epiteliais, epiteliais e pós-epiteliais. O muco, o bicarbonato e a água do lúmen esofágico são exemplos de fatores pré-epiteliais. Os fatores epiteliais são representados pelas membranas celulares e junções intercelulares firmes e próximas do epitélio escamoso, que dificultam a difusão do íon de hidrogênio. Em seres humanos, a lesão mais precocemente detectada na DRGE é a dilatação dos espaços intercelulares (CAVIGLIA *et al.*, 2005). A rápida renovação do epitélio de superfície do esôfago, a produção de substâncias tampão como bicarbonato, proteínas e fosfato, além dos transportadores celulares de membrana, que retiram o hidrogênio intracelular ao trocá-lo pelo sódio, são outros exemplos de fatores de defesa epiteliais.

O fator pós-epitelial é representado pelo abundante fluxo sanguíneo submucoso, responsável pelo aporte de nutrientes e oxigênio para o metabolismo celular e importante na regulação do balanço ácido-básico tecidual (POWELL, 1981).

2.1.1.6 Fatores de agressão à mucosa esofagiana

O principal fator agressor determinante da lesão da mucosa esofagiana é o conteúdo do refluxato. Os fatores envolvidos na fisiopatologia da esofagite por refluxo são múltiplos, mas existem muitas controvérsias quanto ao componente do refluxato que produz lesão esofágica. Apesar do conceito de que o ácido é o principal fator agressor, evidências sugerem a importante participação da pepsina e das secreções duodeno-bilio-pancreáticas. A pepsina é secretada no suco gástrico como precursor inativo, o pepsinogênio. Quando o pH intragástrico é inferior a seis, o pepsinogênio é convertido em um complexo pepsina-inibidor, de forma lenta, mas quando esse pH atinge valores inferiores a dois, essa conversão é quase instantânea. Com valores de pH intragástrico abaixo de 5,4, o inibidor se dissocia da pepsina. Essa proteína é muito estável em solução

ácida, sendo rapidamente inativada em soluções neutras ou alcalinas (CARSHALTON, 2003; LILLEMÖE; JOHNSON; HARMON, 1982).

A tripsina é secretada pelo pâncreas como precursor inativo e o tripsinogênio é ativado pela enzima enteroquinase do intestino. O ótimo pH para ação da tripsina varia de sete a nove (CARSHALTON, 2003; LILLEMÖE; JOHNSON; HARMON, 1982).

Os ácidos biliares constituem uma classe de ânions orgânicos endógenos, principais componentes ativos da bile (CARSHALTON, 2003; LILLEMÖE; JOHNSON; HARMON, 1982). As lesões causadas pelo refluxo ácido-biliar são únicas em determinada concentração de ácidos biliares e seu efeito tóxico varia com o pH, que interfere na sua ionização. O pH mais alcalino propicia maior conjugação dos ácidos biliares, o que os torna mais solúveis e ionizados. Kauer *et al.* (1995) enfatizaram que os ácidos biliares são lesivos para a mucosa esofágica quando estão solúveis e não-ionizados, porque eles tendem a se difundir através da mucosa de forma mais eficiente. Entre os pH 4 e 7 existem ácidos biliares solúveis e não-ionizados e é faixa na qual ocorre a maioria dos episódios de refluxo duodeno-gastroesofágico. Dessa forma, parece haver um papel sinérgico entre o ácido e a secreção duodenal na lesão da mucosa esofágica. Além disso, os autores verificaram que os pacientes com EB têm tempo mais longo de exposição esofágica à secreção duodenal que os pacientes com esofagite erosiva. Métodos utilizando aspiração direta do refluxo gastroesofágico relataram concentrações de ácidos biliares superiores a 200 mmol/L em mais de 50% dos portadores de EB (CARSHALTON, 2003). Como essas substâncias estão ativas em pH acima de 4,0, torna-se necessária melhor avaliação do refluxo gastroesofágico fracamente ácido na patogênese dessa afecção (CARSHALTON, 2003).

Apesar do refluxo duodenogastroesofágico ser mais frequente nos pacientes com EB que nos controles, D'Onofrio, Bovero e Iaquinto (1997) ressaltaram que o refluxo ácido ainda é o mais frequente em todos os pacientes com DRGE, mesmo naqueles com EB. Sifrim *et al.* (2001) referiram que os refluxos fracamente ácidos correspondem a apenas 30% dos episódios de refluxo, tanto nos pacientes com DRGE como nos controles. Conchillo *et al.* (2008) perceberam que pacientes com DRGE têm número mais alto de RGEs ácidos e não-ácidos que os controles e que os portadores de esofagite erosiva apresentam mais RGEs ácidos em relação aos indivíduos com DRGE não-erosiva. Entretanto, a frequência de refluxos fracamente ácidos é semelhante nesses dois grupos de pacientes com DRGE, o que suscita dúvidas sobre o papel lesivo do refluxo fracamente ácido sobre a mucosa esofágica (CONCHILLO *et al.*, 2008).

Coenraad *et al.* (1998) acrescentaram que, apesar do refluxo ácido estar aumentado em pacientes com EB em relação a pacientes com esofagite erosiva grave, outros fatores, como a motilidade esofágica comprometida, também devem ser levados em consideração.

Os bolsões ácidos não-neutralizados na cárdia que ocorrem em todos os indivíduos no período pós-prandial, segundo Clarke *et al.* (1991), são maiores e estendem-se mais proximalmente ao EIE nos pacientes com esofagite erosiva grave que nos controles.

2.1.2 Formas de apresentação da DRGE

A agressão do conteúdo gastroduodenal refluído para o esôfago pode determinar lesões na mucosa do órgão de intensidade variável. Na maioria das vezes, observa-se espessamento da mucosa do esôfago associada ou não a erosões. Alguns pacientes, entretanto, podem desenvolver complicações da esofagite de refluxo, como ulcerações, estenoses e o EB. Existem controvérsias na literatura quanto à caracterização da DRGE. Alguns autores a consideram uma doença espectral, cujas apresentações podem incluir a forma não-erosiva, erosiva ou complicada, como o EB (FRAZZONI *et al.*, 2006; PACE; PALLOTTA; VAKIL, 2007; PACE; PORRO, 2004).

O ProGERD, realizado com 3.894 pacientes, acompanhou portadores de DRGE não-erosiva, esofagite erosiva A/B de Los Angeles, esofagite C/D de Los Angeles e EB, por dois anos (LABENZ *et al.*, 2006). Seus autores encontraram evolução de 25% dos pacientes com DRGE não-erosiva para esofagite erosiva A e B de Los Angeles e 0,6% para esofagite erosiva C e D de Los Angeles. Relataram, também, que 61% dos pacientes com esofagite erosiva A e B de Los Angeles e 50% dos com esofagite erosiva C/D de Los Angeles regrediram para formas não-erosivas. Concluíram que pacientes com esofagite erosiva grave têm mais chances de evoluir com EB que aqueles com esofagite erosiva leve ou DRGE não-erosiva (5,8, 1,4 e 0,5%, respectivamente). Outros autores acreditam que a DRGE apresenta essas três manifestações clínicas de forma distinta, sem transição ou possível evolução entre elas (FASS; OFMAN, 2002). Essa dúvida ainda persiste devido à dificuldade de realizar estudos sobre a história natural da DRGE não tratada.

Além das formas esofágicas da DRGE, existem as chamadas formas extraesofágicas, que podem não se associar a lesões ou sintomas esofágicos e que incluem asma, laringite, rouquidão, tosse e erosões dentárias, entre outras (FASS *et al.*, 2004; VAKIL *et al.*, 2006).

2.1.2.1 Manifestações clínicas esofágicas típicas da DRGE

Pacientes com as formas esofágicas típicas da DRGE podem apresentar sintomas clássicos como pirose e regurgitação ácida (MORAES-FILHO *et al.*, 2005). O sintoma de pirose é definido como sensação de queimação retroesternal que se irradia para a garganta ou boca, precipitada pelo decúbito, exercício físico e alguns alimentos, como cítricos, gorduras e álcool. Ela pode estar ausente ou ser bem menos intensa em pacientes com EB ou com formas extraesofágicas da DRGE (LAGERGREN *et al.*, 1999; NEBEL; FORNES; CASTELL, 1976). A regurgitação é caracterizada pelo retorno do conteúdo gástrico para o esôfago ou até mesmo a boca, não associado ao esforço de vômito. A associação desses sintomas, numa frequência superior a duas vezes por semana, nas últimas quatro a oito semanas, sugere convincentemente o diagnóstico de DRGE (NASI; MORAES-FILHO; CECCONELLO, 2006).

Bredenoord *et al.* (2006b) reportaram, em estudo sobre os determinantes da percepção de pirose e regurgitação, que a extensão proximal do refluxato, magnitude da queda de pH e tempo de depuração ácida e de volume são os fatores mais importantes para o desencadeamento desses sintomas. Além disso, a exposição ácida é capaz de sensibilizar o esôfago de forma que novos episódios de refluxo desencadeiem esses sintomas. Esses mesmos autores descreveram a relação de refluxos gasosos com sintomas como regurgitação e pirose e informaram que refluxos gastroesofágicos fracamente ácidos (pH entre quatro e sete) são pouco importantes na gênese de sintomas em pacientes que não estão usando inibidores de bomba de prótons (IBP). Estes achados foram confirmados recentemente por Zerbib *et al.* (2008).

2.1.2.1.1 Esofagite por refluxo

A esofagite erosiva de refluxo é definida endoscopicamente como presença de erosões visíveis na mucosa distal do esôfago, como ilustrado na FIG. 1. A classificação de Los Angeles é a mais utilizada para descrição dos achados endoscópicos da esofagite por refluxo (LUNDELL *et al.*, 1999), conforme QUADRO 1.

QUADRO 1

Classificação da esofagite por refluxo segundo Los Angeles

GRAU	DESCRIÇÃO
A	Uma ou mais soluções de continuidade da mucosa, cada uma com menos de cinco mm, confinada(s) à(s) prega(s).
B	Pelo menos uma solução de continuidade da mucosa com mais de cinco mm de comprimento, sem confluência em extremidades superiores de duas pregas.
C	Uma ou mais soluções de continuidade que confluem na extremidade superior de duas ou mais pregas adjacentes, ocupando menos de 75% da circunferência do órgão.
D	Soluções de continuidade da mucosa que ocupam, no mínimo, 75% da circunferência do órgão.

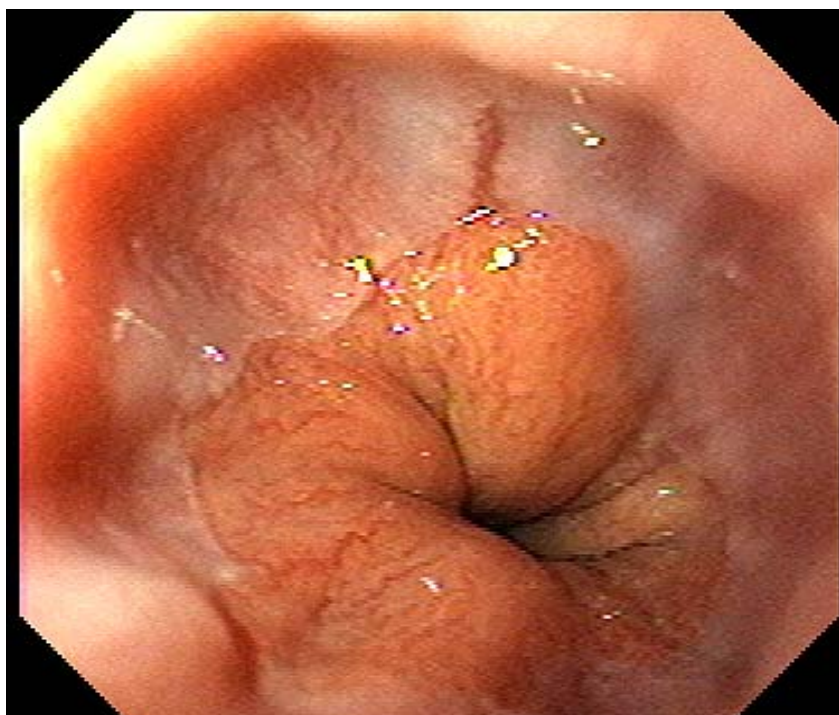


FIGURA 1 Imagem endoscópica da esofagite erosiva por refluxo gastroesofágico (grau A de Los Angeles).

Fonte: arquivo pessoal da orientadora.

2.1.2.1.2 Esôfago de Barrett

A DRGE de longa evolução pode levar à substituição do epitélio escamoso estratificado esofágico por um epitélio colunar contendo células caliciformes (metaplasia intestinal), na tentativa de proteger o esôfago da agressão constante pelo refluxato (GUILLEM, 2005). Essa afecção ocorre em aproximadamente 12% dos pacientes com DRGE (WINTERS JR, *et al.*, 1987), principalmente homens, caucasianos, na sexta e sétima décadas de vida (MENKE-PLUYMERS *et al.*, 1993; ROGERS *et al.*, 1986).

O epitélio metaplásico no esôfago tem predisposição a sofrer alterações genéticas que determinam o aparecimento de adenocarcinoma esofágico. O risco de adenocarcinoma em pacientes com EB sem displasia é de 0,2 a 2,1% por ano (SHAHEEN, 2005). Nos últimos 25 anos, houve aumento de cinco vezes na incidência dessa neoplasia, o que ultrapassa a taxa de crescimento de qualquer outro câncer nos países ocidentais (BLOT *et al.*, 1991; MUELLER; WERNER; STOLTE, 2004; POWELL; McCONKEY, 1992). Powell *et al.* (2002), analisando 2.671 casos de câncer esofágico na Inglaterra durante cinco anos, encontraram incidência de adenocarcinoma semelhante à de carcinoma de células escamosas. Younes *et al.* (2002) avaliaram o banco de dados do *National Cancer Institute* dos Estados Unidos entre os anos de 1973 e 1998 e constataram incidência de adenocarcinoma esofágico em ascensão e de carcinoma de células escamosas de esôfago em declínio. Como a sobrevida do paciente com adenocarcinoma de esôfago avançado em cinco anos é de 10%, seu diagnóstico precoce é fundamental (LAGERGREN, 2005).

O diagnóstico do EB baseia-se no aspecto endoscópico do epitélio colunar recobrando o esôfago, como ilustrado na FIG. 2, e no exame histopatológico desse epitélio, que evidencia metaplasia intestinal incompleta, caracterizada pelo encontro de células caliciformes (SPECHLER; GOYAL, 1996). A EDA apresenta sensibilidade de 80 a 90%, ocorrendo falso-negativos principalmente se coexiste esofagite macroscópica, se ocorre erro de amostragem de biópsias ou se há o não-reconhecimento do epitélio metaplásico (KIM *et al.*, 1994).



FIGURA 2 Imagem endoscópica do esôfago de Barrett.

Fonte: arquivo pessoal da orientadora.

Sharma, Morales e Sampliner (1998) propuseram a seguinte classificação para metaplasia intestinal:

- Segmento longo do esôfago de Barrett (metaplasia intestinal ≥ 3 cm);
- segmento curto do esôfago de Barrett (metaplasia intestinal < 3 cm);
- tecido cárdico com metaplasia intestinal.

O risco de degeneração maligna está bem estabelecido no segmento longo do EB. Entretanto, evidências sugerem que o segmento curto do EB não tem o mesmo potencial de malignização que o segmento longo (CSENDES *et al.*, 2002).

A metaplasia intestinal em tecido cárdico se relaciona à infecção pelo *Helicobacter pylori* e à DRGE, enquanto o EB é uma complicação da DRGE (CHANDRASOMA *et al.*, 2007). Essa afecção, para muitos autores, não se associa, patogeneticamente, ao adenocarcinoma esofágico, não se justificando vigilância endoscópica de rotina (CHANDRASOMA *et al.*, 2007; CSENDES *et al.*, 2002; SCHNELL; SONTAG; CHEJFEC, 1992; SHARMA; MORALES; SAMPLINER, 1998; SPECHLER, 1999).

Falha no reconhecimento da junção esofagogástrica ou insuflação excessiva durante a endoscopia digestiva alta pode simular a existência de epitélio metaplásico em esôfago distal. Nessas circunstâncias, fragmentos colhidos por biópsia de epitélio cárdico com metaplasia intestinal podem induzir ao diagnóstico incorreto de esôfago de Barret curto (EBC) (PADDA; RAMIREZ, 2001).

O EBC é mais frequente que o EBL, ocorrendo em 10 a 15% dos pacientes com DRGE. O EBL acomete 3 a 5% dessa população (MANN; TSAI; NAIR, 1989; SPECHLER, 2002). O diagnóstico de EB é fácil quando se trata de um longo segmento de epitélio colunar, que se inicia no estômago e se estende até o esôfago médio ou proximal. O mesmo não ocorre em segmentos curtos de epitélio metaplásico, devido à dificuldade de se determinar a localização precisa da JEG, a possibilidade da ocorrência de epitélio colunar anormal no esôfago distal de controles sadios, bem como a vigência de metaplasia intestinal na cárdia (HAYWARD, 1961; KIM *et al.*, 1994). Pfaffenbach *et al.* (2000) preconizaram que o EBL e o EBC são entidades com diferentes etiopatogenias, dada à ocorrência de maior refluxo duodeno-gastroesofágico em pacientes com EBL quando comparados com portadores de EBC e DRGE sem metaplasia. Csendes *et al.* (2002) referenciaram que o tempo de exposição ácida esofágica é mais longo em indivíduos com EBL quando comparados com portadores de EBC.

2.1.2.2 Manifestações clínicas extraesofágicas da DRGE

A DRGE vem sendo associada a várias manifestações extraesofágicas como tosse crônica, laringite crônica, asma e erosões dentárias. O Consenso de Montreal considerou que a associação entre essas síndromes e a DRGE tem alto grau de comprovação, mas a asma deve ser vista como uma doença multifatorial. Outras manifestações como otite média recorrente, fibrose pulmonar, apneia do sono ou faringite ainda não podem ser associadas à DRGE, por falta de estudos (VAKIL *et al.*, 2006). O Consenso Brasileiro de DRGE atribuiu também rouquidão, pigarro, halitose e aftas às manifestações extraesofágicas de DRGE (MORAES-FILHO *et al.*, 2002).

Os mecanismos patogênicos propostos na gênese dessas manifestações extraesofágicas de DRGE incluem o contato direto de refluxato com as vias aéreas superiores através de aspiração e o reflexo vagal deflagrado pela acidificação da porção distal do esôfago (FASS *et al.*, 2004).

Acreditava-se que a maioria dos pacientes com manifestações extraesofágicas da DRGE não apresentava sintomas típicos (NASI *et al.*, 2001) ou alterações endoscópicas, como esofagite - presente em apenas 15 a 20% deles (STREETS; DeMEESTER, 2003). Entretanto, achados recentes, como os de Poelmans *et al.* (2004), revelaram maior prevalência de esofagite em indivíduos com sintomas otorrinolaringológicos possivelmente associados à DRGE. Além disso, sintomas típicos como pirose e regurgitação, nesses pacientes, apresenta alta especificidade para a associação com DRGE (VAKIL *et al.*, 2006).

2.1.3 Exames complementares na DRGE

2.1.3.1 Endoscopia digestiva alta

A endoscopia digestiva alta (EDA) permite a visualização direta da mucosa esofágica. Esse exame avalia a existência de hérnia hiatal, bem como de esofagite, EB, estenoses, úlceras ou neoplasias (DeVAULT; CASTELL, 2005). Apesar de todas essas vantagens, a EDA vem dando lugar ao tratamento de prova com IBP como abordagem inicial ao pacientes com DRGE. Os IBPs são capazes de cicatrizar até 90% das esofagites erosivas, com poucos efeitos colaterais. A EDA é indicada para os pacientes que não respondem ao tratamento inicial com IBP e que apresentam sintomas de alarme como disfagia, emagrecimento, anemia, entre outros, ou sintomas de longa duração (TUTUIAN, 2006).

O diagnóstico endoscópico de esofagite tem alta especificidade para o diagnóstico da DRGE. Entretanto, 50% dos pacientes com sintomas típicos de DRGE não apresentam solução de continuidade da mucosa esofágica, o que reduz significativamente a sensibilidade deste exame (JONES; GALMICHE, 2005). Portanto, o aspecto endoscópico normal da mucosa esofágica não exclui o diagnóstico da DRGE (JONES; GALMICHE, 2005; NASI; MORAES-FILHO; CECCONELLO, 2006).

Além do possível uso da EDA na avaliação inicial dos pacientes com DRGE, ela também pode ser utilizada para reavaliação de pacientes com esofagite após tratamento com IBP. O objetivo desse exame é melhorar a detecção do EB camuflado por processo erosivo intenso, bem como evitar o diagnóstico histopatológico errôneo de displasia de

baixo grau associado ao EB simulado por quadros inflamatórios (DeVAULT; CASTELL, 2005; HANNA *et al.*, 2006).

O estudo histopatológico de fragmentos de mucosa colhidos por biópsia endoscópica não está indicado em pacientes com mucosa escamosa de aspecto normal (DeVAULT; CASTELL, 2005; JONES; GALMICHE, 2005). A indicação dessa pesquisa restringe-se a pacientes com suspeita de complicações da DRGE como estenoses, úlceras ou EB e de esofagite eosinofílica (MORAES-FILHO *et al.*, 2002).

2.1.3.2 Estudos radiológicos

O estudo radiológico contrastado do esôfago tem custo baixo, mas é pouco sensível para a detecção de alterações na mucosa esofágica secundárias à DRGE, o que torna sua indicação bastante restrita. As complicações avançadas como estenose, úlcera ou volumosas hérnias hiatais podem ser identificadas pelo estudo radiológico (LEVINE, 1995).

2.1.3.3 pHmetria esofágica prolongada

A pHmetria esofágica de 24 horas é um recurso propedêutico capaz de avaliar o tempo de exposição ácida esofágica em posições ereta e supina, bem como correlacionar os sintomas do paciente com episódios de RGE ácido. A pHmetria prolongada apresenta baixa sensibilidade para o diagnóstico da DRGE, principalmente em pacientes com esofagite leve ou DRGE não erosiva, variando entre 50 e 70% (MARTINEZ *et al.*, 2003). Mattioli *et al.* (1989) relataram que 25% dos sabidamente portadores de esofagite apresentam pHmetria esofágica normal.

As principais indicações atuais da pHmetria esofágica de 24 horas são o estudo de pacientes com sintomas típicos ou atípicos de DRGE que não responderam de forma satisfatória à terapia antissecretora, à avaliação pré-operatória de funduplicatura em indivíduos sem resultados endoscópicos de esofagite e à recidiva de sintomas da DRGE em pacientes já submetidos à funduplicatura (HIRANO; RICHTER, 2007; JONES; GALMICHE, 2005; MORAES-FILHO *et al.*, 2002).

Não há dúvidas em relação à importância da pHmetria no estudo da DRGE, mas a sua baixa especificidade quando comparada a métodos mais modernos, como a impedância/pHmetria, pode levar a diagnósticos de DRGE em pacientes hígidos em até 22% dos casos. Hila, Agrawal e Castell (2007) mostraram, em um estudo no qual os traçados de impedância e de pHmetria foram analisados separadamente, que 81% dos episódios de RGE ácidos detectados exclusivamente pela pHmetria eram relacionados a deglutições quando analisados no traçados de impedância.

A associação da impedância à pHmetria trouxe vantagens como a detecção dos RGEs fracamente ácidos, além da identificação do estado físico do refluxato. Em pacientes com endoscopia normal e manutenção dos sintomas em uso de IBP, a impedância/pHmetria consegue diferenciar entre os que têm sintomas associados ao refluxo fracamente ácido e aqueles cujos sintomas não podem ser atribuídos à DRGE (TUTUIAN, 2006). Por isso, a impedância/pHmetria vem ganhando espaço como exame de escolha na confirmação do diagnóstico da DRGE (SIFRIM, 2006). Tutuian e Castell (2006) acreditam que a impedância/pHmetria esofágica é o melhor método propedêutico para elucidar os mecanismos da DRGE refratária ao IBP.

2.1.3.4 Manometria esofágica

A manometria esofágica avalia o tônus pressórico dos esfíncteres do esôfago e a atividade motora do corpo esofágico (PANDOLFINO; KAHRILAS, 2005). Atualmente, suas indicações na DRGE são restritas e incluem a avaliação pré-operatória para funduplicatura em pacientes com disfagia, localização do EIE para correto posicionamento do sensor de pHmetria e investigação de distúrbios motores esofágicos primários ou secundários (MORAES-FILHO *et al.*, 2002; WOLFGARTEN *et al.*, 2007). A associação da manometria à impedanciometria mostrou que os distúrbios motores tipo hipomotilidade, caracterizados por diminuição da atividade peristáltica em corpo esofágico, não significam, necessariamente, comprometimento do trânsito do *bolus* esofágico. Tutuian e Castell (2004), em estudo que utilizou impedância/manometria esofágica, confirmaram que o encontro de peristalse esofágica reduzida pode se associar a um trânsito normal do *bolus* alimentar no esôfago.

Na avaliação pré-operatória da DRGE, a manometria tem como principais indicações excluir a hipótese de distúrbios motores como acalásia e aperistalse associados

a doenças do colágeno e identificar pacientes com EIE intra-abdominal curto e com hipotonia acentuada, que, de modo geral, se beneficiam muito com o tratamento cirúrgico (FUCHS; DeMEESTER; ALBERTUCCI, 1987; JONES; GALMICHE, 2005).

2.1.3.5 Monitorização do refluxo biliar (BILITEC)

Trata-se de método capaz de identificar a existência de bilirrubina, pelas suas propriedades espectrofotométricas, e, dessa forma, avaliar de forma indireta o refluxo duodeno-gastroesofágico. Um espectrofotômetro mede as ondas de comprimento de 450 nm (bilirrubina) e 490 nm ou 565 nm (HIRANO, 2006) a cada oito segundos. Um microcomputador calcula as diferenças de absorção, que são diretamente proporcionais à concentração de bilirrubina na amostra (DeVAULT; CASTELL, 2005).

Pace *et al.* (2007) acompanharam 13 pacientes com DRGE refratária ao uso de antissecretores ou com sintomas atípicos, por intermédio de monitorização dos episódios de RGE por impedância/pHmetria e por Bilitec, e concluíram que os refluxos fracamente ácidos e os refluxos biliares são entidades diferentes que requerem propedêuticas distintas.

Como o refluxo biliar tende a ocorrer paralelamente ao refluxo ácido, a utilização desse exame foi restringida (CHAMPION *et al.*, 1994; HIRANO, 2006). Além disso, a monitorização de bilirrubina se mostrou pouco aplicável na prática diária, por exigir, para sua realização, dieta que exclui alimentos que apresentem comprimento de onda semelhante ao da bilirrubina (CASTELL; MAINIE; TUTUIAN, 2005; SIFRIM *et al.*, 2004; SMOUT, 2007).

2.1.3.6 Impedância/pHmetria esofágica prolongada

A monitorização da impedância esofágica é um método propedêutico que permite avaliar o trânsito gasoso ou líquido através do esôfago. Esse método baseia-se na detecção de alterações de resistência ao fluxo de corrente entre dois eletrodos, quando um *bolus* líquido e/ou gasoso passa por eles. A impedância é inversamente proporcional à condutividade do meio que envolve os dois eletrodos. Sendo assim, quando um *bolus* líquido passa por dois eletrodos vizinhos, há queda da impedância, enquanto um *bolus* gasoso determina a elevação desse parâmetro. Esta diferença permite aferir se o refluxato é

líquido, gasoso ou misto (CASTELL; MAINIE; TUTUIAN, 2005). A FIG. 3 mostra o traçado obtido entre um par de eletrodos distantes 2 cm entre si. O ar que precede o *bolus* determina rápido aumento na impedância, seguido por queda durante a sua passagem. A entrada do *bolus* é considerada quando se verifica queda de 50% na impedância da linha de base em relação ao *nadir*. A saída do *bolus* é marcada por retorno a 50% da linha de base em relação ao *nadir*. Quando o esôfago está vazio, o valor de impedância é intermediário, traduzindo a condutividade da parede esofágica (CASTELL; MAINIE; TUTUIAN, 2005) (FIG. 3).

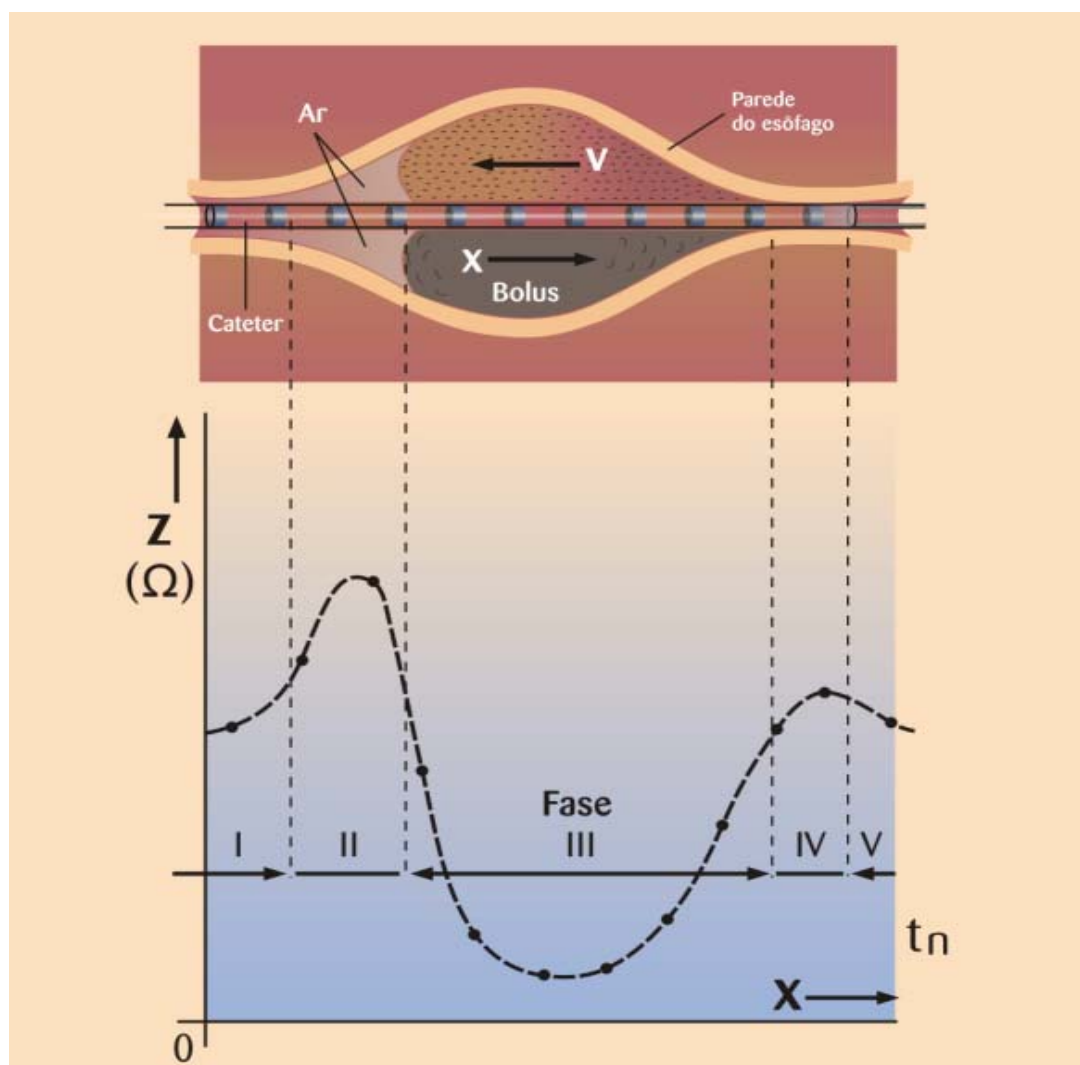


FIGURA 3 Alterações da impedância observadas durante a passagem do *bolus* por um par de eletrodos.

Fase I: linha de base; Fase II: passagem do ar; Fase III: passagem do *bolus*; Fase IV: contração da parede esofágica; Fase V: retorno à linha de base; Z: impedância t_n: tempo; X: resistência à passagem do *bolus*; V: velocidade de passagem do *bolus*.

Fonte: arquivo pessoal da orientadora.

Vários pares de eletrodos são posicionados ao longo do cateter de impedância e, durante o exame, localizam-se a 3, 5, 7, 9, 15 e 17 cm acima do EEI (BALAJI *et al.*, 2003), como ilustrado na FIG. 4.

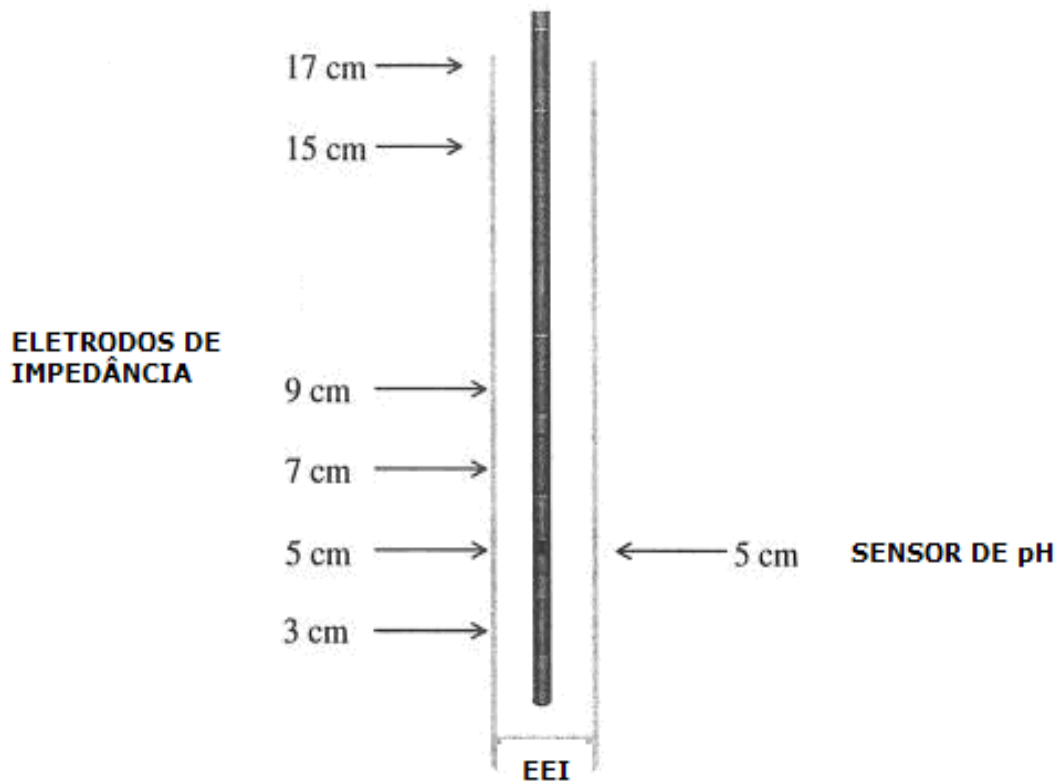


FIGURA 4 Representação esquemática do cateter de impedância/pHmetria com seis pares de eletrodos de impedância distribuídos ao longo do esôfago e o sensor de pH.

Fonte: arquivo pessoal da orientadora.

A disposição dos eletrodos no cateter de impedância permite diferenciar, pelo sentido de progressão do registro de impedância, episódios de deglutição (progressão anterógrada) de episódios de refluxo (progressão retrógrada) (FIG. 5), bem como aferir a extensão proximal do refluxato e sua velocidade (BALAJI *et al.*, 2003; CASTELL; MAINIE; TUTUIAN, 2005; ZENTILIN *et al.*, 2004).

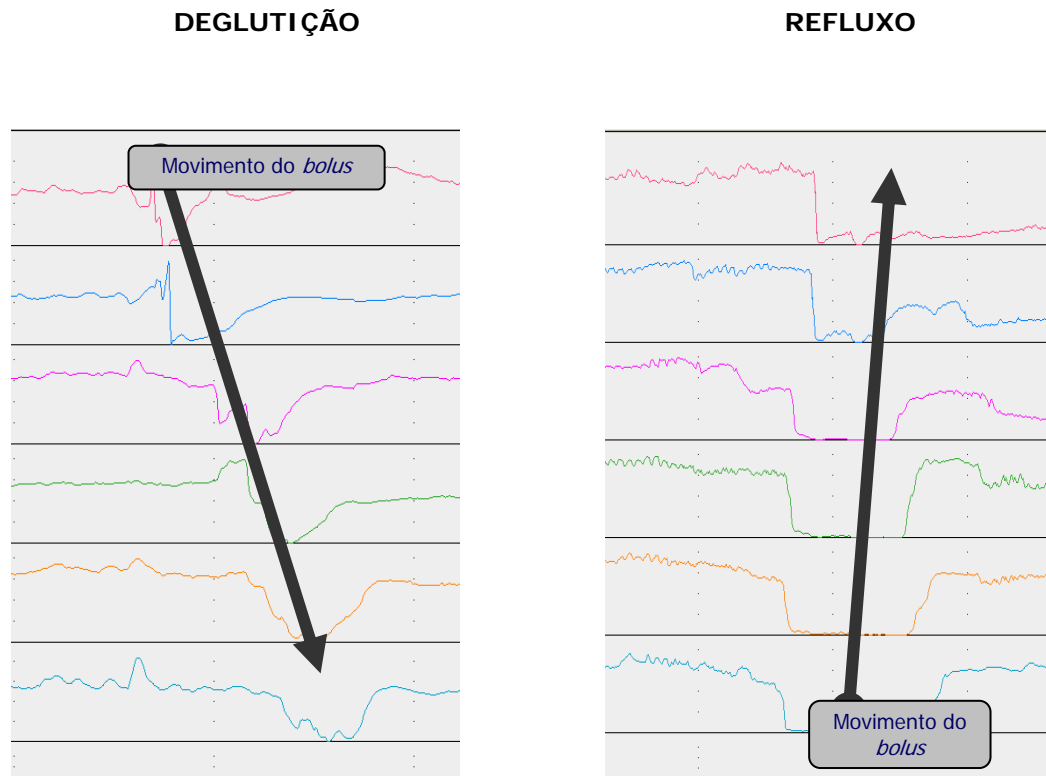


FIGURA 5 Registro de impedância mostrando o fluxo anterógrado do *bolus* durante a deglutição e o fluxo retrógrado quando da ocorrência de refluxo.

Fonte: arquivo pessoal da orientadora.

A associação de um sensor de pH posicionado a 5 cm do EIE permite caracterizar um episódio de refluxo em ácido ou fracamente ácido e identificar o tempo de depuração do ácido (MAINE *et al.*, 2006). Essas informações são complementadas com o tempo de depuração do *bolus*, fornecido pela impedância (CASTELL; MAINIE; TUTUIAN, 2005).

O cateter é posicionado no esôfago do paciente via nasal, por 24 horas. Durante o exame, não há restrições alimentares nem quanto à prática das atividades diárias do paciente (CHARAN; GIDEON; KATZ, 2002).

A impedância/pHmetria supera com vantagens a pHmetria esofágica convencional, além de ter maior sensibilidade e especificidade (SIFRIM; FORNARI, 2008). A impedância/pHmetria detecta refluxos independentemente do valor do pH, ao contrário da pHmetria convencional, que só registra aqueles com valores de pH inferiores a quatro. Além disso, esse método é capaz de identificar o “re-refluxo”, que se traduz pela

ocorrência de novo episódio de refluxo antes que o pH esofágico recupere valores acima de quatro, determinado por refluxo prévio (TUTUIAN *et al.*, 2003).

Desta forma, a partir da impedância/pHmetria é possível avaliar a frequência dos refluxos ácidos e fracamente ácidos, o conteúdo do refluxato, se líquido, gasoso ou misto, o alcance proximal dos refluxos e o tempo de depuração desses eventos (SHAY *et al.*, 2004).

O alcance em esôfago proximal dos refluxos é mais frequente em pacientes com DRGE que em controles (BREDENOORD *et al.*, 2006c; IWAKIRI *et al.*, 2005; SIFRIM *et al.*, 2001). Emerenziani e Sifrim (2005) apuraram também que o retardo do esvaziamento gástrico se associa a maior alcance proximal do refluxo, que tende a ser menos ácido.

Shay *et al.* (2004) avaliaram, por meio de impedância/pHmetria, 60 voluntários assintomáticos, buscando definir valores de referência para este exame. Esses autores assinalaram que 34% dos episódios de RGE atingem o esôfago proximal e há predomínio de refluxos líquidos e mistos, sendo os refluxos ácidos duas vezes mais frequentes que os fracamente ácidos. Além disso, o tempo de depuração ácida é duas vezes mais longo que o tempo de depuração de volume. Um estudo semelhante foi feito por Zerbib *et al.* (2005) em uma população europeia, obtendo resultados semelhantes: 22% dos RGEs atingem o esôfago proximal, 50% deles são mistos (líquido e gasoso) e em 59% das vezes são ácidos. O tempo médio de depuração do ácido e do *bolus* foi de, respectivamente, 34 e 11 segundos. Oelschlager *et al.* (2006), investigando RGE e refluxo faríngeo em pacientes assintomáticos, demonstraram que a maioria dos RGEs é ácida, enquanto os episódios de refluxo que atingiram a faringe são fracamente ácidos. Kawamura *et al.* (2004) corroboraram esses achados ao comparar pacientes com laringite por refluxo e controles assintomáticos. E acrescentaram que a maioria dos refluxos esofagofaríngeos é gasosa.

3 OBJETIVOS

Avaliar e comparar, em portadores de esofagite erosiva leve e segmento longo de EB, os seguintes parâmetros obtidos por meio de impedância/pHmetria esofágica prolongada:

- Tempo de exposição ácida esofágica
- Tempo de depuração esofágica de ácido e de *bolus*.
- Número de episódios de refluxo ácido e fracamente ácido em posições ereta e supina.
- Composição dos refluxos (líquido, gasoso ou misto).

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Pacientes

Os pacientes foram selecionados nos ambulatórios do aparelho digestivo alto e no setor de endoscopia do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), no período de junho de 2005 a março de 2007. O tamanho da amostra foi determinado de forma empírica, já que não existiam estudos prévios que pudessem fornecer dados de prevalência para cálculo da mesma.

Os pacientes foram previamente esclarecidos quanto aos objetivos e metodologia do estudo, sendo incluídos apenas aqueles que concordaram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, fornecido em duas vias (APÊNDICE A).

Foram selecionados 31 pacientes, incluídos 28 e excluídos três. Destes, dois foram excluídos por defeitos técnicos no exame e um por não concordar com a realização da impedância/pHmetria esofágica prolongada. Ao final, foram avaliados 28 pacientes, sendo 14 portadores de segmento longo de esôfago de Barrett e 14 portadores de esofagite erosiva graus A e B de Los Angeles.

4.1.1 Critérios de inclusão

- Idade mínima de 18 anos.
- Diagnóstico endoscópico de esofagite erosiva graus A ou B de Los Angeles ou de segmento longo de EB, confirmado por estudo histopatológico, realizado no Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

4.1.2 Critérios de exclusão

- Estenose esofagiana ou pilórica.
- Cirurgia prévia gástrica ou em junção esofagogástrica.
- Doenças sistêmicas, como esclerodermia, diabetes ou qualquer outra que pudesse, secundariamente, predispor ao refluxo gastroesofágico.
- Uso de inibidores de bomba protônica ou antagonistas dos receptores da histamina nos 10 dias que antecederam a realização do exame de impedância/pHmetria prolongada do esôfago.
- Gravidez confirmada.
- Alterações anatômicas em fossas nasais que impossibilitassem a passagem do cateter de impedância/pHmetria.

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Anamnese e exame físico

Inicialmente, todos os pacientes foram submetidos a anamnese e exame físico detalhados. A anamnese incluiu a identificação e a história clínica, com ênfase especial no relato de sintomas relacionados à DRGE, como pirose, regurgitação ácida, disfagia e sangramento digestivo, tempo de diagnóstico da doença e tratamentos realizados previamente. O exame físico foi realizado de forma completa e teve como principal objetivo a pesquisa de doenças sistêmicas que pudessem predispor à DRGE, como a esclerodermia. Caso o paciente estivesse em uso de qualquer droga com ação antissecretora, foi orientado a interrompê-la durante pelo menos 10 dias antes da realização do exame de impedância/pHmetria prolongada do esôfago. Nesse intervalo foi permitido o uso de antiácidos até 24 horas antes do exame (APÊNDICE B).

4.2.2 Impedância/pHmetria esofágica prolongada

Todos os pacientes, após esclarecimento sobre a metodologia do exame, foram submetidos à impedância/pHmetria prolongada do esôfago. Para este estudo foi utilizado o equipamento de monitorização prolongada de impedância/pHmetria da *Sandhill Scientific Inc*; USA. Foram empregados cateteres padrões de impedância/pH constituídos por seis pares de eletrodos de impedância localizados a 3,0, 5,0, 7,0, 9,0, 15,0 e 17,0 cm acima do EIE, além de um eletrodo de pH de antimônio localizado a 5 cm do EIE, previamente calibrado com soluções de pH 4,0 e 7,01. O cateter foi introduzido por via nasal. Para o adequado posicionamento do cateter de impedância/pH, a localização exata do esfíncter esofágico inferior foi determinada com base em estudo manométrico prévio.

O paciente foi encorajado a manter, durante o período de monitorização, suas atividades habituais e a evitar o decúbito durante o período diurno. Um relatório com registro dos períodos das refeições, decúbito e sintomas foi preenchido pelo paciente.

4.2.3 Análise estatística

Foram obtidas 24 variáveis específicas dos resultados dos exames de impedância/pHmetria esofágica, que foram distribuídas em três grupos: medidas de tempo, número de episódios de refluxo e composição do refluxo. O QUADRO 2 ilustra as variáveis de cada grupo.

QUADRO 2

Variáveis obtidas pela impedância/pHmetria esofágica referentes a medidas de tempo, número de episódios de refluxo e composição do refluxo

Medidas de tempo	Número episódios de refluxo	Composição refluxo
Posições ereta, supina e total	Posições ereta, supina e total	Posições ereta e supina
Porcentagem de tempo de pH menor que quatro	Totais	Líquido
Tempo de depuração ácida	Ácidos	Gasoso
Tempo de depuração de <i>bolus</i>	Fracamente ácidos	Misto

As variáveis do estudo não apresentaram distribuição normal, o que impediu o uso de testes paramétricos, que são mais eficientes e capazes de detectar discretas diferenças mesmo em amostras pequenas. Entretanto, a maioria das variáveis de medida de tempo apresentava distribuição normal quando se considerava seu valor logarítimo (distribuição lognormal).

Para as distribuições com as novas variáveis logarítmicas, foi feito o teste de normalidade, ou seja, teste para a verificação de distribuição lognormal das variáveis originais. A TAB. 1 mostra a estatística do teste de normalidade e o resultado com nível de significância $\alpha=0,05$.

TABELA 1

Resultados do teste para verificação de normalidade das variáveis de tempo dos grupos esôfago de Barrett (EB) e esofagite erosiva (EE)

Variáveis (Tempo)	Grupo	R	p (aproximado)	Resultado (distribuição lognormal)
Porcentagem de tempo de pH<4 total	EB	0,9878	> 0,10	Sim
	EE	0,9783	> 0,10	Sim
Porcentagem de tempo de pH<4 ereto	EB	0,9623	> 0,10	Sim
	EE	0,9731	> 0,10	Sim
Porcentagem de tempo de pH<4 supino	EB	0,9202	0,0294	Não
	EE	0,9848	> 0,10	Sim
Depuração ácida total	EB	0,9901	> 0,10	Sim
	EE	0,9948	> 0,10	Sim
Depuração ácida ereto	EB	0,9905	> 0,10	Sim
	EE	0,9859	> 0,10	Sim
Depuração ácida supino	EB	0,9110	0,0168	Não
	EE	0,9852	> 0,10	Sim
Depuração <i>bolus</i> total	EB	0,9923	> 0,10	Sim
	EE	0,9725	> 0,10	Sim
Depuração <i>bolus</i> ereto	EB	0,9680	> 0,10	Sim
	EE	0,9797	> 0,10	Sim
Depuração <i>bolus</i> supino	EB	0,9889	> 0,10	Sim
	EE	0,9703	> 0,10	Sim

Teste de *Ryan-Joiner*. Estatística do teste: Valor de R.

EB: esôfago de Barrett EE: esofagite erosiva.

Dessa forma, as seguintes variáveis foram consideradas lognormais: porcentagem de tempo de pH inferior a quatro total e ereto, tempo de depuração ácida total e ereto e tempo de depuração de *bolus* total, ereto e supino. Para a avaliação dessas variáveis, foi utilizado o teste “t” de *Student*. Para as variáveis porcentagem de tempo de pH< 4 supino e tempo de depuração ácida supino em que a suposição de normalidade não foi satisfeita, optou-se pelo teste não-paramétrico da soma de pontos de *Wilcoxon*. Para todas as outras

variáveis desta pesquisa, foram feitos testes não-paramétricos: soma de pontos de *Wilcoxon* e teste U de *Mann-Whitney*.

4.3 Parecer ético

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP), parecer número ETIC 283/05, em 28 de setembro de 2005 (ANEXO A).

5 RESULTADOS

5.1 Características demográficas

O grupo de pacientes com EB foi composto de 14 pacientes, sendo 11 pacientes do sexo masculino e três do sexo feminino, com média de idade de 54,9 anos, variando entre 32 e 69 anos, com desvio padrão de 9,8 anos.

O grupo de pacientes com esofagite erosiva foi composto de 14 pacientes, sendo cinco pacientes do sexo masculino e nove do sexo feminino, com média de idade de 47,9 anos, variando entre 30 e 64 anos, com desvio padrão de 10 anos.

As TAB. 2 e 3 exibem as características demográficas dos dois grupos.

TABELA 2

Distribuição dos pacientes por sexo entre os grupos
esofagite erosiva (EE) e esôfago de Barrett (EB)

Sexo	EE	EB	TOTAL
Masculino	5 (35,7%)	11(78,6%)	16
Feminino	9 (64,3%)	3 (21,4%)	12
TOTAL	14 (100%)	14 (100%)	28

EE: grupo com esofagite erosiva , EB: grupo com esôfago de Barrett.

Qui-quadrado (χ^2) = 5,250 e valor de p=0,022.

Houve diferença significativa entre a proporção dos sexos nos dois grupos, com predomínio do sexo masculino no grupo EBL.

TABELA 3
Distribuição dos pacientes por idade entre os grupos
esofagite erosiva (EE) e esôfago de Barrett (EB)

Grupo	N	Média de idade (anos)	Mediana de idade (anos)	Desvio-padrão de idade (anos)	Idade mínima (anos)	Idade máxima (anos)
EB	14	54,9	55,0	9,8	32,0	69,0
EE	14	47,9	49,0	10,0	30,0	64,0

EE: grupo com esofagite erosiva, EB: grupo com esôfago de Barrett .

Teste "t" de Student : 1,87 valor de $p=0,073$.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias de idades dos dois grupos.

5.2 Achados endoscópicos

Apesar do estudo das hérnias hiatais não ter sido objetivo do nosso trabalho, optamos por mostrar esses resultados devido a sua importância na fisiopatologia da DRGE.

Entre os 14 pacientes com esofagite erosiva, nove foram classificados como grau A e cinco como grau B de Los Angeles.

A frequência de hérnia hiatal, identificada por endoscopia digestiva alta foi semelhante entre os grupos com esofagite erosiva e esôfago de Barrett (valor de $p=0,777$), conforme TAB. 4.

TABELA 4
Frequência de hérnia hiatal nos grupos
esôfago de Barrett (EB) e esofagite erosiva (EE)

Hérnia hiatal	EB	EE	TOTAL
Ausente	1 (7,1%)	2 (14,3%)	3
Presente	13 (92,9%)	12 (85,7%)	25
TOTAL	14 (100%)	14 (100%)	28

EE: grupo com esofagite erosiva, EB: grupo com esôfago de Barrett.

Teste de proporção: $Z=-0,28$ valor de $p=0,777$.

Entretanto, os pacientes com EB apresentavam maior proporção de hérnias hiatais médias e grandes (30,85 e 38,4% respectivamente) em relação ao grupo com esofagite erosiva (8,3% e 0% respectivamente), com valor de $p=0,000$. E o grupo com EE maior proporção de hérnias hiatais pequenas (91,7%) quando comparado ao grupo com EB(30,8%), com valor de $p=0,002$. Estes achados estão descritos na TAB. 5.

TABELA 5

Distribuição por tamanho das hérnias hiatais entre os grupos esôfago de Barrett (EB) e esofagite erosiva (EE)

Tamanho da hérnia hiatal	EB	EE	TOTAL
Pequena (1 a 3cm)	4 (30,8%)	11 (91,7%)	15
Média (3 a 5 cm)	4 (30,8%)	1 (8,3%)	5
Grande (>5cm)	5 (38,4%)	0 (0%)	5
TOTAL	13 (100%)	12 (100%)	25

EE: grupo com esofagite erosiva, EB: grupo com esôfago de Barrett.

Teste de proporção: $Z=5,96$ valor de $p=0,000$ para predomínio de hérnias hiatais médias e grandes no grupo EB.

Teste de proporção: $Z=2,89$ valor de $p=0,002$ para predomínio de hérnias hiatais pequenas no grupo EE.

5.3 Resultados da impedância/pHmetria esofágica

As principais medidas descritivas (medidas de tendência central e variabilidade) para as variáveis lognormais (porcentagem de tempo com pH inferior a quatro total e ereto, tempo de depuração ácida total e ereto, tempo de depuração de *bolus* total, ereto e supino) estão demonstradas nas TAB. 6, 7 e 8.

TABELA 6

Resultados das variáveis porcentagem de tempo de pH inferior a quatro, que tiveram distribuição lognormal (porcentagem de tempo de pH menor que quatro total e ereto), dos grupos esôfago de Barrett (EB) e esofagite erosiva (EE)

Variáveis porcentagem de tempo pH<4 (em segundos)	Grupo	Mínimo	Média	Mediana	Desvio-Padrão	Máximo
Total	EB	2,00	8,52	7,20	5,00	19,80
	EE	1,60	5,19	4,15	3,64	13,40
Ereto	EB	0,90	7,48	6,00	5,84	19,80
	EE	0,00	4,77	3,95	3,11	12,60

EE: esofagite erosiva, EB: esôfago de Barrett.

TABELA 7

Resultados das variáveis tempo de depuração ácida, que tiveram distribuição lognormal (tempo de depuração ácida total e ereto), dos grupos esôfago de Barrett (EB) e esofagite erosiva (EE)

Variáveis tempo depuração ácida (em segundos)	Grupo	Mínimo	Média	Mediana	Desvio-Padrão	Máximo
Total	EB	53,00	218,00	170,00	144,50	528,00
	EE	55,00	98,31	93,00	33,89	179,00
Ereto	EB	38,00	165,80	127,00	131,30	520,00
	EE	0,00	68,33	68,00	30,37	129,00

EE: esofagite erosiva, EB: esôfago de Barrett.

TABELA 8

Resultados das variáveis tempo de depuração de *bolus*, que tiveram distribuição lognormal (tempo de depuração de *bolus* total, ereto e supino) dos grupos esôfago de Barrett (EB) e esofagite erosiva (EE)

Variáveis tempo depuração <i>bolus</i> (em segundos)	Grupo	Mínimo	Média	Mediana	Desvio-Padrão	Máximo
Total	EB	6,00	12,79	10,50	5,95	26,00
	EE	7,00	15,64	13,00	8,60	35,00
Ereto	EB	6,00	11,43	8,50	6,80	28,00
	EE	8,00	15,75	14,00	7,66	35,00
Supino	EB	4,00	15,57	12,50	11,11	42,00
	EE	5,00	26,29	15,50	27,08	88,00

EE: esofagite erosiva, EB: esôfago de Barrett.

Houve diferença estatisticamente significativa entre as médias dos dois grupos, para as variáveis lognormais porcentagem de tempo de pH inferior a quatro total e tempo de depuração ácida total e ereto. Observou-se um maior tempo de depuração ácida e exposição ácida esofágica em posição ereta entre os portadores de EB (TAB. 9).

TABELA 9

Comparação das médias das variáveis tempo, que tiveram diferença estatisticamente significativa (porcentagem do tempo total de pH inferior a quatro, do tempo de depuração ácida total e ereto), dos grupos esôfago de Barrett (EB) e esofagite erosiva (EE)

Variáveis	p	Intervalo com 95% de confiança para a diferença das médias	
		Logaritmo	Dados originais
Porcentagem do tempo de pH<4 total ($\sigma_1 = \sigma_2$)	0,038	(0,014; 0,436)	(1,033; 2,729)
Tempo de depuração ácida total ($\sigma_1 \neq \sigma_2$)	0,004	(0,104; 0,463)	(1,271; 2,904)
Tempo de depuração ácida ereto ($\sigma_1 \neq \sigma_2$)	0,014	(0,061; 0,460)	(1,150; 2,886)

Teste "t" de Student σ : desvio-padrão

Para cada variável lognormal com teste “t” de *Student* mostrando diferença significativa entre as médias dos dois grupos, foram construídos gráficos comparativos: diagramas de pontos (*dotplots*) e *boxplots*, que comprovam a significância do teste de diferença das médias. Os GRÁF. 1 e 2 mostram, respectivamente, o diagrama de pontos e os *boxplots* da variável log da porcentagem de tempo de pH inferior a quatro total.

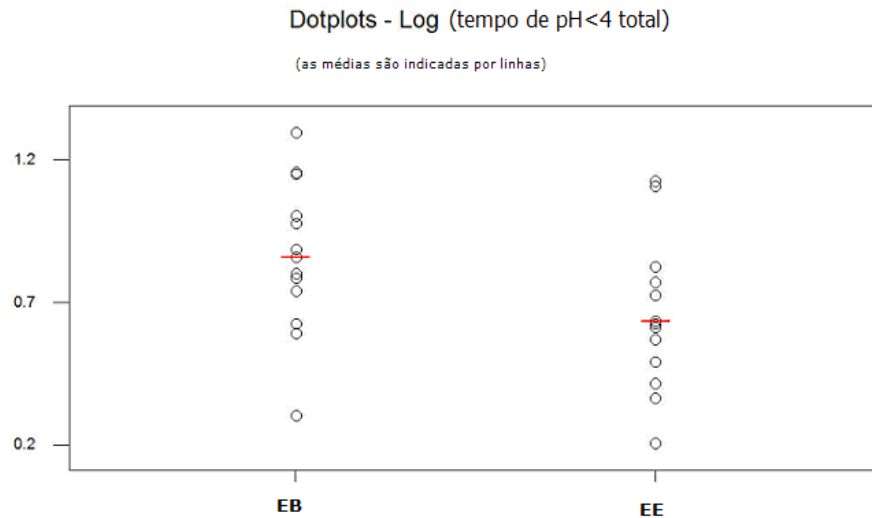


GRÁFICO 1 Diagramas de pontos comparativos para log da porcentagem de tempo de pH inferior a quatro total nos grupos esôfago de Barrett (EB) e esofagite erosiva (EE)

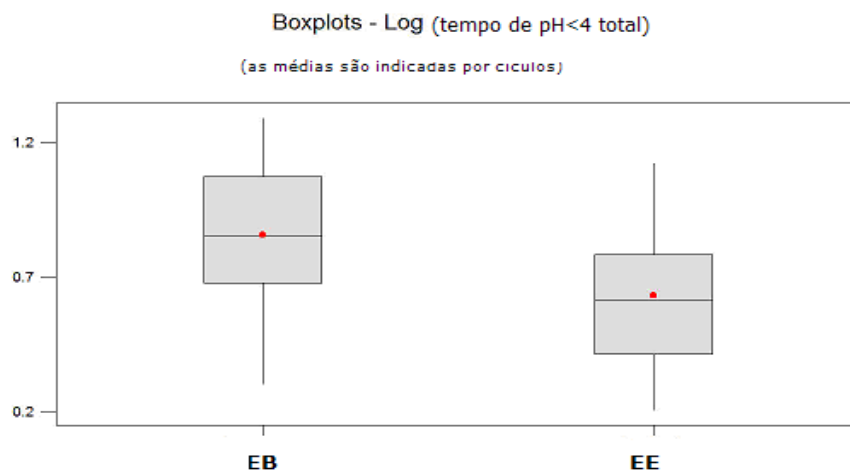


GRÁFICO 2 *Boxplots* comparativos para log da porcentagem de tempo de pH inferior a quatro total nos grupos esôfago de Barrett (EB) e esofagite erosiva (EE).

Os diagramas de pontos e os *boxplots* da variável log do tempo de depuração ácida total encontram-se nos GRÁF. 3 e 4, respectivamente.

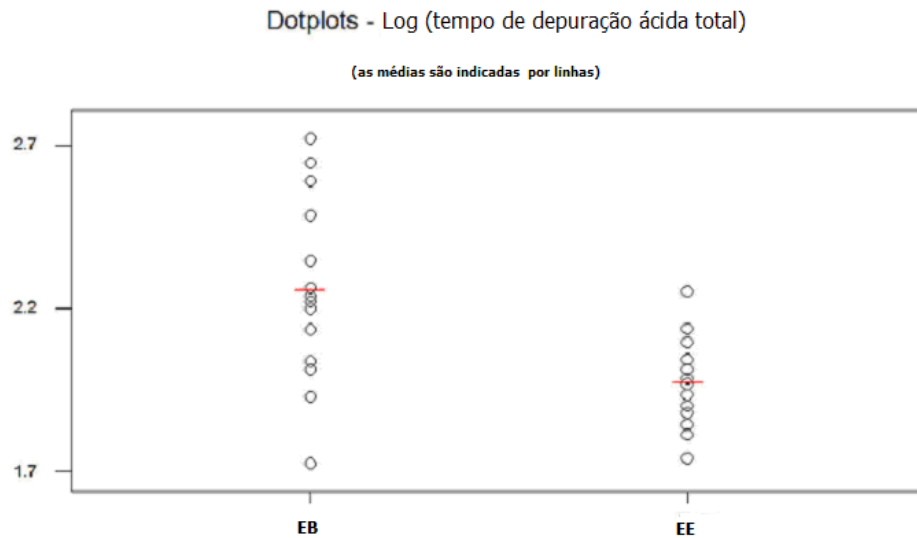


GRÁFICO 3 Diagramas de pontos comparativos para log do tempo de depuração ácida total nos grupos esôfago de Barrett (EB) e esofagite erosiva (EE).

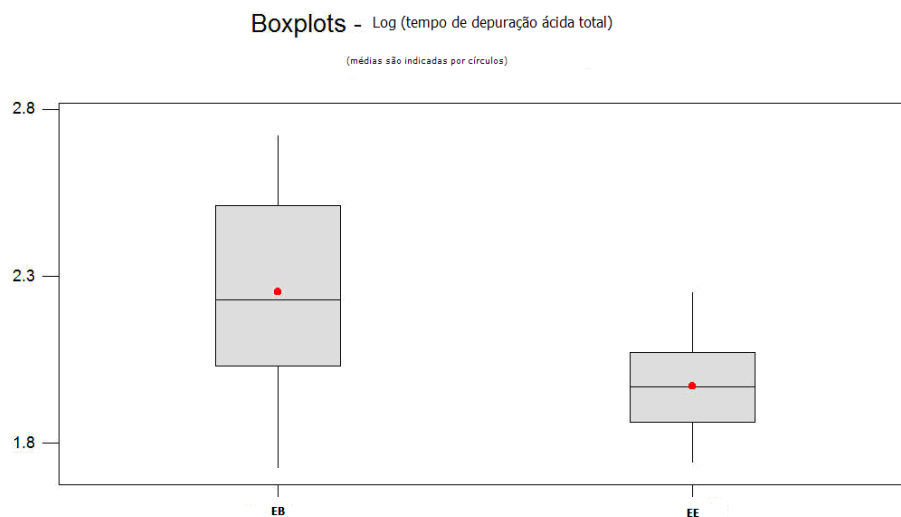


GRÁFICO 4 *Boxplots* comparativos para log do tempo de depuração ácida total nos grupos grupos esôfago de Barrett (EB) e esofagite erosiva (EE).

Os GRÁF. 5 e 6 tratam, respectivamente, dos diagramas de pontos e dos *boxplots* da variável log do tempo de depuração ácida ereto.

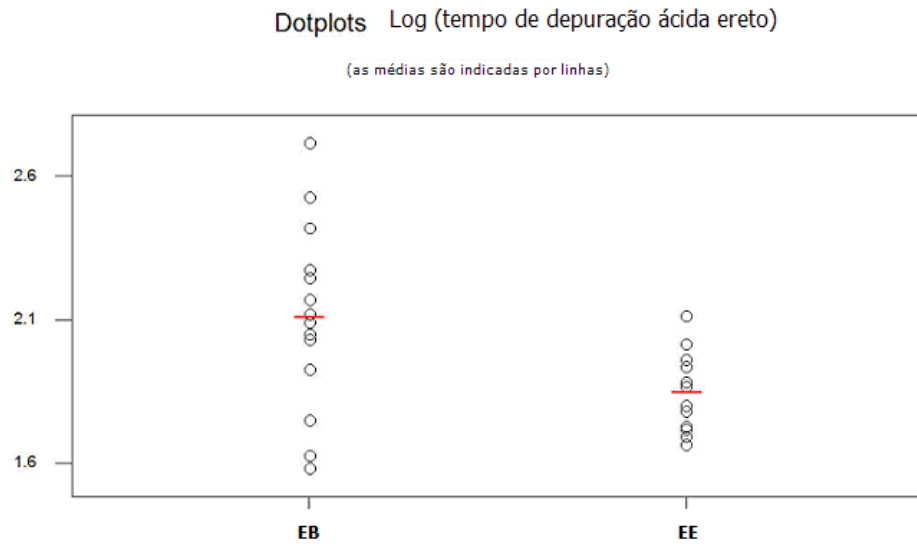


GRÁFICO 5 Diagramas de pontos comparativos para log do tempo de depuração ácida ereto nos grupos esôfago de Barrett (EB) e esofagite erosiva (EE).

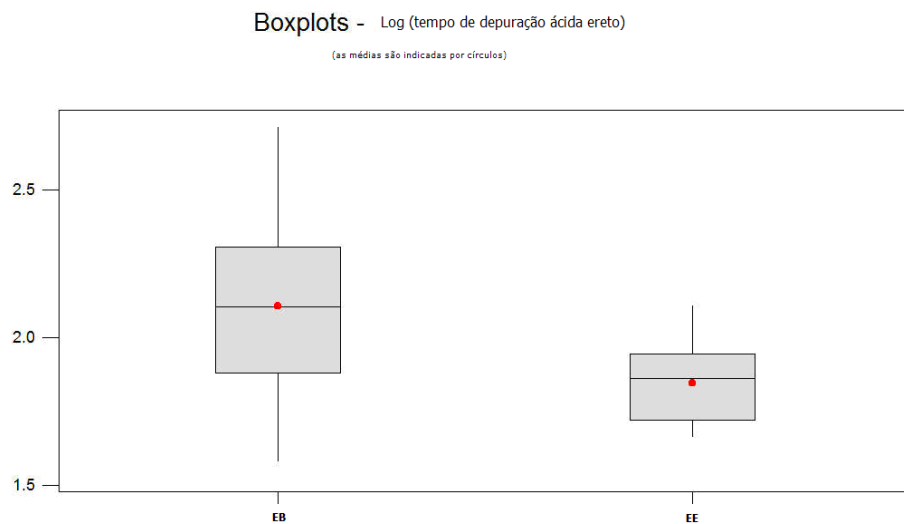


GRÁFICO 6 *Boxplots* comparativos para log do tempo de depuração ácida ereto nos grupos esôfago de Barrett (EB) e esofagite erosiva (EE).

O teste “t” de *Student* não informou diferença estatisticamente significativa entre as médias dos dois grupos para as variáveis lognormais porcentagem de tempo de pH inferior a quatro ereto, tempo de depuração de *bolus* total, ereto e supino. A TAB. 10 resume esses achados.

TABELA 10

Comparação das médias das variáveis tempo, que não tiveram diferença estatisticamente significativa (tempo de pH inferior a quatro ereto, tempo de depuração de *bolus* total, ereto e supino), dos grupos esôfago de Barrett (EB) e esofagite erosiva (EE).

Variáveis	p	Intervalo com 95% de confiança para a diferença das médias	
		Logaritmo	Dados originais
Porcentagem de tempo de pH<4 ereto ($\sigma_1 = \sigma_2$)	0,688	(-0,220; 0,326)	(0,603; 2,118)
Tempo de depuração <i>bolus</i> total ($\sigma_1 = \sigma_2$)	0,313	(-0,237; 0,079)	(0,580; 1,199)
Tempo de depuração <i>bolus</i> ereto ($\sigma_1 = \sigma_2$)	0,063	(-0,325; 0,009)	(0,473; 1,022)
Tempo de depuração <i>bolus</i> supino ($\sigma_1 = \sigma_2$)	0,225	(-0,430; 0,106)	(0,371; 1,270)

Teste “t” de *Student* σ : desvio-padrão.

Para as variáveis porcentagem de tempo de pH<4 supino e tempo de depuração ácida supino, em que a suposição de normalidade não foi satisfeita, optou-se pelo teste não-paramétrico da soma de pontos de *Wilcoxon*, que não mostrou diferença estatisticamente significativa entre elas nos dois grupos (TAB. 11).

TABELA 11

Resultados das variáveis tempo, que não tiveram distribuição lognormal (porcentagem de tempo de pH inferior a quatro supino e tempo de depuração ácida supino) dos grupos esôfago de Barrett (EB) e esofagite erosiva (EE)

Variáveis	Grupo	N	Média	Mediana	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	p
Porcentagem de tempo de pH < 4 supino	EB	14	9,54	7,65	9,96	0,10	33,5	0,5
	EE	14	5,74	1,95	8,15	0,00	27,90	9
Tempo de depuração ácida supina	EB	14	330,40	250,50	284,00	5,00	1095,00	0,6
	EE	14	249,40	121,00	332,00	0,00	1226,00	7

Soma de pontos de *Wilcoxon*; EB: esôfago de Barrett; EE: esofagite erosiva.

Para todas as outras variáveis desta pesquisa, que foram obtidas por contagem (número e conteúdo de refluxos), foram realizados testes não-paramétricos. Ambos os testes (soma de pontos de *Wilcoxon* ou teste U de *Mann-Whitney*) não apuraram diferença estatisticamente significativa nessas medidas nos dois grupos (TAB. 12 a 16).

TABELA 12

Resultados das variáveis número de episódios de refluxo total nos grupos esôfago de Barrett (EB) e esofagite erosiva (EE)

Variáveis (Número de episódios de refluxo)	Grupo	N	Média	Mediana	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	p
Total total	EB	14	203,80	108,00	276,60	48,00	1119,00	0,57
	EE	14	128,10	109,50	69,80	45,00	317,00	
Total ereto	EB	14	107,30	89,00	72,30	44,00	331,00	0,78
	EE	14	108,40	90,50	58,40	34,00	275,00	
Total supino	EB	14	25,07	17,00	17,03	4,00	53,00	0,20
	EE	14	19,64	12,50	16,62	2,00	60,00	

EE: grupo com esofagite erosiva, EB: grupo com esôfago de Barrett.

Soma de pontos de *Wilcoxon* ou teste U de *Mann-Whitney*.

TABELA 13

Resultados das variáveis número de episódios de refluxo ácido dos grupos esôfago de Barrett (EB) e esofagite erosiva (EE)

Variáveis (Número de episódios de refluxo)	Grupo	N	Média	Mediana	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	p
Ácido total	EB	14	56,20	51,50	37,70	13,00	166,00	0,36
	EE	14	60,20	55,00	39,10	11,00	162,00	
Ácido ereto	EB	14	41,64	38,00	31,80	10,00	136,00	0,23
	EE	14	49,43	46,50	32,07	4,00	134,00	
Ácido supino	EB	14	14,57	12,00	11,35	3,00	42,00	0,92
	EE	14	10,79	7,50	12,29	0,00	45,00	

EE: grupo com esofagite erosiva, EB: grupo com esôfago de Barrett.

Soma de pontos de *Wilcoxon* ou teste U de *Mann-Whitney*.

TABELA 14

Resultados das variáveis número de episódios de refluxo fracamente ácido dos grupos esôfago de Barrett (EB) e esofagite erosiva (EE)

Variáveis (Número de episódios de refluxo)	Grupo	N	Média	Mediana	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	p
Fracamente ácido total	EB	14	72,70	63,50	52,30	24,00	205,00	0,23
	EE	14	65,20	60,50	38,30	20,00	150,00	
Fracamente ácido ereto	EB	14	64,10	51,50	46,50	21,00	192,00	0,32
	EE	14	57,14	50,00	33,49	19,00	137,00	
Fracamente ácido supino	EB	14	44,40	6,00	141,00	1,00	534,00	0,06
	EE	14	8,07	7,50	6,58	1,00	22,00	

EE: grupo com esofagite erosiva, EB: grupo com esôfago de Barrett.

Soma de pontos de *Wilcoxon* ou teste U de *Mann-Whitney*.

TABELA 15

Resultados das variáveis conteúdo do refluxo ereto nos grupos
esôfago de Barrett (EB) e esofagite erosiva (EE)

Variáveis (Conteúdo do refluxo)	Grupo	N	Média	Mediana	Desvio- padrão	Mínimo	Máximo	p
Ereto líquido	EB	14	25,50	23,50	24,42	3,00	61,00	0,75
	EE	14	28,07	22,50	26,25	9,00	69,00	
Ereto misto	EB	14	32,14	22,50	27,75	5,00	112,00	0,89
	EE	14	37,14	38,50	37,42	8,00	63,00	
Ereto gasoso	EB	14	49,00	46,50	42,92	13,00	158,00	0,54
	EE	14	43,30	30,00	37,20	8,00	152,00	

EE: grupo com esofagite erosiva, EB: grupo com esôfago de Barrett.

Soma de pontos de *Wilcoxon* ou teste U de *Mann-Whitney*.

TABELA 16

Resultados das variáveis conteúdo do refluxo supino dos grupos
esôfago de Barrett (EB) e esofagite erosiva (EE)

Variáveis (Conteúdo do refluxo)	Grupo	N	Média	Mediana	Desvio- padrão	Mínimo	Máximo	P
Supina líquido	EB	14	12,71	12,50	12,33	0,00	30,00	0,08
	EE	14	9,64	6,50	7,25	0,00	48,00	
Supina misto	EB	14	5,14	3,50	4,92	0,00	13,00	0,70
	EE	14	5,21	5,00	4,75	0,00	16,00	
Supina gasoso	EB	14	7,21	4,00	6,25	0,00	26,00	0,40
	EE	14	4,79	2,00	4,17	0,00	17,00	

EE: grupo com esofagite erosiva, EB: grupo com esôfago de Barrett.

Soma de pontos de *Wilcoxon* ou teste U de *Mann-Whitney*.

6 DISCUSSÃO

6.1 Características demográficas

Wang e Sampliner (2008), que definiram as diretrizes para o diagnóstico, vigilância e tratamento do esôfago de Barrett do Colégio Americano de Gastroenterologia, referem que os pacientes com maior probabilidade de apresentar EB são os homens caucasianos, maiores de 50 anos e com sintomas crônicos de DRGE. Cook, Wild e Forman (2005) encontraram resultado semelhante, com predominância de homens entre os pacientes com EB, em uma metanálise sobre a distribuição entre os sexos nos grupos esôfago de Barrett, esofagite erosiva e DRGE não-erosiva. Edelstein *et al.* (2009) também comprovaram, em recente publicação, a predominância do sexo masculino entre os pacientes com EB, mas consideram, ainda, a idade avançada e o tabagismo como fatores de risco para essa afecção. Portanto, o predomínio de pacientes do sexo masculino no nosso grupo com EB condiz com os dados da literatura.

Em um estudo comparando homens e mulheres com sintomas de DRGE, Banki *et al.* (2005) constataram que as mulheres têm menos pHmetrias positivas para essa afecção, menos hipotonia do EIE e menos hérnia hiatal que os homens. Entretanto, as mulheres com EB têm exposição esofágica ácida e de bilirrubina semelhante à dos homens com essa mesma afecção. Concluíram, então, que a gravidade do RGE nas mulheres com EB é semelhante à dos homens com EB. Por outro lado, as mulheres com sintomas de DRGE têm menos exposição ácida esofágica que os homens com os mesmos sintomas. Encontrou-se predomínio de mulheres no grupo com EE do presente estudo. Uma explicação talvez seja essa exposição ácida menor, que acaba levando a formas menos graves da DRGE, como a esofagite erosiva leve. Entretanto, não se pode descartar a possibilidade de um viés de seleção ocasionado pelo tamanho da amostra.

6.2 Fatores de risco para esôfago de Barrett

Até o momento, não estão bem estabelecidos os fatores que predis põem ao desenvolvimento do EB em portadores de DRGE (SITAL *et al.*, 2006). A partir dos

estudos comparativos entre os grupos que compõem o espectro da DRGE, vem se tentando encontrar diferenças que possam prever essa evolução. O aumento do tempo de exposição ácida esofágica, a hipotonia do EIE, o aumento do tempo de depuração ácida, a presença de hérnia hiatal, o aumento no número de episódios de refluxo (fracamente ácido e biliar ou ácido) e as alterações na composição do refluxo são possíveis fatores de risco para o EB.

6.2.1 Prolongamento do tempo de exposição ácida esofágica

Avaliando pacientes com DRGE sem EB, portadores de EB e voluntários assintomáticos por meio de manometria, pHmetria e monitorização do refluxo biliar, Zaninotto *et al.* (2002) preconizaram que o tempo de exposição ácida mais longo no esôfago distal é um fator importante na gênese do EB. Entretanto, o refluxo biliar e a incompetência da barreira antirrefluxo seriam também necessários para o desenvolvimento do EBL.

O tempo de exposição ácida esofágica em pacientes com EB, EE e DRGE não-erosiva foi investigado por Shapiro *et al.* (2006). Os autores reportaram expressiva sobreposição de valores, o que sugere que o ácido não é o principal responsável pelo aparecimento do EB.

Para Fass *et al.* (2001), o tempo de exposição ácida esofágica é mais longo em portadores de EBL quando comparados com pacientes com EBC. Ressaltaram, ainda, que tanto o tempo de exposição ácida na posição supina quanto na ereta foi mais longo entre os pacientes com EBL. Aventaram, também, a possibilidade de não só o tempo de exposição ácida, mas o alcance proximal dessa exposição estar relacionado à extensão do EB.

Pacientes com EBC, EBL, EE e voluntários assintomáticos foram acompanhados por Zentilin *et al.* (2002), que concluíram que todos os grupos com DRGE têm mais tempo de exposição ácida do que o grupo controle, mas que os pacientes com EBL têm tempo mais longo ainda que os com EBC e EE. O presente estudo constatou tempo de exposição ácida mais longo entre os pacientes com EB. Contudo, os tempos de exposição ácida supino e ereto não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos com EE e EB, provavelmente devido ao tamanho da amostra.

6.2.2 Hipotonia do EIE

Em relação à pressão basal do EIE, Zentilin *et al.* (2002) não registraram diferenças entre os grupos com DRGE, mas todos tiveram pressão menor que os voluntários assintomáticos. Iascone *et al.* (1983) discordaram em relação à pressão basal do EIE, descrevendo-a significativamente mais fraca em pacientes com EB do que naqueles com esofagite erosiva e controles.

Este estudo não avaliou a pressão no EIE dos pacientes, mas uma hipotonia nesse esfíncter pode ser uma das causas de aumento do tempo de exposição ácida encontrada no grupo com EB.

6.2.3 Aumento do tempo de depuração esofágica ácida e de *bolus*

Na pesquisa de Zentilin *et al.* (2002), verificou-se que a amplitude das ondas peristálticas nos pacientes com EBL foi menor que a dos pacientes com EBC e controles assintomáticos. Como esses autores utilizaram manometria sem impedanciometria, não foi possível concluir se a amplitude reduzida seria responsável por um tempo mais longo de depuração de ácido e de *bolus*. A redução da motilidade no esôfago distal encontrada nos pacientes com formas graves de DRGE, como o EB, pode ser considerada uma das responsáveis pelo aumento do tempo de depuração ácida esofágica. Nossos pacientes não foram submetidos a estudos de motilidade esofágica. Por isso, pode-se apenas inferir que uma possível causa para o tempo de depuração ácida esofágica mais longo nos pacientes com EB possa ser a hipomotilidade em esôfago distal. O que ainda não se sabe é se a hipomotilidade é causa ou consequência de uma forma grave de DRGE (BADREDDINE; WANG, 2008).

Iascone *et al.* (1983) referiram mais episódios de RGE com duração acima de cinco minutos nos pacientes com EB na comparação com os pacientes com EE e, portanto, tempo de depuração ácida mais longo. Não puderam, todavia, fazer inferências em relação ao tempo de depuração de *bolus*, porque o estudo utilizou apenas pHmetria e manometria. Campos *et al.* (2001) concordaram, considerando que, além dos defeitos no EIE e da hipomotilidade esofágica distal, o aumento no tempo de depuração ácida aferido pelo número de refluxos durando mais de cinco minutos poderia contribuir para a gênese do EB.

O emprego da impedância/pHmetria nos estudos científicos mostrou que não se pode usar o tempo de duração de um episódio de refluxo, aferido apenas pela pHmetria, como parâmetro para a estimativa do tempo de depuração ácida esofágica. O “re-refluxo”, ocorrência de RGE quando o pH já está abaixo de quatro, hoje renomeado refluxo ácido sobreposto, não era diferenciado de refluxos de longa duração pela pHmetria (SIFRIM; FORNARI, 2008). Isso levava a superestimar as alterações no tempo de depuração ácida esofágica. Por isso, acredita-se que, no presente estudo, esse aumento no tempo de depuração ácida esofágica nos pacientes com EB seja consequência de hipomotilidade em esôfago distal.

A depuração esofágica de *bolus* depende da atividade motora do esôfago e da gravidade. A depuração de ácido é realizada tanto por esses fatores quanto pela ação química da saliva. Aqui não foi encontrada diferença no tempo de depuração de *bolus* entre os dois grupos, mas percebeu-se mais tempo de depuração ácida nos pacientes com EB. Com esses achados, pode-se inferir que o retardo na depuração ácida não é consequência apenas da hipomotilidade, mas também de alterações na depuração química esofágica. Mesmo com quantidade de saliva aumentada pelo excesso de ácido, ela ainda não seria suficiente para neutralizar a acidez dos RGEs nos pacientes com EB.

Em relação à posição do paciente, encontrou-se aumento no tempo de depuração ácida em posição ereta. Considerando a redução na peristalse distal do esôfago, pela diminuição da amplitude das ondas peristálticas, que ocorre no EB, o esperado seria aumento no tempo de depuração ácida supina. Esta afirmativa se justifica pelo fato da depuração supina ser afetada principalmente pelo peristaltismo, enquanto a ereta sofre a influência também da gravidade.

Shay (2004) manifestou-se sobre o prolongamento no tempo de depuração ácida e de *bolus* na posição supina de pacientes com motilidade esofágica ineficaz. Uma possível explicação para o presente estudo não ter encontrado tempo aumentado de depuração ácida em posição supina nos pacientes com o EB é que essa variável não teve distribuição lognormal. Por essa razão, não foi possível usar testes paramétricos para comparar os grupos. Os testes paramétricos são mais eficazes e capazes de detectar discretas diferenças mesmo em amostras pequenas como a nossa.

6.2.4 Presença e tamanho das hérnias hiatais

Não houve diferença na ocorrência de hérnia hiatal entre os grupos com EB e EE nesta pesquisa. Entretanto, os pacientes com EB apresentaram maior proporção de hérnias hiatais médias e grandes quando comparados com os pacientes com EE, que tiveram mais ocorrências de hérnias pequenas.

Wakelin *et al.* (2003) asseguram que o tamanho da hérnia hiatal pode ser também um fator preditivo para a evolução para EB. Campos *et al.* (2001) concordaram, afirmando que os pacientes com DRGE com hérnia hiatal maior que 4 cm têm mais chances de desenvolver EBL. Cameron (1999) concluiu, em um estudo comparando o tamanho das hérnias hiatais presentes em pacientes com EBL, EBC, EE e voluntários assintomáticos, que os pacientes com EBL apresentavam hérnias maiores, o que, associado a baixas pressões no EIE, levava a refluxo mais grave nesses pacientes.

6.2.5 Aumentos nos números de episódios de refluxo ácido e fracamente ácido

Os refluxos fracamente ácidos são comumente associados ao EB, apesar de não serem mais comuns que os ácidos em nenhuma das apresentações da DRGE (D'ONOFRIO; BOVERO; IAQUINTO, 1997; KAUER *et al.*, 1995). Champion *et al.* (1994) referiram frequência de refluxo biliar de 43% entre pacientes com EB, 12% em pacientes com DRGE não-complicada e 2% em controles. Sifrim *et al.* (2001) questionaram o papel do RGE fracamente ácido como principal agente agressor, pois além de constatarem que apenas 30% dos episódios de RGE são fracamente ácidos, salientaram mesma frequência desses RGEs entre pacientes com DRGE e controles. Nesse mesmo estudo, identificaram maior frequência de RGE ácido nos pacientes com DRGE e inferiram que, possivelmente, essa diferença em relação aos voluntários assintomáticos foi causada por mais acidez do refluxato, o que poderia influenciar na duração e na frequência dos RTEIEs. Esses autores não deixaram de ressaltar o papel do RGE fracamente ácido na gênese de sintomas em pacientes com DRGE não-erosiva e em pacientes com DRGE refratária ao uso de IBP.

Aqui não foi encontrado número de RGE fracamente ácido maior nos pacientes com EBL em relação aos com esofagite erosiva leve, talvez pelo tempo de exposição ácida ter sido mais longo entre os pacientes com EBL, assim como o tempo de depuração ácida.

Esses dois fatores tornam o pH esofágico persistentemente ácido. Isso resultaria em menos influência das outras substâncias do refluxato, como a bile e a pepsina, sobre o pH final do meio. Além disso, essas substâncias presentes no refluxo duodeno-gastroesofágico precisam do ácido para terem potencial lesivo sobre a mucosa esofágica. O contato constante dessas outras substâncias com o ácido tornaria desnecessário muitos episódios de RGE fracamente ácidos para que seu efeito lesivo fosse percebido (VAEZI; RICHTER, 1995). A simples presença dessas substâncias em contato com a grande quantidade de ácido por tempo prolongado seria um fator de maior potencial lesivo (HAK *et al.*, 2008).

Pace *et al.* (2007), ao empregarem simultaneamente impedância/pHmetria e bilitec, enfatizaram que o refluxo de bile e o refluxo fracamente ácido não são coincidentes. Sendo assim, o refluxo biliar, que até o momento é um fator considerado relacionado à gênese do EB, seria adequadamente pesquisado pela impedância/pHmetria (SIFRIM *et al.*, 2004). Em outras palavras, o número de refluxos fracamente ácidos não guarda relação com a intensidade do refluxo biliar.

Recentemente, Gutschow *et al.* (2008), por meio de impedância/pHmetria para avaliar 92 pacientes - 28 com DRGE não-erosiva, 52 com EE e 12 com EB - não destacaram número mais alto de refluxos ácidos entre pacientes com EB quando comparados com pacientes com EE ou com DRGE não-erosiva. Em nosso estudo também não foi verificada diferença entre o número de episódios de refluxo ácido entre os grupos com EB e EE. Segundo Sifrim *et al.* (2001), o que diferencia os pacientes com DRGE dos voluntários assintomáticos não é o número de RGEs, mas sua acidez. Entretanto, Gutschow *et al.* (2008) ressaltaram alto número de RGEs fracamente ácidos nos pacientes com EB, principalmente na posição supina. E concluíram que pacientes com EB estão expostos a mais refluxos fracamente ácidos supino e ácido nas duas posições. Na presente pesquisa, não foi comprovado maior número de RGE fracamente ácido nos pacientes com EB, como já citado. A justificativa mais pertinente para a discrepância entre os dois trabalhos é o tamanho da amostra. Essa diferença poderia ser diminuída com estudos futuros, com amostras maiores, principalmente em relação ao número de pacientes com EB.

6.2.6 Alterações na composição do refluxo

Este trabalho não estabeleceu diferença entre a composição física do refluxato (gasoso, líquido ou misto) em relação aos grupos com EBL e esofagite erosiva leve. Sifrim *et al.* (2001), ao comparar pacientes com EE e voluntários assintomáticos, utilizando impedância/pHmetria esofágica prolongada, defenderam que em ambos os grupos houve predomínio de refluxos mistos (gasoso e líquido). No entanto, os portadores de EE tiveram maior proporção de refluxos líquidos. Não foram encontradas publicações que compararam esse parâmetro entre pacientes com EE e EB. Acredita-se que essas duas populações são portadoras de DRGE e, portanto, podem ter essa característica semelhante.

6.3 Limitações da técnica

Não há dúvidas quanto à importância da impedância/pHmetria na propedêutica da DRGE. Shay (2004) citou que a impedância/pHmetria é capaz de identificar 97-98% dos refluxos ácidos detectados por pHmetria, tanto em pacientes com DRGE quanto em controles, e mais de 93% dos refluxos fracamente ácidos e refluxos sobrepostos não detectados pela pHmetria convencional. Porém, esse método apresenta limitações. Seus traçados devem ser interpretados por profissionais experientes, atentos à diferença entre deglutições e refluxos, a refluxos com extensão curta, bem como a variações da linha de base que ocorrem durante todo o teste (SHAY, 2004). Além disso, a interpretação ainda é manual e bastante demorada (SHAY, 2004). Os *softwares* disponíveis ainda têm sensibilidade e valor preditivo positivo não-ideais (84 e 86%, respectivamente) (SHAY, 2004). Roman *et al.* (2006), comparando a análise manual com a automática, concluíram que, apesar de haver boa correspondência entre as duas análises, a automática tendeu a superestimar os episódios de RGE fracamente ácidos.

Na interpretação de um traçado de impedância/pHmetria esofágica, um episódio de refluxo é definido como uma queda sequencial do valor de impedância da linha de base, do sensor mais distal para o mais proximal (WAŚKO-CZOPNIK; BŁOŃSKI; PARADOWSKI, 2007). Na avaliação dos pacientes com EB, alterações da mucosa e motilidade esofágicas podem determinar retenção de fluido no esôfago e comprometer a linha de base da impedância, o que dificultaria a interpretação correta do exame (SHAY, 2004; WAŚKO-CZOPNIK; BŁOŃSKI; PARADOWSKI, 2007).

No presente trabalho, essas variações na linha de base motivaram minuciosa análise do traçado obtido.

6.4 Limitações do estudo

Este estudo apresenta limitações principalmente em relação ao tamanho da amostra avaliada. Um fator que contribuiu para que essa amostra fosse pequena foi a baixa prevalência de pacientes com EBL que não foram submetidos à funduplicatura em nosso meio. Existe discussão na literatura em relação às dificuldades de diferenciar segmentos curtos de EB e metaplasia intestinal na região cárdica. O risco de desenvolvimento de adenocarcinoma entre pacientes desses dois grupos é bem definido no EBL (ODZE, 2005).

Algumas tentativas foram feitas no sentido de diferenciar essas duas entidades, como o uso das colorações com as citoqueratinas 7 e 20. Entretanto, numa revisão sistemática da literatura, Nurgalieva, Lowrey e El-Serag (2007) demonstraram que essas colorações distinguem bem o EB e a metaplasia intestinal em outros segmentos gástricos diferentes da cárdica, não havendo, portanto, benefício clínico em seu uso. Em 2008, White *et al.* utilizaram as citoqueratinas 7 e 20 em pacientes com EB e metaplasia intestinal de cárdica e apuraram 100 e 66% de positividade, respectivamente. Os pacientes com metaplasia intestinal de cárdica com citoqueratina 7 e 20 foram acompanhados e quatro deles desenvolveram EB e um deles displasia. Csendes *et al.* (2002) analisaram 408 pacientes com EB e 174 pacientes com metaplasia intestinal de cárdica e compararam seus achados na manometria e pHmetria. Os pacientes com metaplasia intestinal de cárdica tiveram menos frequências de sintomas de DRGE, hérnia hiatal e esofagite erosiva. A pressão do EIE dos pacientes com EB foi mais fraca do que a dos pacientes com metaplasia intestinal de cárdica. A duração dos refluxos no pacientes com EB foi mais longa, conduzindo à conclusão de mais tempo de depuração ácida nesses pacientes. Entre os portadores de EBL e EBC, uma diferença significativa foi a incidência de displasia, mais alta no grupo com EBL.

Com base nesses achados, concluiu-se que os pacientes com metaplasia intestinal de cárdica e EB são grupos muito distintos e de difícil diferenciação. Além disso, o risco de evolução para adenocarcinoma esofágico, motivo que levou à pesquisa dos fatores preditores para o desenvolvimento de EB em pacientes com DRGE, é mais alto entre os pacientes com EBL (MENKE-PLUYMERS *et al.*, 1993). A inclusão de pacientes com

EBC no presente trabalho, apesar de aumentar o tamanho da amostra, poderia gerar resultados que não necessariamente refletiriam a realidade da população com EB, objeto de interesse do nosso estudo.

6.5 Comentários finais

A estratégia estatística utilizada neste estudo empregando o logaritmo do valor das variáveis que apresentavam distribuição normal permitiu que fossem utilizados testes paramétricos para análise. Esses testes são muito mais eficazes e capazes de detectar discretas diferenças em amostras pequenas. Isso adquire particular importância se considerar-se que a impedância/pHmetria esofágica prolongada é um exame que gera desconforto aos pacientes. Além disso, doenças como esôfago de Barrett longo são pouco frequentes em nosso meio e geralmente são tratadas cirurgicamente assim que diagnosticadas. Esses dois fatores dificultam a seleção de grandes amostras. Utilizando essa ferramenta estatística, pôde-se reduzir os impactos do tamanho da amostra nas conclusões finais do estudo.

A intenção desta pesquisa foi obter indicadores que pudessem sinalizar diferenças nos padrões de refluxo entre os pacientes com formas leves de DRGE, como a esofagite erosiva leve, e as formas graves dessa afecção, como o EBL. Acredita-se que este tenha sido o primeiro passo para estudos nessa linha de pesquisa.

7 CONCLUSÕES

- O tempo de exposição ácida esofágica total foi mais longo em pacientes com EB quando comparados com pacientes com EE. O tempo de exposição ácida em posição supina e ereta não foi estatisticamente diferente entre os pacientes com EB e com EE.
- O tempo de depuração ácida total e ereto foi mais longo em pacientes com EB quando comparados com pacientes com EE. O tempo de depuração ácida supino e de *bolus* não foi estatisticamente diferente entre os pacientes com EB e com EE.
- O número de episódios de refluxo ácido e fracamente ácido não foi estatisticamente diferente entre os pacientes com EB e com EE.
- A composição do refluxato não foi estatisticamente diferente entre os pacientes com EB e com EE.

REFERÊNCIAS

- BABAEI, A. *et al.* A unique longitudinal muscle contraction pattern associated with transient lower esophageal sphincter relaxation. **Gastroenterology**, v. 134, n. 5: p. 1322-31, May, 2008.
- BADREDDINE, R.J.; WANG, K.K. Barrett's esophagus: pathogenesis, treatment, and prevention. **Gastrointest Endosc Clin N Am**, v. 18, n. 3: p. 495-512, ix, Jul. 2008.
- BALAJI, N.S. *et al.* Redefining gastroesophageal reflux (GER). **Surg Endosc**, v. 17, n. 9: p. 1380-5, Sep. 2003.
- BANKI, F. *et al.* Barrett's esophagus in females: a comparative analysis of risk factors in females and males. **Am J Gastroenterol**, v. 100, n. 3: p. 560-7, Mar. 2005.
- BLOT, W.J. *et al.* Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. **JAMA**, v. 13; n. 265(10): p. 1287-9, Mar. 1991.
- BREDENOORD, A.J. *et al.* Gastro-oesophageal reflux of liquids and gas during transient lower oesophageal sphincter relaxations. **Neurogastroenterol Motil**, v. 18, n. 10: p. 888-93, Oct. 2006a.
- BREDENOORD, A.J. *et al.* Determinants of perception of heartburn and regurgitation. **Gut**, v. 55, n. 3: p. 313-8, Mar. 2006b.
- BREDENOORD, A.J. *et al.* Characteristics of gastroesophageal reflux in symptomatic patients with and without excessive esophageal acid exposure. **Am J Gastroenterol**, v. 101, n. 11: p. 2470-5, Nov. 2006c.
- BRITO, E.M. Doença do refluxo gastroesofágico e duodenogastroesofágico. *In*: ALVES, J.G.; DANI, R. **Terapêutica em gastroenterologia**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005; p. 53-61.
- CAMERON, A.J. Barrett's esophagus: prevalence and size of hiatal hernia. **Am J Gastroenterol**, v. 94, n. 8: p. 2054-9, Aug. 1999.
- CAMPOS, G.M. *et al.* Predictive factors of Barrett esophagus: multivariate analysis of 502 patients with gastroesophageal reflux disease. **Arch Surg**, v. 136, n. 11: p. 1267-73, Nov. 2001.
- CARSHALTON, N. Composition of the refluxate. *In*: GUILI, R. **Barrett's esophagus: 250 answers and 250 questions**. Paris John Libbey Eurotext, 2003; p. 18-22.
- CASTELL, D.O. *et al.* Review article: the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease - oesophageal manifestations. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 20 Suppl 9: p. 14-25, Dec. 2004.

CASTELL, D.O.; MAINIE, I.; TUTUIAN, R. Non-acid gastroesophageal reflux: documenting its relationship to symptoms using multichannel intraluminal impedance (MII). **Trans Am Clin Climatol Assoc**, v. 116: p. 321-33, 2005.

CAVIGLIA, R. *et al.* Dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in nonerosive reflux disease patients with physiological esophageal acid exposure. **Am J Gastroenterol**, v. 100, n. 3: p. 543-8, Mar. 2005.

CHAMPION, G. *et al.* Duodenogastroesophageal reflux: relationship to pH and importance in Barrett's esophagus. **Gastroenterology**, v. 107, n. 3: p. 747-54, Sep. 1994.

CHANDRASOMA, P. *et al.* Is intestinal metaplasia a necessary precursor lesion for adenocarcinomas of the distal esophagus, gastroesophageal junction and gastric cardia? **Dis Esophagus**, v. 20, n. 1: p. 36-41, 2007.

CHARAN, M.; GIDEON, R.M.; KATZ, P.O. pH testing. *In*: SCHUSTER, M.M.; CROWELL, M.D.; KOCH, K.L. **Schuster Atlas of gastrointestinal motility in health and disease**. 2. ed, London: BC Decker Inc, 2002; p. 123-33.

CLARKE, A.T. *et al.* Severe reflux disease is associated with an enlarged unbuffered proximal gastric acid pocket. **Gut**, v. 57, n. 3: p. 292-7, Mar. 2008.

COENRAAD, M. *et al.* Barrett's esophagus characterized by more pronounced acid reflux than severe esophagitis? **Am J Gastroenterol**, v. 93, n. 7: p. 1068-72, Jul. 1998.

CONCHILLO, J.M. *et al.* Acid and non-acid reflux patterns in patients with erosive esophagitis and non-erosive reflux disease (NERD): a study using intraluminal impedance monitoring. **Dig Dis Sci**, v. 53, n. 6: p. 1506-12, Jun. 2008.

COOK, M.B.; WILD, C.P.; FORMAN, D. A systematic review and meta-analysis of the sex ratio for Barrett's esophagus, erosive reflux disease, and nonerosive reflux disease. **Am J Epidemiol**, v. 1; n. 162(11): p. 1050-61, Dec. 2005.

CSENDES, A. *et al.* Clinical, endoscopic, and functional studies in 408 patients with Barrett's esophagus, compared to 174 cases of intestinal metaplasia of the cardia. **Am J Gastroenterol**, v. 97, n. 3: p. 554-60, Mar. 2002.

CURY, M.S. *et al.* Evaluation of health-related quality of life in gastroesophageal reflux disease patients before and after treatment with pantoprazole. **Dis Esophagus**, v. 19, n. 4: p. 289-93, 2006.

DeVAULT, K.R.; CASTELL, D.O. American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. **Am J Gastroenterol**, v. 100, n. 1: p. 190-200, Jan. 2005.

D'ONOFRIO, V.; BOVERO, E.; IAQUINTO, G. Characterization of acid and alkaline reflux in patients with Barrett's esophagus. G.O.S.P.E. Operative Group for the study of Esophageal Precancer. **Dis Esophagus**, v. 10, n. 1: p. 16-22; discussion 22-3, Jan. 1997.

EDELSTEIN, Z.R. *et al.* Risk factors for Barrett's esophagus among patients with gastroesophageal reflux disease: a community clinic-based case-control study. **Am J Gastroenterol**, v. 104, n. 4: p. 834-42, Apr. 2009.

EMERENZIANI, S.; SIFRIM, D. Gastroesophageal reflux and gastric emptying, revisited. **Curr Gastroenterol Rep**, v. 7, n. 3: p. 190-5, Jun. 2005.

FASS, R. *et al.* Correlation of oesophageal acid exposure with Barrett's oesophagus length. **Gut**, v. 48, n. 3: p. 310-3, Mar. 2001.

FASS, R. *et al.* Review article: supra-oesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux disease and the role of night-time gastro-oesophageal reflux. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 20 Suppl 9: p. 26-38, Dec. 2004.

FASS, R.; OFMAN, J.J. Gastroesophageal reflux disease--should we adopt a new conceptual framework? **Am J Gastroenterol**, v. 97, n. 8: p. 1901-9, Aug. 2002.

FRAZZONI, M. *et al.* Pathophysiological characteristics of the various forms of gastro-oesophageal reflux disease. Spectrum disease or distinct phenotypic presentations? **Dig Liver Dis**, v. 38, n. 9: p. 643-8, Sep. 2006.

FUCHS, K.H.; DeMEESTER, T.R.; ALBERTUCCI, M. Specificity and sensitivity of objective diagnosis of gastroesophageal reflux disease. **Surgery**, v. 102, n. 4: p. 575-80, Oct, 1987.

GALMICHE, J.P.; JANSSENS, J. The pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease: an overview. **Scand J Gastroenterol Suppl**, v. 211: p. 7-18, 1995.

GORDON, C. *et al.* The role of the hiatus hernia in gastro-oesophageal reflux disease. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 1; n. 20(7): p. 719-32, Oct. 2004.

GUILLEM, P.G. How to make a Barrett esophagus: pathophysiology of columnar metaplasia of the esophagus. **Dig Dis Sci**, v. 50, n. 3: p. 415-24, Mar. 2005.

GUTSCHOW, C.A. *et al.* NERD, GERD, and Barrett's esophagus: role of acid and non-acid reflux revisited with combined pH-impedance monitoring. **Dig Dis Sci**, v. 53, n. 12: p. 3076-81, Dec. 2008.

HAK, N.G. *et al.* Acid and bile reflux in erosive reflux disease, non-erosive reflux disease and Barrett's esophagus. **Hepatogastroenterology**, v. 55, n 82-83: p. 442-7, Mar-Apr. 2008.

HANNA, S. *et al.* Detection of Barrett's esophagus after endoscopic healing of erosive esophagitis. **Am J Gastroenterol**, v. 101, n. 7: p. 1416-20, Jul. 2006.

HAYWARD, J. The lower end of the oesophagus. **Thorax**, v. 16: p. 36-41, Mar. 1961.

HELM, J.F. *et al.* Effect of esophageal emptying and saliva on clearance of acid from the esophagus. **N Engl J Med**, v. 2; n. 310(5): p. 284-8, Feb. 1984.

HILA, A.; AGRAWAL, A.; CASTELL, D.O. Combined multichannel intraluminal impedance and pH esophageal testing compared to pH alone for diagnosing both acid and weakly acidic gastroesophageal reflux. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 5, n. 2: p. 172-7, Feb. 2007.

HIRANO, I. Review article: modern technology in the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease-Bilitec, intraluminal impedance and Bravo capsule pH monitoring. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 23 Suppl 1: p. 12-24, Mar. 2006.

HIRANO, I.; RICHTER, J.E. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG practice guidelines: esophageal reflux testing. **Am J Gastroenterol**, v. 102, n. 3: p. 668-85, Mar. 2007.

IASCONE, C. *et al.* Barrett's esophagus. Functional assessment, proposed pathogenesis, and surgical therapy. **Arch Surg**, v. 118, n. 5: p. 543-9, May, 1983.

IWAKIRI, K. *et al.* Transient lower esophageal sphincter relaxations (TLESRs) are the major mechanism of gastroesophageal reflux but are not the cause of reflux disease. **Dig Dis Sci**, v. 50, n. 6: p. 1072-7, Jun. 2005.

JONES, R.; GALMICHE, J.P. Review: what do we mean by GERD?--definition and diagnosis. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 22 Suppl 1: p. 2-10, Aug. 2005.

KAHRILAS, P.J. Esophageal motor activity and acid clearance. **Gastroenterol Clin North Am**, v. 19, n. 3: p. 537-50, Sept. 1990.

KAUER, W.K. *et al.* Mixed reflux of gastric and duodenal juices is more harmful to the esophagus than gastric juice alone. The need for surgical therapy re-emphasized. **Ann Surg**, v. 222, n. 4: p. 525-31; discussion 531-3, Oct. 1995.

KAWAMURA, O. *et al.* Physical and pH properties of gastroesophagopharyngeal refluxate: a 24-hour simultaneous ambulatory impedance and pH monitoring study. **Am J Gastroenterol**, v. 99, n. 6: p. 1000-10, Jun. 2004.

KIM, S.L. *et al.* Diagnostic inconsistencies in Barrett's esophagus. Department of Veterans Affairs Gastroesophageal Reflux Study Group. **Gastroenterology**, v. 107, n. 4: p. 945-9, Oct. 1994.

LABENZ, J. *et al.* Prospective follow-up data from the ProGERD study suggest that GERD is not a categorical disease. **Am J Gastroenterol**, v. 101, n. 11: p. 2457-62, Nov. 2006.

LAGERGREN, J. Adenocarcinoma of oesophagus: what exactly is the size of the problem and who is at risk? **Gut**, 54 Suppl 1:i1-5, Mar. 2005.

LAGERGREN, J. *et al.* Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. **N Engl J Med**, v. 18; n. 340(11): p. 825-31, Mar. 1999.

LEVINE, M.S. Role of the double-contrast upper gastrointestinal series in the 1990s. **Gastroenterol Clin North Am**, v. 24, n. 2: p. 289-308, Jun. 1995.

LILLEMOE, K.D.; JOHNSON, L.F.; HARMON, J.W. Role of the components of the gastroduodenal contents in experimental acid esophagitis. **Surgery**, v. 92, n. 2: p. 276-84, Aug. 1982.

LOCKE, G.R. *et al.* Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. **Gastroenterology**, v. 112, n. 5: p. 1448-56, May 1997.

LUNDELL, L.R. *et al.* Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. **Gut**, v. 45, n. 2: p. 172-80, Aug. 1999.

MAINIE, I. *et al.* Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. **Gut**, v. 55, n. 10: p. 1398-402, Oct. 2006.

MANN, N.S.; TSAI, M.F.; NAIR, P.K. Barrett's esophagus in patients with symptomatic reflux esophagitis. **Am J Gastroenterol**, v. 84, n. 12: p. 1494-6, Dec. 1989.

MARTINEZ, S.D. *et al.* Non-erosive reflux disease (NERD)--acid reflux and symptom patterns. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 15; n. 17(4): p. 537-45, Feb. 2003.

MATTIOLI, S. *et al.* Reliability of 24-hour home esophageal pH monitoring in diagnosis of gastroesophageal reflux. **Dig Dis Sci**, v. 34, n. 1: p. 71-8, Jan. 1989.

MENKE-PLUYMERS, M.B. *et al.* Risk factors for the development of an adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett) esophagus. The Rotterdam Esophageal Tumor Study Group. **Cancer**, v. 15; n. 72(4): p. 1155-8, Aug. 1993.

MITTAL, R.K.; BALABAN, D.H. The esophagogastric junction. **N Engl J Med**, v. 27; n. 336(13): p. 924-32, Mar. 1997.

MORAES-FILHO, J. *et al.* Brazilian Consensus Group. Brazilian consensus on gastroesophageal reflux disease: proposals for assessment, classification, and management. **Am J Gastroenterol**, v. 97, n. 2: p. 241-8, Feb. 2002.

MORAES-FILHO, J.P. *et al.* Prevalence of heartburn and gastroesophageal reflux disease in the urban Brazilian population **Arq Gastroenterol**, v. 42, n. 2: p. 122-7, Apr. Jun. 2005.

MUELLER, J.; WERNER, M.; STOLTE, M. Barrett's esophagus: histopathologic definitions and diagnostic criteria. **World J Surg**, v. 28, n. 2: p. 148-54, Feb. 2004.

NADER, F. *et al.* Prevalence of heartburn in Pelotas, RS, Brasil: population-based study. **Arq Gastroenterol**, v. 40, n. 1: p. 31-4, Jan. Mar., 2003.

NASI, A. *et al.* Gastroesophageal reflux disease: clinical, endoscopic, and intraluminal esophageal pH monitoring evaluation. **Dis Esophagus**, v. 14, n. 1: p. 41-9, 2001.

NASI, A.; MORAES-FILHO, J.P.; CECCONELLO, I. Gastroesophageal reflux disease: an overview. **Arq Gastroenterol**, v. 43, n. 4: p. 334-41, Oct. Dec. 2006.

NEBEL, O.T.; FORNES, M.F.; CASTELL, D.O. Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors. **Am J Dig Dis**, v. 21, n. 11: p. 953-6, Nov. 1976.

NURGALIEVA, Z.; LOWREY, A.; EL-SERAG, H.B. The use of cytokeratin stain to distinguish Barrett's esophagus from contiguous tissues: a systematic review. **Dig Dis Sci**, v. 52, n. 5: p. 1345-54, May, 2007.

ODZE, R.D. Pathology of the gastroesophageal junction. **Semin Diagn Pathol**, v. 22, n. 4: p. 256-65, Nov. 2005.

OELSCHLAGER, B.K. *et al.* Gastroesophageal and pharyngeal reflux detection using impedance and 24-hour pH monitoring in asymptomatic subjects: defining the normal environment. **J Gastrointest Surg**, v. 10, n. 1: p. 54-62, Jan. 2006.

OLIVEIRA, S.S. *et al.* Gastroesophageal reflux disease: prevalence and associated factors. **Arq Gastroenterol**, v. 42, n. 2: p. 116-21. Apr-Jun. 2005.

PACE, F. *et al.* Biliary reflux and non-acid reflux are two distinct phenomena: a comparison between 24-hour multichannel intraesophageal impedance and bilirubin monitoring. **Scand J Gastroenterol**, v. 42, n. 9: p. 1031-9, Sep. 2007.

PACE, F.; PALLOTTA, S.; VAKIL, N. Gastroesophageal reflux disease is a progressive disease. **Dig Liver Dis**, v. 39, n. 5: p. 409-14, May, 2007.

PACE, F.; PORRO, G.B. Gastroesophageal reflux disease: a typical spectrum disease (a new conceptual framework is not needed). **Am J Gastroenterol**, v. 99, n. 5: p. 946-9, May, 2004.

PADDA, S.; RAMIREZ, F.C. Accuracy in the diagnosis of short-segment Barrett's esophagus: the role of endoscopic experience. **Gastrointest Endosc**, v. 54, n. 5: p. 605-8, Nov. 2001.

PANDOLFINO, J.E.; KAHRILAS, P.J. American Gastroenterological Association AGA technical review on the clinical use of esophageal manometry. **Gastroenterology**, v. 128, n. 1: p. 209-24, Jan. 2005.

PFAFFENBACH, B. *et al.* Bile and acid reflux in long and short segment Barrett's esophagus, and in reflux disease. **Z Gastroenterol**, v. 38, n. 7: p. 565-70, Jul. 2000.

POELMANS, J. *et al.* The yield of upper gastrointestinal endoscopy in patients with suspected reflux-related chronic ear, nose, and throat symptoms. **Am J Gastroenterol**, v. 99, n. 8: p. 1419-26, Aug. 2004.

POWELL, D.W. Barrier function of epithelia. **Am J Physiol**, v. 241, n. 4: p. G275-88, Oct. 1981.

POWELL, J. *et al.* Continuing rising trend in oesophageal adenocarcinoma. **Int J Cancer**, v. 1;n. 102(4): p. 422-7, Dec. 2002.

POWELL, J.; McCONKEY, C.C. The rising trend in oesophageal adenocarcinoma and gastric cardia. **Eur J Cancer Prev**, v. 1, n. 3: p. 265-9, Apr. 1992.

REYNOLDS, J.C.; RAHIMI, P.; HIRSCHL, D. Barrett's esophagus: clinical characteristics. **Gastroenterol Clin North Am**, v. 31, n. 2: p. 441-60, Jun. 2002.

RICHTER, J. Do we know the cause of reflux disease? **Eur J Gastroenterol Hepatol**, v. 11 Suppl 1: p. S3-9, Jun. 1999.

ROGERS, E.L. *et al.* Adenocarcinoma of the lower esophagus. A disease primarily of white men with Barrett's esophagus. **J Clin Gastroenterol**, v. 8, n. 6: p. 613-8, Dec. 1986.

ROMAN, S. *et al.* Consortium de recherche indépendant sur le traitement et l'exploration du reflux gastro-oesophagien et de l'endobrachyoesophage (CRITERE) ambulatory 24-h oesophageal impedance-pH recordings: reliability of automatic analysis for gastro-oesophageal reflux assessment. **Neurogastroenterol Motil**, v. 18, n. 11: p. 978-86, Nov. 2006.

SCHNELL, T.G.; SONTAG, S.J.; CHEJFEC, G. Adenocarcinomas arising in tongues or short segments of Barrett's esophagus. **Dig Dis Sci**, v. 37, n. 1: p. 137-43, Jan. 1992.

SHAHEEN, N.J. Advances in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. **Gastroenterology**, v. 128, n. 6: p. 1554-66, May, 2005.

SHAPIRO, M. *et al.* The extent of oesophageal acid exposure overlap among the different gastro-oesophageal reflux disease groups. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 15; n. 23(2): p. 321-9, Jan. 2006.

SHARMA, P.; MORALES, T.G.; SAMPLINER, R.E. Short segment Barrett's esophagus--the need for standardization of the definition and of endoscopic criteria. **Am J Gastroenterol**, v. 93, n. 7: p. 1033-6, Jul. 1998.

SHAY, S. Esophageal impedance monitoring: the ups and downs of a new test. **Am J Gastroenterol**, v. 99, n. 6: p. 1020-2, Jun. 2004.

SHAY, S. *et al.* Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. **Am J Gastroenterol**, v. 99, n. 6: p. 1037-43, Jun. 2004.

SIFRIM, D. Esophageal impedance monitoring and pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. **Verh K Acad Geneesk Belg**, v. 68, n. 3: p. 151-78, 2006.

SIFRIM, D. *et al.* Acid, nonacid, and gas reflux in patients with gastroesophageal reflux disease during ambulatory 24-hour pH-impedance recordings. **Gastroenterology**, v. 120, n. 7: p. 1588-98, Jun. 2001.

SIFRIM, D. *et al.* Gastro-esophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. **Gut**, v. 53, n. 7: p. 1024-31, Jul. 2004.

SIFRIM, D. *et al.* Patterns of gas and liquid reflux during transient lower oesophageal sphincter relaxation: a study using intraluminal electrical impedance. **Gut**, v. 44, n. 1: p. 47-54, Jan. 1999.

SIFRIM, D.; FORNARI, F. Esophageal impedance-pH monitoring. **Dig Liver Dis**, v. 40, n. 3: p. 161-6, Mar. 2008.

SITAL, R.R. *et al.* Bile acids and Barrett's oesophagus: a sine qua non or coincidence? **Scand J Gastroenterol Suppl**, n. 243: p. 11-7, May, 2006.

SMOUT, A.J. Review article: The measurement of non-acid gastro-oesophageal reflux. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 26 Suppl 2: p. 7-12, Dec. 2007.

SPECHLER, S.J. Clinical practice. Barrett's Esophagus. **N Engl J Med**, v. 14; n. 346(11): p. 836-42, Mar. 2002.

SPECHLER, S.J. The role of gastric carditis in metaplasia and neoplasia at the gastroesophageal junction. **Gastroenterology**, v. 117, n. 1: p. 218-28, Jul. 1999.

SPECHLER, S.J.; GOYAL, R.K. The columnar-lined esophagus, intestinal metaplasia, and Norman Barrett. **Gastroenterology**, v. 110, n. 2: p. 614-21, Feb. 1996.

STEIN, H.J. *et al.* Complications of gastroesophageal reflux disease. Role of the lower esophageal sphincter, esophageal acid and acid/alkaline exposure, and duodenogastric reflux. **Ann Surg**, v. 216, n. 1: p. 35-43, Jul. 1992.

STREETS, C.G.; DeMEESTER, T.R. Ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring: why, when, and what to do. **J Clin Gastroenterol**, v. 37, n. 1: p. 14-22, Jul. 2003.

TRUDGILL, N.J.; RILEY, S.A. Transient lower esophageal sphincter relaxations are no more frequent in patients with gastroesophageal reflux disease than in asymptomatic volunteers. **Am J Gastroenterol**, v. 96, n. 9: p. 2569-74, Sep. 2001.

TUTUIAN, R. *et al.* Multichannel intraluminal impedance in esophageal function testing and gastroesophageal reflux monitoring. **J Clin Gastroenterol**, v. 37, n. 3: p. 206-15, Sep. 2003.

TUTUIAN, R. Update in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. **J Gastrointestin Liver Dis**, v. 15, n. 3: p. 243-7, Sep. 2006.

TUTUIAN, R.; CASTELL, D.O. Clarification of the esophageal function defect in patients with manometric ineffective esophageal motility: studies using combined impedance-manometry. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 2, n. 3: p. 230-6, Mar. 2004.

TUTUIAN, R.; CASTELL, D.O. Review article: complete gastro-oesophageal reflux monitoring - combined pH and impedance. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 24 Suppl 2: p. 27-37, Sep. 2006.

VAEZI, M.F.; RICHTER, J.E. Synergism of acid and duodenogastric reflux in complicated Barrett's esophagus. **Surgery**, v. 117, n. 6: p. 699-704, Jun. 1995.

VAKIL, N. *et al.* The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. **Am J Gastroenterol**, v. 101, n. 8: p. 1900-20; quiz 1943, Aug. 2006.

WAKELIN, D.E. *et al.* A predictive model for length of Barrett's esophagus with hiatal hernia length and duration of esophageal acid exposure. **Gastrointest Endosc**, v. 58, n. 3: p. 350-5, Sep. 2003.

WANG, K.K.; SAMPLINER, R.E. Practice parameters Committee of the American College of Gastroenterology Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. **Am J Gastroenterol**, v. 103, n. 3: p. 788-97, Mar. 2008.

WAŚKO-CZOPNIK, D.; BŁOŃSKI, W.; PARADOWSKI, L. Diagnostic difficulties during combined multichannel intraluminal impedance and pH monitoring in patients with esophagitis or Barrett's esophagus. **Adv Med Sci**, v. 52: p. 196-8, 2007.

WHITE, N.M. *et al.* Barrett's esophagus and cardiac intestinal metaplasia: two conditions within the same spectrum. **Can J Gastroenterol**, v. 22, n. 4: p. 369-75, Apr. 2008.

WINTERS JR, C. *et al.* Barrett's esophagus. A prevalent, occult complication of gastroesophageal reflux disease. **Gastroenterology**, v. 92, n. 1: p. 118-24, Jan. 1987.

WOLFGARTEN, E. *et al.* Duodeno-gastric-esophageal reflux--what is pathologic? Comparison of patients with Barrett's esophagus and age-matched volunteers. **J Gastrointest Surg**, v. 11, n. 4: p. 479-86, Apr. 2007.

YOUNES, M. *et al.* Incidence and survival trends of esophageal carcinoma in the United States: racial and gender differences by histological type. **Scand J Gastroenterol**, v. 37, n. 12: p. 1359-65, Dec. 2002.

ZANINOTTO, G. *et al.* Role of acid and bile reflux in development of specialised intestinal metaplasia in distal oesophagus. **Dig Liver Dis**, v. 34, n. 4: p. 251-7, Apr. 2002.

ZENTILIN, P. *et al.* Comparison of the main oesophageal pathophysiological characteristics between short- and long-segment Barrett's oesophagus. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 16, n. 5: p. 893-8, May. 2002.

ZENTILIN, P. *et al.* Combined multichannel intraluminal impedance and pH-metry: a novel technique to improve detection of gastro-oesophageal reflux literature review. **Dig Liver Dis**, v. 36, n. 9: p. 565-9, Sep. 2004.

ZERBIB, F. *et al.* Determinants of gastro-oesophageal reflux perception in patients with persistent symptoms despite proton pump inhibitors. **Gut**, v. 57, n. 2: p. 156-60, Feb. 2008.

ZERBIB, F. *et al.* Normal values and day-to-day variability of 24-h ambulatory oesophageal impedance-pH monitoring in a Belgian-French cohort of healthy subjects. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 15; n. 22(10): p. 1011-21, Nov. 2005.

ANEXO E APÊNDICES

ANEXO A – Parecer ético

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP


Parecer nº. ETIC 283/05

Interesse: Profa. Dra. Luciana Dias Moretzsohn
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 28 de setembro de 2005, o projeto de pesquisa intitulado « **Avaliação do Parâmetro de Impedância/Phmetria Prolongada de Esôfago em Portadores de Esofagite Erosiva Leve e Esôfago de Barret** » bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Prof. Dr. Rui Rothe - Neves
Vice-Presidente do COEP/UFMG

APÊNDICE A - Termo de consentimento pós-informado

Caro paciente,

Você está sendo convidado(a) a participar de um estudo clínico sobre a doença por refluxo gastroesofágico (DRGE), que decorre do refluxo do conteúdo do estômago para o esôfago. Ela pode se manifestar por uma forma mais leve, chamada esofagite erosiva, ou por uma forma mais avançada, chamada esôfago de Barrett. São necessários mais esclarecimentos sobre as diferentes manifestações dessa doença. Desta forma, o presente estudo objetiva avaliar as características do refluxo gastroesofágico em pacientes que sofrem de formas leves da DRGE e compará-las com as observadas em pacientes que sofrem de formas mais avançadas.

Na primeira visita, a médica irá examiná-lo e conversar sobre sua doença. Em seguida, ela irá marcar para você um exame de impedância/pHmetria prolongada do esôfago, que é o melhor método disponível atualmente para avaliar o refluxo do material do estômago para o esôfago. Esse exame permite, entre outras coisas, saber se o seu refluxo é ácido ou não, se ocorre com muita frequência, se atinge somente a parte final do esôfago ou também o início do órgão e se seu esôfago consegue limpar rapidamente esse refluxo. A impedância/pHmetria prolongada do esôfago é um exame em que um tubo fino é introduzido pelo nariz e posicionado no esôfago, onde, durante 24 horas, irá monitorizar todo o material do estômago que refluir para o esôfago. Esses exames, apesar de não dolorosos, podem causar algum desconforto, pois você vai sentir a presença do cateter (tubo) em sua garganta durante todo o período do exame. Trata-se de exame seguro e raramente associa-se a complicações. A complicação mais observada é sangramento no nariz no momento em que o cateter é posicionado, devido a pequeno trauma nessa região.

Caso você tenha alguma pergunta a respeito do estudo ou se alguma coisa acontecer nesse intervalo, você pode sempre contatar a médica que está cuidando de você: Dra. Marcela Penna Soares, telefone (31) 8421.3260. Poderá também, em caso de dúvidas, contatar o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP), pelo telefone (31) 3248-9364.

Se for de seu interesse, você será cadastrado no Ambulatório de Esôfago, Estômago e Duodeno do Instituto Alfa de Gastroenterologia, onde daremos continuidade ao seu tratamento.

Sua participação no estudo é voluntária e caso se recuse a participar ou se retire do estudo, isso não afetará sua relação com seu médico ou qualquer outra pessoa que cuide de sua saúde. Ao assinar este formulário, você autoriza o Comitê de Ética do hospital e autoridades regulatórias a consultar seus registros médicos a fim de checar os dados coletados nesta pesquisa com o que está escrito nos registros. Sua identidade não será revelada e as leis regulando tais procedimentos serão seguidas.

Este estudo seguirá as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos – Resolução número 196/96 e 215/97 do Conselho Nacional de Saúde.

Todos os registros identificando você serão mantidos de modo confidencial e sua identidade será conhecida apenas pelo seu médico. Sua identidade também será mantida de modo confidencial, inclusive quando o estudo for publicado.

Eu li e entendi o texto acima e da forma como me foi descrito pelo meu médico. Com minha assinatura, concordo em participar do estudo descrito.

Assinatura do paciente ou representante legal

Data

Eu, por meio deste, confirmo que o indivíduo deu seu livre consentimento em participar do estudo.

Assinatura do investigador

Data

Eu, por meio deste, confirmo que testemunhei o indivíduo recebendo esta informação e dando livremente seu consentimento em participar do estudo.

Testemunha

Data

APÊNDICE B - Ficha individual do paciente**Identificação:****Número:****Data:****Registro HC:**

Nome:

Data de nascimento:

Profissão:

Estado civil:

Sexo:

Naturalidade:

Procedência:

Endereço:

Telefone:

Exame clínico: Assintomático Pirose Disfagia Regurgitação Sintomas reumatológicos Diabetes Sintomas extraesofágicos: especificar _____

Uso de medicações antissecretoras:

Drogas	Período	Dose

Exame físico:**Resultado de endoscopia digestiva alta****Data:**

APÊNDICE C – Tabelas com as variáveis logarítmicas

TABELA

Resultados das variáveis porcentagem de tempo de pH inferior a quatro, que tiveram distribuição lognormal (log do tempo de pH menor que quatro total e ereto) dos grupos esôfago de Barrett (EB) e esofagite erosiva (EE)

Variáveis log tempo pH<4	Grupo	Mínimo	Média	Mediana	Desvio- Padrão	Máximo
Total	EB	0,3010	0,8590	0,8573	0,2679	1,2967
	EE	0,2041	0,6343	0,6180	0,2647	1,1271
Ereto	EB	-0,0460	0,7120	0,7780	0,4360	1,2970
	EE	0,3979	0,6590	0,6435	0,2115	1,1004

EE: esofagite erosiva, EB: esôfago de Barrett.

TABELA

Resultados das variáveis tempo de depuração ácida, que tiveram distribuição lognormal (log do tempo de depuração ácida total e ereto), dos grupos esôfago de Barrett (EB) e esofagite erosiva (EE)

Variáveis log tempo depuração ácida	Grupo	Mínimo	Média	Mediana	Desvio- Padrão	Máximo
Total	EB	1,7243	2,2545	2,2304	0,2860	2,7226
	EE	1,7404	1,9708	1,9685	0,1410	2,2529
Ereto	EB	1,5798	2,1076	2,1036	0,3255	2,7160
	EE	1,6628	1,8471	1,8633	0,1346	2,1106

EE: esofagite erosiva, EB: esôfago de Barrett.

TABELA

Resultados das variáveis tempo de depuração de *bolus*, que tiveram distribuição lognormal (log do tempo de depuração de *bolus* total, ereto e supino) dos grupos esôfago de Barrett (EB) e esofagite erosiva (EE)

Variáveis log tempo depuração <i>bolus</i>	Grupo	Mínimo	Média	Mediana	Desvio- Padrão	Máximo
Total	EB	0,7782	1,0648	1,0207	0,1976	1,4150
	EE	0,8451	1,1438	1,1127	0,2088	1,5441
Ereto	EB	0,7782	1,0000	0,9287	0,2218	1,4472
	EE	0,9031	1,1580	1,1450	0,1860	1,5441
Supino	EB	0,6021	1,0910	1,0938	0,3114	1,6232
	EE	0,6990	1,2530	1,1900	0,3750	1,9440

EE: esofagite erosiva, EB: esôfago de Barrett.

APÊNDICE D - Banco de dados

PACIENTES	IDADE	SEXO	Classificacao	Tempo de analise	Tempo_em minutos	pH<4_Total	pH<4_Ereto	pH<4_Supino
NQT	49	M	Barrett longo	21:40:35	1300	6,1	3,6	9,6
GFVF	51	M	Barrett longo	20:06:10	1206	3,9	5,7	0,6
GC	57	F	Barrett longo	22:40:32	1360	14,3	19,8	3,9
MGZ	47	M	Barrett longo	19:56:58	1196	9,5	11	6,4
JIF	66	M	Barrett longo	22:18:16	1338	0,6	0,9	0,1
JAF	60	M	Barrett longo	21:12:28	1272	7,2	8,6	3,5
GMB	64	M	Barrett longo	22:09:24	1329	14,1	17,3	27,3
RA	47	M	Barrett longo	15:52:03	952	5,5	7,8	0,1
JLGR	61	M	Barrett longo	21:38:38	1298	6,3	3,9	10,4
NCC	51	M	Barrett longo	23:40:03	1420	4,2	1,1	8,9
IEJ	62	F	Barrett longo	22:42:28	1362	19,8	12	33,5
EPM	32	F	Barrett longo	21:27:01	1287	2	1,1	4,1
MJO	53	M	Barrett longo	21:43:14	1303	10,1	6,3	15,2
ACA	69	M	Barrett longo	22:32:15	1352	7,7	5,6	9,9
RN	51	M	Esofagite A	21:31:53	1291	5,3	3,1	7,3
IS	60	F	Esofagite A	21:04:18	1264	2,3	3,5	0
MGH	64	F	Esofagite A	20:20:09	1220	4,3	6,5	1
MLCT	45	F	Esofagite A	23:19:06	1399	5,9	0	12,3
WMS	34	M	Esofagite A	22:31:03	1351	12,8	3,5	27,9
ZMQP	50	F	Esofagite A	20:05:08	1205	4,1	5,8	1,9
TRR	51	F	Esofagite A	21:53:45	1313	4,2	5,7	0
GJO	60	M	Esofagite A	22:22:02	1342	2,6	3,1	2
MAR	43	F	Esofagite A	23:52:07	1432	1,6	2,6	0
AFA	35	M	Esofagite B	21:25:56	1285	2,6	4,4	1,3
DMN	52	F	Esofagite B	19:49:32	1189	13,4	12,6	16,9
NSCJ	48	M	Esofagite B	22:42:36	1362	6,7	9	4,7
LMLA	30	F	Esofagite B	23:26:48	1406	3,7	2,5	4,9
HMPZ	48	F	Esofagite B	21:15:24	1275	3,1	4,5	0,2

Clearance_Total	Clearance_Ereto	Clearance_Supino	Clearance_bolus_Total	Clearance_bolus_Ereto	Clearance_bolus_Supino	Refluxo total_Total
103	42	444	19	18	23	100
109	107	144	10	6	14	103
167	176	110	20	22	9	379
158	147	216	6	6	7	117
53	56	22	14	7	42	62
137	131	187	10	8	31	79
528	263	1095	7	7	6	113
391	520	5	10	10	4	48
307	187	508	9	9	11	1119
223	112	273	13	7	17	99
445	335	562	11	13	6	189
85	38	317	18	13	22	86
184	84	515	26	28	20	219
173	123	228	6	6	6	140
138	49	430	9	8	18	128
103	103	0	12	11	12	80
80	76	159	32	35	22	151
1226	0	1226	35	82	82	45
179	46	452	19	23	16	202
65	60	99	9	9	11	157
86	86	0	22	22	15	86
125	129	118	14	13	88	97
76	76	0	15	15	48	75
55	53	64	10	10	25	69
97	91	124	14	15	10	317
93	63	510	7	12	8	122
111	52	288	10	12	8	168
70	73	22	11	16	5	97

Refluxo total_Ereto	Refluxo total_Supino	Refluxo acido_Total	Refluxo acido_Ereto	Refluxo acido_Supino	Refluxo não acido_Total	Refluxo não acido_Ereto
85	15	52	43	9	41	39
93	10	53	49	4	46	41
331	48	166	136	30	205	192
105	12	78	69	9	37	35
48	14	26	16	10	34	31
72	7	54	50	4	24	21
96	17	48	33	15	65	63
44	4	13	10	3	33	32
80	39	41	20	21	74	58
71	28	32	18	14	65	52
136	53	87	45	42	96	89
69	17	22	18	4	62	51
170	49	51	36	15	167	133
102	38	64	40	24	69	60
91	37	47	33	14	79	57
69	11	25	23	2	52	43
133	18	54	51	3	95	82
34	11	11	4	7	28	26
142	60	106	61	45	88	75
136	21	73	64	9	84	72
84	2	63	63	0	21	19
86	11	27	22	5	69	63
71	4	25	25	0	47	43
55	14	48	36	12	20	19
275	42	162	134	28	150	137
113	9	90	82	8	31	30
139	28	56	42	14	111	97
90	7	56	52	4	38	37

	Refluxo não ácido_Supino	Refluxo ereta_Total	Refluxo ereta_Liquido	Refluxo ereta_Misto	Refluxo ereta_Gasoso	Refluxo supina_Total
	2	85	33	38	14	15
	5	93	3	40	50	10
	13	331	61	112	158	48
	2	105	23	22	60	12
	3	48	24	11	13	14
	3	72	26	32	14	7
	2	96	21	13	62	17
	1	44	5	11	28	4
	16	80	21	10	49	39
	13	71	27	5	39	28
	7	136	58	13	65	53
	11	69	6	23	40	17
	534	170	46	80	44	49
	9	102	3	40	50	38
	22	91	10	41	40	37
	9	69	40	18	11	11
	13	133	30	38	65	18
	2	34	17	8	9	11
	13	142	69	42	31	60
	12	136	23	54	59	21
	2	84	13	63	8	2
	6	86	10	31	45	11
	4	71	9	33	29	4
	1	55	9	25	21	14
	13	275	66	57	152	42
	1	113	49	39	25	9
	14	140	26	23	91	28
	1	90	22	48	20	7

Refluxo supina_Liquido	Refluxo supina_Misto	Refluxo supina_Gasoso
13	2	0
6	3	1
12	10	26
5	2	5
0	13	1
4	2	1
3	7	7
1	0	3
21	4	14
17	2	9
30	9	14
13	1	3
23	12	14
30	5	3
9	16	12
2	7	2
13	0	5
10	0	1
48	11	1
11	5	5
0	2	0
3	7	1
1	1	2
5	5	4
20	6	16
8	1	0
4	7	17
1	5	1