



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CAMPUS SOBRAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

SAULO SANTIAGO ALMEIDA

**CORRELAÇÃO ENTRE DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL E DOENÇA DO
REFLUXO GASTROESOFÁGICO – REVISÃO DE LITERATURA**

SOBRAL

2019

SAULO SANTIAGO ALMEIDA

CORRELAÇÃO ENTRE DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL E DOENÇA DO
REFLUXO GASTROESOFÁGICO – REVISÃO DE LITERATURA

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Ciências da Saúde do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Campus Sobral da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde. Área de Concentração: Doenças Crônicas e Câncer

Orientador: Prof. Dr. José Ronaldo Vasconcelos da Graça

SOBRAL

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- A451c Almeida, Saulo Santiago.
Correlação entre doença inflamatória intestinal e doença do refluxo gastroesofágico : revisão de literatura / Saulo Santiago Almeida. – 2019.
51 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Campus de Sobral, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Sobral, 2019.
Orientação: Prof. Dr. José Ronaldo Vasconcelos da Graça.
1. Doença inflamatória intestinal. 2. Doença do refluxo gastroesofágico. 3. Motilidade intestinal. I. Título.
CDD 610
-

SAULO SANTIAGO ALMEIDA

CORRELAÇÃO ENTRE DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL E DOENÇA DO
REFLUXO GASTROESOFÁGICO – REVISÃO DE LITERATURA

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Ciências da Saúde do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Campus Sobral da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde. Área de Concentração: Doenças Crônicas e Câncer

Aprovada em:

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. José Ronaldo Vasconcelos da
Graça (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Daniel Hardy Melo
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Weberty Mayk Eufrásio de Figueiredo
Universidade INTA (UNINTA)

À minha família, por sua capacidade de acreditar em mim e investir em mim. Mãe, seu cuidado e dedicação foi que deram, em alguns momentos, a esperança para seguir. Pai, sua presença significou segurança e certeza de que não estou sozinho nessa caminhada.

AGRADECIMENTOS

A minha esposa Juliana Martins de Oliveira por me ajudar com a tradução do artigo científico e no design dos slides da apresentação.

Ao Prof. Dr. José Ronaldo Vasconcelos da Graça por me orientar em minha tese de mestrado.

Aos professores do programa de pós-graduação em ciências da saúde.

Aos funcionários da Universidade Federal do Ceará - Campus Sobral.

“A persistência é o caminho do êxito.”

(Charles Chaplin)

RESUMO

O sistema nervoso entérico e o sistema imune interagem intensamente em indivíduos saudáveis e em várias doenças intestinais. A existência de uma relação entre motilidade intestinal e esofágica está sendo estudada desde o final do século XIX. Vários trabalhos já demonstraram a prevalência aumentada da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) em pacientes com síndrome do intestino irritável (SII). Entretanto, há pouca referência a relação entre DRGE e doença inflamatória intestinal (DII). Apesar de serem entidades distintas, DII e DRGE apresentam alterações na motilidade gastrointestinal cuja patogênese não é totalmente conhecida e que pode estar relacionada. Nosso objetivo principal é reunir informações disponíveis na literatura sobre alterações da motilidade esofágica em pacientes com DII. Para isso realizamos uma revisão de literatura em 4 bancos de dados entre 1990 e 2018. Foram encontrados inicialmente 316 artigos, dos quais 9 satisfaziam os critérios de inclusão. Observamos que na maioria dos trabalhos, houve uma prevalência maior de pacientes com DRGE em pacientes com DII, sendo a intensidade dos sintomas de refluxo menor quando comparado ao grupo controle.

Palavras-chave: Doença inflamatória intestinal. Doença do refluxo gastroesofágico. Motilidade intestinal.

ABSTRACT

The enteric nervous system and immune system interact intensely in healthy individuals and in various intestinal diseases. The existence of a relationship between intestinal and esophageal motility is being studied since the end of the 19th century. Several studies have already demonstrated the increased prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD) in patients with irritable bowel syndrome (IBS). However, there is little reference to the relationship between GERD and inflammatory bowel disease (IBD). Although they are distinct entities, IBD and GERD present changes in gastrointestinal motility whose pathogenesis is not fully known and may be related. Our main objective is to gather information available in the literature on esophageal motility alterations in patients with IBD. For this, we carried out a review of the literature in 4 databases between 1990 and 2018. Initially, 316 articles were found, of which 9 met the inclusion criteria. We observed that in the majority of studies, there was a higher prevalence of GERD patients with IBD, and the intensity of reflux symptoms was lower when compared to the control group.

Keywords: Inflammatory bowel disease. Gastroesophageal reflux disease. Intestinal motility.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Prevalência mundial DRGE	17
Figura 2 – Estruturas anatômicas anti-refluxo	18
Figura 3 – Incidência da DII no mundo	22
Figura 4 – RCU em reto- úlceras superficiais e confluentes, revestidas por fibrina, edema e enantema.	24
Figura 5 – DC-aspecto em pedra de calçamento da mucosa	25
Figura 6 – Controle neural da parede intestinal	30
Figura 7 – Motilidade gastrointestinal no processo inflamatório	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Indicações de biopsia na DRGE.	20
Tabela 2 – Características da DC e da RCU	25
Tabela 3 – Controle hormonal motilidade gastrointestinal	29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DC	doença de Crohn
DII	doença inflamatória intestinal
DRGE	doença do refluxo gastroesofágico
EEI	esfíncter esofágico inferior
EES	esfíncter esofágico superior
GERD	gastroesophageal reflux disease
IBD	inflammatory bowel disease
IBP	inibidor de bomba de prótons
IBS	irritable bowel syndrome
RCU	retocolite ulcerativa
SII	síndrome do intestino irritável
VHS	velocidade de hemossedimentação
VIP	peptídeo intestinal vasoativo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	Contextualização do problema	14
1.2	Justificativa e relevância	15
2	OBJETIVOS	16
2.1	Objetivos gerais	16
2.2	Objetivos específicos	16
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	17
3.1	Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)	17
3.1.1	<i>Fisiopatologia</i>	17
3.1.2	<i>Diagnóstico clínico</i>	19
3.1.3	<i>Diagnóstico endoscópico</i>	19
3.1.3.1	<i>O papel da biopsia endoscópica e histopatológico</i>	19
3.1.4	<i>Outros procedimentos diagnósticos</i>	20
3.1.4.1	<i>Manometria esofágica</i>	20
3.1.4.2	<i>pHmetria esofágica</i>	20
3.1.4.3	<i>Impedanciometria</i>	20
3.1.4.4	<i>Cintilografia esofágica</i>	21
3.1.4.5	<i>Seriografia</i>	21
3.1.5	<i>DRGE em pacientes pediátricos</i>	21
3.1.6	<i>Complicações da DRGE</i>	21
3.1.6.1	<i>Estenose péptica</i>	21
3.1.6.2	<i>Esôfago de Barrett</i>	22
3.2	Doença Inflamatória intestinal	22
3.2.1	<i>Epidemiologia</i>	22
3.2.2	<i>Etiopatogenia</i>	23
3.2.3	<i>Patologia</i>	23
3.2.4	<i>Apresentação clínica</i>	23
3.2.5	<i>Diagnóstico endoscópico</i>	24
3.2.5.1	<i>Colonoscopia</i>	24
3.2.5.2	<i>Enteroscopia</i>	25

3.2.5.3	<i>Cápsula endoscópica</i>	26
3.2.5.4	<i>Endoscopia digestiva alta</i>	26
3.2.5.5	<i>Ecoendoscopia</i>	26
3.2.6	<i>O papel das biopsias</i>	26
3.2.7	<i>Diagnóstico diferencial com outras colites</i>	26
3.2.8	<i>Vigilância do câncer colorctal(CCR)</i>	27
3.3	Motilidade Gastrointestinal	27
3.3.1	<i>Atividade elétrica intrínseca</i>	27
3.3.2	<i>Sistema nervoso entérico</i>	28
3.3.3	<i>Controle autônomo da motilidade do trato gastrointestinal</i>	28
3.3.4	<i>Fibras nervosas sensoriais</i>	28
3.3.5	<i>Reflexos gastrointestinais</i>	28
3.3.6	<i>Controle hormonal da motilidade do trato gastrointestinal</i>	29
3.3.7	<i>Tipos de movimentos gastrointestinais</i>	29
3.4	Motilidade esofágica	30
3.4.1	<i>Controle peristalse</i>	30
3.4.2	<i>Relaxamento do EEI</i>	31
3.5	Inflamação e motilidade gastrointestinal	31
	REFERÊNCIAS	33
	APÊNDICES	37
	APÊNDICE A – Artigo	37

1 INTRODUÇÃO

1.1 Contextualização do problema

O sistema nervoso entérico e o sistema imune interagem intensamente em indivíduos saudáveis e em várias doenças intestinais. Nas últimas décadas se têm demonstrado que neurônios podem regular a extensão e intensidade do processo inflamatório, por outro lado, mediadores inflamatórios podem alterar a função neuronal a curto e longo prazo (MAWE, 2015; LOMAX *et al.*, 2017; MITTAL *et al.*, 2017). O músculo liso presente na parede intestinal também responde a mediadores inflamatórios produzindo e secretando vários mediadores pro e anti-inflamatórios. Diferentes estímulos tem padrões diferentes de resposta, podendo aumentar ou diminuir a atividade contrátil (BASSOTTI, 2014).

Através dessa integração, um mesmo mecanismo fisiopatológico poderia desencadear predisposição a várias afecções. Isso pode ser observado tanto por dados epidemiológicos quando através da experiência clínica. Muitas doença que não tinham patogênese definida, estão sendo melhor compreendidas. Novas abordagens diagnósticas e de tratamento estão sendo formuladas com base nesses princípios.

Apesar de serem entidades distintas, DII e DRGE apresentam alterações na motilidade gastrointestinal, cuja patogênese é desconhecida (ABDALLA *et al.*, 2016). Na DRGE, há uma redução da pressão de repouso e aumento da quantidade de relaxamentos transitórios do esfíncter esofágico inferior (EEI) (HERBELLA; PATTI, 2010). Na DII, há um distúrbio nos movimentos peristálticos, com redução do trânsito intestinal, devido ao processo inflamatório (ABDALLA *et al.*, 2016; BASSOTTI, 2014; COULIE *et al.*, 2001; JR, 1991).

Em estágios iniciais muitas vezes é difícil fazer a diferenciação entre acometimento esofágico da DII, uma esofagite infecciosa pela imunossupressão ou uma DRGE associada, com base na clínica e nos exames complementares (SONNENBERG *et al.*, 2018). Muitos sintomas são comuns a várias patologias e o resultado do histopatológico pode mostrar sinais inflamatórios inespecíficos (ABDALLA *et al.*, 2016). O fato do esôfago ser o órgão menos acometido pela doença de Crohn (DC), faz esse diagnóstico ser mais improvável ante a frequência elevada de pacientes com sinais e sintomas de refluxo (KNOBLAUCH *et al.*, 2002).

1.2 Justificativa e relevância

Há evidências de uma relação entre a motilidade gastrointestinal e esofágica, e isso repercutiria na história natural de várias doenças. Não só o sistema nervoso entérico poderia estar envolvido, mas também hormônios que têm papel importante no controle da motilidade e mediadores inflamatórios (MAWE, 2015; LOMAX *et al.*, 2005; MITTAL *et al.*, 1995).

Por exemplo, muitos estudos demonstraram a prevalência aumentada de DRGE em pacientes com SII, chegando a 30-40% (LANNG *et al.*, 2003; BRYANT *et al.*, 2011). Entretanto, a prevalência da DRGE em pacientes com doença inflamatória intestinal foi pouco estudada. A alteração da motilidade e o processo inflamatório que ocorre na DII poderiam ocasionar sintomas esofágicos através de um mecanismo comum.

A correta identificação de uma DII associada com a DRGE contribui para o manejo desses pacientes. A falta de diferenciação entre essas duas entidades ocasiona um uso desnecessário de terapia com inibidor de bomba de prótons (IBP) em alguns pacientes com esofagite por DC ou outras causas (SONNENBERG *et al.*, 2018). Esses pacientes acabam se submetendo aos efeitos colaterais por uso a longo prazo do IBP: deficiência de B12, hipermagnesemia, osteoporose, etc. Além disso, há uma piora na qualidade de vida, evidenciada diretamente por redução dos scores de escalas específicas para esse fim, relatados pelos pacientes (BRYANT *et al.*, 2011; BARRATT *et al.*, 2011; KIM *et al.*, 2013).

Nenhuma revisão sistemática sobre a correlação entre DII e DRGE foi encontrada, a maioria dos estudos são do tipo caso-controle ou transversais e alguns artigos têm conclusões opostas. A população estudada por esses artigos se restringe a regiões limitadas, impedindo uma análise geral dos resultados, já que há amplas variações mundiais na epidemiologia da DII e da DRGE. Esta dissertação tem sua relevância em reunir as principais informações disponíveis na literatura e procurar estabelecer alguma relação entre estas duas doenças através da análise dos resultados obtidos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos gerais

Reunir informações disponíveis na literatura sobre alterações da motilidade esofágica(preferencialmente a DRGE), em pacientes com doença inflamatória intestinal.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar na literatura se a prevalência de DRGE é maior em pacientes com DII.
- Verificar na literatura se a DII ativa ou inativa interfere na prevalência de DRGE.
- Identificar na literatura os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos na relação entre essas duas doenças.

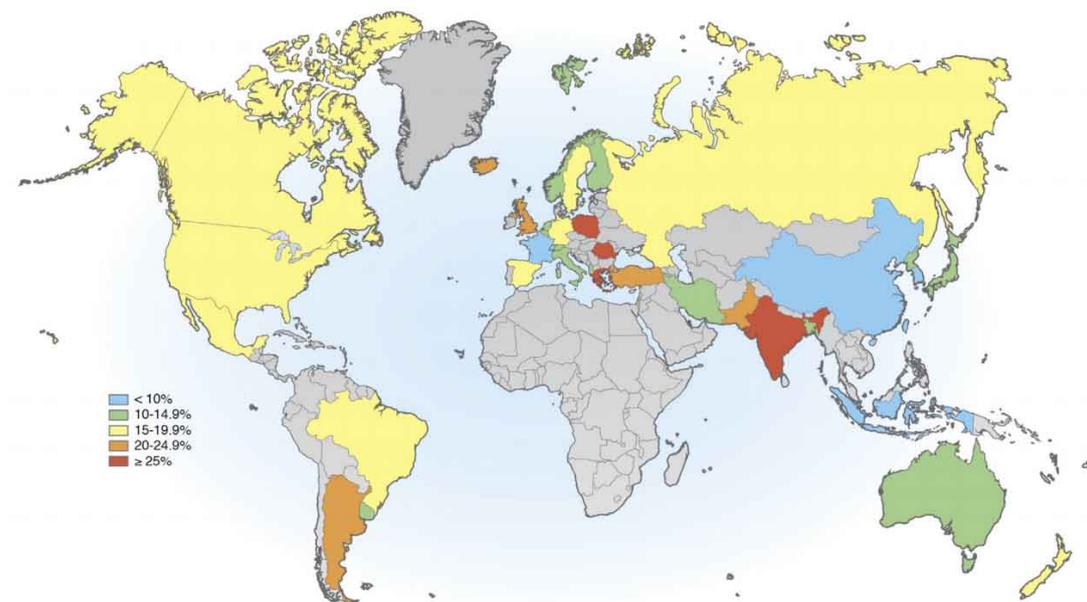
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)

Afecção crônica decorrente do refluxo de conteúdo gastrointestinal para o esôfago e/ou órgãos adjacentes a ele, acarretando um espectro variável de sintomas e sinais associados ou não a lesões teciduais (MORAES-FILHO *et al.*, 2010).

Tem prevalência mundial, com maior quantidade de pacientes em países ocidentais (cerca de 15 a 28%). Na ásia, a prevalência cai para menos de 10% da população. O Brasil tem pelo menos 15% da população com pelo menos 1 episódio semanal de pirose pelo refluxo (EL-SERAG *et al.*, 2013).

Figura 1 – Prevalência mundial DRGE



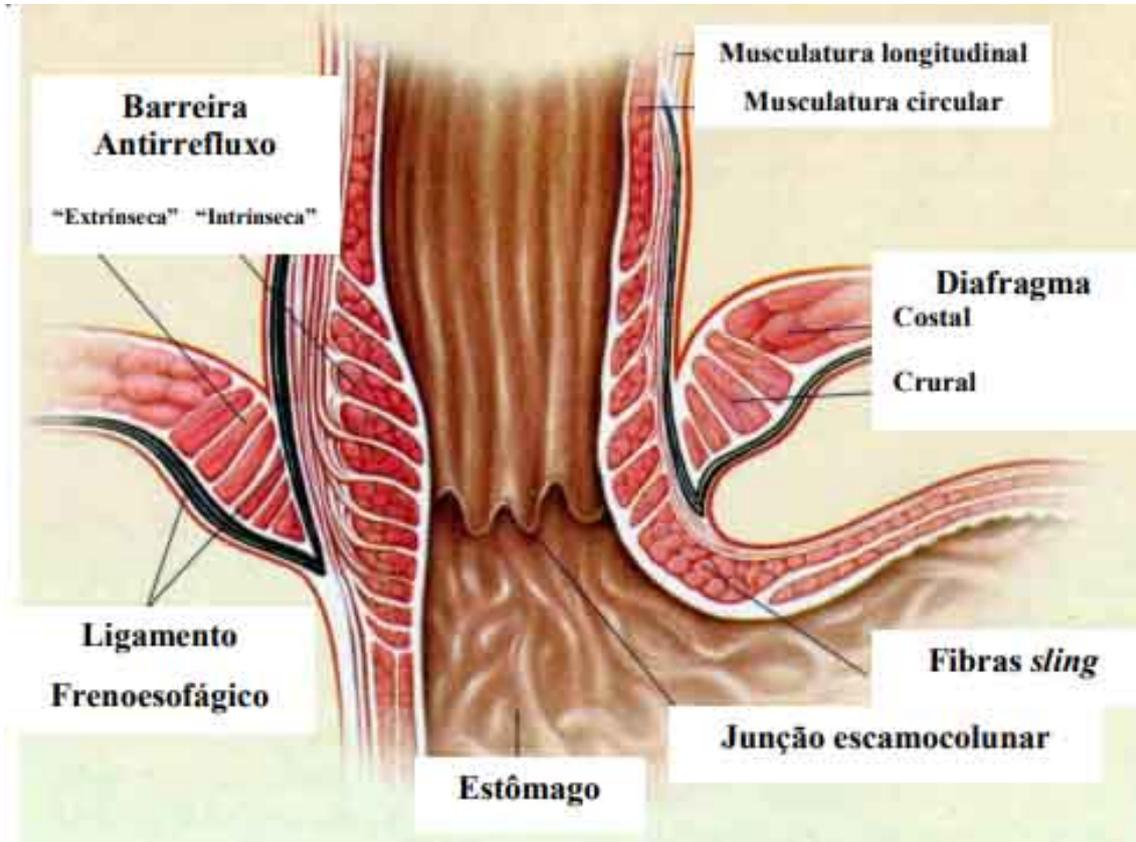
Fonte: (RICHTER; RUBENSTEIN, 2018).

3.1.1 Fisiopatologia

Várias estruturas anatômicas formam uma barreira natural anti-refluxo: ângulo de His, prega de Gubaroff, pilar direito do diafragma, membrana freno-esofágica, EEI, dentre outros. Mecanismos funcionais como a peristalse esofágica e a produção de saliva também tem um papel na prevenção do refluxo. Mesmo com essa barreira, o refluxo fisiológico pode ocorrer em pequena quantidade durante as refeições, mas sem causar sintomas, não constituindo DRGE. O

refluxo anormal ocorre por alterações nesses mecanismos, principalmente no EEI (HERBELLA; PATTI, 2010).

Figura 2 – Estruturas anatômicas anti-refluxo



Fonte: Adaptado (MITTAL *et al.*, 1995)

O EEI é formado por musculatura lisa, com 3 a 4 cm de comprimento, localizado em esôfago distal. É uma zona de alta pressão que relaxa com a deglutição, permitindo a passagem do alimento. Há também episódios de relaxamento fisiológico transitório com cerca de 5 a 35 segundos, não associados a deglutição, quando há distensão gástrica pós prandial. Em pacientes com DRGE, o aumento desses episódios de relaxamento transitórios e/ou a diminuição da pressão de repouso do EEI, poderiam causar sintomas (MITTAL *et al.*, 2017).

A peristalse esofágica associada a produção de saliva é outro componente anti-refluxo, realizando a limpeza do conteúdo gástrico refluído. Pacientes com doenças que afetam o tecido conectivo como a esclerodermia, tem sintomas mais graves e maior prevalência de complicação (estenoses, esôfago de Barrett, úlceras, etc) (HERBELLA; PATTI, 2010).

Há forte relação entre obesidade e DRGE. O aumento da pressão abdominal estaria relacionado há alterações no relaxamento transitório do EEI e piora da motilidade esofágica

(HERBELLA; PATTI, 2010).

A hérnia de hiato por deslizamento é considerada fator de risco para DRGE. Está associada a recorrência precoce e a falha do tratamento clínico. Entretanto, 10 a 15% da população apresentam hérnia de hiato e não tem sintomas de refluxo. A presença de migração permanente da junção gastroesofágica e o tamanho da hérnia (maior que 2cm) são fatores de pior prognóstico (HERBELLA; PATTI, 2010).

O papel do *H. pylori* em relação a DRGE ainda é controverso. Alguns autores dizem que a infecção seria um fator de proteção, por levar a gastrite atrófica e acloridria, com aumento do pH do material refluído. Outros não encontraram relação entre as duas doenças (HERBELLA; PATTI, 2010).

3.1.2 Diagnóstico clínico

Entre os sintomas típicos mais comuns estão: pirose e regurgitação ácida, que surgem após as refeições e são aliviados com antiácidos. Dor torácica, sintomas respiratórios, otorrinolaringológicos, lesões na cavidade oral são atípicos, mas podem fazer parte do quadro. Várias doenças como úlceras, gastrites, câncer gástrico e esofágico podem simular esses sintomas, sendo diagnósticos diferenciais (MORAES-FILHO *et al.*, 2010).

3.1.3 Diagnóstico endoscópico

O diagnóstico é principalmente clínico, mas a endoscopia tem indicação em alguns casos: disfagia, odinofagia, hematêmese, sintomas refratários ao tratamento com IBP, perda de peso maior que 5%, sintomas atípicos, etc. Sua sensibilidade é de 40-60% no diagnóstico do refluxo. Dos achados endoscópicos, a esofagite é o mais específico e não há correlação entre achados endoscópicos e a intensidade dos sintomas (LACY *et al.*, 2010).

3.1.3.1 O papel da biopsia endoscópica e histopatológico

Não deve ser feito de rotina em pacientes com esofagite e nem em pacientes com endoscopia digestiva normal. Somente 60% dos pacientes com DRGE apresentam alterações histológicas. Principais indicações feitas pelo III Consenso Brasileiro de DRGE são resumidas na tabela 1.

Estudos mostram que a dilatação dos espaços intercelulares do epitélio esofágico

pode ser o marcador mais precoce de esofagite. Hiperplasia da camada basal, papilomatose, também são achados precoces (TRUDGILL *et al.*, 1997).

Tabela 1 – Indicações de biopsia na DRGE.

Achados endoscópicos
1- Presença de úlcera ou estenose
2- Suspeita de metaplasia intestinal(esôfago de Barrett)
3- Pacientes imunocomprometidos com esofagite
4- Suspeita de esofagite eosinofílica
5- Qualquer nódulo ou massa visível

Fonte: III Consenso Brasileiro de DRGE

3.1.4 Outros procedimentos diagnósticos

Na falha do exame clínico e endoscópico em diagnosticar pacientes com DRGE.

Outros exames podem ser solicitados:

3.1.4.1 Manometria esofágica

Avalia a ação motora do esôfago e o tônus do EEI. Não é indicada na avaliação inicial de pacientes com DRGE. Principais indicações são: localizar EEI para realizar a pHmetria, no pré-operatório de cirurgia de refluxo, em pacientes com disfagia (GAWRON; HIRANO, 2010).

3.1.4.2 pHmetria esofágica

Eletrodo colocado em um cateter, posicionado no EEI e ligado a um receptor externo portátil que registra o pH em 24 horas. Indicações principais: 1- Avaliação de pacientes com sintomas atípicos, endoscopia negativa e refratários ao tratamento. 2- Pacientes com sintomas refratários ao tratamento. 3- Pacientes que irão realizar cirurgia anti-refluxo e tem endoscopia negativa (GAWRON; HIRANO, 2010).

3.1.4.3 Impedanciometria

Mede a resistência elétrica entre os sensores de um cateter posicionado no esôfago distal. Identifica refluxo de conteúdo gástrico, mas não discrimina se sólido, líquido ou gasosos. Associado a pHmetria, consegue indicar se o refluxo foi de conteúdo ácido ou básico (GAWRON;

HIRANO, 2010).

3.1.4.4 Cintilografia esofágica

Identifica o refluxo através de ingestão de alimento contendo marcador radioativo (Tc99). Utiliza-se uma gama-câmera para fazer as imagens. É um exame caro, pouco disponível. Principal indicação é como alternativa a manometria em crianças pequenas, por ser menos invasivo (GAWRON; HIRANO, 2010).

3.1.4.5 Seriografia

Exame radiográfico contrastado dinâmico de esôgafo, estômago e duodeno. Apresenta baixa sensibilidade e especificidade para diagnóstico de DRGE. É mais usado para avaliar pacientes com disfagia e odinofagia, identificando estenoses e hérnias de hiato (GAWRON; HIRANO, 2010).

3.1.5 DRGE em pacientes pediátricos

O refluxo gastroesofágico que ocorre na infância é fisiológico na maioria das vezes. O número de pacientes pediátricos com esofagite de refluxo é bem menor que de adultos. Principais indicações de endoscopia são: anemia, perda de peso, hematêmese, sangue oculto positivo nas fezes. A endoscopia serve também para excluir diagnósticos diferenciais como esofagite eosinofílica, esofagite infecciosa, doença celíaca, gastrite, DC etc (MORAES-FILHO *et al.*, 2010).

3.1.6 Complicações da DRGE

3.1.6.1 Estenose péptica

Pode ocorrer tardiamente em pacientes com esofagite de refluxo intensa (graus C e D) e não adequadamente tratada. Corresponde a 90% das estenoses benignas do esôfago e está presente em 7-23% dos pacientes com refluxo. O processo inflamatório atinge a parede do esôfago e tecidos peri-esofágicos com edema, fibrose e cicatrização. Há uma redução do lúmen e encurtamento do órgão. Na maioria dos casos ocorre próximo a junção escamo-colunar e tem cerca de 1 a 4 cm de extensão (KUO; KALLOO, 1998).

3.1.6.2 Esôfago de Barrett

Substituição do epitélio escamoso estratificado do esôfago distal por epitélio colunar com células intestinalizadas (metaplasia intestinal) decorrente da exposição crônica ao conteúdo gástrico refluxido. Há um risco maior de desenvolvimento de adenocarcinoma esofágico nesses pacientes, ceca de 30-125 vezes maior do que na população geral (PIETRO, 2010).

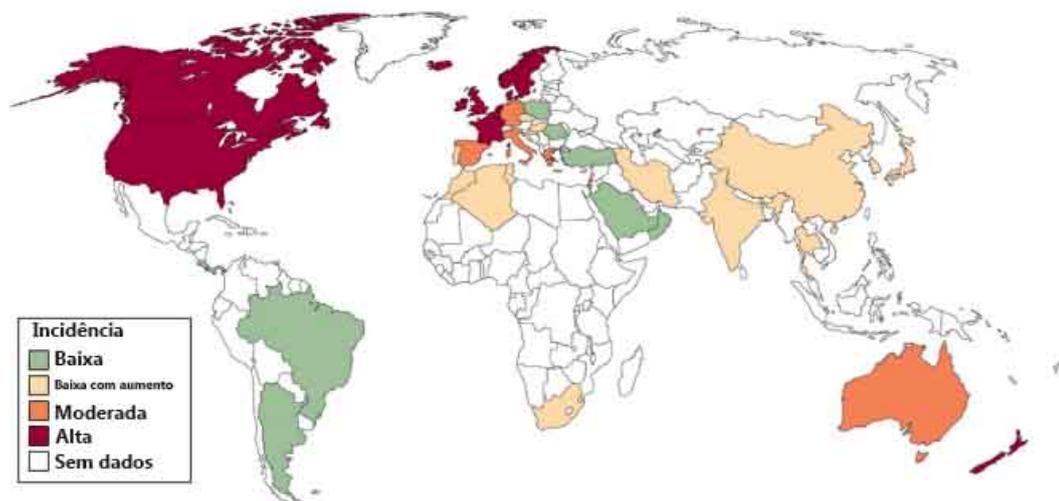
3.2 Doença Inflamatória intestinal

A retocolite ulcerativa (RCU) e a doença de Crohn (DC) são as duas principais formas de apresentação. Em ambas há um processo inflamatório crônico de causa ainda não totalmente conhecida e sem cura. Causam grande impacto na qualidade de vida de pessoas afetadas e de suas famílias (AVERBACH, 2018).

3.2.1 Epidemiologia

Está presente em todas as regiões do planeta, mas de forma heterogênea. É mais prevalente em indivíduos caucasianos de países industrializados da América do Norte e Europa setentrional. Nestas regiões a prevalência é de 50‰ e a incidência de 5 a 10‰. Tem distribuição igual entre os sexos, acometendo pessoas entre 15-30 anos de idade e um segundo pico entre 50 e 70 anos (COSNES *et al.*, 2011). No Brasil é mais prevalente nas regiões sul e sudeste (AVERBACH, 2018).

Figura 3 – Incidência da DII no mundo



Fonte: (COSNES *et al.*, 2011).

3.2.2 Etiopatogenia

Várias evidências sugerem que a DII é o resultado de uma resposta inflamatória atípica a microbiota intestinal em pessoas geneticamente predispostas. O principal fator de risco é a história familiar positiva, com incidência de 30 a 100 vezes mais do que na população em geral. Vários genes associados a fisiopatologia já foram identificados, entre eles o NOD2. Na DII a mutação nesse gene leva a um defeito no reconhecimento de fosfolipídios de bactérias comensais desencadeando uma resposta inflamatória crônica (KUCHARZIK *et al.*, 2006).

3.2.3 Patologia

Na RCU o processo inflamatório inicia-se no reto, podendo estender proximalmente no cólon, de forma contínua, havendo nítida separação entre área normal e acometida. Há inflamação da mucosa e submucosa, com edema, enantema, erosões, úlceras rasas.(AVERBACH, 2018).

Na DC o processo inflamatório pode acometer qualquer segmento do trato gastrointestinal e região perianal. Frequentemente é segmentar, intercalado por áreas normais. Toda a parede intestinal pode estar afetada, podendo haver estenoses e fístulas. As lesões mais comuns são as úlceras aftóides, que se coalescem, dando um aspecto endoscópico de pedra de calçamento. Os granulomas epitelióides não caseosos não são vistos frequentemente no histopatológico, mas só são encontrados na DC. Doença acometendo região perianal, com formação de fístulas, fissuras, abscessos também é característica (AVERBACH, 2018).

3.2.4 Apresentação clínica

O sintoma mais comum na RCU é a diarreia, com fezes associadas a sangue e muco. Dor abdominal baixa, febre, perda de peso podem ocorrer. Em 75% dos pacientes a doença tem um curso intermitente, com longos períodos entre as crises. 5 a 15% tem uma evolução crônica contínua, sem períodos de melhora. Até 10% tem quadro súbito, sem sintomas subsequentes por longo tempo (AVERBACH, 2018).

Na DC as manifestações clínicas dependem da região acometida e do grau de inflamação. Qualquer segmento do tubo digestivo pode ser acometido, mais comumente delgado, cólon e região perianal. Sintomas principais são diarreia, perda de peso, dor abdominal e febre. Manifestações perianais incluem dor, incontinência, urgência fecal, prurido (AVERBACH, 2018).

Até 20% dos pacientes com DII podem ter sintomas extra-intestinais. Os mais comuns são artrites e artralguas, que são assimétricas e migratórias. O envolvimento ocular, hepático e lesões de pele já foram descritos (AVERBACH, 2018).

Os achados laboratoriais são inespecíficos: anemia, leucocitose, aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS) podem indicar exacerbação da doença. Alterações hidreletrolíticas ocorrem em pacientes com quadros graves de diarreia.

3.2.5 Diagnóstico endoscópico

3.2.5.1 Colonoscopia

A colonoscopia é importante no diagnóstico inicial, diferenciação entre RCU e DC, estadiamento da extensão e atividade da doença, monitoramento da resposta terapêutica, vigilância para o surgimento de displasias e neoplasias e para promover o tratamento endoscópico(estenoses, fístulas, sangramentos) (DEJACO *et al.*, 2003).

NA RCU a colonoscopia mostra inflamação contínua e ascendente desde a linha pectínea, mais intensa em segmentos distais. Erosões, úlceras, edema, eritema em mucosa são encontrados com frequência. A Transição entre a área inflamada e a mucosa normal é abrupta. 30 a 40% tem doença em reto(proctite) e sigmoide (procto-sigmoidite). Em 30-40% o acometimento atinge cólon esquerdo(colite esquerda). Em 20 a 30% dos pacientes as lesões ultrapassam a flexura esplênica(pancolite) (NIKOLAUS; SCHREIBER, 2007).

Figura 4 – RCU em reto- úlceras superficiais e confluentes, revestidas por fibrina, edema e enantema.

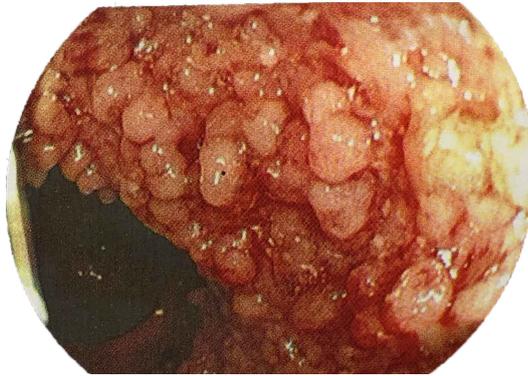


Fonte: (AVERBACH, 2018).

Na DC observa-se lesão inflamatórias entremeadas por mucosa normal. As úlceras

são mais profundas que na RCU. Estenoses e fístulas podem estar presentes, devido ao acometimento transmural da parede pela inflamação. A reação inflamatória deixa a submucosa com fibrose e edema, dando um aspecto de nodulações em "pedra de calçamento" vistas a colonoscopia. 20% tem doença limitada ao cólon, 30% ileíte, 50% ileocolite. Acometimento de boca, esôfago e estômago é mais comum em crianças, podendo atingir 15%, mas quase sempre associado a lesões de cólon ou íleo. (NIKOLAUS; SCHREIBER, 2007).

Figura 5 – DC-aspecto em pedra de calçamento da mucosa



Fonte: (AVERBACH, 2018).

A tabela 2 resume as principais características da DC e da RCU usadas no diagnóstico diferencial.

Tabela 2 – Características da DC e da RCU

Doença de Crohn	Retocolite Ulcerativa
Reto frequentemente poupado	Reto sempre envolvido
Lesões salteadas	Envolvimento contínuo
Úlceras aftóides	Perda do padrão vascular
Aspecto em pedra de calçamento.	Eritema difuso
Úlceras longitudinais e serpiginosas.	Mucosa com granularidades
Fístulas.	Não há fístulas
Presença de estenoses	Ausências de estenoses
Ulcerações em íleo terminal	Íleo terminal com aspecto normal

Fonte: (AVERBACH, 2018)

3.2.5.2 Enteroscopia

Tem papel limitado depois do advento da capsula endoscópica como método diagnóstico para avaliação do intestino delgado. Como vantagem, possibilita a retirada de material para

biopsia e realiza intervenções terapêuticas(dilatação de estenoses, hemostasias) (AVERBACH, 2018).

3.2.5.3 *Cápsula endoscópica*

Permite a avaliação por imagem direta da mucosa do intestino delgado e de forma pouco invasiva. Tem maior sensibilidade para diagnosticar DC em intestino delgado do que a enterografia por tomografia computadorizada ou o trânsito intestinal (AVERBACH, 2018).

3.2.5.4 *Endoscopia digestiva alta*

O envolvimento do trato digestivo alto pode ocorrer em até 13% dos pacientes com DC. Mesmo assim, esses pacientes também possuem doença intestinal na maioria dos casos, o que limita seu uso para diagnosticar DII. O principal papel da endoscopia é diagnosticar doenças concomitantes, como: doença celíaca, DRGE, esofagite eosinofílica, esofagites infecciosas, neoplasias, etc (AVERBACH, 2018).

3.2.5.5 *Ecoendoscopia*

Permite identificar doença transmural, fístulas, abscessos e linfadenopatia regional. É mais utilizada em pacientes com doença perianal.

3.2.6 *O papel das biopsias*

Na avaliação inicial deve-se colher fragmentos de tecido do íleo terminal e de todos os segmentos do cólon, tanto de áreas saudáveis quanto inflamadas para estadiamento e diagnóstico diferencial entre RCU, DC e outras colites. A colonoscopia pode subestimar a extensão da doença quando comparada ao achado histopatológico (AVERBACH, 2018).

3.2.7 *Diagnóstico diferencial com outras colites*

A colites infecciosas que podem simular DII são as causadas por *Shigella*, *Yersinia*, *Escherichia coli*, gonococos, clamídia, treponema, micobactérias, citomegalovírus e herpes simples. O diagnóstico baseia-se na biopsia, aspecto endoscópico, cultura de fezes, exames sorológicos. Entre doenças não infecciosas, podemos citar: colite de desuso, actínica, colagenosa, linfocítica, isquêmica, eosinofílica, doença enxerto versus hospedeiro (AVERBACH, 2018).

3.2.8 Vigilância do câncer coloretal(CCR)

Todos os pacientes com RCU e DC de longa data apresentam risco elevado para o desenvolvimento de displasias e CCR, e devem realizar rastreamento. O risco aumenta com extensão, intensidade da colite, história familiar de CCR, idade de início da doença, associação com colangite esclerosante. Deve-se realizar colonoscopias a cada 1-2 anos a partir de 8-10 anos de doença (EADEN *et al.*, 2000).

3.3 Motilidade Gastrointestinal

A parede do trato gastrointestinal é formada por duas camadas de músculo liso. Uma longitudinal externa e uma circular interna. Os feixes musculares se conectam por junções de baixa resistência a passagem de íons, propagado o estímulo elétrico. Este estímulo pode ser gerado de forma intrínseca pelo tecido muscular e também pelo sistema nervoso entérico (HALL; GUYTON, 2004).

3.3.1 Atividade elétrica intrínseca

Formada pelas ondas lentas e os picos potenciais. As ondas lentas determinam o ritmo de contração dos segmentos gastrointestinais. São variações rítmicas do potencial de membrana, de cerca de 5 a 15 milivolts. Supõe-se que as células intersticiais de Cajal, são responsáveis pela sua origem. As ondas lentas são responsáveis pelos picos potenciais e estes provocam a contração do músculo liso. Os picos potenciais ocorrem quando o potencial de repouso da membrana está mais positivo que -40 milivolts, desencadeando a contração intestinal. Em relação ao potencial de ação de fibras nervosas, ele tem duração 10 a 40 vezes maior e é gerado pelo influxo de íons através de canais de cálcio-sódio (HALL; GUYTON, 2004).

Vários fatores modificam o potencial de repouso da membrana do músculo liso. Por exemplo, distensão muscular, acetilcolina, estimulação hormonal podem despolarizar a membrana, deixando mais excitável. Outros como a epinefrina e norepinefrina podem hiperpolarizar a membrana, dificultando a contração (MAWE, 2015).

3.3.2 Sistema nervoso entérico

Está presente em todo o trato gastrointestinal, possui sinapses com fibras do sistema nervoso autônomo, medula espinhal e tronco cerebral. O plexo mioentérico de Auerbach é uma cadeia linear de neurônios interconectados, situa-se entre as camadas musculares circular e longitudinal, responsável pelo controle da contratilidade. O plexo submucoso de Meissner controla a secreção intestinal local, absorção e contratilidade do músculo liso da muscular da mucosa (HALL; GUYTON, 2004).

3.3.3 Controle autônomo da motilidade do trato gastrointestinal

A inervação parassimpática aumenta a atividade do sistema nervoso entérico. Cranialmente, a maioria das fibras está no nervo vago inervando até metade inicial do intestino grosso. O parassimpático sacral origina do segundo, terceiro e quarto segmentos sacrais da medula espinhal, passa pelos nervos pélvicos e inerva o restante do intestino grosso, reto e ânus.

A inervação simpática origina-se dos segmentos T5 a L2. distribuindo-se regularmente por todo trato digestivo, tendo ação inibitória (HALL; GUYTON, 2004).

3.3.4 Fibras nervosas sensoriais

Tem ação de excitação ou inibição. Tem corpos celulares na parede do intestino, mas também podem estar nos gânglios da raiz dorsal da medula espinhal. São estimuladas por distensão da parede, irritação da mucosa, substâncias químicas no lúmen intestinal (HALL; GUYTON, 2004).

3.3.5 Reflexos gastrointestinais

As conexões do sistema nervoso entérico, o sistema simpático e parassimpático determinam 3 principais reflexos envolvidos na motilidade gastrointestinal.

- Reflexos completamente integrados na parede intestinal: controlam localmente a peristalse, movimentos de mistura, secreção de gastrointestinal, etc.
- Reflexos do intestino para gânglios simpáticos pré-vertebrais e que voltam ao intestino: transmitem sinais por longas distâncias para outras áreas do trato gastrointestinal como estômago, íleo, cólon, esôfago.
- Reflexos do intestino para a medula e/ou tronco cerebral e que voltam para o intestino:

relacionados ao controle da atividade motora e secretora, paralisação dos movimentos intestinais pela dor, e reflexo da defecação.

3.3.6 *Controle hormonal da motilidade do trato gastrointestinal*

Os hormônios gastrointestinais são liberados na circulação porta e exercem as ações fisiológicas em células-alvo, podem estimular ou inibir a motilidade e a secreção gastrointestinal. São exemplos: gastrina, secretina, colecistocinina, peptídeo inibidor gástrico, motilina, etc.

Tabela 3 – Controle hormonal motilidade gastrointestinal

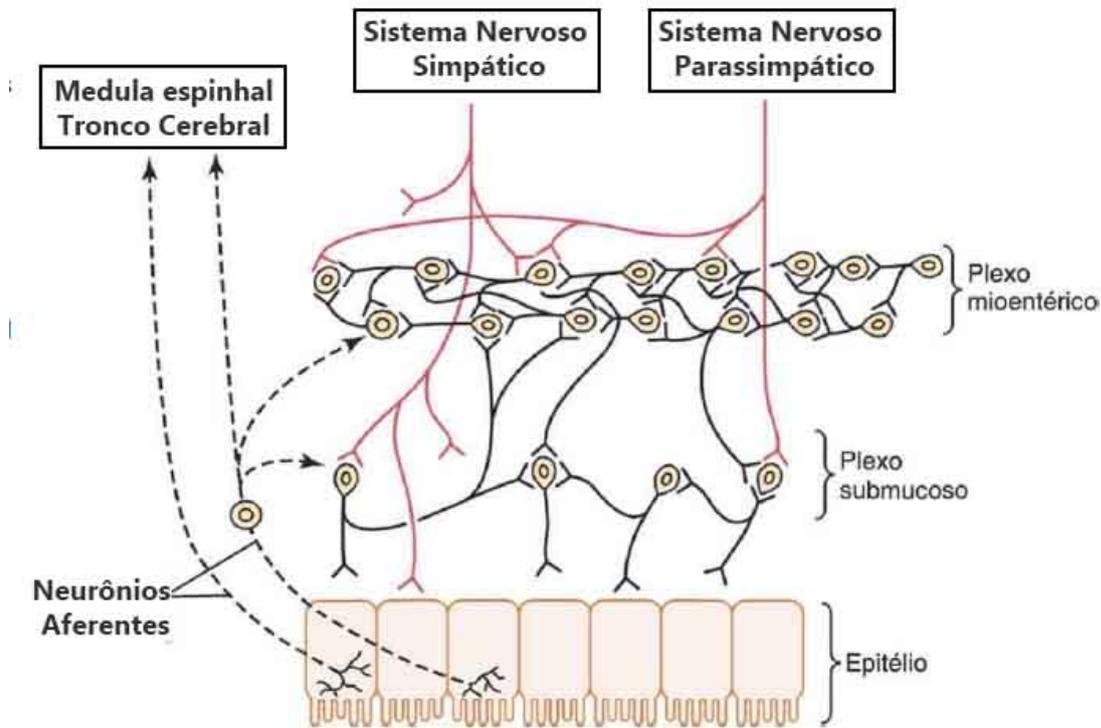
Hormônio	Estímulo secretório	Local de secreção	Ações
Gastrina	Distensão, proteína, estímulo nervoso	Células G do antro, duodeno e jejuno	Secreção de ácido e crescimento da mucosa
Colecistocinina.	Proteína, gordura, ácido.	Células I do duodeno, jejuno e íleo	Estimula secreção pancreática, contração vesícula biliar. Inibe esvaziamento gástrico
Secretina.	Ácido e gordura.	Células S do duodeno, jejuno e íleo.	Estimula secreção de pepsina e inibe secreção de ácido clorídrico
Motilina.	Gordura, pH, estímulo nervoso.	Células M do duodeno e jejuno	Estimula motilidade gastrointestinal
Peptídeo inibidor gástrico.	Proteína, gordura, carboidrato.	Células K do duodeno e jejuno	Liberação de insulina e secreção de ácido gástrico

Fonte: Adaptado (HALL; GUYTON, 2004)

3.3.7 *Tipos de movimentos gastrointestinais*

O peristaltismo é um movimento propulsivo. Gerado por distensão da parede intestinal, sendo coordenado pelo plexo mioentérico. Este faz a contração 2 a 3cm atrás do ponto de distensão e o relaxamento na direção oposta. Outros estímulos como irritação química ou física do epitélio intestinal também podem desencadear o peristaltismo. Os movimentos de mistura são contrações intermitentes locais simultâneas separadas por poucos centímetros de intestino, promovem a segmentação e trituração do conteúdo intestinal (HALL; GUYTON, 2004).

Figura 6 – Controle neural da parede intestinal



Fonte: Adaptação - Tratado de Fisiologia Médica, Gayton e HALL, 12 edição

3.4 Motilidade esofágica

A peristalse inicia na região do esfíncter esofágico superior (EES) e progride distalmente a uma velocidade de 2 a 4cm/s. Ondas primárias são desencadeadas pela deglutição. Ondas secundária por distensão da parede por ar, fluido ou sólido. O esvaziamento do conteúdo esofágico é comprometido quando a amplitude das ondas peristálticas é menor que 30mmHg.

Uma segunda deglutição quando a contração esofágica ainda está no músculo estriado, causa a rápida inibição da primeira. Se a primeira contração estiver no músculo liso ela progride por mais algum tempo, mas sua amplitude diminui até desaparecer. Neurônios do plexo mioentérico são responsáveis por esse mecanismo inibitório (HALL; GUYTON, 2004).

3.4.1 Controle peristalse

O músculo esquelético recebe estímulos excitatórios do nervo vago. A estimulação ocorrem em picos, estimulados pela peristalse, e tem intensidade aumentada por fibras aferentes (SUGARBAKER *et al.*, 1984). Um bolo alimentar de maior volume, com temperatura mais

quente estimula a peristalse. A vagotomia bilateral paralisa o músculo estriado esofágico (KAHRILAS *et al.*, 1988).

O músculo liso tem estímulos vagais e do plexo mioentérico. O estímulo nervoso chega quase que ao mesmo tempo aos gânglios neurais ao longo do esôfago, com velocidade de 5 a 6m/s. Há uma latência maior entre o estímulo e a contração esofágica a medida que se aproxima do EEI. Não se sabe ao certo o mecanismo, mas acredita-se que uma maior quantidade de neurônios inibitórios está presente a medida que se aproxima do EEI. Estes neurônios usam o óxido nítrico como neurotransmissor (RICHARDS *et al.*, 1995).

3.4.2 Relaxamento do EEI

Ele pode ser induzido pela distensão em ambos os lados da junção esofagogástrica ou pela deglutição (SCHULZE-DELRIEU *et al.*, 1989). Na distensão, o processo não é afetado pela vagotomia, sendo intrínseco da parede esofágica. Na deglutição há ação do nervo vago com sinapses em neurônios inibidores do plexo mioentérico. Neurônios gangliônicos usam acetilcolina e nicotina como neurotransmissores e os pós-gangliônicos usam óxido nítrico. Outros peptídeos como o peptídeo intestinal vasoativo (VIP) podem estar envolvidos, havendo uma interação de várias substâncias que produzem o relaxamento do EEI (MURTHY *et al.*, 1993).

O relaxamento do EEI entre as refeições pode ocorrer sem a deglutição ou a peristalse. A distensão gástrica proximal é o principal envolvido, através de fibras aferentes vagais. Essas fibras usam colecistoquinina e óxido nítrico como neurotransmissores. Em pacientes com DRGE há um aumento dos relaxamentos transitórios associados a refluxo ácido quando comparados a indivíduos normais (MITTAL *et al.*, 1995).

3.5 Inflamação e motilidade gastrointestinal

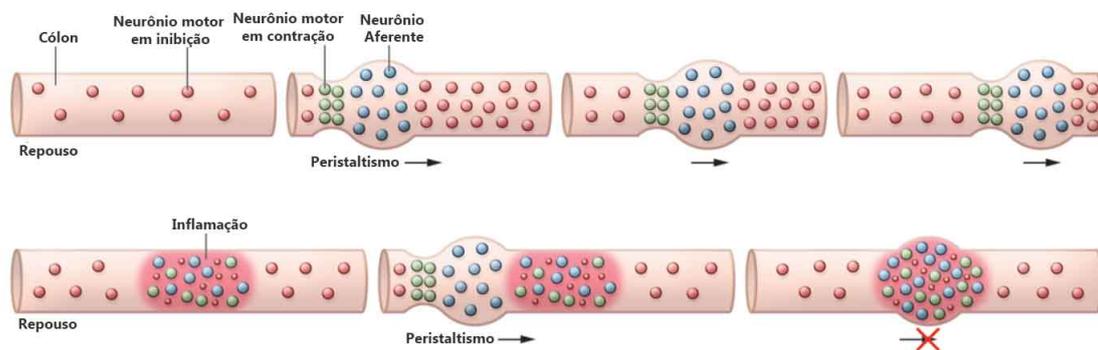
O músculo liso responde a mediadores inflamatórios produzindo e secretando vários mediadores pro e anti-inflamatórios. Diferentes estímulos tem padrões diferentes de resposta, podendo aumentar ou diminuir a atividade contrátil (BASSOTTI, 2014).

O sistema nervoso entérico também reage ao processo inflamatório. Os neurônios aferentes, que possuem fibras na submucosa e lâmina própria, são mais sensíveis, com a redução da sua hiperpolarização, deixando-os mais excitáveis (LINDEN *et al.*, 2003). Há um aumento na transmissão sináptica dos interneurônios devido a uma maior disponibilidade de neurotransmisso-

res nos terminais. Também ocorre uma diminuição da via neuromuscular purinérgica, reduzindo os estímulos motores inibitórios (LOMAX *et al.*, 2005). Pelo menos 20% dos neurônios do plexo mioentérico são destruídos (GULBRANSEN *et al.*, 2012).

No segmento do tubo digestivo inflamado, não há progressão dos movimentos peristálticos. Cerca de 50% dos neurônios aferentes apresentam potenciais de ação espontâneos, sem estímulo de distensão da parede. Apesar dessa hiperexcitabilidade, os movimentos são descoordenado, havendo uma redução do trânsito intestinal (MAWE, 2015).

Figura 7 – Motilidade gastrointestinal no processo inflamatório



Fonte: Adaptação - Gary M.Mawe

A neuroplasticidade induzida pela inflamação pode persistir, mesmo após cessar processo inflamatório. Isso pode explicar as alterações de motilidade gastrointestinal encontradas em pacientes com DII que não estão na fase aguda (BRIERLEY; LINDEN, 2014). Doenças funcionais como a síndrome do intestino irritável poderiam ser explicadas por um componente inflamatório prévio, não mais clinicamente ou laboratorialmente identificado a época do diagnóstico (VIVINUS-NÉBOT *et al.*, 2014).

REFERÊNCIAS

ABDALLA, S. M.; KALRA, G.; MOSHIREE, B. Motility evaluation in the patient with inflammatory bowel disease. **Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America**, Elsevier BV, v. 26, n. 4, p. 719–738, oct 2016.

AVERBACH, M. **Tratado de Endoscopia Digestiva**. [S.l.]: Revinter, 2018.

BARRATT, S. M.; LEEDS, J. S.; ROBINSON, K.; SHAH, P. J.; LOBO, A. J.; MCALINDON, M. E.; SANDERS, D. S. Reflux and irritable bowel syndrome are negative predictors of quality of life in coeliac disease and inflammatory bowel disease. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health), v. 23, n. 2, p. 159–165, feb 2011.

BASSOTTI, G. Gastrointestinal motility disorders in inflammatory bowel diseases. **World Journal of Gastroenterology**, Baishideng Publishing Group Inc., v. 20, n. 1, p. 37, 2014.

BRIERLEY, S. M.; LINDEN, D. R. Neuroplasticity and dysfunction after gastrointestinal inflammation. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, Springer Nature, v. 11, n. 10, p. 611–627, jul 2014.

BRYANT, R. V.; LANGENBERG, D. R. van; HOLTMANN, G. J.; ANDREWS, J. M. Functional gastrointestinal disorders in inflammatory bowel disease: Impact on quality of life and psychological status. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, Wiley, v. 26, n. 5, p. 916–923, apr 2011.

COSNES, J.; GOWER–ROUSSEAU, C.; SEKSIK, P.; CORTOT, A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. **Gastroenterology**, Elsevier BV, v. 140, n. 6, p. 1785–1794.e4, may 2011.

COULIE, B.; CAMILLERI, M.; BHARUCHA, A. E.; SANDBORN, W. J.; BURTON, D. Colonic motility in chronic ulcerative proctosigmoiditis and the effects of nicotine on colonic motility in patients and healthy subjects. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, Wiley, v. 15, n. 5, p. 653–663, may 2001.

DEJACO, C.; OESTERREICHER, C.; ANGELBERGER, S.; PÜSPÖK, A.; BIRNER, P.; POETZI, R.; GANGL, A.; OBERHUBER, G. Diagnosing colitis: a prospective study on essential parameters for reaching a diagnosis. **Endoscopy**, v. 35, p. 1004–1008, dez. 2003. ISSN 0013-726X.

EADEN, J.; ABRAMS, K.; EKBOM, A.; JACKSON, E.; MAYBERRY, J. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 14, p. 145–153, fev. 2000. ISSN 0269-2813.

EL-SERAG, H. B.; SWEET, S.; WINCHESTER, C. C.; DENT, J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. **Gut**, BMJ, v. 63, n. 6, p. 871–880, jul 2013.

GAWRON, A. J.; HIRANO, I. Advances in diagnostic testing for gastroesophageal reflux disease. **World journal of gastroenterology**, v. 16, p. 3750–3756, ago. 2010. ISSN 2219-2840.

GULBRANSEN, B. D.; BASHASHATI, M.; HIROTA, S. A.; GUI, X.; ROBERTS, J. A.; MACDONALD, J. A.; MURUVE, D. A.; MCKAY, D. M.; BECK, P. L.; MAWE, G. M.; THOMPSON, R. J.; SHARKEY, K. A. Activation of neuronal p2x7 receptor–pannexin-1 mediates death of enteric neurons during colitis. **Nature Medicine**, Springer Nature, v. 18, n. 4, p. 600–604, mar 2012.

HALL, J.; GUYTON, A. C. **Tratado de Fisiologia Medica (Spanish Edition)**. McGraw-Hill Companies, 2004. ISBN 9789701035993. Disponível em: <<https://www.amazon.com/Tratado-Fisiologia-Medica-Spanish-John/dp/9701035992?SubscriptionId=AKIAIOBINVZYXZQZ2U3A&tag=chimbori05-20&linkCode=xm2&camp=2025&creative=165953&creativeASIN=9701035992>>.

HERBELLA, F. A.; PATTI, M. G. Gastroesophageal reflux disease: From pathophysiology to treatment. **World journal of gastroenterology**, v. 16, p. 3745–3749, ago. 2010. ISSN 2219-2840.

JR, W. J. S. The role of a colonic motility disturbance in ulcerative colitis. **The Keio Journal of Medicine**, Keio Journal of Medicine, v. 40, n. 1, p. 6–8, 1991.

KAHRILAS, P. J.; DODDS, W. J.; HOGAN, W. J. Effect of peristaltic dysfunction on esophageal volume clearance. **Gastroenterology**, v. 94, p. 73–80, jan. 1988. ISSN 0016-5085.

KIM, E. S.; CHO, K. B.; PARK, K. S.; JANG, B. I.; KIM, K. O.; JEON, S. W.; JUNG, M. K.; KIM, E. Y.; YANG, C. H. Predictive factors of impaired quality of life in korean patients with inactive inflammatory bowel disease. **Journal of Clinical Gastroenterology**, Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health), v. 47, n. 4, p. e38–e44, apr 2013.

KNOBLAUCH, C.; NETZER, P.; SCHEURER, U.; SEIBOLD, F. Dysphagia in crohns disease: a diagnostic challenge. **Digestive and Liver Disease**, Elsevier BV, v. 34, n. 9, p. 660–664, sep 2002.

KUCHARZIK, T.; MAASER, C.; LÜGERING, A.; KAGNOFF, M.; MAYER, L.; TARGAN, S.; DOMSCHKE, W. Recent understanding of ibd pathogenesis: implications for future therapies. **Inflammatory bowel diseases**, v. 12, p. 1068–1083, nov. 2006. ISSN 1078-0998.

KUO, W. H.; KALLOO, A. N. Reflux strictures of the esophagus. **Gastrointestinal endoscopy clinics of North America**, v. 8, p. 273–281, abr. 1998. ISSN 1052-5157.

LACY, B. E.; WEISER, K.; CHERTOFF, J.; FASS, R.; PANDOLFINO, J. E.; RICHTER, J. E.; ROTHSTEIN, R. I.; SPANGLER, C.; VAEZI, M. F. The diagnosis of gastroesophageal reflux disease. **The American journal of medicine**, v. 123, p. 583–592, jul. 2010. ISSN 1555-7162.

LANNING, C.; MORTENSEN, D.; FRIIS, M.; WALLIN, L.; KAY, L.; BOESBY, S.; JØRGENSEN, T. Gastrointestinal dysfunction in a community sample of subjects with symptoms of irritable bowel syndrome. **Digestion**, S. Karger AG, v. 67, n. 1-2, p. 14–19, 2003.

LINDEN, D. R.; SHARKEY, K. A.; MAWE, G. M. Enhanced excitability of myenteric ah neurones in the inflamed guinea-pig distal colon. **The Journal of physiology**, v. 547, p. 589–601, mar. 2003. ISSN 0022-3751.

LOMAX, A. E.; MAWE, G. M.; SHARKEY, K. A. Synaptic facilitation and enhanced neuronal excitability in the submucosal plexus during experimental colitis in guinea-pig. **The Journal of physiology**, v. 564, p. 863–875, maio 2005. ISSN 0022-3751.

- LOMAX, A. E.; PRADHANANGA, S.; BERTRAND, P. P. Plasticity of neuroeffector transmission during bowel inflammation. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, American Physiological Society, v. 312, n. 3, p. G165–G170, mar 2017.
- MAWE, G. M. Colitis-induced neuroplasticity disrupts motility in the inflamed and post-inflamed colon. **The Journal of clinical investigation**, v. 125, p. 949–955, mar. 2015. ISSN 1558-8238.
- MITTAL, R.; DEBS, L. H.; PATEL, A. P.; NGUYEN, D.; PATEL, K.; OCONNOR, G.; GRATI, M.; MITTAL, J.; YAN, D.; ESHRAGHI, A. A.; DEO, S. K.; DAUNERT, S.; LIU, X. Z. Neurotransmitters: The critical modulators regulating gut-brain axis. **Journal of Cellular Physiology**, Wiley, v. 232, n. 9, p. 2359–2372, apr 2017.
- MITTAL, R. K.; HOLLOWAY, R. H.; PENAGINI, R.; BLACKSHAW, L. A.; DENT, J. Transient lower esophageal sphincter relaxation. **Gastroenterology**, v. 109, p. 601–610, ago. 1995. ISSN 0016-5085.
- MORAES-FILHO, J. P. P.; NAVARRO-RODRIGUEZ, T.; BARBUTI, R.; EISIG, J.; CHINZON, D.; BERNARDO, W.; GROUP, B. G. C. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease: an evidence-based consensus. **Arquivos de gastroenterologia**, v. 47, p. 99–115, 2010. ISSN 1678-4219.
- MURTHY, K. S.; ZHANG, K. M.; JIN, J. G.; GRIDER, J. R.; MAKHLOUF, G. M. Vip-mediated g protein-coupled ca²⁺ influx activates a constitutive nos in dispersed gastric muscle cells. **The American journal of physiology**, v. 265, p. G660–G671, out. 1993. ISSN 0002-9513.
- NIKOLAUS, S.; SCHREIBER, S. Diagnostics of inflammatory bowel disease. **Gastroenterology**, Elsevier BV, v. 133, n. 5, p. 1670–1689, nov 2007.
- PIETRO, M. di. Barrett's esophagus and reflux disease. **Endoscopy**, Georg Thieme Verlag KG, v. 42, n. 11, p. 910–915, nov 2010.
- RICHARDS, W. G.; STAMLER, J. S.; KOBZIK, L.; SUGARBAKER, D. J. Role of nitric oxide in human esophageal circular smooth muscle in vitro. **The Journal of thoracic and cardiovascular surgery**, v. 110, p. 157–164, jul. 1995. ISSN 0022-5223.
- RICHTER, J. E.; RUBENSTEIN, J. H. Presentation and epidemiology of gastroesophageal reflux disease. **Gastroenterology**, Elsevier BV, v. 154, n. 2, p. 267–276, jan 2018.
- SCHULZE-DELRIEU, K.; PERCY, W. H.; REN, J.; SHIRAZI, S. S.; DERAU, K. V. Evidence for inhibition of opossum les through intrinsic gastric nerves. **The American journal of physiology**, v. 256, p. G198–G205, jan. 1989. ISSN 0002-9513.
- SONNENBERG, A.; TURNER, K. O.; GENTA, R. M. Decreased risk for microscopic colitis and inflammatory bowel disease among patients with reflux disease. **Colorectal Disease**, Wiley, v. 20, n. 9, p. 813–820, apr 2018.
- SUGARBAKER, D. J.; RATTAN, S.; GOYAL, R. K. Mechanical and electrical activity of esophageal smooth muscle during peristalsis. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, American Physiological Society, v. 246, n. 2, p. G145–G150, feb 1984.
- TRUDGILL, N. J.; SUVARNA, S. K.; KAPUR, K. C.; RILEY, S. A. Intestinal metaplasia at the squamocolumnar junction in patients attending for diagnostic gastroscopy. **Gut**, v. 41, p. 585–589, nov. 1997. ISSN 0017-5749.

VIVINUS-NÉBOT, M.; FRIN-MATHY, G.; BZIOUECHE, H.; DAINESE, R.; BERNARD, G.; ANTY, R.; FILIPPI, J.; SAINT-PAUL, M. C.; TULIC, M. K.; VERHASSELT, V.; HÉBUTERNE, X.; PICHE, T. Functional bowel symptoms in quiescent inflammatory bowel diseases: role of epithelial barrier disruption and low-grade inflammation. **Gut**, v. 63, p. 744–752, maio 2014. ISSN 1468-3288.

APÊNDICE A – ARTIGO

Artigo submetido ao JNM- Journal of Neurogastroenterology and Motility, publicado pela The Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. ISSN: 2093-0879. Fator de impacto: 3.438. Qualis B1 medicina II.

Journal of Neurogastroenterology and Motility

- **Manuscript ID:** 19019
- **Title:** CORRELATION BETWEEN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE – LITERATURE REVIEW
- **Running Title:** CORRELATION BETWEEN IBD AND GERD – LITERATURE REVIEW
- **Article Type:** Review or Meta-Analysis
- **KeyWords:** Gastroesophageal Reflux, Inflammatory Bowel Diseases, Gastrointestinal Motility

CORRELATION BETWEEN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE - LITERATURE REVIEW

Saulo Santiago Almeida, José Ronaldo Vasconcelos da Graça

Abstract

Background: The enteric nervous system and immune system interact intensely in healthy individuals and in various intestinal diseases. The existence of a link between esophageal and intestinal motility is being discussed. **Aim:** To review information available in the literature on changes in esophageal motility (preferably GERD) in patients with inflammatory bowel disease. **Methods:** A literature review of the correlation between IBD and GERD was performed in four electronic databases. **Results:** Nine articles were included, being two case control and seven cross sectional studies. **Conclusions:** Most studies have demonstrated a higher prevalence of reflux disease in patients with IBD, with higher intensity of symptoms. Patients with active IBD have a higher prevalence of reflux symptoms than those with inactive disease.

Introduction

The enteric nervous system and the immune system interact intensely in healthy individuals and in various intestinal diseases. In the last decades it has been shown that neurons can regulate the extent and intensity of the inflammatory process, conversely, inflammatory mediators may alter neuronal function in a short and long term^{1,2,3}.

Although of being distinct entities, inflammatory bowel disease (IBD) and gastroesophageal reflux disease (GERD) present changes in gastrointestinal

motility, whose pathogenesis is unknown⁴. In GERD, there is a reduction in resting pressure and an increase in the amount of transient relaxation of the lower esophageal sphincter (LES)⁵. In IBD, there is a disturbance in the peristaltic movements, with reduction of the intestinal transit, due to the inflammatory process^{4,6,7,8}.

In the early stages it is often difficult to differentiate between esophageal involvement of IBD, an infectious esophagitis by immunosuppression or an associated GERD, based on clinical and complementary examinations⁹. Many symptoms are common to several pathologies and the histopathological result may show nonspecific inflammatory signs⁴. The fact that the esophagus is the organ least affected by Crohn's disease (CD), makes this diagnosis more unlikely in view of the high frequency of patients with signs and symptoms of reflux.^{10,11}

The correct identification of an IBD associated with GERD is essential for the correct management of these patients. The lack of differentiation between these two entities causes an unnecessary use of proton pump inhibitor (PPI) therapy in some patients with esophagitis due to CD or other causes⁹. These patients end up undergoing the side effects of long - term use of PPIs: B12 deficiency, hypermagnesemia, osteoporosis, etc. In addition, there is a worsening in the quality of life, evidenced directly by reduction of the scores of specific scales for that purpose, reported by the patients^{13,14,12,15}.

Several studies have demonstrated the increased prevalence of GERD in patients with irritable bowel syndrome, reaching 30-40 %, but the prevalence among patients with IBD has been poorly studied^{13,16}. No systematic review was found, most of the studies are case-control or cross-sectional, some articles have opposite conclusions.

The main objective of this work is to gather information available in the literature on changes in esophageal motility (preferably GERD) in patients with inflammatory bowel disease. In addition, to assess whether there is an increased frequency of esophageal motility disorders in IBD patients compared to the rest of the population.

Metodology

A review of the literature on the correlation between IBD and GERD it was made. Initially, an electronic search in four databases: Evidence-Based Medicine, Cochrane Library, PUBMED, Web of Science; for the period 1990

to 2018.

Used the terms: “Inflammatory bowel disease”, “IBD”, “Crohn’s disease”, “Ulcerative colitis”(UC). This terms was combined with: “GERD”, “reflux”, “dyspepsia”. The research was limited in english language.

A total of 356 articles were initially found. The titles and abstracts were analyzed according to the relevance for the purpose of this work. Twenty articles were selected at this stage, and their entire content was read and submitted to the inclusion criteria.

Were considered as inclusion criteria randomized clinical trials, case control or cross-sectional studies evidencing the relationship between GERD and IBD. Nine articles have reached the final stage for deeper analysis and data collection. The selected papers were grouped according to their methodology.

Results

A total of nine articles were included, being two case control, seven cross-sectional. All studies selected in the review have been published in the last 20 years, most of the United States. The properties of the studies are shown in the table 1.

Study	Country	Type	Year	Patients	Control
Barrat et al.	Escotland	case-control	2010	683	348
Sonnemberg et al.	EUA		2018	228.506	220.822
Zimmerman.	Israel	Cross-sectional	2003	108	56
Katz et al.	EUA		2003	CD: 34 UC: 20	54
Varni et al.	EUA		2015	256	384
Lee et al.	EUA		2016	466	1177
Babin et al.	Moldavia		2016	86	-
Kochar et al.	EUA		2017	CD: 2.378 UC: 1.455	-
Simren et al.	Sweden		2002	CD: 40 UC: 43	-

Table 1: Studies obtained in literature review

The demographic characteristics of the patients are shown in the table

2. Only one study was done with pediatric patients¹⁷. Average age of the others is similar. Distribution by sex was also similar, with the exception of a study that used only men¹⁸. Only three authors specified the race of patients, being the majority of whites^{17,19,20}.

Study	Age (average in years)	Sex	Race
Babin et al.	41+-12,3	53,5%Men 46,5% Women	-
Sonnemberg et al.	46+- 18	46,0%Men 53,0% Women	-
Kochar et al.	41	27,0%Men 73,0% Women	White:95% Black: 1%
Katz et al.	CD:33+-16 UC:44+- 18	50,0%Men 50%Women	-
Varni et al.	13,9+-3,1	55,9%Men 44,1% Women	White:78.3% Hispanic:5,7% Black:9.9% Asian: 2,3%
Barrat et al.	-	-	-
Zimmerman.	33.4 +- 1.7	100% Men	-
Lee et al.	41+-14	54,0%Men 46,0%Women	White:58% Hispanic:14% Black:11% Asian:11%

Table 2: Demographic characteristics

This review found two case-control studies^{9,14}. They presented opposite conclusions. Sonnemberg et al(2018) using a large database of patients who underwent upper endoscopy and colonoscopy, compared patients with IBD, microscopic colitis and controls. He found a negative association between IBD and GERD. Barrat et al (2011) compared groups of patients with IBD, celiac disease and control, applying a quality of life, health and depression questionnaire. It showed an increased prevalence of reflux among IBD patients when compared to the population, besides symptoms with greater severity and reduction in the quality of life. The table 3 shows the data taken for analysis.

Study	Patients with reflux in the IBD group	Patients with reflux in the control group	OR (95% IC)
Sonnemberg et al.	1948 (46%)	120479 (55%)	0.71 (0.67 - 0.76)
Barrat et al.	307(67%)	174(50%)	2 (1,3-3,1)

Table 3: Case-control studies, GERD prevalence in patients with IBD

Among cross-sectional studies, two of them were evaluated by GERD in patients with IBD^{19,21}. Katz et al(2003) compared groups of patients with CD, UC and control. It found that the prevalence of reflux is higher in patients with UC in relation to control. In patients with CD and UC, found an increase in the number of cases of reflux when comparing active and non-active disease. Although the prevalence of reflux in patients with CD in relation to control was higher, was not statistically significant. Kochar(2017) compared patients with CD and UC, active and inactive. The number of patients with reflux is greater in the active forms of the disease compared to disease in remission. Prevalence of reflux in the CD group was 24% and 9% at UC. Table 4 and 5 shows the data extracted from these two studies.

Study	Patients with reflux in the IBD group	Patients with reflux in the control group	Statistical significance
Katz et al.	UC: 45% DC: 21% IBD: 30%	17%	0,001<P<0,05 ns P<0,01
Kochar et al.	UC: 9% (47th percentile) DC: 24% (54th percentile) IBD: 18% (52th percentile)	50th percentile	- - -

Table 4: Cross-sectional studies, prevalence of GERD in patients with IBD (CD and UC).

Four cross-sectional studies did not address the prevalence, but the sever-

Study	Patients with reflux in the IBD active group	Patients with reflux in IBD remission group	Statistical significance (P)
Katz et al.	UC: 80% CD: 46%	UC:30% CD: 5%	P<0,01 P<0,01
Kochar et al.	UC: 50% CD: 63%	UC: 36% CD: 44	P<0,01 P<0,01

Table 5: Prevalence of GERD in active and remission IBD

ity of reflux symptoms in patients with inflammatory bowel disease and compared with the rest of the population^{17,18,20,12}. Lee et al.(2016) compared gastrointestinal symptoms using the Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS®) questionnaire. Among them, the reflux of patients with inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome and control group, demonstrating that patients with IBD have the lowest intensity of esophageal symptoms. Vani et al.(2015) used the PedsQL questionnaire in pediatric patients, found a higher intensity of reflux symptoms in patients with inflammatory bowel disease group when compared to controls. Zimmerman(2003) did a similar approach, including also extraintestinal symptoms and applying the The Multisystem Inventory Questionnaire (MSI). The intensity of reflux symptoms was higher among patients with IBD than the control group. Simren et al. (2002) used Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) in patients with CD and UC in remission and compared between the two groups and with controls. There was a greater severity of reflux symptoms in relation with control, especially in CD patients. The table 6 summarizes the data from the four studies.

Only one study evaluated the prevalence of IBD in a group of 86 patients with GERD, found 17% of patients presenting IBD²².

Discussion

Most studies found an increased prevalence of reflux in patients with IBD^{19,14,21}. This could be explained due to the stimulation of intestinal and gastric segments by the inflammatory process, inducing the relaxation of the LES and causing symptoms of reflux and dysphagia. In the case of the stom-

Study	Instrument used	Reflux score in patients with IBD	Reflux score in control	Statistical significance
Lee et al.	PROMIS*	45	51	P<0,05
Zimmerman	MSI*	16,2 +- 2,7	4,9+- 1,5	P<0,001
Varni et al.	PedsQL**	84,6+-15,3	89,5+-15,3	P<0.001
Simiren et al.	GSRS*	1,71(1,46-1,75)	1,39(1,36-1,43)	P<0,01

Table 6: Studies with severity score. *Higher score corresponds to more intense symptoms. **Lower scores corresponds to more intense symptoms

ach, distension receptors in the wall would trigger a vagal-vagal reflex, with the effector pathway causing relaxation of the LES through postganglionic nitrergic neurons²³. In colitis that occurs in IBD, there is a greater amount of serotonin, greater excitability of afferent neurons, decreased inhibitory stimuli. This causes a mixture of excitatory and inhibitory stimuli that prevents peristalsis causing intestinal stasis and distension^{1,24}. Likewise, artificially induced distension of the rectum with a balloon increases the number of transient relaxation of the LES, a mechanism mechanism also involving the nitrergic pathway²⁵.

Other neurotransmitters besides nitric oxide could participate in this mechanism, such as vasoactive intestinal peptide (VIP), adenylyl cyclase activating peptide (PACAP), carbon monoxide (CO), etc^{1,2,3}.

These findings reinforce the concept of a relationship between gastrointestinal motility and esophageal motility. The alteration of motility and the inflammatory process that occurs in IBD could cause esophageal symptoms through this common mechanism. The fact that a study shows that the presence of reflux symptoms is greater when the inflammatory disease is active also corroborates this hypothesis¹⁹.

Only one study found a lower prevalence of reflux symptoms in patients with IBD⁹. How the author selected the groups may have caused this result. Sonnemberg et al. (2018) used data from a biopsy database with patients who had already undergone endoscopic procedures. Many patients with reflux are treated on an outpatient basis without endoscopy, which may have generated a non-representative sample.

Most studies found a higher intensity of reflux symptoms in IBD patients

than in the general population.^{18,12,17}. Although IBD mainly affects the colon and presents more frequent symptoms in the lower gastrointestinal tract, the inflammatory process has repercussion throughout the digestive tract, increasing the intensity of other symptoms that were not described in the results of this study, but are present in the original articles, which suggests an integration. Only one study showed lower intensity of reflux symptoms in the IBD group²⁰,

Only one article described the prevalence of IBD in GERD patients, finding 17 %²². A very high number, since the prevalence of IBD in the general population in industrialized countries is about 50 %₀(CD) and 12 %₀(UC)²⁶. The author used a group of outpatients with endoscopic changes of reflux esophagitis. This article did not do any statistical analysis, there was no control group, being only descriptive. The small number of patients evaluated and the fact that they already have gastroenterological medical follow-up may explain this increased prevalence of IBD.

Two studies showed a higher prevalence of GERD in patients with active IBD^{19,21}. Besides the reflux being related to the inflammatory process, there may be an increase in IBD symptoms and inflammation with use of PPI²⁷. Smooth muscle relaxation and changes in secretory electrolyte activity by H⁺ / K⁺ colonic ATPase may interfere with the functioning of the intestinal barrier against the action of bacteria⁴.

The main limitations of this study were the small number of studies available in the literature for analysis. The study population was mainly from North America and Europe. Geographic variations in the epidemiology of IBD and GERD could produce different results if we analyze patients from other regions (South America and Africa, for example) where the prevalence of these two diseases is lower. The different methodologies used and definitions for GERD and IBD, compromising the comparison of the results. Most cross-sectional studies do not allow for a causal association. In most of them, there was no medical consultation, only responses to a symptom questionnaire, which compromised the diagnosis.

Conclusion

Most studies have demonstrated a higher prevalence of reflux disease in IBD patients when compared to the control group. When we use severity scores obtained through validated questionnaires, the intensity of reflux

symptoms is also higher. Comparing active and in remission IBD, there is a higher prevalence of reflux symptoms in the first.

More studies addressing this correlation are needed, preferably multivariate and prospective studies to show an increased risk of reflux in GERD patients, excluding confounding factors (H. pylori, smoking, use of narcotics and protons pump inhibitors, etc.), something not yet found in the literature. Studies with patients from other geographic regions are also needed to observe if there is any modification of this relationship between IBD and GERD in countries where the prevalence of both diseases is lower.

References

- [1] Gary M. Mawe. “Colitis-induced neuroplasticity disrupts motility in the inflamed and post-inflamed colon”. In: *Journal of Clinical Investigation* 125.3 (Mar. 2015), pp. 949–955. DOI: 10.1172/jci76306.
- [2] Rahul Mittal et al. “Neurotransmitters: The Critical Modulators Regulating Gut-Brain Axis”. In: *Journal of Cellular Physiology* 232.9 (Apr. 2017), pp. 2359–2372. DOI: 10.1002/jcp.25518.
- [3] Alan E. Lomax, Sabindra Pradhananga, and Paul P. Bertrand. “Plasticity of neuroeffector transmission during bowel inflammation¹”. In: *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 312.3 (Mar. 2017), G165–G170. DOI: 10.1152/ajpgi.00365.2016.
- [4] Sherine M. Abdalla, Gorav Kalra, and Baha Moshiree. “Motility Evaluation in the Patient with Inflammatory Bowel Disease”. In: *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* 26.4 (Oct. 2016), pp. 719–738. DOI: 10.1016/j.giec.2016.06.010.
- [5] T. Hershcovici, H. Mashimo, and R. Fass. “The lower esophageal sphincter”. In: *Neurogastroenterology & Motility* 23.9 (June 2011), pp. 819–830. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01738.x.
- [6] B. Coulie et al. “Colonic motility in chronic ulcerative proctosigmoiditis and the effects of nicotine on colonic motility in patients and healthy subjects”. In: *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 15.5 (May 2001), pp. 653–663. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.00959.x.

- [7] Gabrio Bassotti et al. “Colonic motility in ulcerative colitis”. In: *United European Gastroenterology Journal* 2.6 (Sept. 2014), pp. 457–462. DOI: 10.1177/2050640614548096.
- [8] William J Suave Jr. “The role of a colonic motility disturbance in ulcerative colitis.” In: *The Keio Journal of Medicine* 40.1 (1991), pp. 6–8. DOI: 10.2302/kjm.40.6.
- [9] A. Sonnenberg, K. O. Turner, and R. M. Genta. “Decreased risk for microscopic colitis and inflammatory bowel disease among patients with reflux disease”. In: *Colorectal Disease* 20.9 (Apr. 2018), pp. 813–820. DOI: 10.1111/codi.14114.
- [10] C. Knoblauch et al. “Dysphagia in Crohn’s disease: a diagnostic challenge”. In: *Digestive and Liver Disease* 34.9 (Sept. 2002), pp. 660–664. DOI: 10.1016/s1590-8658(02)80210-9.
- [11] G. Anton G. Decker et al. “Crohn’s Disease of the Esophagus: Clinical Features and Outcomes”. In: *Inflammatory Bowel Diseases* 7.2 (May 2001), pp. 113–119. DOI: 10.1097/00054725-200105000-00006.
- [12] Magnus Simren et al. “Quality of life in inflammatory bowel disease in remission: the impact of IBS-like symptoms and associated psychological factors”. In: *The American Journal of Gastroenterology* 97.2 (Feb. 2002), pp. 389–396. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05475.x.
- [13] Robert V. Bryant et al. “Functional gastrointestinal disorders in inflammatory bowel disease: Impact on quality of life and psychological status”. In: *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 26.5 (Apr. 2011), pp. 916–923. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06624.x.
- [14] Stephen M. Barratt et al. “Reflux and irritable bowel syndrome are negative predictors of quality of life in coeliac disease and inflammatory bowel disease”. In: *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 23.2 (Feb. 2011), pp. 159–165. DOI: 10.1097/meg.0b013e328342a547.
- [15] Eun S. Kim et al. “Predictive Factors of Impaired Quality of Life in Korean Patients With Inactive Inflammatory Bowel Disease”. In: *Journal of Clinical Gastroenterology* 47.4 (Apr. 2013), e38–e44. DOI: 10.1097/mcg.0b013e318266fff5.
- [16] Charlotte Lanng et al. “Gastrointestinal Dysfunction in a Community Sample of Subjects with Symptoms of Irritable Bowel Syndrome”. In: *Digestion* 67.1-2 (2003), pp. 14–19. DOI: 10.1159/000069699.

- [17] James W. Varni et al. “PedsQL Gastrointestinal Symptoms Scales and Gastrointestinal Worry Scales in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease in Comparison with Healthy Controls”. In: *Inflammatory Bowel Diseases* 21.5 (May 2015), pp. 1115–1124. DOI: 10.1097/mib.0000000000000351.
- [18] Joseph Zimmerman. “Extraintestinal symptoms in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel diseases: nature, severity, and relationship to gastrointestinal symptoms.” In: *Digestive diseases and sciences* 48 (4 Apr. 2003), pp. 743–749. ISSN: 0163-2116.
- [19] Bharati Kochar et al. “Evaluation of Gastrointestinal Patient Reported Outcomes Measurement Information System (GI-PROMIS) Symptom Scales in Subjects With Inflammatory Bowel Diseases”. In: *The American Journal of Gastroenterology* 113.1 (Aug. 2017), pp. 72–79. DOI: 10.1038/ajg.2017.240.
- [20] A. D. Lee et al. “Gastrointestinal symptom severity in irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease and the general population”. In: *Neurogastroenterology & Motility* 29.5 (Dec. 2016), e13003. DOI: 10.1111/nmo.13003.
- [21] J Katz et al. “Oral signs and symptoms in relation to disease activity and site of involvement in patients with inflammatory bowel disease”. In: *Oral Diseases* 9.1 (Jan. 2003), pp. 34–40. DOI: 10.1034/j.1601-0825.2003.00879.x.
- [22] A.P. Babin. “Comorbiditas gastroesophageal reflux disease (GERD) and inflammatory bowel disease (IBD) in management Family Physician of Moldova”. In: *European Journal of Clinical Investigation* 46.1 (2016).
- [23] S. J. Franzi et al. “Response of canine lower esophageal sphincter to gastric distension”. In: *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 259.3 (Sept. 1990), G380–G385. DOI: 10.1152/ajpgi.1990.259.3.g380.
- [24] S.S.C. Rao et al. “Studies on the mechanism of bowel disturbance in ulcerative colitis”. In: *Gastroenterology* 93.5 (Nov. 1987), pp. 934–940. DOI: 10.1016/0016-5085(87)90554-3.

- [25] A Shafik and O El-Sibai. “Esophageal and gastric motile response to rectal distension with identification of a recto-esophagogastric reflex.” In: *International journal of surgical investigation* 1 (5 2000), pp. 373–379. ISSN: 1028-5229.
- [26] Danuta Owczarek. “Inflammatory bowel disease: Epidemiology, pathology and risk factors for hypercoagulability”. In: *World Journal of Gastroenterology* 20.1 (2014), p. 53. DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.53.
- [27] Rajesh Shah et al. “Gastric Acid Suppression Is Associated with an Increased Risk of Adverse Outcomes in Inflammatory Bowel Disease”. In: *Digestion* 95.3 (2017), pp. 188–193. DOI: 10.1159/000455008.
- [28] Kannan Ramaswamy et al. “Esophageal Crohn Disease in Children: A Clinical Spectrum”. In: *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 36.4 (Apr. 2003), pp. 454–458. DOI: 10.1097/00005176-200304000-00006.
- [29] Gabrio Bassotti. “Gastrointestinal motility disorders in inflammatory bowel diseases”. In: *World Journal of Gastroenterology* 20.1 (2014), p. 37. DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.37.
- [30] Igor Nastaskin et al. “Studying the Overlap Between IBS and GERD: A Systematic Review of the Literature”. In: *Digestive Diseases and Sciences* 51.12 (Nov. 2006), pp. 2113–2120. DOI: 10.1007/s10620-006-9306-y.
- [31] P. USAI et al. “Oesophageal motility in adult coeliac disease”. In: *Neurogastroenterology & Motility* 7.4 (Dec. 1995), pp. 239–244. DOI: 10.1111/j.1365-2982.1995.tb00232.x.
- [32] Michel Santos PALHETA et al. “THE PARTICIPATION OF THE NITRERGIC PATHWAY IN INCREASED RATE OF TRANSITORY RELAXATION OF LOWER ESOPHAGEAL SPHINCTER INDUCED BY RECTAL DISTENSION IN DOGS”. In: *Arquivos de Gastroenterologia* 51.2 (June 2014), pp. 102–106. DOI: 10.1590/s0004-28032014000200006.
- [33] Mark Pimentel et al. “Increased prevalence of irritable bowel syndrome in patients with gastroesophageal reflux.” In: *Journal of clinical gastroenterology* 34 (3 Mar. 2002), pp. 221–224. ISSN: 0192-0790.

- [34] Raj K Goyal, Ram Padmanabhan, and Qian Sang. “Neural circuits in swallowing and abdominal vagal afferent-mediated lower esophageal sphincter relaxation”. In: *The American Journal of Medicine* 111.8 (Dec. 2001), pp. 95–105. DOI: 10.1016/s0002-9343(01)00863-4.
- [35] Denis Miron, Gary H. Duncan, and Catherine M. Bushnell. “Effects of attention on the intensity and unpleasantness of thermal pain”. In: *Pain* 39.3 (Dec. 1989), pp. 345–352. DOI: 10.1016/0304-3959(89)90048-1.
- [36] Sibylle Rode, Paul M. Salkovskis, and Tim Jack. “An experimental study of attention, labelling and memory in people suffering from chronic pain”. In: *Pain* 94.2 (Nov. 2001), pp. 193–203. DOI: 10.1016/s0304-3959(01)00356-6.
- [37] Erica Cohen et al. “GERD Symptoms in the General Population: Prevalence and Severity Versus Care-Seeking Patients”. In: *Digestive Diseases and Sciences* 59.10 (May 2014), pp. 2488–2496. DOI: 10.1007/s10620-014-3181-8.