



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

DÉBORA TELES CARVALHO DA SILVA

**MANOMETRIA DE ALTA RESOLUÇÃO E IMPEDÂNCIOMETRIA DO
ESÔFAGO E DA JUNÇÃO ESOFAGOGÁSTRICA NA DOENÇA DO REFLUXO
GASTROESOFÁGICO EM INDIVÍDUOS COM SINTOMAS PERSISTENTES
APESAR DA TERAPIA COM INIBIDOR DE BOMBA DE PRÓTONS**

FORTALEZA

2019

DÉBORA TELES CARVALHO DA SILVA

**MANOMETRIA DE ALTA RESOLUÇÃO E IMPEDÂNCIOPHMETRIA DO
ESÔFAGO E DA JUNÇÃO ESOFAGOGÁSTRICA NA DOENÇA DO REFLUXO
GASTROESOFÁGICO EM INDIVÍDUOS COM SINTOMAS PERSISTENTES
APESAR DA TERAPIA COM INIBIDOR DE BOMBA DE PRÓTONS**

Tese ou Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Miguel Ângelo Nobre e Souza.

FORTALEZA

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)

- D1m DA SILVA, DÉBORA TELES CARVALHO.
MANOMETRIA DE ALTA RESOLUÇÃO E IMPEDÂNCIOPHMETRIA DO ESÔFAGO E DA JUNÇÃO
ESOFAGOGÁSTRICA NA DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO EM INDIVÍDUOS COM
SINTOMAS PERSISTENTES APESAR DA TERAPIA COM INIBIDOR DE BOMBA DE PRÓTONS /
DÉBORA TELES CARVALHO DA SILVA. – 2019.
99 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2019.
Orientação: Prof. Dr. MIGUEL ÂNGELO NOBRE E SOUZA.
1. Doença do Refluxo Gastroesofágico. 2. Junção Gastroesofágica. 3. Inibidor de bomba de prótons. 4.
Diafragma . I. Título.

CDD 610

DÉBORA TELES CARVALHO DA SILVA

**MANOMETRIA DE ALTA RESOLUÇÃO E IMPEDÂNCIOMETRIA DO
ESÔFAGO E DA JUNÇÃO ESOFAGOGÁSTRICA NA DOENÇA DO REFLUXO
GASTROESOFÁGICO EM INDIVÍDUOS COM SINTOMAS PERSISTENTES
APESAR DA TERAPIA COM INIBIDOR DE BOMBA DE PRÓTONS**

Tese ou Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Miguel Ângelo Nobre e Souza (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Prof. Dr. Armênio Aguiar dos Santos
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Prof. Dr. Andréa Nóbrega Cirino Nogueira
Universidade Estadual do Ceará (UECE)

Aos meus pais, meus exemplos de vida.

AGRADECIMENTOS

A Deus, a quem tenho entregue a direção da meu viver.

A meu pai, Davi Carvalho da Silva por quem nutro admiração pela sua honradez.

A minha mãe, Marlúcia Teles Carvalho da Silva, agradeço pelo cuidado e carinho.

A minha irmã Karla Teles Carvalho da Silva e família, agradeço pelo mão amiga sempre presente. Aos meus irmãos Davi Carvalho da Silva e família, Flávio Teles Carvalho da Silva e família, que mesmo de longe, torcem pelo meu sucesso.

Ao Prof. Dr. Miguel Ângelo Nobre e Souza, pela paciência, dedicação, excelência na orientação e pelo aprendizado.

Aos professores participantes da banca examinadora Armênio Aguiar dos Santos Marcellus Henrique Loiola Ponte de Souza , Andréa da Nóbrega Cirino Nogueira e Márcia Netto Magalhães Alves pelo tempo disponibilizado e pelas valiosas colaborações e sugestões.

Meu agradecimento especial pelas colegas da turma de mestrado Mônica Coelho Andrade e Tanila Coutinho de Aguiar que me apoiaram em todos os momentos, repassando seus conhecimentos.

Aos demais colegas de mestrado, Alessandra Maia, Edna Cardoso, Carlos Eduardo, Ericka Hellen, Juliete, Patrícia Carvalho, Patriciane Barreto, Josire Lima, Vicente e Dra. Helthia, obrigada pela ajuda mútua e disponibilidade.

À Maria Nadir Florêncio que sempre cuida de todos no Labgastro.

A Ivone e Rita, grata pela disponibilidade e apoio sempre presente.

Aos médicos Dr. Leonardo Adolpho, Dr. João Ivo, Dr. Vitor, Dra Mayara, colaboradores desde projeto, auxiliando na aquisição de voluntários no ambulatório de cirurgia digestiva do hospital Universitário Walter Cantídio.

Ao meu supervisor, Alessandro Alencar, grata pela compreensão.

Ao Brasil Júnior, sempre disponível para nos auxiliar como os dados estatísticos.

A todos os amigos que me apoiaram na realização deste sonho.

Todo grande progresso da ciência resultou de uma nova audácia da imaginação.

- John Dewey

RESUMO

O tratamento medicamentoso da Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) com inibidor de bomba de prótons (IBP) é comum na clínica médica, mas alguns pacientes apresentam persistência dos sintomas. O diafragma crural (DC) é um dos componentes da junção esofagogástrica (JEG), que funciona como uma barreira antirrefluxo. O objetivo deste estudo foi verificar a disfunção do DC em portadores de DRGE refratários ao IBP, através das análises das pressões na JEG. O estudo foi prospectivo, quantitativo, experimental, não randomizado, aberto e aceito no comitê de ética da Universidade Federal do Ceará. Os voluntários foram provenientes do Hospital Universitário Walter Cantídio e aceitaram participar do estudo através do termo de consentimento livre e esclarecido. O período do estudo foi de no período de abril de 2017 a dezembro de 2018. No Laboratório de Pesquisa em Gastroenterologia (LABGASTRO) os voluntários foram submetidos avaliação clínica através da aferição das medidas antropométricas, questionários e avaliação funcional com exames de manovacuometria (P_{máx}), impedânciopHmetria de 24 horas e manometria de alta resolução (MAR) com medidas inspiratórias padronizadas. Os participantes foram selecionados no grupo com sintomas persistentes (n=15) e grupo sem sintomas persistentes (n=15). Na comparação entre os grupos não houve significância em relação ao gênero, idade e índice de massa corporal. A incidência da esofagite grau A e B foram maiores em ambos os grupos. O resultado da impedânciopHmetria de 24 horas e os valores da P_{máx} não revelaram diferença entre os grupos. Na MAR com manobras inspiratórias, na fase da motilidade do corpo esofágico durante a deglutição líquida a Velocidade Frontal Contrátil (CVF) foi maior no grupo com sintomas persistentes quando comparado com sem sintomas persistentes (p=0,009). O Índice de Contratilidade da JEG (CI – JEG) obteve valores menores no grupo refratário na fase da respiração controlada no tempo, sendo significativa (p=0,037). Nas manobras inspiratórias padronizadas a CI- JEG, as Pressões Máximas (P_{máx}) foram menores no grupo com persistência de sintomas e o Deslocamento Axial (DS) foi maior no referido grupo. O estudo mostrou uma tendência das pressões na junção esofagogástrica serem menores no grupo com persistência dos sintomas, o que pode estar relacionado a uma possível disfunção do diafragma crural, baseado em estudos anteriores .

Palavras-chave: Doença do refluxo gastroesofágico, Diafragma, Junção gastroesofágica; Inibidor de bomba de prótons.

ABSTRACT

The drug treatment of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) with a proton pump inhibitor (PPI) has been very common in the medical clinic, however some patients present persistence of symptoms despite the use of the PPI. The crural diaphragm (DC) is one of the components of the esophagogastric junction (JEG), which acts as an antirefluoride barrier. Previous studies have shown that GERD patients have lower JEG pressures compared to healthy controls. The objective of this study was to verify the dysfunction of DC in PPI refractory GERD patients, through the JEG pressure analyzes. The study was prospective, quantitative, experimental, non-randomized, open and accepted in the ethics committee of the Federal University of Ceará. The volunteers came from the University Hospital Walter Cantídio and accepted to participate in the study through the term of free and informed consent. The study period was from April 2017 to December 2018. In the Laboratory of Gastroenterology Research (LABGASTRO) the volunteers were submitted to clinical evaluation by means of the anthropometric measurements, questionnaires and functional evaluation with manovacuometric tests (P_{Imáx}), 24 hour impedance and pHmetry and high resolution manometry (MAR) with standard inspiratory measures. Participants were selected in the with persistent symptoms group (n = 15) and no persistent symptoms group (n = 15). In the comparison between the groups there was no significance regarding gender, age and body mass index. The incidence of grade A and B esophagitis was higher in both groups. The 24 hour impedance and pHmetry end P_{Imáx} results values showed no difference between the groups. In the MAR with inspiratory maneuvers, in the esophageal motility phase during the swallowing, the Frontal Frontal Velocity (FVC) was higher in the group with persistent symptoms when compared with no persistent symptoms (p = 0,009). The JEG Contractility Index (CI - JEG) obtained smaller values in the refractory group in the time - controlled breathing phase, being significant (p = 0,037). In the standardized inspiratory maneuvers of the CI-JEG, the Maximum Pressures (P_{max}) were lower in the group with persistent symptoms and the Axial Displacement (DS) was higher in that group. The study showed a tendency of pressures in the esophagogastric junction to be lower in the group with persistent symptoms, which may be related to a possible dysfunction of the crural diaphragm, based on previous studies

Keywords: Gastroesophageal Reflux Disease, Diafragma, Gastroesophageal Junction; Proton pump inhibitor.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Junção esofagogástrica (JEG).....	23
Figura 2 -	Delineamento do estudo.....	38
Figura 3 -	Manovacuômetro, exame de manovacuumetria sendo realizado.....	40
Figura 4 -	Equipamento de manometria de alta resolução (MAR) e sonda utilizada no exame.....	41
Figura 5 -	Threshold.....	43
Figura 6 -	Equipamento de pHmetria, com sonda utilizada no exame.....	43
Figura 7 -	MAR com manobras inspiratórias padronizadas - fase da respiração em repouso.....	46
Figura 8 -	MAR com manobras inspiratórias padronizadas – fase de avaliação do corpo do esôfago com deglutição líquida.....	47
Figura 9 -	MAR com manobras inspiratórias padronizadas – fase da respiração controlada no tempo (RCT).....	47
Figura 10 -	MAR com manobras respiratórias padronizadas – fase da manobra inspiratória com Threshold.....	48

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 -	Classificação endoscópica de Los Angeles para esofagite.....	36
Tabela 1-	Descrição dos aspectos demográficos dos voluntários incluídos nos grupos com ou sem sintomas persistentes	49
Tabela 2-	Descrição das doses diárias de 20 mg e >20 mg de IBP dos voluntários incluídos nos grupos com ou sem sintomas persistentes.....	50
Tabela 3-	Achados endoscópicos dos voluntários dos grupos com ou sem sintomas persistentes.....	51
Tabela 4-	Presença de hérnia hiatal endoscópica nos voluntários incluídos nos grupos com ou sem persistência dos sintomas.....	51
Tabela 5-	Descrição dos sintomas do questionário <i>Reflux Disease Questionnaire</i> (RDQ) dos voluntários incluídos nos grupos com ou sem sintomas persistentes	52
Tabela 6-	Descrição dos sintomas do questionário Índice de Sintomas do Refluxo (RSI) dos voluntários incluídos nos grupos com ou sem sintomas persistentes.....	53
Tabela 7-	Descrição dos escores dos questionários <i>Reflux Disease Questionnaire</i> (RDQ) e Índice de Sintomas do Refluxo(RSI) dos voluntários incluídos nos grupos com ou sem sintomas persistentes	54
Tabela 8-	Descrição da pressão inspiratória máxima dos voluntários grupo com ou sem sintomas persistentes.....	54
Tabela 9-	Descrição das variáveis da fase de respiração em repouso da MAR com manobras inspiratórias padronizadas nos grupos com ou sem sintomas persistentes	55
Tabela 10-	Descrição das variáveis na fase de motilidade do corpo esofágico com deglutição líquida da MAR com manobras inspiratórias padronizadas nos grupos com ou sem sintomas persistentes.....	56
Tabela 11-	Descrição das variáveis da fase respiração controlada no tempo (RCT) da MAR com manobras inspiratórias padronizadas nos	

	grupos com ou sem sintomas persistentes.....	57
Tabela 12-	Descrição das variáveis da MAR na fase das manobras inspiratórias padronizadas usando Threshold com carga de 12 cmH ₂ O nos grupos com ou sem sintomas persistentes.....	58
Tabela 13-	Descrição das variáveis da MAR na fase das manobras inspiratórias padronizadas usando Threshold com carga de 24 cmH ₂ O nos grupos com ou sem sintomas persistentes.....	59
Tabela 14-	Descrição das variáveis da MAR na fase das manobras inspiratórias padronizadas usando Threshold com carga de 36 cmH ₂ O nos grupos com ou sem sintomas persistentes.....	60
Tabela 15-	Descrição das variáveis da MAR na fase das manobras inspiratórias padronizadas usando Threshold com carga de 48 cmH ₂ O nos grupos com ou sem sintomas persistentes.....	61
Tabela 16-	Descrição das pressões máximas (P _{máx}) da JEG por centímetro de rebaixamento do DC (mmHg ± dp) das variáveis da MAR na fase das manobras inspiratórias padronizadas usando Threshold com carga de 12, 24, 36 e 48 cmH ₂ O, nos grupos com e sem sintomas persistentes	61
Tabela 17-	Fração tempo total, percentual de pé e percentual deitado na ImpedânciopHmetria de 24 horas dos voluntários incluídos nos grupos com ou sem sintomas persistentes	62
Tabela 18-	Variáveis do canal proximal da ImpedânciopHmetria de 24 horas nos grupos com ou sem sintomas persistentes	63

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1-	Fase da motilidade do corpo esofágico com deglutição líquida da MAR com manobras inspiratórias padronizadas, apresentando a CVF; *p < 0,05 para comparação entre os grupos com ou sem sintomas persistentes usando o teste Mann-Whitney.....	56
Gráfico 2-	Gráfico 2 – Fase da motilidade do corpo esofágico com deglutição líquida da MAR com manobras inspiratórias padronizadas, apresentando a DL ; *p < 0,05 para comparação entre os grupos com ou sem sintomas persistentes usando o teste t – Student.....	57
Gráfico 3-	Fase da respiração controlada no tempo (RCT) da MAR com manobras inspiratórias padronizadas, apresentando CI -JEG; *p < 0,05 para comparação entre os grupos com ou sem sintomas persistentes usando o teste Mann-Whitney.....	58
Gráfico 4-	Fase das manobras inspiratórias padronizadas da MAR, apresentando a carga do Threshold com 12 cmH ₂ O e o DS (TH12); *p < 0,05 para comparação entre os grupos com ou sem sintomas persistentes usando o teste Mann-Whitney.....	59
Gráfico 5-	Fase das manobras inspiratórias padronizadas da MAR apresentando a carga do Threshold com 36 cmH ₂ O; exibindo o DS (TH36); *p < 0,05 para comparação entre grupos com ou sem sintomas persistentes usando o Mann-Whitney.....	60

LISTA DE ABREVIATIVAS E SIGLAS

ATV – JEG	Atividade da Junção Gastroesofágica
BAR	Barreira Antirrefluxo
CI	Integral de Contratilidade
CI-JEG	Índice de Contratilidade da Junção Esofagogástrica
CVF	Velocidade frontal contrátil
DC	Diafragma Crural
DCI	Integral de Contratilidade Distal
DL	Latência Distal
DS	Deslocamento axial
DT	Tempo de deslocamento
DRGE	Doença do Refluxo Gastroesofágico
EB	Esôfago de Barrett
EDA	Endoscopia Digestiva Alta
EEI	Esfíncter Esofágico Inferior
EES	Esfíncter Esofágico Superior
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
IBP	Inibidor de Bomba de Prótons
IMC	Índice de Massa Corporal
IRP	Pressão Integral de Relaxamento
JEG	Junção Esofagogástrica
LABGASTRO	Laboratório de Pesquisa em Gastroenterologia
MAR	Manometria Esofágica de Alta Resolução
P _{máx}	Pressão Máxima
PIB	Pressão Intrabolus
PI _{máx}	Pressão Inspiratória Máxima
RDQ	<i>Reflux Disease Questionnaire</i>
RLF	Refluxo Laringofaríngeo
RSI	Índice de Sintomas do Refluxo
RTEEI	Relaxamento Transitório do Esfíncter Esofágico Inferior
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFC	Universidade Federal do Ceará

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
1.1	A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE).....	18
1.2	Fisiopatologia da doença do refluxo gastroesofágico.....	20
1.2.1	A junção esofagogástrica (JEG).....	23
1.2.1	Diafragma.....	24
1.3	Diagnóstico da doença do refluxo gastroesofágico.....	25
1.3.1	Classificação de Los Angeles.....	28
1.4	A doença do refluxo gastroesofágica e a persistência dos sintomas apesar da terapia com inibidor de bomba de prótons (IBP).....	30
1.5	Justificativa.....	32
2	OBJETIVO GERAL.....	34
2.1	Objetivo primário.....	34
2.2	Objetivos secundários.....	34
3	METODOLOGIA.....	35
3.1	Causuística.....	35
3.2	Local, período do estudo e aspectos éticos.....	35
3.3	Amostra.....	35
3.3.1	Critérios de inclusão.....	35
3.3.2	Critérios de exclusão.....	36
3.4	Delineamento do estudo.....	37
3.5	Avaliação clínica.....	39
3.6	Avaliação funcional.....	39
3.6.1	Manovacuometria.....	40
3.6.2	Manometria esofágica de alta resolução (MAR) com manobras inspiratórias padronizadas	41
3.6.3	ImpedânciopHmetria de 24 horas.....	43
3.7	Análises dos dados.....	44
3.7.1	Critérios da persistência dos sintomas da DRGE ao tratamento com inibidor de bomba de prótons (IBP) utilizado para divisão dos grupos.....	44

3.7.2	Análise da manometria de alta resolução (MAR) com manobras inspiratórias padronizadas.....	45
3.8	Análise estatística.....	48
4	RESULTADOS.....	49
4.1	Dados demográficos.....	49
4.2	Dosimetria do inibidor de bomba de prótons.....	50
4.3	Dados da endoscopia digestiva alta.....	50
4.4	Descrição da presença de hérnia hiatal (HH).....	51
4.5	Escores dos questionários <i>Reflux Disease Questionnaire</i> (RDQ) e Índice de sintomas do refluxo (RSI).....	52
4.6	Dados da pressão inspiratória máxima (PImáx).....	54
4.7	Dados da manometria esofágica de alta resolução (MAR) com manobras inspiratórias padronizadas.....	55
4.8	Dados da Impedânciophmetria de horas.....	62
5	DISCUSSÃO.....	64
6	CONCLUSÕES.....	68
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	69
APÊNDICE A	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	75
ANEXO A	PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ.....	77
ANEXO B	RESULTADOS INDIVIDUAIS.....	81
ANEXO C	MEDIDAS DE PRESSÃO INSPIRATÓRIA MÁXIMA (PIMÁX).....	94
ANEXO D	AVALIAÇÃO CLÍNICA PADRONIZADA DE DISFUNÇÕES DO APARELHO DIGESTIVO.....	95
ANEXO E	<i>REFLUX DISEASE QUESTIONNAIRE</i> (RDQ).....	97
ANEXO F	ÍNDICE DE SINTOMAS DO REFLUXO (RSI).....	99

1 INTRODUÇÃO

O refluxo do conteúdo gástrico em direção ao esôfago é considerado fisiológico quando ocorre sem sintomatologia, entretanto, quando existe exposição aumentada do esôfago ou aumento da percepção do indivíduo ao refluxo podendo ocasionar sintomas e complicações, ocorre a presença da doença do refluxo gastroesofágico (BOECKXSTAENS & ROHOF, 2014).

A história da descoberta da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) inicia-se em 1902 quando Tileston descreveu suas observações sobre a úlcera péptica do esôfago, em 1934 Winkelstein relacionou sintomas de pirose e regurgitação com esofagite de refluxo. No ano de 1946, Allison associou a hérnia hiatal à doença do refluxo gastroesofágica; em 1958, Berkstein e Baker descreveram a esofagite não erosiva. Na década de 80, exames que permitiram investigar o esfíncter esofágico inferior associaram a DRGE a relaxamentos transitórios do esfíncter esofágico inferior (RTEEI), entretanto, nos dias atuais estudos comprovam que a doença está relacionada a fatores anatômicos e fisiológicos (DENT, 2006).

A prevalência dos sintomas da doença do refluxo gastroesofágico e a incidência das suas complicações têm aumentado nas últimas décadas, levando a impactos econômicos na área da saúde. No Brasil, cerca de 11% da população apresenta sintoma de pirose (azia), pelo menos uma vez por semana (ANDREOLLO, LOPES & COELHO-NETO, 2010; RUBSTEINS & CHEN, 2014).

A apresentação da doença pode ser através de sintomas típicos, como pirose ou regurgitação e também através da presença dos sintomas atípicos, como rouquidão e tosse; dentre outros. A fisiopatologia é um pouco complicada, bem como sua apresentação em cada indivíduo (HERBELLA *et. al.*, 2018).

O mecanismo da DRGE inclui a ocorrência do relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior (RTEEI), no qual ocorrem refluxos com duração de 5 a 35 segundos, na presença de distensão do fundo gástrico por alimento ou gás, sem relação com a deglutição. Existem outros fatores implicados, como hipotonia do esfíncter esofágico inferior (EEI), alteração da barreira antirrefluxo (BAR) na junção esofagogástrica (JEG), peristaltismo esofagiano anormal, lesão da mucosa do esôfago e obesidade (HENRY, 2014).

A junção esofagogástrica é uma zona de alta pressão, localizada na porção inferior do esôfago e porção proximal do estômago formando a barreira contra o refluxo gastroesofágico, através da ação dos músculos intrínsecos de esôfago distal e estômago proximal e

externamente, a ação do músculo diafragma crural (DC). O ligamento frenoesofágico ancora o esôfago distal ao diafragma crural. A função da JEG é garantir que o ácido gástrico, produzido pela mucosa gástrica proximal, não reflua em direção ao esôfago (LEE & KENNETH, 2013; MITTAL & BALABAN, 1997).

O tratamento medicamentoso pode ser realizado com prescrição de inibidor de bomba de prótons (IBP) e tem sido a escolha preferida pelos médicos no manejo farmacológico da patologia. O inibidor da bomba de prótons funciona reduzindo a acidez do suco gástrico e conseqüentemente, diminui os sintomas associados ao refluxo. O IBP não interfere no mecanismo fisiológico do refluxo, entretanto, reduz o pH do suco gástrico, tornando-o fracamente ácido ou alcalino. O uso diário do medicamento garante a permanência da supressão ácida (GYAWALY & FASS, 2018).

Segundo Azzam (2018) a definição da DRGE refratária advém da permanência das queixas dos sintomas relacionados da patologia, apesar do uso do IBP por quatro a oito semanas. Neste caso, houve uma resposta parcial ou ausente ao fármaco.

1.1 A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)

A doença do refluxo gastroesofágico, segundo a classificação de Montreal, é definida como a presença de sintomatologia de azia e suas complicações, resultando do refluxo do conteúdo gástrico em direção ao esôfago, cavidade oral superior e pulmões (VAKIL *et. al.*, 2006).

O refluxo é considerado fisiológico quando é transitório, ocorre preferencialmente no período pós-prandial, não acontece durante o sono e, portanto, não provoca sintomatologia. O refluxo é patológico quando existe perda de pressão no esfíncter esofágico inferior, ocasionando sintomatologia característica (PANDIT *et. al.*, 2018).

Indivíduos saudáveis podem apresentar episódios de refluxo diariamente, sem queixas de sintomas, caracterizando o refluxo fisiológico. A presença do refluxo patológico é acompanhada de sintomatologia característica causada pelo aumento da quantidade, frequência e alteração na composição do refluxo gastroesofágico o que prediz a instalação da doença do refluxo gastroesofágico (ANDREOLLO, LOPES & COELHO-NETO, 2010).

Em condições normais, o refluxo do conteúdo gástrico em direção ao esôfago é impedido pela presença da barreira antirrefluxo (BAR), que é uma zona de alta complexidade, formada destacadamente pelo esfíncter esofágico inferior e o diafragma crural (DC), além de outros componentes formando a junção esofagogástrica. Quando os componentes da BAR estão comprometidos, ocorre incremento dos eventos de refluxo e exposição aumentada do esôfago ao refluxo estomacal (TACK & PANDOLFINO, 2018).

As manifestações do refluxo gástrico em direção ao esôfago caracterizam os sintomas típicos; enquanto as manifestações relacionadas ao fluxo do conteúdo estomacal em direção a órgãos adjacentes ou um aumento no refluxo esofagobrônquico caracterizam os sintomas atípicos (MORAES FILHO *et. al.*, 2002).

Os sintomas típicos da doença são a pirose e regurgitação o quais caracterizam a patologia. Os sintomas atípicos podem estar presentes a nível de esôfago: *globus hystericus* bolo na garganta; a nível torácico: dor torácica não cardíaca; a nível pulmonar: asma, tosse crônica, bronquite, pneumonia; a nível otorrinolaringológico: rouquidão, pigarro (clareamento da garganta), laringite, sinusite, otalgia e a nível oral: desgaste do esmalte dentário, halitose e aftas (KATZ, GERSON & VELA, 2013; MORAES FILHO *et. al.*, 2002).

A pirose é um sintoma típico muito relatado na DRGE, sendo caracterizada como uma queimação originada na porção epigástrica superior, com irradiação retroesternal, ascendente

em direção à cabeça, sendo conhecida popularmente como azia (VAEZI *et. al.*, 2006 & MORAES FILHO *et. al.*, 2002).

A regurgitação, que é o refluxo de conteúdo ácido ou alimentos para a cavidade oral, constitui-se outro sintoma típico muito frequente na sintomatologia da patologia (MORAES FILHO *et. al.*, 2002).

Os sintomas típicos da DRGE (pirose e regurgitação), podem se apresentar em outras patologias, como úlcera gástrica, gastrites e neoplasias; entretanto a coexistência de ambos aumenta em 90% a possibilidade de existência da doença do refluxo gastroesofágico. Salientamos que a ausência de pirose e regurgitação não exclui o diagnóstico da doença (KATZ, GERSON & VELA, 2013).

Os sintomas da DRGE têm aumentado nos últimos anos. A estimativa de portadores da doença do refluxo gastroesofágico é entre 8-33% na população mundial, atingindo ambos os gêneros e dependendo gastos na área da saúde (EL-SERANG *et. al.*, 2014).

A média de sintomas ocorrentes semanalmente é de 19,8% na América do Norte, seguida de 15% na Europa, 14,4% no Oriente médio e 5,2% na Ásia Ocidental. Na Austrália a prevalência da patologia na população é de 11,6 % e de 23% na América do Sul (RUBENSTEIN & CHENJ, 2014; EL-SERANG *et. al.*, 2014).

No Brasil a estimativa é que cerca de 7% da população seja portadora de DRGE, sendo que outros 11,9% de indivíduos têm queixas de pirose, pelo menos uma vez por semana, mas sem diagnóstico comprovando da instalação da doença (MORAES E FILHO *et. al.*, 2005).

O manejo da DRGE é caracterizado pelos altos custos com uso frequente dos serviços de saúde, testes diagnósticos e medicamentos prescritos. Nos EUA, essa quantia pode chegar a dez bilhões de dólares por ano; portanto, falha no tratamento podem acarretar custos financeiros. Esse custo financeiro se reflete, no mercado de trabalho uma vez que nos portadores da DRGE refratária, em longo prazo, observa-se a redução da sua produtividade e o aumento do absenteísmo no trabalho (SINFRIM & ZERBIB; 2012).

A doença do refluxo, impacta de forma negativa na qualidade de vida dos pacientes e seu tratamento e diagnóstico requer um alto custo (WANG *et. al.*, 2017).

1.2. Fisiopatologia da doença do refluxo gastroesofágico

A DRGE é umas das doenças crônicas mais prevalentes no mundo ocidental, provavelmente pela proximidade entre o esôfago inferior e o estômago na junção esofagogástrica. O estômago produz uma secreção ácida e rica em pepsina e, portanto, possui uma mucosa adaptada a suportar acidez e atividade proteolítica. A mucosa colunar e estratificada do esôfago, não possui esta adaptação, sofrendo danos ao entrar em contato como refluxo ácido do conteúdo estomacal (LEE & KENNETH, 2013).

O suco gástrico é constituído por ácido, bile e enzimas digestivas que ajudam na digestão dos alimentos, para serem entregues ao intestino delgado. Este material é cáustico e pode ferir a maioria das camadas epiteliais, exceto quando existe um mecanismo para tamponar a acidez. Todos os componentes do suco gástrico podem irritar a mucosa esofágica, entretanto o ácido é o principal determinante para ocorrência de esofagite e sintomas do refluxo gastroesofágico (TACK & PANDOLFINO, 2018).

A origem da DRGE podem ser uma associação de fatores que incrementem os eventos de refluxo gastroesofágico, causando comprometimento do “*clearance*” da mucosa esofágica; aumento da acidez local pela presença do suco gástrico e aumento da sensibilidade esofágica ou supraesofágica em relação ao refluxo. Esses fatores contribuem para o surgimento de esofagite e sintomatologia da pirose (PANDOLFINO, KWIA TEK & KAHRILAS, 2008).

O peristaltismo anormal do esôfago pode causar o refluxo gastroesofágico; uma vez que o clareamento esofágico, nestes pacientes é mais lento que o normal. O refluxo permanece por um tempo maior em contato com a mucosa esofágica, acarretando lesão local (esofagite), além de ser capaz de alcançar a porção superior do esôfago e faringe causando sintomatologia característica da doença (HERBELA & PATTI, 2010).

A região localizada entre a porção distal do esôfago e estômago distal é formada pelo esfíncter esofágico inferior e o diafragma crural, originando a junção esofagogástrica. Esta região é responsável pela prevenção do refluxo do conteúdo gástrico em direção à porção inferior do esôfago; com exceção em casos de vômitos e arrotos (BOECKXSTAENS & ROHOF, 2014).

A junção esofagogástrica funciona como uma barreira antirrefluxo através da contração própria dos músculos lisos do esôfago distal, das fibras oblíquas da porção superior do estômago e a ação das fibras esqueléticas do músculo diafragma crural, que agem

externamente. O ligamento frenoesofágico ancora o esfíncter esofágico inferior ao diafragma crural (MITTAL & BALABAN, 1997).

O EEI têm quatro centímetros de comprimento; a porção crural do diafragma que forma o hiato esofágico circunda os dois centímetros proximais do esfíncter; assim a porção superior do EEI encontra-se no hiato esofágico e a porção inferior na cavidade abdominal (MITTAL & BALABAN, 1997).

A integridade funcional da JEG é a principal defesa para instalação da doença do refluxo gastroesofágico. Esse mecanismo é formado pela manutenção intrínseca da pressão no EEI e pela compressão extrínseca feita pelo DC auxiliado pela funcionalidade adequada do ligamento frenoesofágico. Estas estruturas em conjunto têm a capacidade de manter a JEG sob o efeito de alta pressão, evitando o indesejado refluxo gástrico em direção ao esôfago (PANDOLFINO, KWIATEK & KAHRILAS, 2008).

O tônus do EEI mantém a pressão adequada na junção esofagogástrica. A manutenção da tonicidade do EEI é realizada por ação dos neurotransmissores liberados pelo nervo vago e pela ativação do sistema nervoso entérico. O relaxamento do EEI ocorre em resposta a um reflexo neurogênico à deglutição de alimento, aumentando a pressão e volume intragástrico (PANDIT *et. al.*, 2018).

A pressão de manutenção do EEI é de 10 a 30 mmHg, em relação à pressão gástrica; fornecendo uma barreira adequada ao refluxo gástrico. O esfíncter esofágico inferior sofre alterações ao longo da jornada do dia, podendo alcançar valores maiores que 80 mmHg com estímulo motor e valores menores no período pós-prandial. A pressão no esfíncter é alterada pela pressão intrabdominal, distensão gástrica, peptídeos, hormônios e medicamentos (MITTAL & BALABAN, 1997; TACK & PANDOLFINO, 2018).

Durante as contrações gástricas e em resposta uma elevação da pressão intrabdominal, ocorre o aumento do tônus do EEI; ao mesmo tempo em que relaxa com a chegada da onda peristáltica esofágica. A peristalse empurra o bolo alimentar em direção a cavidade gástrica. O EEI relaxa-se para a passagem do bolo alimentar; fechando-se assim que o bolo atinja o estômago. Os níveis pressóricos de fechamento do EEI podem alcançar valores duas vezes maiores que o da pressão de relaxamento (ANDREOLLO, LOPES & COELHO-NETO, 2010).

As causas do refluxo podem ser por alterações anatômicas da JEG, com ou sem a presença de hérnia hiatal e pelo relaxamento transitório do EEI com presença de hipotensão local (PANDOLFINO, KWIATEK & KAHRILAS, 2008).

Nos períodos em que a pressão no EEI está em condições normais, o mecanismo mais frequente de refluxo é o relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior (RTEEI). Ocorre independente da deglutição, na ausência de peristaltismo e na presença de inibição da ação do diafragma crural, por um período maior que dez segundos (TACK & PANDOLFINO, 2018).

Durante uma hora podem acontecer de um a dez episódios de RTEEI, entretanto não é a quantidade de RTEEI e sim a proporção dos mesmos, associados a refluxo ácido que caracteriza a doença do refluxo gastroesofágico (CHIZON *et. al.*, 2005).

O relaxamento transitório espontâneo do EEI ocorre após as refeições, quando o estômago está cheio e perdura de cinco até 30 segundos. Neste momento, grande parte dos refluxos ocorre, tanto em pessoas saudias como nos portadores da doença do refluxo gastroesofágico (PANDOLFINO, KWIATEK & KAHRILAS, 2008).

O RTEEI ocorre sob o efeito da distensão do estômago proximal, que ativa as fibras aferentes do nervo vago. Estas estimulam no nível de tronco cerebral os neurônios motores dorsais do nervo vago, que por sua vez sensibilizam o plexo mesentérico do esôfago distal; cujo efeito inibitório promove o relaxamento local. O esfíncter esofágico inferior sob o efeito do relaxamento posiciona-se acima do hiato diafragmático; havendo inibição da contração do diafragma crural (TACK & PANDOLFINO, 2018).

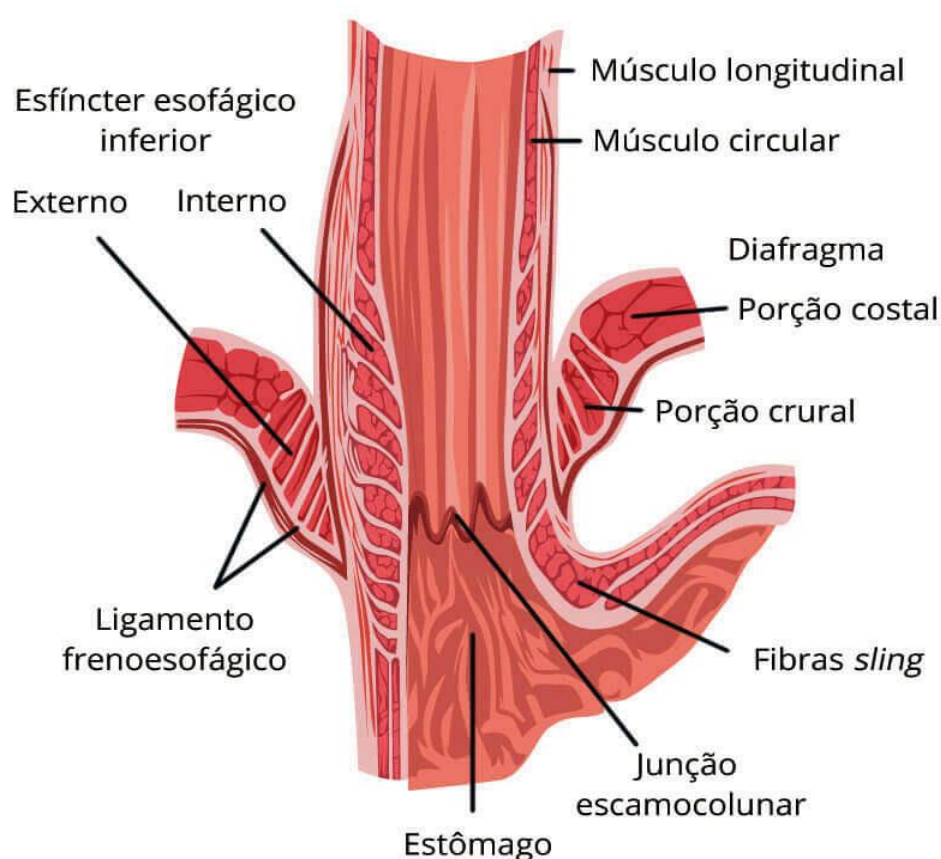
É frequente nos indivíduos com DRGE, principalmente nos casos de esofagite mais avançada, a ocorrência da hérnia hiatal (HH); devido à ruptura dos mecanismos fisiológicos e funcional das estruturas que formam a contenção do refluxo gastroesofágico. Nestes casos a pressão no EEI é reduzida e o clareamento esofágico é prejudicado (CORSI *et. al.*, 2007).

Os fatores do cotidiano contribuem para a hipotensão transitória no EEI, como a dieta e estilo de vida: etilismo e tabagismo; obesidade, doença infiltrativa (esclerodermia), miopatia associada à pseudo-obstrução intestinal crônica, alguns tipos de medicamentos como os anticolinérgicos, relaxantes musculares suaves (agentes adrenérgicos, aminofilina, nitratos, bloqueadores dos canais de cálcio e inibidores da fosfodiesterase); alteração anatômica do EEI causada por lesão cirúrgica e a presença de esofagite (PANDIT *et.al.*, 2018).

1.2.1 A junção esofagogástrica (JEG)

As estruturas responsáveis pela manutenção da pressão na JEG incluem a ação intrínseca dos músculos do EEI associada às fibras do estilingue do estômago proximal; à ação extrínseca do músculo esquelético do DC e ancoragem destas estruturas pelo ligamento frenoesofágico. Em conjunto, funcionam como uma válvula que regula a passagem de alimento do esôfago para o estômago e evitam o refluxo, no sentido inverso. (MITTAL & BALABAN, 1997).

Figura 1: Junção esofagogástrica



Fonte: Mittal & Balaban (1997).

Mittal & Balaban (1997) relatam que estudos têm comprovado que uma das causas da DRGE é o relaxamento transitório prolongado do EEI por um período de 10 a 60 segundos.

A junção esofagogástrica mede entre dois a quatro centímetros de comprimento, constituindo uma zona fisiologicamente de altas pressões. As mudanças de pressão axial

ocorrem pelas variações na espessura da camada muscular intrínseca do EEI, enquanto a variações no diâmetro radial ficam a cargo da compressão extrínseca do diafragma crural. As pressões na JEG variam de 15 a 11 mmHg em repouso; durante a inspiração final de 40 a 13 mmHg e no término da expiração, 15 a 11 mmHg. Pressões menores que 5 mmHg são consideradas anormais (PANDOLFINO *et. al.*, 2005).

O esôfago é um tubo de 23 a 28 cm cujo terço inferior é formado por músculo liso, que permite dilatação. Músculos longitudinais e circulares formam as paredes esofágicas, onde através de contrações esofágicas levam o bolo alimentar em direção ao estômago. O esôfago atravessa o diafragma, no hiato esofágico, até alcançar a cárdia (TITTEL, 2006).

1.2.2. Diafragma

O diafragma é um músculo plano, formado por fibras radiadas dispostas em cúpula, separando o tórax do abdome na caixa torácica. Sua porção central é formada por uma placa aponeurótica, o centro tendíneo; de onde se originam as fibras esternais, costais e lombares. A porção lombar, fixado nas vértebras lombares, se divide nos pilares direito e esquerdo; sendo que o pilar direito (diafragma crural) forma o hiato esofágico, por onde passa o esôfago (CALAIS-GERMAN, 2002).

Nos seres humanos, o hiato esofágico é constituído em sua maior parte, pelo pilar direito do diafragma, formando um óstio no qual a porção inferior do esôfago penetra no abdome. As fibras externas são orientadas em direção cranial a caudal e as internas, obliquamente. Essa orientação das fibras auxilia no incremento de força externa de fechamento do lúmen do esfíncter esofágico inferior (MITTAL & BALABAN, 1997).

A ação do diafragma na barreira antirrefluxo é necessária para manutenção da pressão adequada na JEG durante episódios de incremento da pressão intra-abdominal. O aumento da pressão na JEG é atribuída, dentre outros fatores, a contração do diafragma crural (HERBELLA & PATTI, 2010; TACK & PANDOLFINO, 2018).

Durante a respiração é na fase inspiratória que ocorre a contração do DC e conseqüentemente, o aumento da pressão na junção esofagogástrica. O incremento da pressão é diretamente relacionado à força de contração do diafragma; na inspiração normal há um acréscimo de 10 a 20 mmHg e durante a inspiração profunda de 50 a 150 mmHg (MITTAL & BALABAN, 1997).

Mittal, Rochester & MacCallum (1987) demonstraram que a contração do DC produz um aumento na pressão da JEG; enquanto que o seu relaxamento, produz queda no nível pressórico; assim a contração diafragmática tem um importante papel no incremento da pressão na JEG e portanto, na prevenção do refluxo gastroesofágico.

1.3 Diagnóstico da doença de refluxo gastroesofágico

O diagnóstico da DRGE inicia-se com uma anamnese detalhada sobre a ocorrência dos sintomas típicos da doença: pirose e regurgitação; definindo sua intensidade, duração e frequência. Segue-se uma investigação dos fatores desencadeantes dos sintomas e suas formas de alívio, assim como seu padrão de evolução ao longo do tempo. Importante salientar que a ausência dos sintomas típicos não é critério de exclusão da presença da patologia. Informações sobre a ocorrência de sintomas de alerta, a citar: disfagia, odinofagia, perda de peso, sangramento gastrointestinal, náuseas, vômitos e história familiar de câncer; são importantes para o diagnóstico adequado (MORAES FILHO *et. al.*, 2010).

A história clínica, aplicação de questionários de sintomas relacionados à doença e resposta à terapia antissecretória (teste terapêutico), isoladamente, não são o bastante para diagnóstico preciso da DRGE, mas são indicativos da necessidade de investigação mais acurada (GYAWALI, KAHRILAS & SAVARINO, 2018).

O *Reflux Disease Questionnaire* (RDQ) é um questionário que permite uma averiguação da DRGE em várias dimensões, sendo de grande utilidade na investigação de sintomas esofágicos (típicos) da DRGE e fornece informações sobre a responsividade ao tratamento medicamentoso orientado na clínica médica (BOLIER *et. al.*, 2013).

É um autorrelato, breve, confiável e validado que surgiu como intuito de auxiliar o diagnóstico DRGE na clínica médica; caracterizado pelo fato de ser facilmente aplicável, interpretado e pontuado (SHAW *et. al.*, 2011).

Apresentando apenas seis itens e facilmente administrado, o RDQ é validado e traduzido em várias línguas, inclusive para o português. Embora os estudos apontem o RDQ como uma ferramenta para avaliação da DRGE, não deve ser utilizado como teste diagnóstico autônomo, sendo necessários os testes diagnósticos invasivos, como endoscopia e pHmetria ambulatorial de 24 horas (BOLIER *et. al.*, 2013).

Belafsky *et. al.* (2002), desenvolveram e validaram o questionário Índice de Sintomas de Refluxo (RSI), que contém nove itens de avaliação dos sintomas do refluxo

laringofaríngeo (RFL). Cada item tem pontuação de iniciando zero que correlaciona a não existência do sintoma, até o número cinco que correlaciona a sintoma como um grave problema. A pontuação acima de 13 é considerada anormal, sendo a pontuação máxima de 45 pontos.

O questionário do Índice de Sintomas do Refluxo (RSI) pesquisa sintomas extraesofágicos (atípicos) da doença do refluxo esofagogástrico. É de caráter multidimensional, uma vez que engloba outros domínios de sintomas da DRGE, além dos extraesofágicos (BOLIER *et. al.*, 2013).

O RSI também é utilizado para coleta de informações sobre a resposta dos sintomas da DRGE ao tratamento medicamentoso com o inibidor da bomba de prótons. O RSI foi validado e traduzido para vários idiomas, inclusive para o português (BOLIER *et. al.*, 2013).

A aplicação de questionários na investigação da doença tem suas limitações se comparado aos exames fisiológicos (GYAWALI, KAHRILAS & SAVARINO, 2018).

A abordagem da DRGE deve ser realizada levando-se em consideração alguns fatores, como a idade e manifestações de alarme como disfagia, odinofagia, anemia, hemorragia digestiva, emagrecimento, histórico de câncer na família, queixas de náuseas, vômitos, sintomas noturnos e exacerbados. Indivíduos com sintomas típicos e com menos de 40 anos de idade e sem a presença de sinais de alarme; é indicado o teste terapêutico como conduta inicial de tratamento da doença (NASI, MORAES E FILHO & CECONELLO, 2006).

A recomendação para o teste terapêutico é a utilização do IBP, iniciado com uma dose plena, uma vez por dia, durante oito semanas. Nos indivíduos cujo tratamento com terapia antissecretória seja bem sucedido, com remissão dos sintomas típicos; confirma o diagnóstico da doença. Essa é uma abordagem razoável para diagnóstico da doença, mas tem suas limitações (PANDIT *et.al.*, 2018).

Em indivíduos com mais de 40 anos de idade e na presença de manifestações de alarme, citadas anteriormente; é recomendado abordagem com a realização de exames diagnósticos subsidiários (NASI; MORAES E FILHO & CECONELLO, 2006).

Na investigação da DRGE, usa-se uma combinação da sintomatologia relatada pelo paciente; resposta ao teste terapêutico e exames complementares como a endoscopia digestiva alta (EDA) e monitorização ambulatorial de refluxo com a pHmetria. A manometria esofágica computadorizada auxilia no diagnóstico, averiguando o tônus pressórico dos esfíncteres do esôfago e a atividade motora do corpo esofágico (KATZ, GERSON & VELA, 2013; NASI, MORAES E FILHO & CECONELLO, 2006).

O exame da EDA é utilizado para averiguar a mucosa esofágica em pacientes com suspeita de doença do refluxo gastroesofágico. Os achados incluem, entre outros, esofagite erosiva e esôfago de Barrett e hérnia hiatal (HH). O exame apresenta excelente especificidade para diagnóstico da DRGE, principalmente se utilizado a classificação de Los Angeles para especificar a lesão erosiva esofágica (KATZ, GERSON & VELA, 2013).

A limitação diagnóstica da EDA aponta para o fato da esofagite estar presente em cerca de 50% dos portadores da DRGE com sintomas típicos (pirose e regurgitação), e em apenas 15 a 20% dos pacientes com manifestações atípicas; sendo desaconselhável o uso exclusivo da endoscopia digestiva alta para diagnóstico da doença do refluxo gastroesofágico (NASI, MORAES E FILHO & CECONELLO, 2006).

Na década de 1990 a manometria esofágica convencional evoluiu para a manometria esofágica de alta resolução, onde a localização dos sensores de pressão da sonda manométrica reduziram seu espaçamento de três a cinco centímetros para um centímetro e aumentou o segmento sensitivo do catéter, da faringe até o estômago. A partir de então é possível avaliar a função motora do esfíncter esofágico superior (EES), corpo do esôfago e esfíncter esofágico inferior (SINFRIM *et. al.*, 2001).

O exame da MAR fornece informações sobre as pressões nos esfíncteres esofagianos superior e inferior; como também sobre a atividade motora do corpo esofágico. O mesmo tem valor preditivo na evolução da doença, quando diagnostica hipotonia acentuada do EEI, quando quantifica pressão no EEI abaixo de 10 mmHg (HENRY *et al.*, 2014).

O exame manométrico esofágico tem o intuito de avaliar com a função motora esofágica; definir anormalidade funcional, permitindo um direcionamento para um tratamento baseado nas alterações motoras encontradas. É um bom instrumento para detecção de anormalidades do peristaltismo (peristaltismo ausente, fraco, desordenado); como também para aferir as pressões da junção gastroesofágica. A localização do EEI na manometria serve de parâmetro para posicionamento adequado da sonda de impedânciopHmetria (PANDOLFINO *et. al.*, 2005).

A pHmetria esofágica é um exame específico para o diagnóstico da DRGE correlacionado com os sintomas existentes. Este não só confirma a presença da doença, como também a intensidade do refluxo gastroesofágico e define o padrão do refluxo; se ocorre em ortostase ou na posição supino. A pHmetria de 24 horas é considerada como padrão ouro para diagnóstico de refluxo (SIFRIM & FORNARI, 2008; HENRY *et. al.*, 2014).

A pHmetria ambulatorial de 24 horas, associada à manometria esofágica de alta resolução (MAR) permite investigar o transporte de substâncias ingeridas associada a ação o das forças pressóricas que permeiam o esôfago (NASI, MORAES E FILHO & COCCINELLO, 2006).

Na pHmetria, o refluxo ácido é monitorado e detectado quando o pH esofágico cai para valores menores que quatro ($\text{pH} < 4,0$) ou ainda, quando ocorrem refluxos quando a mucosa do esôfago encontra-se com um pH menor que quatro. Quando o pH cai em uma unidade, mas não chega a valores menores que quatro, o refluxo é considerado fracamente ácido. Um pH a partir de sete, configura o refluxo fracamente ácido ou não-ácido (SIFRIM & FORNARI, 2008).

A Impedânciometria de 24 horas avalia também os refluxos de natureza fracamente ácido ou não ácido. O exame baseia-se nas diferenças da impedância elétrica durante a passagem do bólus no esôfago (SINFRIM *et. al.*, 1999)..

A gravidade do refluxo está diretamente relacionada com a redução dos níveis pressóricos na JEG. Estudos demonstram que portadores de esofagite em alto grau, indivíduos com diagnóstico de esôfago de Barrett Longo, possuem como resultados dos exames manométricos pressões menores que 10 mmHg na junção esofagogástrica. (PANDOLFINO *et. al.*, 2005).

1.3.1 Classificação de Los Angeles

A DRGE é classificada em dois subgrupos, de acordo com a presença ou não de erosões, investigada no exame de endoscopia. No primeiro grupo, existe o relato do sintoma de azia, associado a lesão erosiva na mucosa esofágica; trata-se da doença do refluxo gastroesofágico erosiva. No segundo grupo, a sintomatologia é presente, mas não existe lesão erosiva no exame endoscópico; o que configura a doença do refluxo gastroesofágico não erosiva (KATZ, GERSON & VELA, 2013).

Na doença do refluxo erosiva existe a ocorrência de alterações na mucosa esofágica (esofagite), visualizadas no exame endoscópico. O diagnóstico preciso das lesões é útil tanto para diagnóstico da doença, como para identificar cronicidade e orientar sobre a eficácia de determinado tratamento (LUNDELL *et. al.*, 1999).

A classificação de Los Angeles surgiu com o intuito de classificar, clinicamente, a severidade da esofagite; concentrando-se na descrição da extensão da lesão na mucosa esofágica (LUNDELL *et. al.*, 1999).

Segundo a classificação de Los Angeles, uma ou mais erosões com até 5mm de diâmetro é classificada como grau A; uma ou mais erosões maiores que 5 mm, não contínuas entre os ápices de duas as pregas esofágicas é esofagite grau B; erosões contínuas, entre pelo menos duas pregas, envolvendo menos que 75% do esôfago, grau C e erosões com mais de 75% de ocupação do esôfago grau D; entretanto, o diagnóstico de esofagite é observado em apenas 40 % dos pacientes com refluxo gastroesofágico (CHIZON *et. al.*, 2003; HENRY *et. al.*, 2014).

Além da esofagite, outra complicação causada pela DRGE é o Esôfago de Barrett (EB), que se apresenta quando o epitélio escamoso estratificado normal do esôfago distal é substituído por uma mucosa colunar com metaplasia especializada. (MARTINUCCI *et. al.*, 2016).

O Esôfago de Barrett desperta a atenção pelo seu poder malignidade; caracterizada pela metaplasia no esôfago distal. É nomeada como Esôfago de Barrett Curto quando sua extensão é inferior a 3cm; e Esôfago de Barrett Longo quando sua extensão for maior que 3cm (HELMAN *et. al.*, 2012).

Os fatores de risco para o EB incluem, além da sintomatologia característica da DRGE por cinco anos, sexo masculino, idade superior a 50 anos, tabagismo e um parente de primeiro grau com EB diagnosticado. Uma porcentagem menor que 10% de portadores de DRGE por cinco anos, evoluem com EB; e cerca de 0,5% destes evoluem com câncer de esôfago (WILSON & PRUETT, 2016; MARTINUCCI *et. al.*, 2016).

Quando comparados pacientes com EB e pacientes controles, os primeiros apresentam mais alterações motoras, como hipotensão relevante do EEI (menor que 10 mmHg) e redução da motilidade do corpo esofágico do que o segundo grupo (HELMAN *et. al.*, 2012).

A orientação na clínica médica é que biópsias de esôfago sejam realizadas para detecção de displasia epitelial esofágica, sendo o EB um precursor do carcinoma de esôfago, e cujo diagnóstico serviria para rastrear indivíduos susceptíveis ao desenvolvimento da enfermidade (LEE, 1986).

1.4 A doença do refluxo gastroesofágico e a persistência dos sintomas apesar da terapia com inibidor de bomba de prótons

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é considerada uma das doenças crônicas mais comuns dos últimos tempos no mundo ocidental. O tratamento medicamentoso de maior adesão é o inibidor de bomba de prótons, que promove a supressão do refluxo ácido e foi introduzido na clínica médica no final da década de 80 (SINFRIM & ZERBIB, 2012; DENT, 2006).

Nas células parietais gástricas, o IBP se liga aos íons hidrogênio (H^+) e potássio (K^+) inibindo a bomba de prótons, reduzindo a secreção ácida do estômago (PANDIT *et. al.*, 2018).

O inibidor de bomba de prótons tem sido aceito como a primeira opção como tratamento medicamentoso da DRGE; entretanto 20 a 30% dos pacientes tratados com dose padrão de IBP não respondem ao tratamento. Os pacientes cujos sintomas da DRGE não respondem bem ao tratamento com IBP, são chamados de “refratários” (WANG *et. al.*, 2017; ATES & VAEZI, 2014).

Segundo Sinfrim & Zerbib (2012), a refratariedade da DRGE ao IBP ocorre quando a frequência da melhora da queixa principal é menor que 50%, sendo que a sintomatologia deve estar relacionada à doença do refluxo gastroesofágico.

Pesquisas definem a persistência dos sintomas da DRGE quando há uma resposta parcial ou ausente ao IBP, com tratamento com duas doses diárias por um período de 4 a 8 semanas. Estudos atualizados informam que a resposta parcial ou ausente com uma dose diária é o suficiente para caracterizar a resposta inadequada ao tratamento (AZZAM, 2018).

Os pacientes com sintomas persistentes, apesar da terapia com IBP, são avaliados quando em uso da medicação para testar se o refluxo ácido é ou não controlado pelo tratamento. A prescrição inclui o uso diário do medicamento e a administração deve ser realizada em jejum, antes do café da manhã. O período de tratamento da DRGE com a terapia de inibição da bomba de prótons é de quatro a oito semanas (SINFRIM & ZERBIB, 2012; MORAES E FILHO, 2012).

Nos casos sem sucesso com uso da dose adequado do IBP uma vez ao dia, a conduta pode ser o aumento da frequência do uso da medicação; sendo uma dose tomada antes do café matinal e a outra antes do jantar (GYAWALI & FASS, 2018).

Havendo melhora dos sintomas típicos da DRGE, com tratamento padrão do IBP por um período mínimo de quatro semanas, existe uma forte tendência a comprovação da

existência da doença. Entretanto, caso o tratamento não surta efeito desejado; a hipótese da existência da doença não deve ser afastada (NASI, MORAES E FILHO & CECCONELLO, 2006).

Nos indivíduos com queixas de pirose (azia) persistente, que pode ser definida como sensação de queimação epigástrica ou dor de garganta, a resposta ao IBP é menor, que pacientes portadores de azia típica (VAEZI *et.al.*, 2006).

A permanência da regurgitação, também é um fator importante de resposta incompleta ao inibidor de bomba de prótons. Ensaios clínicos mostram que o alívio da regurgitação é menor que o da azia, em pacientes com DRGE refratária ao tratamento com inibidor de bombas de prótons (KAHRILAS *et.al.*, 2011).

Mecanismos possíveis de falha do tratamento da DRGE com inibidor de bomba de prótons não relacionadas a DRGE, incluem o descumprimento da tomada diária do medicamento, inadequação da dose, redução da biodisponibilidade, metabolismo rápido do IBP, esofagite eosinofílica, alterações da motilidade esofágica, esvaziamento gástrico retardado, distúrbios intestinais e alterações psicológicas. Na ausência de causas estruturais, inflamatórias ou de motilidade; devem ser levadas em consideração a presença da azia funcional e a dor do peito (GYAWALI & FASS, 2018; SINFRIM & ZERBIB, 2012).

As causas relacionadas ao refluxo gastroesofágico, incluem o refluxo ácido persistente devido a dose inadequada no cronograma medicamentoso; estado de hipersecretibilidade, podendo estar associada a uma anormalidade anatômica, como uma hérnia hiatal; refluxo persistente de substância não ácida proveniente do estômago ou duodeno comprometendo frequentemente a mucosa esofágica e hipersensibilidade ao refluxo ácido, fracamente ácido ou gasoso (SINFRIM & ZERBIB, 2012).

Um fator a se levar em consideração é a ocorrência da DRGE associada aos sintomas dispépticos, a citar: dor epigástrica, inchaço, saciedade precoce e vômitos; que diminuem ainda mais a resposta ao IBP (SINFRIM & ZERBIB, 2012).

A presença de fatores psicológicos pode acarretar a persistência dos sintomas da DRGE, apesar do tratamento com inibidor com bomba de prótons. Um ensaio clínico demonstrou que pacientes portadores de DRGE e portadores de ansiedade podem responder inadequadamente ao tratamento com inibidores de bomba de prótons. O oposto também pode acontecer, sintomas refratários da DRGE podem levar à quadros de ansiedade (BECHER. 8 EL-SERANG,2011; ¹DICKMAN *et. al.*, 2011).

1.5 Justificativa

O tratamento medicamentoso da doença de refluxo gastroesofágico mais indicado nos últimos tempos têm sido o inibidor de bomba de prótons; entretanto aproximadamente um terço dos pacientes que se utilizam do medicamento apresenta resposta parcial ou não apresentam resposta aos sintomas da doença (SIFRIM & ZERBIB, 2012).

A ação dos músculos que formam a porção distal do esfíncter esofágico inferior, com ênfase no diafragma crural é imprescindível para a oclusão adequada do esfíncter da junção esofagogástrica, atuando como uma barreira antirrefluxo (MITTAL *et. al.*, 2017).

Estudo anterior realizado pelo nosso grupo de pesquisa demonstrou que indivíduos portadores de esofagite possuem pressões menores na JEG, se comparado aos indivíduos controles, quando são submetidos à cargas inspiratórias com incentivador (Threshold) na MAR com manobras inspiratórias padronizadas. No mesmo estudo foi demonstrado que o grupo com esofagite possuía espessura mais delgada do diafragma crural quando comparado ao grupo controle; enfatizando a relação de uma possível disfunção do diafragma crural com a ocorrência da doença do refluxo gastroesofágico (NOBRE E SOUZA *et. al.*, 2017).

Nobre e Souza *et. al.* (2013) realizou uma pesquisa promovendo o treinamento dos músculos inspiratórios em voluntários com DRGE, cujo resultado demonstrou que as pressões na JEG foram incrementadas após o treinamento. Destacando o diafragma como músculo inspiratório, foi comprovado que seu fortalecimento incrementa as pressões na JEG e consequentemente reduz os sintomas da doença do refluxo gastroesofágico. Este resultado sugere uma intervenção da ação do músculo diafragma crural na manutenção das pressões adequadas na barreira antirrefluxo.

A partir dos relatos acima, surgiu então necessidade de investigar a possível existência de alterações no esôfago e das pressões na junção esofagogástrica em indivíduos portadores de DRGE com sintomas persistentes apesar do tratamento com inibidor de bomba de prótons.

O diafragma crural sendo um importante componente na manutenção das pressões adequadas na junção esofagogástrica, surgiu a necessidade de investigar se possíveis alterações anatômica ou funcional do diafragma crural possam estar presentes nos indivíduos portadores de doença do refluxo gastroesofágico e que apesar do tratamento com inibidores de bomba de prótons, ainda persistem com os sintomas característicos da doença.

Para averiguar estes fatos foram realizados exames que fornecessem informações sobre a motilidade esofágica e as pressões na junção esofagogástrica e os resultados foram expostos neste estudo.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Investigar através da manometria de alta resolução com manobras inspiratórias padronizadas e impedânciopHmetria o esôfago e a junção esofagogástrica na doença do refluxo gastroesofágico em indivíduos com sintomas persistentes apesar da terapia com inibidor de bomba de prótons.

2.2 Objetivos secundários

- Comparar nos grupos com ou sem sintomas persistentes da DRGE apesar da terapia com IBP as manifestações clínicas investigadas nos questionários listados abaixo:
 - ❖ Avaliação Clínica Padronizada DRGE – DISPEPSIA (ANEXO D);
 - ❖ RDQ: *Reflux Disease Questionnaire* (ANEXO E);
 - ❖ RSI: Índice de Sintomas do Refluxo (ANEXO F);
- Comparar as pressões inspiratórias máxima (P_{Imáx}) entre os grupos com ou sem sintomas persistentes da DRGE apesar da terapia com IBP (ANEXO C).

3 METODOLOGIA

3.1 Casuística

Tratou-se de um estudo prospectivo, quantitativo, experimental, não randomizado e aberto, realizado em seres humanos.

3.2 Local, período e aspectos éticos

O estudo foi realizado no Laboratório de Pesquisa em Gastroenterologia (LABGASTRO) do Departamento de Medicina Clínica da UFC, no período de abril de 2017 a dezembro de 2018 e aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal do Ceará, parecer n.2.583.242 (ANEXO A). Foram seguidas as determinações éticas da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, sobre pesquisas com seres humanos (BRASIL, 2012). Os voluntários assumiram compromisso através do termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE A).

3.3 Amostra

A amostra foi formada por voluntários selecionados nos ambulatórios de gastroenterologia, cirurgia digestiva e serviço de endoscopia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da Universidade Federal do Ceará (UFC).

Os voluntários foram divididos em dois grupos com quinze indivíduos cada grupo:

Grupo 1: portadores da DRGE com sintomas persistentes (n=15);

Grupo 2: portadores de DRGE sem sintomas persistentes (n=15).

3.3.1 Critérios de inclusão

Para critérios de inclusão foram selecionados indivíduos na faixa etária de 18 a 75 anos de ambos os gêneros, portadores da DRGE acompanhados nos ambulatórios de gastroenterologia e cirurgia digestiva ou serviço de endoscopia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da Universidade Federal do Ceará (UFC).

Os voluntários após serem informados sobre a pesquisa e tendo aceitado participarem, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido foram selecionados de acordo com os critérios citados em seguida.

Os voluntários desse estudo, portadores da DRGE deveriam apresentar:

- ✓ Azia, pelo menos uma vez por semana;
- ✓ Apresentar ou não esofagite desde que a monitorização de impedânciopHmetria ambulatorial de 24 horas apresente como resultado uma porcentagem total de refluxo ácido > 4,2%;
- ✓ Apresentar Esôfago de Barrett associado a monitorização de impedânciopHmetria ambulatorial de 24 horas com porcentagem total de refluxo ácido > 4,2%;
- ✓ Ser usuário de inibidor de bomba de prótons (IBP) de pelo menos 20mg, pelo menos uma vez ao dia, por um período mínimo de 2 meses.

O estudo utilizou a classificação endoscópica de Los Angeles para classificação da esofagite. Segue quadro para melhor entendimento.

Quadro 01 - Classificação endoscópica de Los Angeles para esofagite

Grau A	Uma ou mais erosões menores do que 5mm
Grau B	Uma ou mais erosões maiores do que 5 mm em sua maior extensão, não contínuas Erosões contínuas (ou convergentes) entre os ápices de pelo menos 2 pregas,
Grau C	envolvendo menos do que 75% do órgão
Grau D	Erosões ocupando pelo menos 75% da circunferência do órgão

Fonte: LUNDELL et. al., 1999.

3.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os portadores de doença do tecido conjuntivo; diabetes mellitus; hipotireoidismo; hipertireoidismo; medicações que alteram a motilidade gastrointestinal (propranolol, antidepressivos, antagonistas dos canais de cálcio); uso de corticóides; insuficiência cardíaca (IC); insuficiência renal crônica (IRC); doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC); síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono (SAHOS); obesidade

mórbida; tabagismo; etilista; pacientes com alteração cognitiva que dificulte a compreensão e colaboração no estudo e os voluntários que se recusaram a participar da pesquisa.

3.4 Delineamento do estudo

Os voluntários deste estudo foram triados nos ambulatório de gastroenterologia e cirurgia digestiva e no serviço de endoscopia do HUWC da Universidade Federal do Ceará.

Os voluntários depois de informados sobre o conteúdo da pesquisa e o aceite de participação na mesma, foram convidados a ler e assinar um termo livre e esclarecido dando o consentimento para sua participação no estudo.

O critério de inclusão na pesquisa foi ser portadores de DRGE em uso de inibidor de bomba de prótons de pelo menos 20 mg, uma vez ou duas por dia, durante um período mínimo de dois meses.

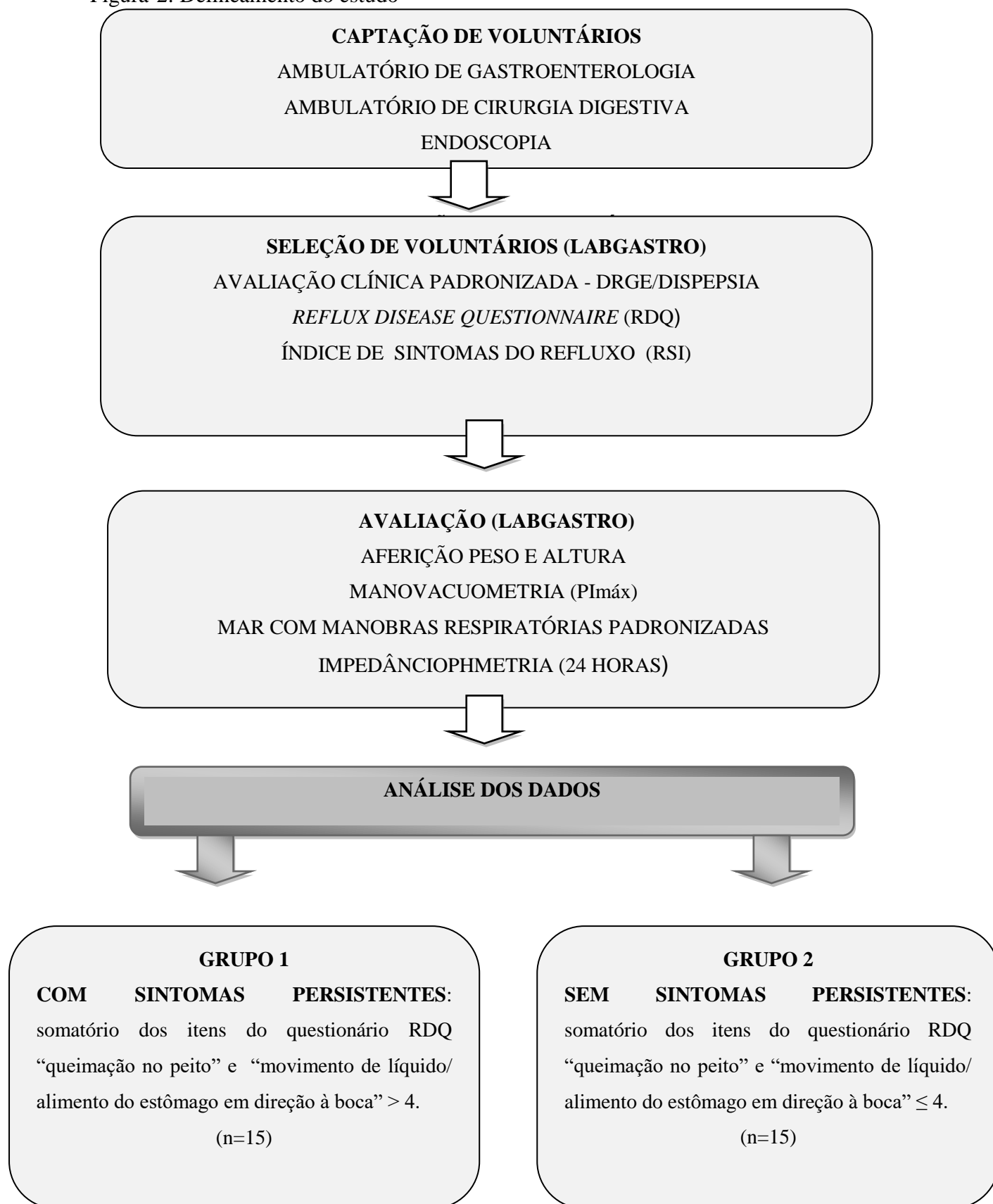
A etapa seguinte consistiu na coleta de informações sobre nome, idade, sexo, endereço, profissão e grau de escolaridade, em seguida o pesquisador aferiu a peso e a medida de cada participante. Na sequência, os pesquisados responderam aos questionários da avaliação clínica padronizada (DRGE -DISPEPSIA), *Reflux Disease Questionnaire* RDQ e Índice de Sintomas do Refluxo (RSI).

Em seguida foi avaliada a pressão inspiratória máxima (P_{Imáx}), através da manovacuometria; após conseguir três medidas aproximadas, foi calculada a média da pressão inspiratória máxima seguindo protocolo estabelecido neste estudo.

Os voluntários foram submetidos a manometria esofágica de alta resolução com manobras inspiratórias padronizadas e logo após eram submetidos à impedânciopHmetria de 24 horas. Após as 24 horas, retornavam como diário de ingestão de líquidos e alimentos neste período.

Os resultados dos exames foram compilados, analisados e expostos neste trabalho.

Figura 2: Delineamento do estudo



3.5 Avaliação clínica

Na avaliação clínica todos os voluntários se submeteram a aferição das medidas antropométricas de peso e altura em balança provida de escala métrica de uso do LABGASTRO.

Em seguida responderam aos seguintes questionários:

❖ **AVALIAÇÃO CLÍNICA PADRONIZADA - DRGE /DISPEPSIA** (Avaliação clínica geral, estruturada): constam de uma folha de rosto com informações coletadas sobre dados pessoais como nome, idade, peso, altura, escolaridade, endereço e contato; uma avaliação clínica padronizada com informações sobre comorbidades existentes, uso de medicamentos (IBP e outros), dados transcritos do laudo endoscópico, hábitos de vida, e sintomas relacionados à constipação e dispepsia.

❖ **RDQ – REFLUX DISEASE QUESTIONNAIRE** (SHAW, 2001): neste questionário são coletadas informações sobre frequência e intensidade, em quadros individualizados, sobre os sintomas relacionados à DRGE: sensação de queimação no meio do peito, dor no meio do peito, sensação de queimação no meio do peito, dor no meio do estômago, gosto ácido na boca, movimento desagradável de líquido ou alimento do estômago em direção à boca. São seis sintomas, cada sintoma possui uma pontuação de cinco escores, perfazendo pontuação mínima de 0 (zero) e máxima de 30 (trinta) em cada quadro. O primeiro quadro investiga a frequência de sintomas e o segundo quadro investiga intensidade dos sintomas.

❖ **RSI– INDÍCE DE SINTOMAS DO REFLUXO** (BELAFSKY *et. al.*, 2002): é composto por nove sintomas extraesofágicos, a citar a rouquidão, pigarro, excesso de muco na garganta ou escorrendo do nariz para a garganta, dificuldade de engolir alimentos, líquidos ou comprimidos, tosse após ter comido ou deitar-se, dificuldades respiratórias ou episódios de engasgos, tosse incômoda ou irritante, sensação de algo parado na garganta, azia ou dor no peito ou indigestão ou ácido voltando do estômago. Cada item tem pontuação de 0 (zero)= sem problemas a 5 (cinco) = problemas severos. A pontuação mínima é 0 (zero) e a máxima 45 (quarenta e cinco).

3.6 Avaliação Funcional

Relatos sobre os exames de manovacuometria, MAR com manobras inspiratórias padronizadas e pHmetria realizados nesta pesquisa, estão dispostos a seguir.

3.6.1 Manovacuometria

O equipamento utilizado foi o manovacuômetro, Digital Manometer, TPI, 615, Beaverton – USA; com calibração entre -300 a +300 cmH₂O.

O equipamento após calibrado é utilizado através de um bocal introduzido na boca do voluntário, e um clipe nasal ocluindo as narinas. O voluntário sentado, com articulações do quadril e tornozelos a 90° e pés apoiados no chão; é instruído a realizar uma força de inspiração máxima, partindo de um volume residual. As manobras devem ser realizadas sem vazamentos de ar e com sustentação da inspiração por pelo menos um segundo (SYABALLO, 1998; PARREIRA *et. al.*, 2007).

Figura 3: Manovacuômetro e exame de manovacuometria sendo realizada.



Fonte: Acervo pessoal.

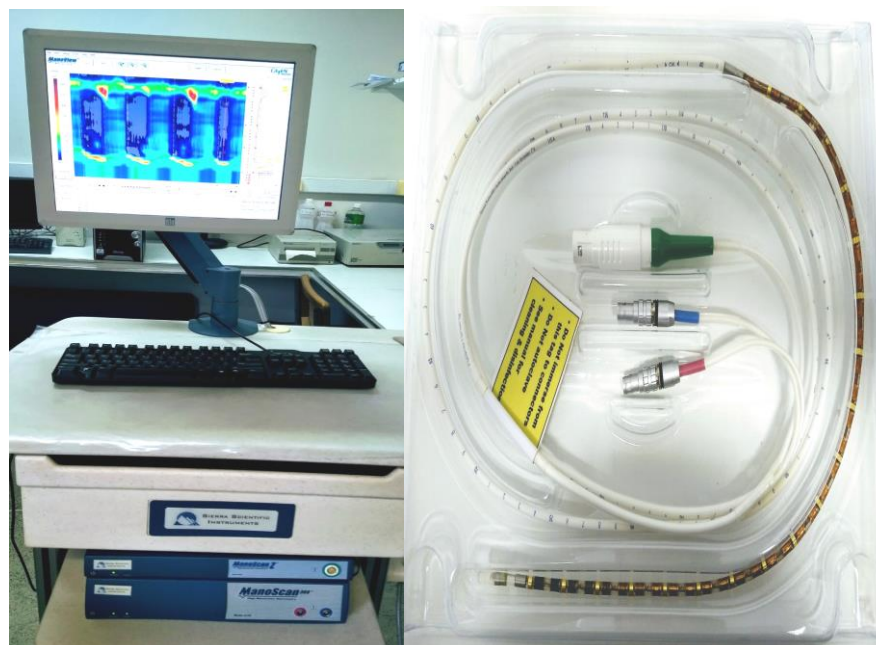
Foram realizadas manobras de inspiração, considerando valores com dispersão menor ou igual a dez por cento do maior valor. Será considerada a média das três medidas mais aproximadas. A utilização da média das três medidas aproximadas da pressão inspiratória máxima (PI_{máx}) é um protocolo instituído pelo laboratório neste estudo.

3.6.2 Manometria esofágica de alta resolução (MAR) com manobras inspiratórias padronizadas

A avaliação manométrica foi realizada em um equipamento, com módulos de manometria de alta resolução e impedanciometria (ManoScanZ, Given Imaging, Yoqneam, Israel), uma sonda de 36 canais de pressão circunferenciais, e com 18 canais de impedância (ManoScan ESO Z Catheter Given Imaging, Yoqneam, Israel). Antes de cada avaliação, realizaremos a calibração de pressão, sendo zerado à pressão atmosférica; conforme comando do próprio equipamento. A cada sete dias serão realizadas as calibrações “in vivo”, que consiste da imersão da sonda em água com temperatura 38mmHg, sendo medida aferida com termômetro com coluna de mercúrio, seguindo as orientações do fabricante.

A sonda possui 36 sensores circunferenciais espaçados a intervalos de 1 cm, com diâmetro externo de 4.2 mm, além de 18 segmentos de impedância a cada 2 cm (Given Imaging, Yokneam, Israel). Os transdutores de pressão foram calibrados a 0 e 300 mmHg e zerou-se à pressão atmosférica.

Figura 4: Equipamento de manometria de alta resolução (MAR) e sonda utilizada no exame.



Fonte: Acervo pessoal.

O participante foi previamente orientado a suspender o uso do inibidor de bomba de prótons de 7 a 15 dias antes de realizar o exame. No dia do exame, o voluntário em jejum de no mínimo 6 (seis) horas, é posicionado sentado e após anestesia tópica com lidocaína spray a

10% na narina, a sonda será inserida por via transnasal, passará pela orofaringe e esôfago, registrando a motilidade do corpo esofágico e as pressões na junção gastroesofágica.

A primeira fase do protocolo manométrico consiste em um período basal para aferição das pressões do EEI, onde o indivíduo permanece 30 segundos sem deglutir e respirando normalmente, é a fase da respiração em repouso. Nesta fase, além das pressões na JEG, é medido a altura do esfíncter esofágico inferior (EEI), que também será usada como parâmetro para posicionamento da sonda da pHmetria.

Segue-se a segunda fase, da investigação da motilidade do corpo esofágico com deglutição líquida sendo realizadas dez deglutições de 5ml de soro fisiológico a 0,9%, com intervalo mínimo de 30 segundos entre elas.

A terceira fase consiste na respiração controlada no tempo (RCT), onde o indivíduo permanece um minuto sem deglutir, realizando inspiração profunda com duração cinco segundos; seguida de expiração profunda de duração de cinco segundos, de forma sequenciada e sem intervalo.

Na quarta e última fase, foram realizadas as manobras inspiratórias padronizadas, que consistem de uma inspiração rápida e forçada, através de um dispositivo que impõe uma carga à inspiração, através de um equipamento com válvula unidirecional de fluxo denominado Threshold (TH) (Philips Respironics, Andover, MA, Estados Unidos); cujas cargas lineares são utilizadas neste estudo foram as de 12, 24 36 e 48 mmHg respectivamente. Cada Threshold tem carga máxima de 40 cmH₂O, para as cargas de 12, 24 , 36 cmH₂O foi utilizado um único dispositivo e na carga de 48 c cmH₂O, foram necessários dois dispositivos para perfazer a carga pretendida.

O objetivo da MAR com manobras inspiratórias padronizadas é de medir as pressões do EEI durante a inspiração com carga linear, conforme descrito anteriormente. Os voluntários foram previamente treinados e instruídos a não utilizarem os músculos bucinadores da face, durante a utilização do equipamento, para evitar vazamentos e alterações no resultado do exame (RIBEIRO *et. al.*, 2015).

Figura 5: Incentivador inspiratório, Threshold.



Fonte: Acervo pessoal.

3.6.3 ImpedânciopHmetria de 24 horas

Todos os pesquisados se submeteram ao exame de impedânciopHmetria de 24 horas, sendo aceitos os que obtiveram como resultado de tempo de exposição total ao refluxo maior que 4,2%. A impedânciometria mensura refluxos não ácidos ou fracamente ácidos, enquanto a pHmetria mensura refluxos ácidos. Só é possível prosseguir com a realização do exame após calibração dos canais de impedânciopHmetria. O participante foi previamente orientado a suspender o uso do inibidor de bomba de prótons de 7 a 15 dias antes de realizar o exame.

O aparelho utilizado no exame foi o monitor ambulatorial de pH da marca Alacer® Biomédica Indústria Eletrônica AL-3 conectado a um cateter antimônio com três canais, sendo um transdutor a 5 cm, outro a 12 cm e 15 cm proximalmente.

Figura 6: Equipamento de pHmetria, com sonda utilizada no exame.



Fonte: Acervo pessoal..

No dia da realização do exame, o voluntário deveria estar no mínimo com quatro horas de jejum de líquido e alimento. A sonda de impedânciopHmetria foi calibrada em solução tampão de pH sete e um, respectivamente. O voluntário na posição sentada, a sonda é introduzida via transnasal, após anestesia com de lidocaína spray a 10%. A monitorização digital do equipamento foi acompanhada até a queda do pH menor que dois, o que indica chegada da sonda distal em meio estomacal. A sonda foi posicionada a cinco centímetros acima do bordo superior do EEI, cuja localização foi medida na realização da MAR, onde foi localizado a altura aproximada do esfíncter esofágico inferior e o canal para aferição dos refluxos proximais (impedânciometria) foi posicionado a 11cm do bordo superior do esfíncter esofágico inferior.

O eletrodo de referência foi fixado na superfície externa da pele em região ântero-superior do tórax, na posição infraclavicular e externamente fixada na região da narina e posteriormente ao pavilhão auricular, ipsilateral a passagem da sonda e fixada com fita hipoalergênica porosa.

Durante as próximas 24 (vinte e quatro) horas, foram registradas marcadores de eventos sobre as refeições e as mudanças posturais em equipamento digital acoplado à sonda de impedânciopHmetria. Os voluntários foram solicitados a manter as atividades normais, como dormir e comer as suas refeições habituais em seus horários normais e realizar um mínimo de seis refeições no período. Foi fornecido aos voluntários um diário para registrar com precisão a sua ingestão alimentar, especificando natureza e quantidade.

Foram analisados os seguintes dados obtidos na impedânciopHmetria prolongada: porcentagem total de episódios de refluxo, porcentagem de episódios de refluxo em ortostase; porcentagem de episódios de refluxo em supino, número de refluxos proximais ácidos e não ácidos.

3.7 Análises dos dados

3.7.1 Critérios de persistência dos sintomas da DRGE, apesar do tratamento com IBP, utilizado para divisão dos grupos

O questionário RDQ investiga os sintomas da DRGE em dois quadros: no quadro 1 a investigação é em relação a frequência dos sintomas e no quadro 2 em relação à intensidade

dos sintomas. Azzam (2018) relata que as estimativas epidemiológicas de prevalência da DRGE são baseadas nos sintomas de azia e regurgitação, o que os torna os sintomas típicos mais relevantes para caracterizar a doença.

O critério utilizado para definir a persistência dos sintomas, apesar do tratamento com inibidor de bomba de prótons, foi através do somatório dos escores dos itens “sensação de queimação no meio do peito” e “movimento desagradável de líquido ou alimento do estômago em direção à boca” do quadro 1 do questionário *Reflux Disease Questionnaire* (RDQ), cada item tem pontuação mínima de 0 (zero) e máxima de 5 (cinco) escores.

Utilizamos como ponto de corte do nosso estudo, para caracterizar a persistência dos sintomas a mediana (quatro) como variável definidora dos nossos resultados. Desta forma, na soma dos itens mencionados cujos resultados forem igual ou menor a quatro foram considerados voluntários com sintomas persistentes; os que pontuarem maior do que quatro serão considerados voluntários sem sintomas persistentes.

3.7.2 Análise da manometria esofágica de alta resolução (MAR) com manobras inspiratórias padronizadas

Os parâmetros analisados na manometria são resultados da detecção de pressões pela sonda que alcance a faringe e estende até o estômago. São detectadas pressões no esfíncter esofágico superior (EES), esôfago e esfíncter esofágico inferior (COKLIN, 2013).

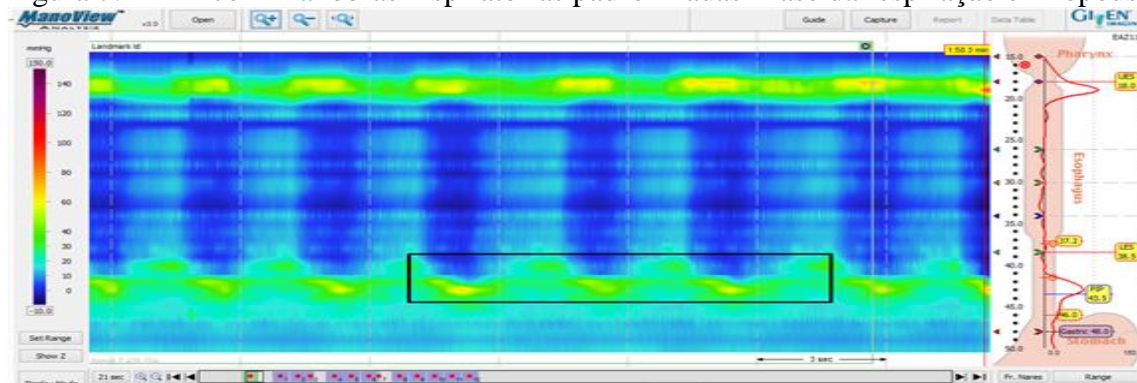
Para medir as pressões da JEG nas fases do exame que incluem respirações, a forma mais viável é aferir 3 a 5 ciclos respiratórios, obtendo a média das pressões. (KAHRILAS *et al.* 2015). No protocolo do presente estudo utilizou-se 3 ciclos respiratórios para aferir as pressões na JEG nas fases de respiração em repouso e respiração controlada no tempo (RCT).

Durante a primeira fase, da respiração em repouso o indivíduo realiza respirações espontâneas durante 30 segundos para aferição da pressão na JEG em respiração tranquila. Nesta fase foram analisadas as variáveis: índice de contratilidade da junção gastroesofágica (CI-JEG), integral de contratilidade (CI), pressão máxima (P_{máx}), deslocamento axial (DS) e tempo de deslocamento (DT) (COKLIN, 2013).

Os resultados da CI, P_{máx}, DS e DT são calculados pelo programa da manometria esofágica de alta resolução e exibidos na tela (COKLIN, 2013).

O cálculo do CI- JEG nas fases de respiração em repouso e respiração controlada no tempo (RCT) foi realizado através da divisão da variável integral de contratilidade (CI) pelo tempo de deslocamento (DT) (adaptado de NICODÈME *et. al.*, 2014).

Figura 7: MAR com manobras inspiratórias padronizadas - fase da respiração em repouso



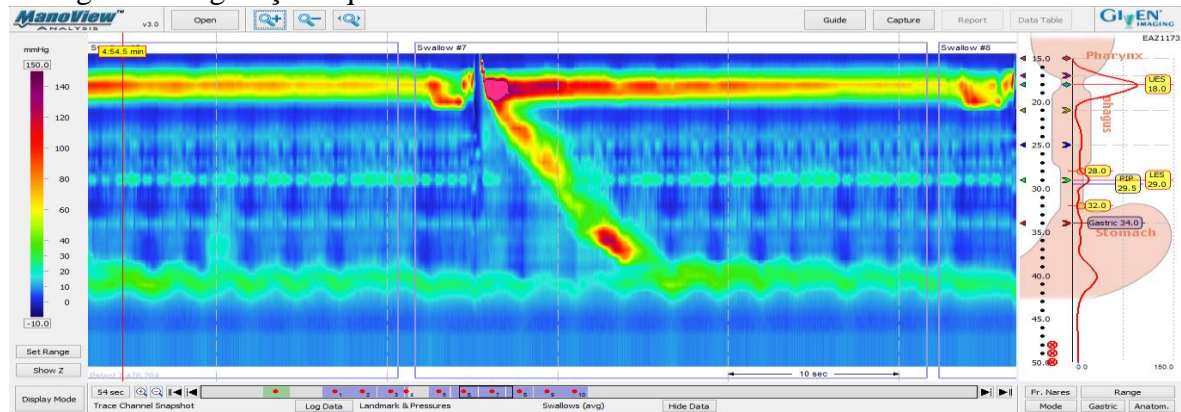
Fonte: Captura de tela do programa ManoScan® .

Nota: O retângulo demonstra os três ciclos respiratórios onde são aferidas as pressões na junção gastroesofágica.

Segue-se a fase da investigação do corpo do esôfago na deglutição de líquido. A pressão peristáltica normal é de 20 mmHg quando a JEG encontra-se dentro do padrão fisiológico. Nesta fase serão analisadas as variáveis: integral de contratilidade distal (DCI), pressão integral de relaxamento (IRP), velocidade frontal contrátil (CVF) e latência distal (DL) (COKLIN, 2013).

A integral de contratilidade mede a força de contratilidade da musculatura esofágica na peristalse, utilizando pressão, distância e tempo. O DCI normal é $< 5.000 \text{ mmHg} \times \text{cm} \times \text{s}$. A pressão integral de relaxamento representa a força de contração do diafragma; alterações patológica, mecânica ou funcional, que impede o fluxo através da EGJ, eleva o IRP. O valor normal do IRP é de 15 mmHg. A CVF é a medida da velocidade de contração da onda peristáltica produzida pela musculatura lisa do esôfago, seu valor normal não deve ultrapassar de 9 cm/s. A DL indica o tempo do início da deglutição (abertura do EES) até a chegada ao ponto final da onda peristáltica. O valor mínimo do DL deve ser de 4,5 segundos (COKLIN, 2013).

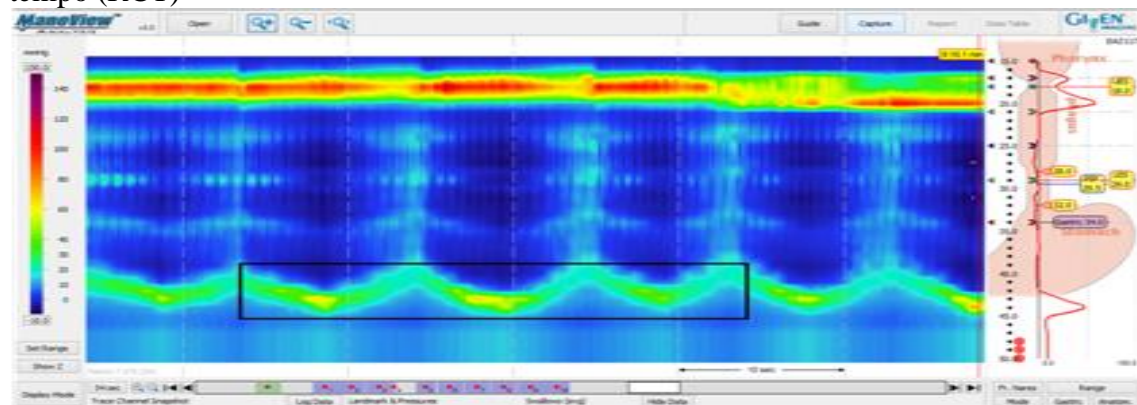
Figura 8: MAR com manobras inspiratórias padronizadas – fase de avaliação do corpo do esôfago com deglutição líquida



Fonte: Captura de tela do programa ManoScan®.

Em seguida ocorre a fase com ciclos de cinco segundos de inspiração profunda seguida de cinco segundos de expiração, interrompidos, até completar um minuto de respiração. É a fase respiração controlada no tempo onde as pressões nos ciclos respiratórios são vistas através da mudança de cor nas áreas de maior pressão cores quentes, vermelho e amarelo e cores frias em zonas de menor pressão, na cor azul. Nesta fase serão analisadas as variáveis: CI-JEG, CI, P_{máx} e DS (COKLIN, 2013).

Figura 9: MAR com manobras inspiratórias padronizadas – fase da respiração controlada no tempo (RCT)

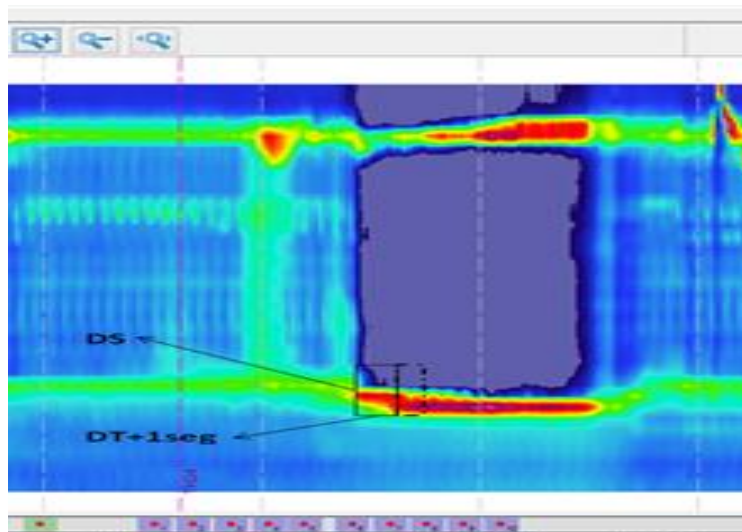


Fonte: Captura de tela do programa ManoScan®.

Nota: O retângulo demonstra os três ciclos respiratórios onde são aferidas as pressões na junção gastroesofágica.

A última fase do exame são as respirações com imposição de carga inspiratória através do Threshold, com pelo menos 3 segundos de sustentação. As cargas utilizadas neste estudo foram de 12, 24, 36 e 48 cmH₂O. As variações produzidas pela respiração são vistas no exame como mudanças cíclicas de cor (Adaptado de COKLIN, 2013).

Figura 10: MAR com manobras inspiratórias padronizadas – fase da manobra inspiratória com Threshold



Fonte: Captura de tela do programa ManoScan®.

Nota: O retângulo demonstra a área onde são aferidas as pressões na JEG nas manobras inspiratórias padronizadas.

Nesta fase serão analisadas as variáveis: CI-JEG, CI, P_{máx}, DS e DT. O cálculo do CI-JEG na fase das manobras inspiratórias padronizadas foi realizado através da divisão da variável integral de contratilidade (CI) pelo tempo de deslocamento (DT) acrescido de 1 segundo (Adaptado de COKLIN, 2013, NICODÈME *et. al.*, 2014).

3.8 Análise estatística

Os dados foram inicialmente tabulados em uma planilha eletrônica, onde cada coluna corresponderá a uma variável. As variáveis estudadas formam as pressões esofágicas associadas a manobras respiratórias padronizadas.

As variáveis quantitativas e contínuas foram expressas em média desvio padrão. Os escores de sintomas serão expressos em mediana e valores máximos e mínimos.

A normalidade das variáveis contínuas foi realizada pelo teste de Shapiro-Wilk para indicar as variáveis normais e não normais. As variáveis normais foram analisadas através o teste Student's t, enquanto as variáveis não normais foram analisadas pelo teste de Mann-Whitney e Dunn. Na análise das variáveis categóricas foi utilizado o teste de exato de Fisher.

Consideraremos as resultantes significantes quando $p < 0,05$. O software utilizado foi o SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA).

4 RESULTADOS

4.1 Dados demográficos

A amostra foi constituída de 30 voluntários dos quais 13 (43,3 %) foram do sexo masculino e 17 (56,7 %) do sexo feminino. No grupo com sintomas persistentes 9 (60 %) voluntários foram homens e 6 (40 %) mulheres. O grupo sem sintomas persistentes foi constituído de 4 (26,7 %) homens e 11 (73,3 %) mulheres.

No grupo com sintomas persistentes a média de idade foi de $41,8 \pm 14,85$ anos; enquanto no sem sintomas persistentes a média foi de $50,8 \pm 13$ anos. Comparando os grupos não houve significância estatística com $p = 0,088$.

A média de peso no grupo com sintomas persistentes foi de $78,3 \pm 11,06$ e no grupo sem sintomas persistentes foi de $64,6 \pm 11,99$. A comparação entre os grupos obteve significância com $p = 0,003$.

A média de altura no grupo com sintomas persistentes foi de $1,66 \pm 0,09$ m e do grupo sem sintomas persistentes de $1,53 \pm 0,08$ m. A comparação entre os grupos apresentou um $p = 0,001$.

A média de IMC no grupo com sintomas persistentes foi de $28,1 \pm 2,81$, sendo a média no grupo sem sintomas persistentes de $27,3 \pm 4,36$. Comparando os grupos não houve significância estatística com $p = 0,582$.

Tabela 1: Descrição dos aspectos demográficos dos voluntários incluídos nos grupos com ou sem sintomas persistentes.

VARIÁVEIS	GRUPO COM SINTOMAS PERSISTENTES (n=15)	GRUPO SEM SINTOMAS PERSISTENTES (n=15)	P
Gênero (masc/fem)	9/6	4/11	
Idade (anos)	$41,8 \pm 14,85$	$50,8 \pm 13$	0,088 ^a
Peso (Kg)	$78,3 \pm 11,06$	$64,6 \pm 11,99$	0,003 ^b
Altura (m)	$1,66 \pm 0,09$	$1,53 \pm 0,08$	0,001 ^b
IMC (Kg/m ²)	$28,1 \pm 2,81$	$27,3 \pm 4,36$	0,582 ^a

Nota: Os dados estão representados por média \pm desvio padrão, exceto gênero que foi apresentado em números absolutos. Teste t Student (^a) e Mann -Whitney (^b).

4.2 Dosimetria do inibidor de bomba de prótons

Todos os voluntários faziam uso de inibidor de bomba de prótons (IBP) por um período no mínimo 2 (dois) meses.

No grupo com sintomas persistentes 04 pesquisados usavam IBP com a dose diária de 20 mg; 11 usavam >20mg. No grupo sem sintomas persistentes 05 usavam IBP com dose de 20mg/dia e 10 usavam >20mg.

Tabela 2: Descrição das doses diárias de 20 mg e >20 mg de IBP dos voluntários incluídos nos grupos com ou sem sintomas persistentes

DOSE DE IBP	GRUPO COM SINTOMAS PERSISTENTES (n=15)	GRUPO SEM SINTOMAS PERSISTENTES (n=15)	TOTAL	P >1
20mg	4	5	9	
> 20mg	11	10	21	
TOTAL	15	15	30	

Nota: Os dados estão expressos em números absolutos. Teste exato de Fisher.

4.3 Dados da endoscopia digestiva alta

Na avaliação dos pesquisados foi requerido os laudos das endoscopias, sendo que dos 15 voluntários do grupo com sintomas persistentes 05 (33,3%) apresentaram esofagite grau A, 6 (40%) apresentaram grau B, 4 (26,7%) apresentaram grau C. Neste grupo não houve laudos endoscópicos sem esofagite, com esofagite grau D e Esôfago de Barrett.

Nos 15 voluntários do grupo sem sintomas persistentes 3 (20%) apresentaram laudo endoscópico sem esofagite, 1 (6,7%) esofagite grau A, 8 (53,3%) grau B, 2 (13,3%) grau C e 1 (6,7%) Esôfago de Barrett. Neste grupo não houve portadores de esofagite grau D.

Tabela 3: Achados endoscópicos dos voluntários incluídos nos grupos com ou sem sintomas persistentes

ENDOSCOPIAS	GRUPO COM SINTOMAS PERSISTENTES (n=15)	GRUPO SEM SINTOMAS PERSISTENTES (n=15)
Sem esofagite	0 (0,0%)	3 (20%)
Grau A ¹	5 (33,3%)	1 (6,7%)
Grau B ¹	6 (40%)	8 (53,3%)
Grau C ¹	4 (26,7%)	2 (13,3%)
Grau D ¹	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Esôfago de Barrett	0 (0,0%)	1 (6,7%)

Legenda: Classificação endoscópica de Los Angeles (¹) e Esôfago de Barrett.

Nota: Os dados estão representados em números absolutos, seguidos de porcentagem.

4.4 Descrição da presença de Hérnia Hiatal (HH)

No grupo com sintomas persistentes 4 (26,7%) dos quinze pesquisados não apresentaram hérnia hiatal, sendo 5 (33,3%) apresentaram hérnia com entre 2 e 3 cm e 6 (40%) acima de 3 cm.

No grupo sem sintomas persistentes 7 (46,7%) pesquisados não apresentaram hérnia hiatal, sendo apresentaram hérnia com entre 2 e 3 cm e 2 (13,3%) acima de 3 cm.

Tabela 4: Presença de hérnia hiatal endoscópica nos voluntários incluídos nos grupos com ou sem sintomas persistentes

HÉRNIA DE HIATO (Tamanho)	GRUPO COM SINTOMAS PERSISTENTES (n=15)	GRUPO SEM SINTOMAS PERSISTENTES (n=15)
Ausente	4 (26,7%)	7 (46,7%)
2-3 cm	5 (33,3%)	6 (40%)
>3 cm	6 (40%)	2 (13,3%)

Nota: O tamanho da hérnia hiatal_(cm) está representado por número absoluto seguido de porcentagem.

4.5 Escores dos questionários *Reflux Disease Questionnaire* (RDQ) e Índice de sintomas do refluxo (RSI)

A compilação do quadro 1 do *Reflux Disease Questionnaire* (RDQ), que aborda a frequência dos sintomas da DRGE, obteve como resultado no grupo com sintomas persistentes mediana da queixa de azia de 5 (0-5), dor no peito 0 (0-5), queimação no meio do estômago 3 (0-5), dor no meio do estômago 3 (0-5), gosto ácido na boca 4 (0-5) e movimento de líquido ou alimento voltando do estômago em direção à boca 5 (0-5).

No grupo sem sintomas persistentes a mediana para queixa de azia foi de 0 (0-4), dor no peito 0 (0-3), sensação de queimação no meio do estômago 0 (0-4), dor no meio do estômago 0 (0-4), gosto ácido na boca 0 (0-5) e movimento de líquido ou alimento voltando do estômago em direção à boca 1 (0-4).

Tabela 5: Descrição dos sintomas do questionário *Reflux Disease Questionnaire* (RDQ) dos voluntários incluídos nos grupos com ou sem sintomas persistentes

SINTOMAS	GRUPO COM SINTOMAS PERSISTENTES (n=15)	GRUPO SEM SINTOMAS PERSISTENTES (n=15)	P
Sensação de queimação no meio do peito	5 (0-5)	0 (0-4)	0,004 ^b
Dor no meio do peito	0 (0-5)	0 (0-3)	0,066 ^b
Sensação de queimação no meio do estômago	3 (0-5)	0 (0-4)	0,009 ^a
Dor no meio do estômago	3 (0-5)	0 (0-4)	0,122 ^b
Gosto ácido na boca	4(0-5)	0 (0-5)	0,01 ^b
Mov. do líquido ou alimento do estômago em direção à boca	5 (0-5)	1 (0-4)	<0,001 ^b

Nota¹: Os dados estão representados por mediana (mínima - máxima). Teste t Student (^a) e Mann-Whitney (^b).

No questionário do Índice de Sintomas do Refluxo (RSI), o levantamento de sintomas da DRGE obteve como resultado no grupo com sintomas persistentes mediana de 0 (0-4) para queixa de rouquidão, 3 (0-5) para pigarro, 3 (0-5) para excesso de muco na garganta ou secreção escorrendo do nariz em direção à garganta, 0 (0-5) para dificuldade de engolir líquidos, alimentos ou comprimidos, 1 (0-5) para tosse após comer ou deitar-se, 2 (0-5) dificuldades respiratórias ou engasgos, 1 (0-5) tosse incômoda ou irritante, 2 (0-5) sensação

de bolo na garganta e 5 (0-5) para presença de azia, dor no peito, indigestão ou líquido voltando do estômago.

No grupo sem sintomas persistentes os resultados apontaram para mediana de 0 (0-4) para rouquidão ou problema na voz, 1 (0-5) pigarro, 1 (0-4) excesso de muco na garganta ou escorrendo do nariz em direção à garganta, 0 (0-4) dificuldade de engolir líquido, alimento ou comprimido, 0 (0-5) para tosse após comer ou deitar-se, 0 (0-5) para dificuldades respiratórias ou engasgos, 0 (0-5) para tosse incômoda ou irritante, 0 (0-5) sensação de bolo na garganta e 2 (0-5) para presença de azia, dor no peito, indigestão ou líquido voltando do estômago.

Tabela 6: Descrição dos sintomas do questionário Índice de Sintomas do Refluxo (RSI) dos voluntários incluídos nos grupos com ou sem sintomas persistentes

SINTOMAS	GRUPO COM	GRUPO SEM	P
	SINTOMAS PERSISTENTES (n=15)	SINTOMAS PERSISTENTES (n=15)	
Rouquidão ou problema na voz	0 (0-4)	0 (0-4)	1,00 ^b
Limpeza da garganta (Pigarro)	3 (0-5)	1 (0-5)	0,121 ^a
Excesso de muco na garganta ou escorrendo do nariz em direção à garganta	3 (0-5)	1 (0-4)	0,007 ^a
Dificuldade de engolir líquidos, alimentos ou comprimidos	0 (0-5)	0 (0-4)	0,151 ^b
Tosse após comer ou deitar-se	1 (0-5)	0 (0-5)	0,161 ^b
Dificuldades respiratórias ou episódios de engasgos	2 (0-5)	0 (0-5)	0,440 ^b
Tosse incômoda ou irritante	1 (0-5)	0 (0-5)	0,222 ^b
Sensação de algo parado na garganta ou um bolo na garganta	2 (0-5)	0 (0-5)	0,205 ^b
Azia, dor no peito, indigestão ou ácido voltando do estômago	5 (0-5)	2 (0-5)	0,005 ^b

Nota: Os dados estão representados por mediana (mínima - máxima). Teste t Student ^(a) e Mann-Whitney ^(b).

Na comparação da soma dos itens “sensação de queimação no meio do peito” e “movimento desagradável de líquido ou alimento do estômago em direção à boca” do quadro 1 (frequência dos sintomas) do RDQ, o grupo com sintomas persistentes apresentou mediana de 6 (5-10) e o sem sintomas persistentes mediana de 3(0-4); a comparação entre os grupos apresentou significância estatística, com $p < 0,001$.

No soma dos escores total do RDQ o grupo com sintomas persistentes apresentou mediana de 30 (8-50) e o grupo sem sintomas persistentes mediana de 11 (0-21), a comparação entre os grupo foi significativa com $p < 0,001$.

No escore do questionário RSI, a pontuação total do grupo com sintomas persistentes apresentou mediana de 19 (2-42) e no grupo sem sintomas persistentes mediana de 9 (2-24). A comparação entre os dois grupos apresentou significância estatística, com $p = 0,014$.

Tabela 7: Descrição dos escores dos questionários *Reflux Disease Questionnaire* (RDQ) e Índice de Sintomas do Refluxo (RSI) dos voluntários incluídos nos grupos com ou sem sintomas persistentes

QUESTIONÁRIOS	GRUPO COM SINTOMAS PERSISTENTES (n=15)	GRUPO SEM SINTOMAS PERSISTENTES (n=15)	P
RDQ (domínios 1 e 6)	6 (5-10)	3(0-4)	< 0,001 ^b
RDQ Total	30 (8-50)	11 (0-21)	0,001 ^a
RSI	19 (2-42)	9 (2-24)	0,014 ^a

Nota¹: Os dados estão representados por mediana (mínima-máxima). Teste de t Student (^a) Mann-Whitney (^b).

Nota²: Domínio 1: Sensação de queimação nome do peito; Domínio 6: Movimento desagradável do líquido ou alimento do estômago em direção à boca.

4.6 Dados da pressão inspiratória máxima (PI_{máx})

A pressão inspiratória máxima (PI_{máx}) aferida durante a avaliação, oscilou entre -25,5 cmH₂O e -195,53 cmH₂O em ambos os grupos. A aferição da PI_{máx} é negativa, mas para fins deste estudo foram demonstradas em números absolutos.

Tabela 8: Descrição da pressão inspiratória máxima (PI_{máx}) dos voluntários dos grupos com ou sem sintomas persistentes

VARIÁVEIS	GRUPO COM SINTOMAS PERSISTENTES (n=15)	GRUPO SEM SINTOMAS PERSISTENTES (n=15)	P
PI _{máx} 1 (cmH ₂ O)	75,62 ± 22,38	69,68 ± 40,82	0,250 ^b
PI _{máx} 2 (cmH ₂ O)	76,52 ± 22,07	70,38 ± 41,91	0,161 ^b
PI _{máx} 3 (cmH ₂ O)	77,5 ± 22,57	69,77 ± 40,50	0,233 ^b
PI _{máx} média (cmH ₂ O)	76,5 ± 22,14	69,90 ± 40,94	0,233 ^b

Nota: Os dados estão representados por média ± desvio padrão. Teste de Mann-Whitney (^b).

A média da P_{máx} _{média} no grupo com sintomas persistentes foi de $76,5 \pm 22,14$ e no grupo sem sintomas persistentes foi de $69,90 \pm 40,94$. A comparação entre os grupos não apresentou significância estatística, com $p = 0,233$.

4.7 Dados da manometria esofágica de alta resolução (MAR) com manobras inspiratórias padronizadas

A primeira fase do exame, da respiração em repouso, no grupo com sintomas persistentes a média das variáveis da CI –JEG foi de $25,93 \pm 15,86$; CI de $327,14 \pm 234,98$; P_{máx} de $42,45 \pm 17,06$; DS de $4,06 \pm 1,18$ e o DT de $11,72 \pm 3,19$.

No grupo sem sintomas persistentes a média da CI –JEG foi de $38,52 \pm 1,18$; CI $426,47 \pm 287,12$ da P_{máx} de $56,79 \pm 30,53$; o DS de $4,03 \pm 1,47$ e o DT de $10,48 \pm 3,68$.

Na comparação entre os grupos não houve variáveis significativas.

Tabela 09: Descrição das variáveis da fase da respiração em repouso da MAR com manobras inspiratórias padronizadas nos grupos com ou sem sintomas persistentes

VARIÁVEIS (RESPIRAÇÃO EM REPOUSO)	GRUPO COM SINTOMAS PERSISTENTES (n=15)	GRUPO SEM SINTOMAS PERSISTENTES (n=15)	P
CI-JEG(mmHg x cm)	$25,93 \pm 15,86$	$38,52 \pm 1,18$	0,050
CI (mmHg x cm)	$327,14 \pm 234,98$	$426,47 \pm 287,12$	0,050
P _{máx} (mmHg)	$42,45 \pm 17,06$	$56,79 \pm 30,53$	0,187
DS (cm)	$4,06 \pm 1,18$	$4,03 \pm 1,47$	0,755
DT (s)	$11,72 \pm 3,19$	$10,48 \pm 3,68$	0,361

Fonte: Elaborado com dados coletados na pesquisa, 2019.

Nota: Os dados estão representados por média \pm desvio padrão. Teste t Student ^(a) e Mann-Whitney ^(b).

A segunda fase análise do corpo esofágico com deglutição líquida, na comparação entre os grupos, as variáveis analisadas no grupo com sintomas persistentes resultaram com média de $1184,5 \pm 927,86$ para DCI; $5,76 \pm 2,98$ para o IRP; $3,67 \pm 1,88$ para CFV; $5,34 \pm 1,98$ para DL e $10,12 \pm 5,72$ para a PIB máxima.

Tabela 10: Descrição das variáveis na fase de motilidade do corpo esofágico com deglutição líquida da MAR com manobras inspiratórias padronizadas nos grupos com ou sem sintomas persistentes

VARIÁVEIS (DEGLUTIÇÃO)	GRUPO COM SINTOMAS PERSISTENTES (n=15)	GRUPO SEM SINTOMAS PERSISTENTES (n=15)	P
DCI (mmhg x cm x s)	1184,5 ± 927,86	1054 ± 707,92	0,937 ^b
IRP (mmhg)	5,76 ± 2,98	6,69 ± 2,73	0,436 ^a
CVF (cm x s)	3,67 ± 1,88	2,37 ± 0,98	0,009 ^b
DL (s)	5,34 ± 1,98	8,09 ± 3,15	0,005 ^a
PIBmax (mmhg)	10,12 ± 5,72	13,35 ± 3,55	0,073 ^a

Nota: Os dados estão representados por média ± desvio padrão. Teste t Student (^a) e Mann-Whitney (^b).

No grupo sem sintomas persistentes 1054 ± 707,92 para DCI; 6,69 ± 2,73 para o IRP; 2,37 ± 0,98 para CFV; 8,09 ± 3,15 para DL e 13,35 ± 3,55 para a PIB máxima.

As variáveis significativas foram a CVF com $p = 0,009$ e a DL com $p = 0,005$.

Gráfico 1 – Fase da motilidade do corpo esofágico com deglutição líquida da MAR com manobras inspiratórias padronizadas, apresentando a CVF; * $p < 0,05$ para comparação entre os grupos com e sem sintomas persistentes usando o teste Mann-Whitney.

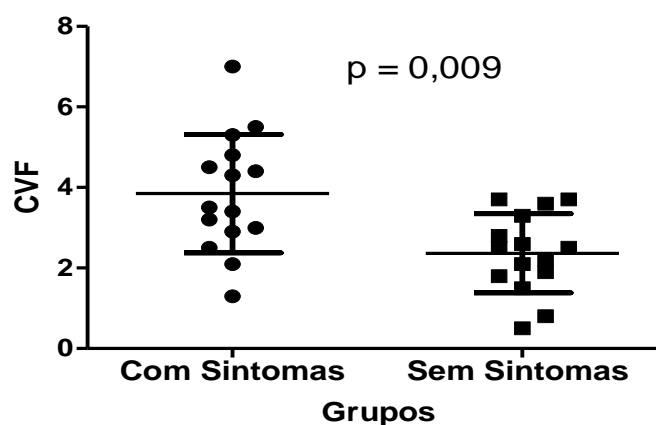
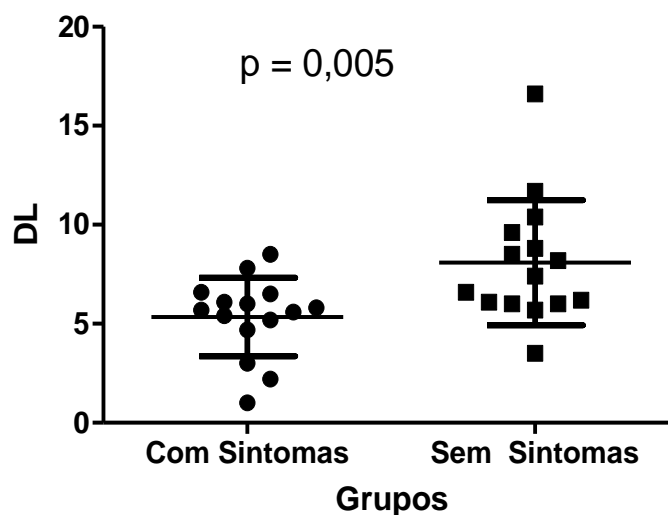


Gráfico 2 – Fase da motilidade do corpo esofágico com deglutição líquida da MAR com manobras inspiratórias padronizadas, apresentando a DL ; *p < 0,05 para comparação entre os grupos com e sem sintomas persistentes usando o teste t - Student.



Na terceira fase do exame, denominada de respiração controlada no tempo (RCT), a comparação entre os grupos resultou no grupo com sintomas persistentes com a média da variável CI – JEG de $41,79 \pm 23,59$; Pmáx de $105,93 \pm 56,66$ e o DS de $5,4 \pm 1,72$.

No grupo sem sintomas persistentes a média da variável CI – JEG de $63,57 \pm 34,47$; Pmáx de $147,63 \pm 61,89$ e o DS de $6,0 \pm 1,72$.

Nesta fase a variável significativa na comparação entre os grupos foi a CI (JEG) com $p = 0,037$.

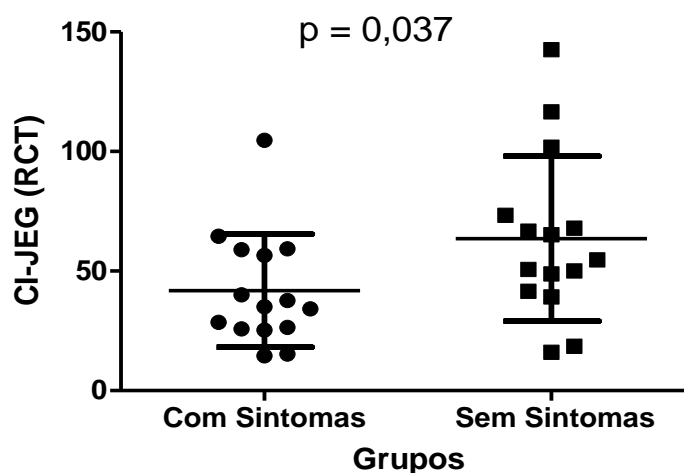
Tabela 11: Descrição das variáveis da fase respiração controlada no tempo (RCT) da MAR com manobras inspiratórias padronizadas nos grupos com ou sem sintomas persistentes

VARIÁVEIS RCT	GRUPO COM SINTOMAS PERSISTENTES (n=15)	GRUPO SEM SINTOMAS PERSISTENTES (n=15)	P
CI – JEG (mmhg x cm)	$41,79 \pm 23,59$	$63,57 \pm 34,47$	$0,037^b$
Pmáx (mmhg)	$105,93 \pm 56,66$	$147,63 \pm 61,89$	$0,064^a$
DS (cm)	$5,4 \pm 1,72$	$6,0 \pm 1,72$	$0,405^a$

Legenda: Respiração controlada no tempo (RCT).

Nota: Os dados estão representados por média ± desvio padrão. Teste t Student ^(a) e Mann-Whitney ^(b).

Gráfico 3 – Fase da respiração controlada no tempo (RCT) da MAR com manobras inspiratórias padronizadas, apresentando CI -JEG; *p < 0,05 para comparação entre os grupos com e sem sintomas persistentes usando o teste Mann-Whitney



A quarta e última fase da manometria deste estudo, consta das manobras inspiratórias com o uso do incentivador inspiratório Threshold com cargas de 12 cmH₂O (TH12), 24 cmH₂O (TH24), 36 cmH₂O (TH36) e 48 cmH₂O (TH48).

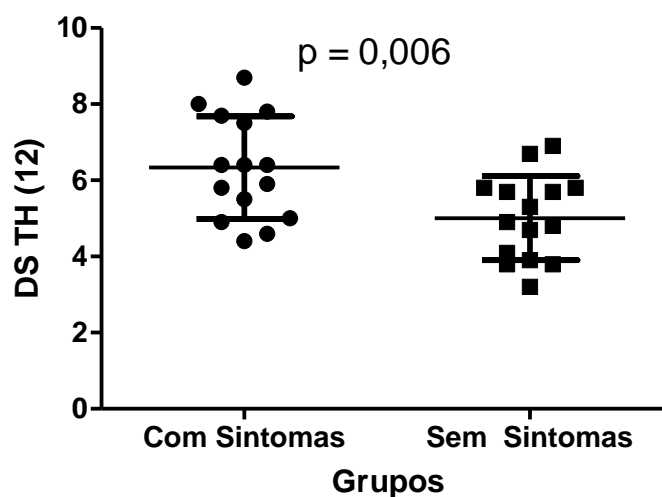
No grupo com sintomas persistentes utilizando o TH12 a média da CI – JEG foi de $76,93 \pm 32,25$; CI $237,93 \pm 118,64$; Pmáx de $138,87 \pm 45,85$; DS $6,33 \pm 1,35$ e DT $3,11 \pm 1,00$. No grupo sem sintomas persistentes utilizando o TH12 a média da CI – JEG foi de $98,55 \pm 52,29$; CI $273,91 \pm 154,99$; Pmáx de $158,13 \pm 43,67$; DS de $5,01 \pm 1,01$ e DT $2,88 \pm 0,93$. Utilizando o TH12 a variável significativa foi o DS apresentando p = 0,006.

Tabela 12: Descrição das variáveis da MAR na fase das manobras inspiratórias padronizadas usando Threshold com carga de 12 cmH₂O nos grupos com ou sem sintomas persistentes

VARIÁVEIS (TH12)	GRUPO COM SINTOMAS PERSISTENTES (n=15)	GRUPO SEM SINTOMAS PERSISTENTES (n=15)	P
CI – JEG _(mmHg x cm)	$76,93 \pm 32,25$	$98,55 \pm 52,29$	0,184 ^a
CI _(mmhg x cm)	$237,93 \pm 118,64$	$273,91 \pm 154,99$	0,481 ^a
Pmáx _(mmhg)	$138,87 \pm 45,85$	$158,13 \pm 43,67$	0,249 ^a
DS _(cm)	$6,33 \pm 1,35$	$5,01 \pm 1,01$	0,006 ^a
DT _(s)	$3,11 \pm 1,00$	$2,88 \pm 0,93$	0,529 ^a

Nota: Os dados estão representados por média ± desvio padrão. Teste t Student ([†]) e Mann-Whitney (^m).

Gráfico 4 – Fase das manobras inspiratórias padronizadas da MAR apresentando a carga do Threshold com 12 cmH₂O e o DS (TH12); *p < 0,05 para comparação entre grupos com e sem sintomas resistentes usando o teste Mann-Whitney



No grupo com sintomas persistentes utilizando o TH24 a média da CI – JEG foi de $86,05 \pm 36,29$; CI $243,16 \pm 109,99$; P_{máx} de $131,67 \pm 48,96$; DS $6,29 \pm 1,46$ e DT $2,87 \pm 0,82$.

No grupo sem sintomas persistentes utilizando o TH24 a média da CI – JEG foi de $101,23 \pm 56,50$; CI $280,87 \pm 138,83$; P_{máx} de $149,59 \pm 49,39$; DS $5,24 \pm 1,60$ e DT $2,90 \pm 0,69$.

Na análise das manobras respiratórias com TH24 não houve variáveis significativas.

Tabela 13: Descrição das variáveis da MAR na fase das manobras inspiratórias padronizadas usando Threshold com carga de 24 cmH₂O nos grupos com ou sem sintomas refratários

VARIÁVEIS (TH24)	GRUPO COM SINTOMAS PERSISTENTES (n=15)	GRUPO SEM SINTOMAS PERSISTENTES (n=15)	P
CI – JEG _(mmhg x cm)	$86,05 \pm 36,29$	$101,23 \pm 56,50$	0,624 ^b
CI _(mmhg x cm)	$243,16 \pm 109,99$	$280,87 \pm 138,83$	0,417 ^a
P _{máx} _(mmhg)	$131,67 \pm 48,96$	$149,59 \pm 49,39$	0,322 ^a
DS _(cm)	$6,29 \pm 1,46$	$5,24 \pm 1,60$	0,071 ^a
DT _(s)	$2,87 \pm 0,82$	$2,90 \pm 0,69$	0,924 ^a

Nota: Os dados estão representados por média \pm desvio padrão. Teste t Student (^a) e Mann-Whitney (^b).

No grupo com sintomas persistentes utilizando o TH36 a variável da CI – JEG obteve média de $81,09 \pm 38,65$; CI $243,05 \pm 137,31$; Pmáx $129,43 \pm 46,97$; DS $6,05 \pm 1,56$ e DT $3,05 \pm 0,93$.

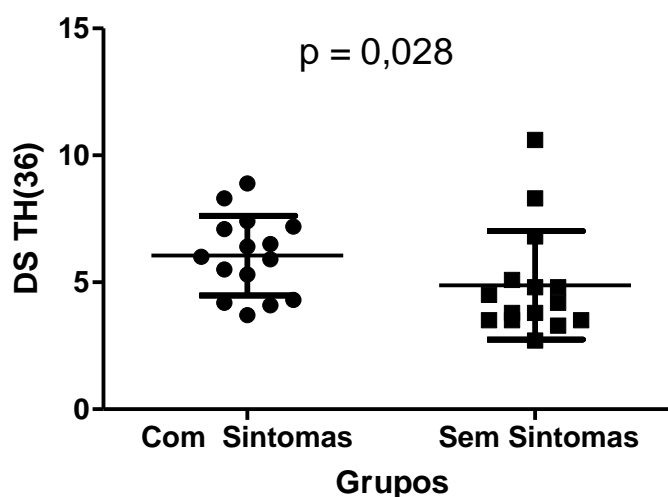
No grupo sem sintomas persistentes utilizando o TH36 a variável da CI – JEG obteve média de $88,23 \pm 49,82$; CI $242,36 \pm 161,11$; Pmáx $133,64 \pm 57,23$; DS $4,88 \pm 2,13$ e DT $2,66 \pm 0,85$. Na manobra com TH36 a variável significativa foi a DS apresentando $p = 0,028$.

Tabela 14: Descrição das variáveis da MAR na fase das manobras inspiratórias padronizadas usando Threshold com carga de 36 cmH₂O nos grupos com ou sem sintomas persistentes

VARIÁVEIS (TH36)	GRUPO COM SINTOMAS PERSISTENTES (n=15)	GRUPO SEM SINTOMAS PERSISTENTES (n=15)	P
CI – JEG _(mmhg xcm)	$81,09 \pm 38,65$	$88,23 \pm 49,82$	0,092 ^b
CI _(mmhg x cm)	$243,05 \pm 137,31$	$242,36 \pm 161,11$	0,983 ^b
Pmáx _(mmhg)	$129,43 \pm 46,97$	$133,64 \pm 57,23$	0,827 ^a
DS _(cm)	$6,05 \pm 1,56$	$4,88 \pm 2,13$	0,028 ^b
DT _(s)	$3,05 \pm 0,93$	$2,66 \pm 0,85$	0,246 ^a

Nota: Os dados estão representados por média \pm desvio padrão. Teste t Student (^a) e Mann-Whitney (^b).

Gráfico 5 – Fase das manobras inspiratórias padronizadas da MAR apresentando a carga do Threshold com 36 cmH₂O; exibindo o DS (TH36); * $p < 0,05$ para comparação entre os grupos com e sem sintomas persistentes usando o Mann-Whitney.



Nas manobras inspiratórias com o TH48 no grupo com sintomas persistentes a média da variável da CI – JEG foi de $80,6 \pm 57,24$; CI $224,46 \pm 180,60$; P_{máx} $120,55 \pm 53,91$; DS $5,58 \pm 1,35$ e DT $2,87 \pm 0,98$.

No grupo sem sintomas persistentes com o TH48 a média da variável CI – JEG foi de $94,59 \pm 48,88$; CI $261,04 \pm 156,48$; P_{máx} $136,62 \pm 48,03$; DS $5,15 \pm 2,188$ e DT $2,76 \pm 0,66$.

Tabela 15: Descrição das variáveis da MAR na fase das manobras inspiratórias padronizadas usando Threshold com carga de 48 cmH₂O nos grupos com ou sem sintomas persistentes

VARIÁVEIS (TH48)	GRUPO COM SINTOMAS PERSISTENTES (n=15)	GRUPO SEM SINTOMAS PERSISTENTES (n=15)	P
CI – JEG _(mmhg x cm)	$80,6 \pm 57,24$	$94,59 \pm 48,88$	0,325 ^b
CI _(mmhg x cm)	$224,46 \pm 180,60$	$261,04 \pm 156,48$	0,285 ^b
P _{máx} _(mmhg)	$120,55 \pm 53,91$	$136,62 \pm 48,03$	0,396 ^a
DS _(cm)	$5,58 \pm 1,35$	$5,15 \pm 2,188$	0,119 ^b
DT _(s)	$2,87 \pm 0,98$	$2,76 \pm 0,66$	0,730 ^a

Em relação as medidas das pressões máximas na junção esofagogástrica para cada centímetro de rebaixamento do diafragma crural na fase das manobras inspiratórias padronizadas com Threshold com cargas de 12, 24,36 e 48 cmH₂O no grupo com persistência dos sintomas foram respectivamente de $22,6 \pm 8,2$; $22,9 \pm 13,8$; $22,9 \pm 13,8$ e $22,4 \pm 10$. No grupo sem sintomas persistentes a média foi de $32,4 \pm 9,3$; $28,9 \pm 8,1$; $28,4 \pm 11,3$; $28,0 \pm 9,8$.

Tabela 16: Descrição das pressões máximas (P_{máx}) da JEG por centímetro de rebaixamento do DC (mmHg \pm dp) das variáveis da MAR na fase das manobras inspiratórias padronizadas usando Threshold com carga de 12, 24, 36 e 48 cmH₂O, nos grupos com ou sem sintomas resistentes

VARIÁVEIS (TH48)	GRUPO COM SINTOMAS PERSISTENTES (n=15)	GRUPO SEM SINTOMAS PERSISTENTES (n=15)	P
12 cmH ₂ O	$22,6 \pm 8,2$	$32,4 \pm 9,3$	0,003
24 cmH ₂ O	$22,9 \pm 13,8$	$28,9 \pm 8,1$	0,013
36 cmH ₂ O	$22,9 \pm 13,8$	$28,4 \pm 11,3$	0,097
48 cmH ₂ O	$22,4 \pm 10,5$	$28,0 \pm 9,8$	0,097

Nota: Os dados estão representados por média \pm desvio padrão. Teste de Dunn.

Houve significância nas cargas de 12 e 24 cmH₂O ($p = 0,003; 0,013$), entretanto sem significância nas cargas de 36 e 48 cmH₂O ($p = 0,097; 0,097$).

4.8 Dados da ImpedânciopHmetria de 24 horas

A média do tempo total de exposição ao refluxo no grupo com sintomas persistentes foi de $11,00 \pm 5,57$; com média de porcentagem de exposição ácida em pé de $8,37 \pm 6,48$ e exposição ácida em decúbito de $4,18 \pm 9,04$.

No grupo sem sintomas persistentes a média do tempo total de exposição ao refluxo foi de $9,44 \pm 4,00$; com média de porcentagem de exposição ácida em pé de $7,30 \pm 4,56$ e exposição ácida em decúbito de $8,09 \pm 11,51$. Não houve significância na comparação entre os grupos, com $p = 0,384$.

Tabela 17: Fração de tempo total, percentual de pé e percentual deitado na impedânciopHmetria dos voluntários incluídos nos grupos com ou sem sintomas persistentes

PHMETRIA (EPISÓDIOS DE REFLUXO)	GRUPO COM SINTOMAS PERSISTENTES (n=15)	GRUPO SEM SINTOMAS PERSISTENTES (n=15)	P
Fração de tempo total (%)	$11,00 \pm 5,57$	$9,44 \pm 4,00$	0,384 ^a
Posição em ortostase (%)	$8,37 \pm 6,48$	$7,30 \pm 4,56$	0,885 ^b
Posição supino (%)	$4,18 \pm 9,04$	$8,09 \pm 11,51$	0,212 ^b

Nota: Os dados estão representados por média \pm desvio padrão. Teste t Student (^a) e Mann-Whitney (^b).

Em relação ao número de refluxos proximais medidos na impedânciopHmetria a mediana no grupo com sintomas persistente, em ortostase foi: 11(0-47) para total de refluxo, 9 (0-45) para número de refluxo ácido e 1 (0-13) para número de refluxo não ácido. Em decúbito: 1 (0-34) para o número de refluxo total, 1 (0-34) para refluxo ácido e 0 (0-3) para refluxo não ácido.

Em relação ao número de refluxos proximais medidos na impedânciopHmetria a mediana no grupo com sintomas persistentes, em ortostase foi: 8 (0-153) para total de refluxo, 5 (0-24) para número de refluxo ácido e 2 (0-131) para número de refluxo não ácido. Em decúbito: 0 (0-4) para número de refluxo total, 1 (0-3) para refluxo ácido e 0 (0-2) para refluxo não ácido.

Tabela 18: Variáveis do canal proximal da Impedânciophmetria de 24 horas nos grupos com ou sem sintomas persistentes

IMPEDÂNCIOPHMETRIA	GRUPO COM SINTOMAS PERSISTENTES (n=15)	GRUPO SEM SINTOMAS PERSISTENTES (n=15)	P
Refluxo proximal total em ortostase	11(0-47)	8(0-153)	0,062
Refluxo proximal ácido em ortostase	9(0-45)	5 (0-24)	0,183
Refluxo proximal não ácido em ortostase	1 (0-13)	2 (0-131)	0,259
Refluxo proximal total em decúbito	1 (0-34)	0(0 -4)	0,095
Refluxo proximal ácido em decúbito	1(0-34)	1 (0-3)	0,102
Refluxo proximal não ácido em decúbito	0(0-3)	0(0-2)	0,800

Nota: Os dados estão representados por mediana (mínima-máxima) . Teste t Student.

5. DISCUSSÃO

Em relação ao IMC a média do estudo atual foi maior no grupo com persistência dos sintomas quando comparado ao sem persistência dos sintomas, apresentando significância estatística ($p=0,003$). O estudo de Pandolfino *et.al.*, (2006) realizou MAR em pacientes obesos, com excesso de peso e controles (IMC normal). Os grupos com excesso de peso e obesos apresentaram pressão intragástrica maior que o grupo controle ($p < 0,0001$). O excesso de peso pode ser um fator desencadeante da DRGE, decorrente do aumento da pressão na JEG causado pelo aumento da pressão intragástrica. Correlacionando com o estudo atual, indivíduos mais pesados podem apresentar persistência dos sintomas da DRGE pelo aumento do estresse na JEG, o que pode causar falha na barreira antirrefluxo e permanência dos sintomas apesar da terapia com inibidor de bomba de prótons.

O número de indivíduos com dose de IBP de 20mg / dose de IBP >20mg no grupo com persistência dos sintomas foi de 4/11 e no grupo sem persistência dos sintomas 5/10 e não obteve significância estatística ($p > 1$), o que demonstra que a variação da dose do IBP não foi um fator determinante de persistência dos sintomas neste estudo.

A falha na resposta da DRGE ao tratamento com IBP pode estar relacionada a não adesão ao tratamento ou dose inadequada; entretanto outras causas podem ser citadas, como o aumento da exposição ácida do esôfago apesar do tratamento com IBP, que pode acontecer em indivíduo respondedor rápido de IBP; presença de refluxo pouco ácido, que provoca sintoma de regurgitação; hipersensibilidade esofágica e a presença de comorbidades psicológicas também reduzem a resposta ao inibidor de bomba de prótons, além dos sintomas serem persistentes pelo fato da DRGE não existir e os sintomas são de outra origem (AZZAM, (2018); SIFRIM & ZERBIB (2012).

Os achados endoscópicos do atual estudo apresentaram a maioria dos voluntários de ambos os grupos, segundo a classificação de Los Angeles, com esofagite grau A e B e uma minoria com grau C, D e Esôfago de Barrett. Resultados semelhantes da pesquisa de Bytzer *et. al.* (2012) cujos pesquisados em ambos os grupos (refratário e não refratário) apresentaram maior porcentagem de pesquisados com esofagite graus A e B se comparado a incidência dos graus C e D [grupo refratário: esofagite grau A (39,1 %), esofagite grau B (40,5 %), esofagite grau C (16,5 %), esofagite grau D (3,8 %) e o grupo não refratário: esofagite grau A (31,8 %), esofagite grau B (43,8 %), esofagite grau C (19,3 %), esofagite grau D (5,1 %)].

A presença de hérnia hiatal pode ter relação com a refratariedade da doença do refluxo ao tratamento clínico, uma vez que a presença da HH está associada a maior exposição ácida esofagiana, desencadeando os sintomas da doença (ABRAHÃO JR.*et.al.*,2013; NORTON & PENA, 2000).

No presente estudo mais da metade dos indivíduos em ambos os grupos apresentaram hérnia hiatal a partir de 2cm, o que pode estar relacionado com a presença da DRGE, mas não necessariamente com a persistência dos sintomas, uma vez que ambos os grupos apresentaram mais de >50% dos indivíduos com hérnia hiatal.

Em relação aos sintomas investigados no questionário RDQ do estudo atual, o grupo com persistência dos sintomas apresentou as maiores medianas nos itens “sensação de queimação no meio do peito” (azia) e “movimento desagradável de líquido ou alimento do estômago em direção à boca” (regurgitação) e no grupo sem persistência dos sintomas a mediana maior foi “movimento desagradável de líquido ou alimento do estômago em direção à boca” (regurgitação). Esses dados coadunam com o estudo de Wang *et.al.* (2016) cujo estudo investigou a incidência de azia e regurgitação em voluntários portadores de DRGE que apresentaram resposta reduzida ou não apresentaram resposta após o uso de IBP por 8 semanas, e detectou que dos 296 voluntários mais da metade persistiam com azia ou regurgitação, apesar do uso do inibidor de bomba de prótons.

Em relação aos sintomas abordados no questionário RSI do estudo atual, a maior mediana em ambos os grupos foi de [5 (0-5) ; 2 (0-5)] e relativa ao item “azia, dor no peito, indigestão ou ácido voltando em direção à boca”, semelhante ao estudo de Bytzer *et. al.* (2012) que demonstrou maior prevalência dos sintomas de azia e regurgitação em indivíduos portadores de DRGE do tipo erosiva e não respondedores ao inibidor de bomba de prótons.

No que diz respeito aos resultados das análises da MAR com manobras inspiratórias, em relação à motilidade do corpo esofágico com deglutição líquida a variável CFV no grupo com persistência dos sintomas obteve uma média maior ($3,6 \pm 1,88$) se comparada ao grupo sem persistência dos sintomas ($2,3 \pm 0,98$), com significância estatística ($p=0,009$); a variável latência distal (DL) apresentou o grupo com persistência dos sintomas com média menor ($5,3 \pm 1,98$) do que a média do grupo sem persistência dos sintomas ($8,0 \pm 3,15$) com significância estatística ($p=0,008$).

Apesar da significância estatística das variáveis CVF e DL, os valores encontrados no estudo atual se aproximam dos valores normais (CVF < 9cm/s e DL = 4,5 s) (COKLIN, 2013).

Os resultados deste estudo apresentaram a média da variável índice de contratilidade da junção esofagogástrica (CI-JEG) numericamente menor no grupo com persistência dos sintomas quando comparado ao grupo sem persistência dos sintomas, contudo essa diferença foi relevante estatisticamente nas fases da respiração controlada no tempo (RCT) e nas manobras inspiratórias padronizadas com Threshold com cargas de 12 e 36 cmH₂O. Resultado semelhante apresentou Nicodème *et.al.* (2014) que realizou estudo em portadores de DRGE responsivos e não responsivos ao uso de IBP durante 2 meses e cuja mediana da CI-JEG no grupo não responsivo [18 (8-30)] foi menor que no grupo responsivo [45 (23-67)].

O estudo de Nobre e Souza *et.al.* (2017) realizou exames de MAR com manobras inspiratórias em um grupo com esofagite e um grupo controle. Durante as inspirações as pressões na JEG foram menores no grupo portador de esofagite [CI-JEG: TH12 (132,8±10,3), TH24 (135,1±11,4) e TH48 (114,8±9,6)] do que nos grupos controles [CI-JEG: 166,9±12,7, 172,2±12,2, 168,4±13,8)]; o que significa que portadores da doença do refluxo tem pressões mais baixas na JEG durante as manobras inspiratórias. No mesmo estudo foram aferidas as medidas do diafragma crural (DC) em ambos os grupos e detectado que os portadores de esofagite têm espessura do DC mais delgado quando comparado ao grupo controle, surgindo a hipótese da presença de deficiência anatômica e funcional do DC levando a um déficit inspiratório na JEG e conseqüentemente redução das pressões na JEG. No estudo atual surgiu a hipótese da presença de disfunção do diafragma crural pode ter levado à pressões numericamente menores nos voluntários com sintomas persistentes apesar da terapia com IBP.

Clanton & Levine (2009) relatam que o diafragma é um músculo que pode sofrer adaptações, como acontece na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC); onde o diafragma perde parte dos seus miofilamentos, reduzindo seu tamanho e alterando sua arquitetura para ajustar-se ao pulmão hiperinsuflado. A adaptação do diafragma é uma disfunção ou comprometimento muscular necessário em decorrência de mudanças mecânicas ou metabólicas sofridas pelo músculo.

No presente estudo os valores do deslocamento axial (DS) da junção esofagogástrica nas manobras inspiratórias apresentaram valores numericamente maiores no grupo com persistência dos sintomas quando comparado ao grupo sem persistência dos sintomas, sendo significativa estatisticamente nas manobras inspiratórias com carga de 12 e 36 cmH₂O. A hipótese é de que no grupo com persistência dos sintomas o aumento do deslocamento axial

(DS) pode ser uma tentativa de o diafragma crural compensar pressões numericamente menores neste grupo, funcionando como um mecanismo de adaptação da barreira antirrefluxo.

Nos resultados do exame de impedânciopHmetria de 24 horas do atual estudo, a média do tempo total de exposição ao refluxo ácido no grupo com persistência dos sintomas foi numericamente maior que no grupo sem persistência dos sintomas, entretanto sem significância estatística ($p= 0,384$), portanto, não é considerado fator de permanência de sintomas neste estudo.

Segundo Zerbib *et. al.* (2013), a impedânciopHmetria esofágica ambulatorial é considerada o melhor exame para detectar e caracterizar a doença do refluxo gastroesofágico, uma vez que detecta todos os tipos de refluxo gastroesofágico, bem como sua avaliação proximal no esôfago. No estudo atual, no resultado da impedânciopHmetria o número de refluxo proximal total foi menor no grupo com sintomas persistentes se comparado ao sem sintomas, com uma tendência a significância estatística ($p=0,062$), as demais variáveis não demonstraram significância estatística, o que demonstra que os números de refluxos proximais (ácido ou não ácido) não foi uma possível causa de persistência de sintomas neste estudo.

Outros fatores, como aumento da sensibilidade do esôfago ao refluxo ácido teria que ser investigado através de exame de impedânciopHmetria durante o uso do IBP, o que não foi realizado neste estudo, uma vez que os pacientes paravam de tomar o medicamento de 7 a 15 dias antes de realizar o exame.

O presente estudo demonstrou informações sobre as pressões na JEG em indivíduos com persistência dos sintomas apesar do tratamento com IBP, entretanto o número reduzido de voluntários foi uma fragilidade do estudo. Estudos mais aprofundados devem ser realizados para melhor conhecimento da comunidade científica.

6 CONCLUSÕES

- ✓ Na manometria de alta resolução (MAR) com manobras inspiratórias padronizadas a fase da motilidade do corpo esofágico com deglutição líquida apresentou significância nas variáveis de velocidade frontal contrátil (CFV) e na latência distal (DL) quando comparado os grupos com persistência de sintomas e sem persistência de sintomas, o que pode representar alteração da motilidade esofágica, apesar dos valores se aproximar da normalidade.
- ✓ Na fase da respiração controlada no tempo (RCT) a variável do índice de contratilidade da junção esofagogástrica (CI-JEG) apresentou significância estatística, com o grupo com persistência dos sintomas apresentando valor menor do que o grupo sem persistência dos sintomas, o que pode ocorrer por alterações na junção esofagogástrica.
- ✓ Nas manobras inspiratórias usando o Threshold a variável deslocamento axial (DS) do diafragma foi significativa nas cargas com 12 e 36 cmH₂O, sendo maior no grupo com sintomas persistentes quando comparado ao grupo sem sintomas persistentes, o que pode estar relacionado ao fato do diafragma ser um músculo adaptável e portanto, neste caso, o diafragma crural aumentou a sua contração, provocando um maior deslocamento axial em resposta às pressões numericamente reduzidas no grupo com sintomas persistentes
- ✓ O estudo mostrou uma tendência das pressões na junção esofagogástrica serem menores no grupo com persistência dos sintomas comparado ao sem persistência dos sintomas, o que pode estar relacionado a uma possível disfunção do diafragma crural, baseado em estudos anteriores que comprovaram a influência do músculo nas pressões na junção esofagogástrica
- ✓ Os sintomas do questionário *Reflux Disease Questionnaire* (RDQ) que apresentaram maior mediana nos grupos com e sem sintomas persistentes foram “sensação de queimação no meio do peito” (azia) e “movimento desagradável de líquido ou alimento do estômago em direção à boca” (regurgitação). No questionário do Índice de Sintomas do Refluxo (RSI) foi o item “azia, dor no peito, indigestão ou ácido voltando em direção à boca”. Os sintomas mais relatados incluem os sintomas típicos da doença do refluxo gastroesofágico, coerente com fato de todos os voluntários serem portadores da doença, confirmados pelo exame de impedânciopHmetria de 24horas.
- ✓ A pressão inspiratória máxima (P_{Imáx}) não apresentou significância estatística entre os grupos com e sem sintomas persistentes, entretanto, o número de voluntários é uma fragilidade do estudo, podendo uma amostra maior obter resultados diferenciados deste.

REFERÊNCIAS

- ABRAHÃO JR., L.J. *et al* . Relação entre o tamanho de hérnia hiatal e tempo de exposição ácida esofágica nas doenças do refluxo erosiva e não-erosiva. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 43, n. 1, p. 37-40, 2006.
- ANDREOLLO, N. A.; LOPES, L. R.; COELHO-NETO, J. S. Doença do refluxo gastroesofágico: qual a eficácia dos exames no diagnóstico. **Arquivo Brasileiro de Cirurgia Digestiva**, v. 23, n. 1, p. 6-10, 2010.
- ATES, F.; VAEZI M.F. New approaches to management of PPI-refractory gastroesophageal reflux disease. **Current Treatment Options Gastroenterology**, v. 12, p.18–33, 2014.
- AZZAM, R. S. Are the persistent symptoms to proton pump inhibitor therapy due to refractory gastroesophageal reflux disease or to other disorders?. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 55, supl. 1, p. 85-91, 2018.
- BAYERDÖRFFER , E., *et al*. Randomized, multicenter study: on-demand versus continuous maintenance treatment with esomeprazole in patients with non-erosive gastroesophageal reflux disease. **BMC Gastroenterology**, v. 14, n. 16, p. 48, 2016.
- BEZERRA, P. C. **Efeito do treinamento muscular inspiratório na exposição ácida e na variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos com esofagite de refluxo**. Dissertação (Mestrado em Cirurgia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, 2016.
- BECHER, A.; EL-SERANG H. Systematic review: the association between symptomatic response to proton pump inhibitors and health-related quality of life in patients with gastro-oesophageal reflux disease. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v.34, p.618-627, 2011.
- BELAFSKY, P.C.; POSTMA, G.N.; KOUFMAN, J.A. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). **Journal of Voice**, v.16, n. 2, p. 274-277, 2002.
- BOECKXSTAENS, G. *et. al*. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future **Gut**, v. 63, p. 1185-1193, 2015.
- BOECKXSTAENS, G.; ROHOF, W. O. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. **Gastroenterology Clinics of North America**, v.43, p. 15-25, 2014.
- BOGTE, A., *et. al*. Normal values for esophageal high-resolution manometry. **Neurogastroenterology & Motility**, v. 25, n. 9, p. 762-e579, 2013.
- BOLIER, E.A., *et.al*. Systematic review: questionnaires for assessment of gastroesophageal reflux disease. **Diseases of the Esophagus**, v. 28, n. 2, p.105–120.2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética e Pesquisa. **Resolução nº. 466/12**, 2012.

BYTZER, P., *et al.* Partial symptom-response to proton pump inhibitors patients with non erosive reflux disease or reflux oesophagitis – a post hoc analysis of 5796 patients. **Alimentary Pharmacology & Therapy**, v. 36, n.7, p. 635-43. 2012.

CALAIS-GERMAN, B. **Anatomia para o movimento: introdução a análise das técnicas corporais**, v. 1, p. 90-91, Ed. Manole, SãoPaulo, 2002.

CHINZON, D., *et al.* Refluxo Gastroesofágico: Diagnóstico e Tratamento. **Projeto Diretrizes Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina**, Federação Brasileira de Gastroenterologia, p. 1-18, 2003.

CLANTON, T.L.; LEVINE, S. Respiratory muscle fiber remodeling in chronic hyperinflation: dysfunction or adaptation? **Journal Applied of Physiology**, v.1, n.107, p. 324 – 335,2009.

CONKLIN, J. L. Evaluation of Esophageal Motor Function With High-resolution Manometry. **Neurogastroenterology Motility**, v. 19, n. 3, 2013.

CORSI, P. R., *et al.* . Presença de refluxo em pacientes com sintomas típicos de doença do refluxo gastroesofágico. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 53, n. 2, p. 152-157, 2007.

DENT, J. Review article: from 1906 to 2006 – a century of major evolution understanding of Gastro-oesophageal reflux disease. **Alimentary Pharmacology & Therapy**, v. 24, n. 9, p. 1269-1281, 2006.

¹DICKMAN, R., *et al.* Comparison of anxiety anddepression in gastroesophageal reflux disease (GERD) patients who failed proton pump inhibitor (PPI) therapy versus those Who fully responded to it. **Gastroenterology**, v.140, p.800- 810, 2011.

²DICKMAN, R.; *et al.* Comparison of Clinical Characteristics of Patients With Gastroesophageal Reflux Disease Who Failed Proton Pump Inhibitor Therapy Versus Those Who Fully Responded. **Journal of Neurogastroenterology and Motility** ,v. 17, n. 4, p. 387–394, 2011.

EL-SERAG, H.B, *et.al.* Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. **Gut**, v. 63,p. 871-880, 2014.

FLORA FILHO, R.; ZILBERSTEIN, B. Reflux esophagitis and gastroesophageal reflux disease: a cross-sectional study of gastroesophageal reflux disease patients by age group. **Revista do Hospital das Clínicas**, v. 54, n. 2, p. 61-67, 1999.

GYAWALI, C. P. *et al.* Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. **Gut**, v. 67,p. 1351-1362. 2018.

GYAWALI C. P.; FASS R. Management of Gastroesophageal Reflux Disease. **Gastroenterology**, v. 154 , p. 302-318, 2018.

- HELMAN, L., *et al* . Esophageal manometry findings and degree of acid exposure in short and long Barrett's esophagus. **Arq. Gastroenterol**, v. 49, n. 1, p. 64-68. 2012.
- HENRY, M. A. C. A. Diagnóstico e tratamento da doença do refluxo gastroesofágico. **Arquivo Brasileiro de Cirurgia Digestiva**, v. 27, n. 3, p. 210-215, 2014.
- HERBELLA F.A; PATTI, M.G. Gastroesophageal reflux disease: From pathophysiology to treatment. **World Journal of Gastroenterology**, v.16,n.30, p. 3745-374, 2010.
- HERREGODS, T.V., *et al*. Patients with refractory reflux symptoms often do not have GERD. **Neurogastroenterology Motility**, v. 27, p. 1267–1273, 2015.
- KAHRILAS, P. J. Gastroesophageal reflux disease. **New England Journal of Medicine**, v. 359, n. 16, p. 1700-1707, 2008.
- KAHRILAS, P. J.,*et. al*. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. **Neurogastroenterology Motility**, v. 27, n. 2,p.160-74, 2015.
- KAHRILAS, P.J.; HOWDEN, C. W.; HUGHES, N. Response of regurgitation to proton pump inhibitor therapy in clinical trials of gastroesophageal reflux disease. **American Journal of Gastroenterology**, v.106, n.26 , p. 1419-1425, 2011.
- KATZ, P.O.; GERSON, L.B.; VELA, M.F. Diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. **American Journal of Gastroenterology**, v. 108, p. 308-328, 2013.
- LEE, R.G. Pathology: Barrett's Esophagus. **Western Journal of Medicine**, v. 145, n. 3, p.369-370, 1986.
- LEE, Y.Y.; KENNETH, E.L. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterol**, v. 27, p. 339-351, 2013.
- LUNDELL, L. R., *et al*. Endoscopic assessment of esophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles Classification. **Gut.**, v. 45, p.172-80, 1999.
- MARTINUCCI, I., *et al*. Barrett's esophagus: From pathophysiology to treatment. **World Journal of Gastrointestinal Pharmacology Therapeutic**, v. 7, n. 2, p. 190-206. 2016.
- MITTAL, R. K. *et.al*. Functional morphology of the lower esophageal sphincter and crural diaphragmdetermined by three-dimensional high-resolution esophago-gastric junction pressure profile and CT imaging. **American Journal Physiology Gastrointestinal Liver Physiology**,v. 3,n. 313, p. G212-G219,2017.
- MITTAL , R. K.; ROCHESTER, D. F.; MCCALLUM, R. W. Effect of the diaphragmatic contraction on lower oesophageal sphincter pressure in man. **Gut**, v. 28, p. 1564-1568, 1987.
- MITTAL, RK; BALABAN, D. H. The esophagogastric junction. **New England Journal of Medicine**, v. 27, n. 336, n. 13, p. 924-932, 1997.

MORAES-FILHO, J.P.P., *et al.* Brazilian consensus on gastroesophageal reflux disease: proposals for assessment, classification, and Management. **American Journal of Gastroenterology**, v. 97, n. 2, p. 241-248, 2002.

MORAES-FILHO, J.P.P., *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease: an evidence-based consensus. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 47, n. 1, p. 99-115, 2010.

MORAES-FILHO, J.P.P., *et al.* Prevalence of heartburn and gastroesophageal reflux disease in the urban Brazilian population. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 42, p. 122-127, 2005.

MORAES-FILHO, J.P.P. Refractory gastroesophageal reflux disease. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 49, n. 4, p. 296-301, 2012 .

NASI, A.; MORAES-FILHO, J. P. P.; CECCONELLO, I. Doença do refluxo gastroesofágico: revisão ampliada. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 43, n. 4, p. 334-341, 2006.

NICODÈME, F., *et al.* Quantifying esophagogastric junction contractility with a novel HRM topographic metric, the EGJ-Contractile Integral: normative values and preliminary evaluation in PPI non-responders. **Neurogastroenterology and motility**. v. 26, n. 3, p. 353-360, 2014.

NOBRE E SOUZA, M.Â., *et al.* Anatomical and functional deficiencies of crural diaphragm in patients with esophagitis. **Neurogastroenterology and motility**. v. 29 , n.1, p 1-8, 2017.

NOBRE E SOUZA, M. Â. *et al.* Increased inspiratory esophagogastric junction pressure in systemic sclerosis: an add-on to antireflux barrier. **World Journal Gastroenterology**. v.21.n. 7, p. 2067-2072, 2015.

NOBRE, R. A. *et al.* **Medida da espessura e ecogenicidade do ramo direito do diafragma crural em pacientes com doença do refluxo gastroesofágico**. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, 2014.

NORTON, R.C. ; PENA, R.J. Refluxo gastroesofágico. **Jornal de Pediatria**.v. 76, n. 2, p.218-224, 2000.

PANDIT, S., *et al.* Gastroesophageal reflux disease: a clinical overview for primary care physicians. **Pathophysiology**, v.25 ,p.1-11, 2018.

PANDOLFINO, J.E., *et al.* AGA technical review on the clinical use of esophageal manometry. **Gastroenterology** , v. 128 , n. 1 , p. 209 – 224, 2005.

PANDOLFINO, J.E.; EL-SERAG, H.B.; ZHANG, Q. *et al.* Obesity: a challenge to Esophagogastric Junction Integrity. **Gastroenterology**, v. 130, n.3, p.639–649. 2006.

PANDOLFINO, J. E.; KWIATEK, M. A.; KAHRILAS, P. J. The pathophysiologic basis for epidemiologic trends in gastroesophageal reflux disease. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 37, n. 4, p. 827-843, 2008.

PARREIRA, V. F., *et al.* Pressões respiratórias máximas: valores encontrados e preditos em indivíduos saudáveis. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 11, p. 361-368, 2007.

RIBEIRO, J. B. e S., *et al.* Medidas das pressões do esfíncter esofágico inferior por manobras inspiratórias padronizadas. **Arquivos brasileiro de Cirurgia Digestiva**, v. 28, n. 3, p. 174-177, 2015 .

RUBENSTEIN, J. H.; CHEN, J. W. Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. **Gastroenterology Clinics of North American Journal**, v. 43, p. 1-14, 2014.

SINFRIM, 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. 1588-1598, 2001.

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

SINFRIM, D.; FORNARI, F. Esophageal impedance-pH monitoring. **Digestive and Liver Disease**, v.40, p. 161-166, 2008.

SIFRIM, D.; ZERBIB, F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to próton pump inhibitors. **Gut**, v. 61, p. 1340 – 1354, 2012.

TACK J., PANDOLFINO J.E.; Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. **Gastroenterology**, v.154,p. 277-288, 2018.

SHAW, M.J., *et. al.* Initial validation of diagnostic questionnaire for gastroesophageal reflux disease. **American Journal of Gastroenterology**,v. 96, p. 52-57, 2001.

SYABBALO, N. Assessment of Respiratory Muscle Function and Strength. **Postgraduate Medical Journal**, v. 74, n.870, p. 208–215, 1998.

TITTEL K. **Anatomia descritiva e funcional do corpo humano**.14 edição,p. 327,Ed. Santos. São Paulo. 2006.

VAEZI, M.F., *et. al.* Treatment of chronic posterior laryngitis with esomeprazole. **Laryngoscope**, v.11, p. 254-260, 2006.

VAKIL, N.; *et al.* The Montreal definition and classification of gastro-oesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. **American Journal of Gastroenterology**, v. 101, p. 1900-1920, 2006.

WANG, F., *et al.* An Analysis of 342 Patients with Refractory Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms Using Questionnaires, High-Resolution Manometry, and Impedance-pH Monitoring. **Medicine**, v. 96,n. 5,p. 5906, 2017.

WILSON, J.L., PRUETT K.L. Gastroesophageal Reflux Disease:Treating Wisely. **North Carolina Medical Journal**, v. 77, n. 3, p. 202-205, 2016.

ZERBIB F, *et. al.* . Normal values of pharyngeal and esophageal 24-hour pH impedance in individuals on and off therapy and interobserver reproducibility. *Clinical Gastroenterology Hepatology*,v.4, n. 11, p.366-362, 2013.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DA PESQUISA: “Disfunção crural na doença de refluxo gastroesofágica refratária a terapia com inibidores de bomba de prótons”

PESQUISADORES:

Prof. Dr. MIGUEL ÂNGELO NOBRE E SOUZA- CREMEC 5521

Ft. DÉBORA TELES CARVALHO DA SILVA – CREFITO 25.055-5

O senhor(a) está sendo convidado(a) a participar de um estudo para avaliar se o treinamento da respiração (músculo diafragma) melhora os sintomas do refluxo. A sua participação será voluntária.

A medida da respiração será feita através de um aparelho, em que o Sr.(a) realizará uma respiração profunda e rápida num bucal por 3 vezes com intervalos entre elas.

A narina e a garganta serão anestesiadas com lidocaína spray, que dará uma sensação de dormência na garganta por aproximadamente 15 minutos, para se realizar o estudo da região da barriga (manometria).

A manometria é realizada com jejum de três horas através da passagem de uma sonda de 3 milímetros de diâmetro e você será orientado(a) a realizar algumas respirações profundas, tomar alguns goles de água.

Esses exames não provocam dor, podendo ocasionar apenas leve desconforto ou náuseas.

Os aparelhos utilizados na realização dos exames serão limpos com água corrente e sabão, escorridos e colocados em solução apropriada (glutealdeído 2%) por 30 minutos. Essa limpeza é utilizada também em aparelhos de endoscopia digestiva e aprovado pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária).

A você será assegurado(a):

A garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer dúvida a cerca dos procedimentos, riscos e benefícios com a pesquisa a que será submetido.

A liberdade de retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo sem que isso traga qualquer prejuízo a seu tratamento na instituição.

A segurança de que não será identificado(a) e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada com a sua privacidade.

O compromisso de lhe proporcionar informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar a sua vontade de continuar participando.

Não haverá despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não haverá compensação financeira relacionada a sua participação. Se existir qualquer despesa adicional ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

O pesquisador tem a responsabilidade de utilizar os dados somente para esta pesquisa.

Em qualquer etapa do estudo você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para o esclarecimento de eventuais dúvidas, entrando em contato com:

Ft. Débora Teles Carvalho da Silva- Rua Cícero Alves de Souza 16, Cidade do Funcionários, Fortaleza- CE. Fones: (085)999574310/ (085)987298409.

“Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUWC – Rua Capitão Francisco Pedro 1290, Rodolfo Teófilo; fone: 3366-8589 – E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br”

O abaixo assinado _____, RG/CPF _____, declaro que estar ciente do Termo livre esclarecido, estar a par do seu conteúdo e concordo, de livre e espontânea vontade, em participar da pesquisa em questão. Declaro, ainda, estar recebendo uma via assinada deste termo.

Assinatura do participante da pesquisa / Data

Assinatura do pesquisador / Data

ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

**UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE**



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Disfunção Crural na Doença do Refluxo Gastroesofágico Refratária ao Tratamento com Inibidores de Bomba de Prótons

Pesquisador: DEBORA TELES CARVALHO DA SILVA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 70666917.9.0000.5045

Instituição Proponente: Universidade Federal do Ceará/HOSPITAL UNIVERSITARIO WALTER

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.583.242

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de mestrado em Ciências Médicas com orientação do Prof. Dr. Miguel Ângelo Nobre e Souza. Orçamento de R\$ 530,00 financiado pela própria pesquisadora. O estudo prospectivo, quantitativo, experimental, não randomizado e aberto será realizado no Laboratório de Pesquisa em Gastroenterologia do Departamento de Medicina Clínica da UFC, no período de maio de 2017 a dezembro de 2018. Para este protocolo serão selecionados indivíduos na faixa etária de 18 a 50 anos de ambos os gêneros, portadores da DRGE refratária à terapia com IBP, acompanhados no ambulatório de gastroenterologia do Hospital Universitário Walter Cantídio. Os participantes serão divididos em três grupos com quinze indivíduos: Grupo I- portadores da DRGE refratária à terapia com IBP; Grupo II- portadores de DRGE não refratária à terapia com IBP e Grupo III- indivíduos saudáveis, será realizada avaliação clínica e funcional em todos os participantes de todos os grupos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral: Investigar a disfunção crural em pacientes com doença do refluxo gastroesofágico refratária ao tratamento com inibidor de bomba de prótons (IBP).

Objetivos específicos:

- Descrever os sintomas relatados nos questionários: DRGE (RDQ), Índice de sintomas do refluxo

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290
Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-370
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3266-8813 Fax: (85)3261-4661 E-mail: cep@ufwc@ufwc.ufc.br

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 2.503.242

faringolaringeo (RSI);

- Relatar os sintomas informados na avaliação clínica estruturada DRGE /DISPEPSIA;
- Comparar as Pressões Inspiratórias Máxima (PIM_{ax}) (ANEXO A);
- Comparar as pressões esofágicas na junção gastroesofágica aferidas na manometria de alta resolução (MEAR) com manobras respiratórias padronizadas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisadora descreve:

Os riscos do estudo são tidos como baixos, uma vez que o exame de aferição da pressão inspiratória máxima (PIM_{ax}), a manovacuometria não oferece riscos. O exame de manometria esofágica de alta resolução com manobras inspiratórias padronizadas, pode ocasionar um leve desconforto na região nasal e garganta, mas sem repercussões no organismo. A narina e a garganta serão anestesiadas com lidocaína spray, que dará uma sensação de dormência na garganta por aproximadamente 15 minutos, para se realizar o estudo). É um procedimento indolor, porém apresenta riscos mínimos relacionados ao uso da lidocaína, que dá uma sensação de dormência na garganta por aproximadamente quinze minutos, podendo ocasionar apenas leve desconforto respiratório como nariz obstruído e ou náuseas nas pessoas. Para minimizar esse risco o participante irá lavar o nariz com solução fisiológica de 0,9%.

O benefício desta pesquisa será o de elucidar a correlação da funcionalidade do diafragma com a refratariedade do inibidor de bomba de prótons na doença do refluxo gastroesofágico, disseminando os resultados na comunidade.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma apreciação sobre um atendimento de pendência. A pesquisadora incluiu, conforme solicitado no parecer substanciado, os riscos e benefícios, contudo continuo continuou sem incluir os riscos do uso da lidocaína.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora apresentou todos os documentos obrigatórios.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Tendo sanado as pendências apresentadas por este CEP, o projeto se encontra adequado do ponto

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1200
Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-370
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8613 Fax: (85)3281-4061 E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 2.503.242

de vista ético.

Considerações Finais a critério do CEP:

A pesquisadora deverá apresentar relatório após o término do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_949564.pdf	30/01/2018 10:17:43		Aceito
TCE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	03_TERMOLIVREDEBORANOVO.docx	30/01/2018 10:17:04	DEBORA TELES CARVALHO DA SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	02_PROJETOUDPCJAN18.docx	30/01/2018 10:16:47	DEBORA TELES CARVALHO DA SILVA	Aceito
Outros	00_carta_de_encaminhamento_o_projeto_ao_CEP.pdf	23/06/2017 10:09:55	DEBORA TELES CARVALHO DA SILVA	Aceito
Outros	11_Carta_de_anuência.pdf	23/06/2017 10:09:31	DEBORA TELES CARVALHO DA SILVA	Aceito
Outros	10_Termo_de_compromisso_para_utilizacao_dados_prontuario.pdf	23/06/2017 10:09:17	DEBORA TELES CARVALHO DA SILVA	Aceito
Outros	09_Termo_de_fiel_depositario.pdf	23/06/2017 10:09:02	DEBORA TELES CARVALHO DA SILVA	Aceito
Cronograma	08_Cronograma.pdf	23/06/2017 10:08:48	DEBORA TELES CARVALHO DA SILVA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	07_Declaracao_de_concordancia_da_equlpe.pdf	23/06/2017 10:08:32	DEBORA TELES CARVALHO DA SILVA	Aceito
Outros	06_CurriculoLattesdebora.pdf	23/06/2017 10:08:02	DEBORA TELES CARVALHO DA SILVA	Aceito
Outros	06_CurriculoLattesmiguel.pdf	23/06/2017 10:07:25	DEBORA TELES CARVALHO DA SILVA	Aceito
Outros	05_Autorizacao_dos_locais_oude_sera_realizada_a_pesquisa.pdf	23/06/2017 10:07:02	DEBORA TELES CARVALHO DA SILVA	Aceito
Orçamento	04_Orçamento.pdf	23/06/2017	DEBORA TELES	Aceito

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290
 Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-370
 UF: CE Município: FORTALEZA
 Telefone: (85)3366-8613 Fax: (85)3281-4061 E-mail: cephuw@huwcc.ufc.br

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 2.503.242

Orçamento	04_Orçamento.pdf	10:06:36	CARVALHO DA SILVA	Aceito
Folha de Rosto	01_Folha_de_rosto_assinada.pdf	23/06/2017 10:05:58	DEBORA TELES CARVALHO DA SILVA	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

FORTALEZA, 05 de Abril de 2018

Assinado por:
Maria de Fátima de Souza
(Coordenador)

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290
Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-370
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3368-6613 Fax: (85)3281-4061 E-mail: cep@uwc@hucw.ufc.br

ANEXO B - RESULTADOS INDIVIDUAIS

	DEMOGRÁFICOS						IBP	
	ID	INICIAIS	IDADE	GÊNERO	PESO(kg)	ALTURA (cm)	IMC	DOSE (MG/DIA)
NÃO REFRACTÁRIO	34	F.S.P.	53	1	78	148	35,61	40
	14	A.L.O.	47	0	80	160	31,25	40
	24	J.W.S.A.	30	0	66	162	25,15	20
	31	L.L.S	54	1	69	160	26,95	40
	11	M.J.S.	65	1	54	143	26,47	40
	23	F.M.S.P.	36	1	54	150	24	20
	29	M.A.R.F.	44	1	92	156	37,08	80
	21	R.C.L.	26	1	63	156	25,92	60
	16	F.F.T.M.	61	1	57	151	25	20
	19	F.I.F.	53	0	60	163	22,6	20
	15	F.A.S.V.	44	0	72,5	172	24	60
	10	Z.M.S.	57	1	61	144	29,46	40
	12	L.S.P.	62	1	62	148	28,31	20
	32	M.A.V.	72	1	48,5	141	24,4	40
30	A.L.M.	58	1	51,3	148	23,42	40	
REFRACTÁRIO	17	M.S.M	57	1	56,5	158	22,6	60
	3	L.S.S. A.	36	0	79	169	27,71	40
	6	J.M.M.	45	0	72	170	24,91	60
	8	C.W.S.F.	30	0	89	167	31,91	20
	25	I.F.S.	74	0	81	167	28,13	40
	35	M.L.O.C.	57	1	62,5	1,54	26,37	20
	13	M.E.N.S.	54	1	74	163	27,9	40
	22	L.S.S.B..	23	0	89,5	180	27,6	40
	18	A.D.S.J.	31	0	90	177	28,7	40
	5	F.E.N.M.	25	0	91,5	174	30,22	40
	1	M.V.B.C.	55	1	80	155	33,33	20
	9	F.V.N.	43	0	88	172	29,83	40
	2	A.P.S.	32	1	69	153	29,48	20
	7	V.B.C.	38	1	67	155	27,91	40
20	P.H.F.L.	27	0	86	177	24,2	40	

		RDQ (FREQUÊNCIA)							
NÃO REFRACTÁRIO	INICIAIS	ID	QUEIM. PEITO 1	DOR PEITO 1	QUEIM ESTOMAGO 1	DOR ESTOM. 1	ACIDEZ 1	LÍQUIDO 1	RDQ 1
		F.S.P.	34	0	0	0	0	0	0
	AL.O.	14	0	0	0	2	0	0	2
	J.W.S.A.	24	0	0	2	0	0	0	2
	L.L.S	31	0	0	0	3	0	0	3
	M.J.S.	11	0	0	0	0	0	2	2
	F.M.S.P.	23	0	3	0	0	0	2	5
	M.A.R.F.	29	3	0	0	3	0	0	6
	R.C.L.	21	3	0	0	4	4	0	11
	F.F.T.M.	16	0	0	0	0	0	3	3
	F.I.F.	19	0	0	0	2	3	3	8
	F.A.S.V.	15	4	0	4	0	0	0	8
	Z.M.S.	10	3	0	0	0	4	1	8
	L.S.P.	12	2	0	0	0	3	2	7
	M.A.V.	32	0	0	2	0	3	4	9
REFRACTÁRIO	A.L.M.	30	0	0	0	0	5	4	9
	M.S.M	17	5	0	4	3	5	0	17
	L.S.S. A.	3	5	5	5	5	0	0	20
	J.M.M.	6	0	0	0	0	0	5	5
	C.W.S.F.	8	0	0	0	0	0	5	5
	I.F.S.	25	0	0	0	5	5	5	15
	M.L.O.C.	35	0	0	5	3	5	5	18
	M.E.N.S.	13	3	0	3	4	3	3	16
	L.S.S.B..	22	3	0	3	0	4	3	13
	A.D.S.J.	18	3	2	0	0	3	3	11
	F.E.N.M.	5	5	5	0	0	3	3	16
	M.V.B.C.	1	5	0	5	0	4	5	19
	F.V.N.	9	5	0	0	3	5	5	18
	A.P.S.	2	5	0	5	0	5	5	20
	V.B.C.	7	5	4	3	3	5	5	25
P.H.F.L.	20	5	5	2	5	5	5	27	

		RDQ (ITENSIDADE)							
	INICIAIS	ID	RDQ (ITENSIDADE)		RDQ (ITENSIDADE)		RDQ (ITENSIDADE)		RDQ 2
			QUEIM. PEITO 2	DOR PEITO 2	QUEIM ESTOMAGO 2	DOR ESTOMAGO 2	ACIDEZ 2	LÍQUIDO 2	
NÃO REFRACTÁRIO	F.S.P.	34	0	0	0	0	0	0	0
	AL.O.	14	0	0	0	2	0	0	2
	J.W.S.A.	24	0	0	3	0	0	0	3
	L.L.S.	31	0	0	0	3	0	0	3
	M.J.S.	11	0	0	0	0	0	2	2
	F.M.S.P.	23	0	3	0	0	0	3	6
	M.A.R.F.	29	2	0	0	1	0	0	3
	R.C.L.	21	3	0	0	4	3	0	10
	F.F.T.M.	16	0	0	0	0	0	3	3
	F.I.F.	19	0	0	0	3	3	3	9
	F.A.S.V.	15	2	0	2	0	0	0	4
	Z.M.S.	10	4	0	0	0	4	2	10
	L.S.P.	12	2	0	0	0	3	5	10
	M.A.V.	32	0	0	2	2	3	2	9
REFRACTÁRIO	A.L.M.	30	0	0	0	0	3	3	6
	M.S.M	17	3	0	3	2	3	0	11
	L.S.S. A.	3	4	4	4	4	0	0	16
	J.M.M.	6	0	0	0	0	0	3	3
	C.W.S.F.	8	0	0	0	0	0	5	5
	I.F.S.	25	0	0	0	3	2	5	10
	M.L.O.C.	35	0	0	2	5	5	5	17
	M.E.N.S.	13	2	0	2	5	3	2	14
	L.S.S.B..	22	3	0	3	0	3	3	12
	A.D.S.J.	18	4	4	0	0	2	2	12
	F.E.N.M.	5	5	3	0	0	2	3	13
	M.V.B.C.	1	3	0	5	0	3	5	16
	F.V.N.	9	4	0	0	4	5	5	18
	A.P.S.	2	5	0	2	0	5	5	17
V.B.C.	7	4	4	5	4	4	4	25	
P.H.F.L.	20	4	5	3	5	3	3	23	

		RSI										
	INICIAIS	ID	TOS					BOLO	AZIA	TOTAL		
			ROUQ	PIGAR	CATA	DISF	TOSS				RESP.	IRRITANTE
NÃO REFRACTÁRIO	F.S.P.	34	4	0	0	0	0	3	0	0	0	7
	AL.O.	14	0	0	0	0	0	0	0	0	4	4
	J.W.S.A.	24	1	1	1	0	0	2	0	0	1	6
	L.L.S.	31	2	2	4	0	2	0	1	0	0	11
	M.J.S.	11	0	0	2	0	0	0	2	0	0	4
	F.M.S.P.	23	0	3	0	0	5	0	5	3	0	16
	M.A.R.F.	29	0	0	1	0	0	1	0	0	0	2
	R.C.L.	21	0	3	0	4	0	0	0	3	3	13
	F.F.T.M.	16	0	0	0	0	0	0	0	2	3	5
	F.I.F.	19	0	3	3	0	0	0	1	0	2	9
	F.A.S.V.	15	0	0	0	0	0	0	0	0	5	5
	Z.M.S.	10	4	5	4	0	0	5	0	1	5	24
	L.S.P.	12	0	2	0	1	1	2	0	3	2	11
	M.A.V.	32	0	1	2	0	1	3	0	0	3	10
REFRACTÁRIO	A.L.M.	30	0	2	2	3	2	5	1	5	5	25
	M.S.M	17	0	0	0	0	0	2	0	0	5	7
	L.S.S.A.	3	0	0	0	0	0	1	0	0	4	5
	J.M.M.	6	0	3	3	0	0	0	0	1	3	10
	C.W.S.F.	8	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3
	I.F.S.	25	0	0	3	5	0	0	0	5	5	18
	M.L.O.C.	35	0	0	5	0	0	0	0	0	5	10
	M.E.N.S.	13	0	5	4	3	4	5	2	2	2	27
	L.S.S.B..	22	0	3	3	0	4	2	4	0	3	19
	A.D.S.J.	18	0	3	4	0	3	2	4	2	4	22
	F.E.N.M.	5	2	2	2	0	1	0	1	0	5	13
	M.V.B.C.	1	0	4	4	3	4	0	1	4	4	24
	F.V.N.	9	4	5	3	5	5	5	5	5	5	42
	A.P.S.	2	0	3	5	0	0	5	0	3	5	21
V.B.C.	7	2	5	4	5	4	5	3	5	5	38	
P.H.F.L.	20	2	5	5	5	2	3	1	4	5	32	

		PImax				
NÃO REFRACTÁRIO	INICIAIS	ID	PI 1	PI 2	PI 3	PIMÁX (média)
		F.S.P.	34	55,7	56,6	57,6
	AL.O.	14	92,2	88,9	91,5	90,9
	J.W.S.A.	24	54	55,4	55,3	54,9
	L.L.S	31	94,64	89,61	94,64	91,52
	M.J.S.	11	58	60,1	57,2	58,4
	F.M.S.P.	23	52,9	50	55	52,6
	M.A.R.F.	29	42,42	43,49	42,27	42,72
	R.C.L.	21	193,8	202,3	190	195,3
	F.F.T.M.	16	25,8	26,24	24,53	25,5
	F.I.F.	19	94,1	92,4	94,2	93,6
	F.A.S.V.	15	34,6	34,8	28,8	32,7
	Z.M.S.	10	54,7	58,2	58,6	57,1
	L.S.P.	12	40,2	43,6	39,2	41
	M.A.V.	32	64,59	67,98	64,991	65,82
REFRACTÁRIO	A.L.M.	30	87,63	86,16	92,83	88,87
	M.S.M	17	58,7	58,8	59,6	59,6
	L.S.S. A.	3	103,9	104,2	106,6	104,6
	J.M.M.	6	98,7	100,5	99,7	99,6
	C.W.S.F.	8	90,3	83,4	86	86,5
	I.F.S.	25	38,91	34,88	37,76	37,1
	M.L.O.C.	35	120,9	116,6	119,4	118,9
	M.E.N.S.	13	50	55,6	54,7	53,4
	L.S.S.B..	22	80,6	84,2	83,1	82,6
	A.D.S.J.	18	83,4	91,6	96,9	90,6
	F.E.N.M.	5	83,1	90	87	86,7
	M.V.B.C.	1	71	72,2	75,4	72,8
	F.V.N.	9	68,1	68	71	69
	A.P.S.	2	77,4	74	74,9	75,4
	V.B.C.	7	58,3	59	57,3	58,2
P.H.F.L.	20	51,1	54,9	53,3	53,6	

		PHMETRIA DE 24 HORAS			
	INICIAIS	ID	TEMPO TOTAL EXPOSIÇÃO	% EM PÉ	% DEITADO
	NÃO REFRACTÁRIO	F.S.P.	34	4,8	4,4
AL.O.		14	8,6	5,3	0,4
J.W.S.A.		24	5,7	5,7	0
L.L.S.		31	10,5	13,8	4,4
M.J.S.		11	5,8	2,1	0,4
F.M.S.P.		23	6,8	2,1	0,8
M.A.R.F.		29	16,9	5,2	33,4
R.C.L.		21	5,4	9	0,7
F.F.T.M.		16	17,5	9,6	30
F.I.F.		19	12,4	10,5	14,3
F.A.S.V.		15	8,9	12,1	5,6
Z.M.S.		10	10,7	3,9	0,4
L.S.P.		12	12,7	17	2,7
M.A.V.		32	8,1	2	23
REFRACTÁRIO	A.L.M.	30	6,8	6,8	0
	M.S.M	17	4,4	5,1	3,3
	L.S.S. A.	3	1,81	1,06	3,1
	J.M.M.	6	18,6	6,6	0,4
	C.W.S.F.	8	10,3	4,4	0,3
	I.F.S.	25	10,55	6,19	0,3
	M.L.O.C.	35	8,2	13	0,5
	M.E.N.S.	13	19,1	23,6	13
	L.S.S.B..	22	10,9	18,2	1,8
	A.D.S.J.	18	16,7	5,1	34,6
	F.E.N.M.	5	19	2,34	0,6
	M.V.B.C.	1	6,24	3,69	0,3
	F.V.N.	9	10,3	10,3	0
	A.P.S.	2	15,3	15,3	0
	V.B.C.	7	8,1	2,9	0,4
P.H.F.L.	20	5,6	7,8	4,1	

		MAR - RESPIRAÇÃO EM REPOUSO							
INICIAIS	ID	P. GAST máx	DS	DT	P máx	P méd	CI	CI JEG	
NÃO REFRACTÁRIO	F.S.P.	34	14,2	2,7	8,6	62,3	25,2	302	35,1
	AL.O.	14	11,5	3,8	15	58,8	15,6	369,8	25,2
	J.W.S.A.	24	4,6	2,3	7,4	21,8	11,7	113,3	15,3
	L.L.S	31	20,00	4,1	14	59,1	22	515,5	36,3
	M.J.S.	11	19,7	4,9	7,6	52,1	24,7	260,5	34,3
	F.M.S.P.	23	5,9	3,3	6,1	31,1	9,7	118,1	19,4
	M.A.R.F.	29	11,3	3	10	80,7	22,9	456,7	45,7
	R.C.L.	21	12,8	4,1	15	30,6	17,3	333,3	22,1
	F.F.T.M.	16	11,2	6,1	8,7	109,6	13	350,4	40,3
	F.I.F.	19	17,7	6,9	14	48,8	27,5	1168	84,0
	F.A.S.V.	15	12,3	2,4	2,8	37,5	22,1	80,7	28,8
	Z.M.S.	10	10,3	2,5	8,9	51,6	24,1	362,1	40,7
	L.S.P.	12	17,3	6,4	13	53,9	23,9	808	60,8
	M.A.V.	32	13,1	3,6	13	130,7	25,1	692,1	54,5
REFRACTÁRIO	A.L.M.	30	20,1	4,4	13	23,2	12,2	466,5	35,3
	M.S.M	17	22,2	3	8,9	55,8	24,7	145,5	16,3
	L.S.S. A.	3	32,1	6,6	16	49,8	28,2	554,3	35,8
	J.M.M.	6	12,5	5,5	16	24,9	15,6	663,2	42,5
	C.W.S.F.	8	9,7	3,9	9,4	21	10,6	72,6	7,7
	I.F.S.	25	13,3	3,2	8,9	36,6	16	90,2	10,1
	M.L.O.C.	35	9,4	4,1	13	76,3	26,3	632,8	49,4
	M.E.N.S.	13	15,8	3,2	10	49,3	24,3	312,8	30,1
	L.S.S.B..	22	10,3	4,1	7,3	27,8	14,8	118	16,2
	A.D.S.J.	18	10,3	4,2	12	44,9	20,1	638,4	55,5
	F.E.N.M.	5	16,6	4,5	11	44,5	18,1	195,1	18,2
	M.V.B.C.	1	8,1	3	12	16,1	4,5	48,1	3,9
	F.V.N.	9	13,3	3	16	67,7	20,8	550	33,5
	A.P.S.	2	22,9	2,7	8,3	34,1	19,9	81,2	9,8
V.B.C.	7	14,4	6,1	18	54,5	12,7	444,6	25,4	
P.H.F.L.	20	12,5	3,9	10	33,5	19,5	360,3	34,6	

		MAR DEGLUTIÇÃO LÍQUIDA						
NÃO REFRACTÁRIO	INICIAIS	ID	DCI méd	IRP	CVF	DL	PIB méd	PIB máx
	F.S.P.	34	1371,8	8,7	2,5	7,4	4,6	12,0
	AL.O.	14	249,0	4,4	2,5	6,2	2,6	13,6
	J.W.S.A.	24	405,2	4,7	2,6	11,7	1,9	10,1
	L.L.S.	31	1138,1	8,5	0,5	6,0	0,5	9,9
	M.J.S.	11	862,3	6,2	3,3	5,7	1,4	18,9
	F.M.S.P.	23	234,8	5,4	2,8	3,5	2,5	9,3
	M.A.R.F.	29	1070,8	8,2	0,8	16,6	0,0	14,6
	R.C.L.	21	305,2	3,4	3,6	6,6	1,0	14,9
	F.F.T.M.	16	655,4	1,6	1,5	9,6	-2,1	6,9
	F.I.F.	19	2193,7	7,5	3,7	6,1	3,1	16,7
	F.A.S.V.	15	752,4	5,6	3,7	6,0	1,2	11,3
	Z.M.S.	10	799,5	13,1	1,8	10,4	5,7	17,3
	L.S.P.	12	1601,1	5,8	2,2	8,2	3,2	16,8
	M.A.V.	32	1572,2	7,3	2,1	8,8	3,1	11,2
REFRACTÁRIO	A.L.M.	30	2599,6	8,5	1,9	8,5	4,5	16,8
	M.S.M	17	1972,6	3,2	3,5	3,0	-2,0	20,2
	L.S.S. A.	3	3086,8	5,1	3,2	4,7	-1,2	21,0
	J.M.M.	6	500,3	8,4	4,5	5,8	4,2	6,6
	C.W.S.F.	8	669,7	2,9	5,5	6,6	-2,5	7,7
	I.F.S.	25	170,1	2,5	7,0	2,2	0,1	2,3
	M.L.O.C.	35	385,1	8,4	2,1	7,8	4,0	10,0
	M.E.N.S.	13	3066,5	9,0	4,4	5,4	2,5	15,8
	L.S.S.B..	22	687,3	6,0	4,8	8,5	3,0	14,9
	A.D.S.J.	18	1999,3	10,4	2,5	6,5	1,0	9,9
	F.E.N.M.	5	732,1	7,8	3,4	5,2	-5,9	9,4
	M.V.B.C.	1	1233,0	5,0	4,3	5,7	-3,2	2,6
	F.V.N.	9	690,1	9,4	-1,3	6,1	2,4	5,0
	A.P.S.	2	537,2	1,1	2,9	6,0	-4,9	9,7
	V.B.C.	7	889,0	2,2	3,0	5,6	-0,6	5,7
P.H.F.L.	20	1149,0	5,1	5,3	1,0	-0,9	11,0	

		MAR RESPIRAÇÃO CONTROLADA NO TEMPO (RCT)								
NÃO REFRATÁRIO	INICIAIS	ID	P. GAST máx	P. GAST méd	DS	DT	P máx	P méd	CI ARS	CI JEG
		F.S.P.	34	20,7	13,6	###	30,0	276,1	20,8	4276
	AL.O.	14	20,7	14,1	3,0	30,0	120,2	30,6	1956	65,2
	J.W.S.A.	24	9,9	18,4	5,3	30,0	67,4	10,2	481,1	16,0
	L.L.S	31	26,9	12,8	4,8	30,0	125,8	21,7	1642	54,7
	M.J.S.	11	35,7	19,8	4,8	30,0	126,2	27,2	1522	50,7
	F.M.S.P.	23	13,0	8,4	4,8	30,0	40,9	13,1	557	18,6
	M.A.R.F.	29	23,9	7,6	5,5	30,0	193,0	14,1	2036	67,9
	R.C.L.	21	25,4	16,7	5,2	30,0	98,8	20,6	1177	39,2
	F.F.T.M.	16	15,3	11,4	5,8	30,0	162,5	16,5	1463	48,8
	F.I.F.	19	34,0	13	7,9	30,0	177,3	16,5	2199	73,3
	F.A.S.V.	15	18,7	10,8	3,6	30,0	132,9	22,5	1244	41,5
	Z.M.S.	10	23,9	9,6	4,4	30,0	223,7	34,1	3055	101,8
	L.S.P.	12	28,0	28,3	5,2	30,0	127,4	29,5	2002	66,7
	M.A.V.	32	16,2	7,9	5,1	30,0	218,8	30,4	3497	116,6
REFRATÁRIO	A.L.M.	30	25,1	12,9	4,7	30,0	123,5	15,3	1500	50,0
	M.S.M	17	23,6	16,4	4,4	30,0	122,2	20,1	760,3	25,3
	L.S.S. A.	3	55,7	32,1	8,7	30,0	135,4	31,3	1131	37,7
	J.M.M.	6	15,7	8,2	5,4	30,0	103,8	15,2	1203	40,1
	C.W.S.F.	8	25,6	12,4	7,3	30,0	79,2	11,4	772,9	25,8
	I.F.S.	25	20,6	12,6	3,8	30,0	133,3	7,8	1025	34,2
	M.L.O.C.	35	15,0	8,1	4,4	30,0	17,3	11,5	1049	35,0
	M.E.N.S.	13	24,9	15,7	6,0	30,0	127,6	23,1	1935	64,5
	L.S.S.B..	22	16,2	13,3	8,3	30,0	33,2	13,6	437,8	14,6
	A.D.S.J.	18	17,8	9,1	4,9	30,0	84,9	18,5	1779	59,3
	F.E.N.M.	5	25,2	17,9	5,7	30,0	107,2	19,5	792,3	26,4
	M.V.B.C.	1	25,4	9,4	8,3	30,0	141,2	11,8	1768	58,9
	F.V.N.	9	16,1	9,1	4,4	30,0	258,3	31,0	3140	104,7
	A.P.S.	2	19,4	13,8	8,6	30,0	55,5	12,1	457,5	15,3
	V.B.C.	7	14,3	8,4	5,5	30,0	117,8	17,0	1694	56,5
	P.H.F.L.	20	17,5	9,1	4,2	30,0	72,0	14,6	857,8	28,6

		MAR MANOBRAS INSPIRATÓRIAS TH12								
NÃO REFRACTÁRIO	INICIAIS	ID	P. GAST máx	P. GAST méd	DS	DT	P máx	P méd	CI	CI JEG
	F.S.P.	34	18,3	14,3	6,7	2,9	241,4	36,0	600,2	207,0
	AL.O.	14	21,4	16,2	4,9	2,2	146,6	26,6	256,8	116,7
	J.W.S.A.	24	21,1	14,1	4,7	2,6	69,0	6,7	75,7	29,1
	L.L.S.	31	41,9	26,3	5,7	2,4	150,6	19,3	188,1	78,4
	M.J.S.	11	44,9	30,7	3,9	2,2	182,4	42,9	219,8	99,9
	F.M.S.P.	23	34,4	16,2	5,3	3,0	197,0	20,0	22,4	7,5
	M.A.R.F.	29	25,4	14,2	5,8	2,5	187,7	15,8	248,2	99,3
	R.C.L.	21	21,2	10,3	3,8	3,2	123,9	15,4	155,9	48,7
	F.F.T.M.	16	15,5	10,6	6,9	2,3	197,9	21,9	370,0	160,9
	F.I.F.	19	35,7	25,7	5,8	2,6	145,6	26,0	271,3	104,3
	F.A.S.V.	15	20,7	12,7	4,1	1,9	197,0	39,0	253,5	133,4
	Z.M.S.	10	14,5	9,2	3,2	5,5	116,5	36,0	481,6	87,6
	L.S.P.	12	28,8	21,3	4,8	2,4	136,8	31,4	209,6	87,3
	M.A.V.	32	10,3	8,9	3,8	3,1	166,1	47,7	486,5	156,9
REFRACTÁRIO	A.L.M.	30	24,1	15,8	5,7	4,4	113,5	43,2	269,1	61,2
	M.S.M	17	49,5	24,1	4,9	1,9	111,1	27,2	124,2	65,4
	L.S.S. A.	3	41,5	28,7	8,7	4,5	176,7	19,0	283,0	62,9
	J.M.M.	6	19,6	13,4	4,6	2,1	127,1	15,6	142,7	68,0
	C.W.S.F.	8	23,5	8,7	7,8	3,6	114,6	9,3	229,3	63,7
	I.F.S.	25	16,9	19,6	7,5	4,7	122,5	11,0	338,5	72,0
	M.L.O.C.	35	26,9	11,2	4,4	1,7	115,3	17,8	113,0	66,5
	M.E.N.S.	13	25,5	19,8	5,5	3,1	144,6	33,5	356,0	114,8
	L.S.S.B..	22	28,7	20,3	6,4	2,3	85,4	11,2	112,7	49,0
	A.D.S.J.	18	31,2	14,2	5,9	2,3	138,3	15,5	183,9	80,0
	F.E.N.M.	5	35,00	22,5	6,4	4,8	168,8	22,0	306,4	63,8
	M.V.B.C.	1	24,7	17,5	7,7	2,8	165,2	19,2	293	104,5
	F.V.N.	9	27,5	14,5	5,8	3,2	267,5	31,6	511,2	159,8
	A.P.S.	2	24,8	17,7	8,0	2,7	98,5	10,0	100,5	37,2
	V.B.C.	7	21,1	15,2	6,4	3,0	159,6	19,5	319,4	106,5
P.H.F.L.	20	25,0	15,8	5,0	3,9	87,9	12,4	155,5	39,9	

		MAR MANOBRAS INSPIRATÓRIAS TH 24								
NÃO REFRACTÁRIO	INICIAIS	ID	P. GAST máx	P. GAST méd	DS	DT	P máx	P méd	CI	CI JEG
	F.S.P.	34	21,1	15,7	9,7	2,4	243,1	19,4	595,6	248,2
	AL.O.	14	21,3	17,4	5,8	3,0	164,2	20,0	341,2	113,7
	J.W.S.A.	24	20,4	13,2	3,8	2,8	76,9	5,8	78,5	28,0
	L.L.S	31	44,2	28,2	4,9	2,3	151,3	23,8	181,7	79,0
	M.J.S.	11	36,8	25,6	4,3	3,5	136,6	35,7	281,4	80,4
	F.M.S.P.	23	22,6	14,6	4,9	2,3	217,7	26,9	291,9	126,9
	M.A.R.F.	29	21,5	13,7	5,5	3,9	143,4	9,7	241,1	61,8
	R.C.L.	21	11,3	8,1	3,4	2,8	59,7	10,9	90,4	32,3
	F.F.T.M.	16	12,6	7,6	7,2	2,4	193,2	15,6	344,8	143,7
	F.I.F.	19	48,2	30,6	6,4	2,3	154,6	11,7	160,5	69,8
	F.A.S.V.	15	26,6	14,8	3,8	2,3	186,7	43,0	328,7	142,9
	Z.M.S.	10	12,7	10,1	5,2	3,3	141,8	30,6	506,4	153,5
	L.S.P.	12	23,1	16,7	5,1	4,5	131,5	23,0	312,6	69,5
	M.A.V.	32	10,1	5,5	4,7	2,3	134,8	22,4	241,5	105,0
REFRACTÁRIO	A.L.M.	30	21,6	16,4	3,9	3,4	108,2	18,3	216,7	63,7
	M.S.M	17	25,1	21,1	4,8	2,1	109,8	15,1	110,5	52,6
	L.S.S. A.	3	42,4	24,8	8,4	4,2	171,3	14,0	293,4	69,9
	J.M.M.	6	18,9	11,2	4,1	1,7	130,3	17,8	151,3	89,0
	C.W.S.F.	8	28,5	20,9	7,4	3,3	132,0	7,0	275,5	83,5
	I.F.S.	25	102,9	14,9	7,2	3,7	85,5	8,8	229,4	62,0
	M.L.O.C.	35	25,6	11,3	5,1	2,2	103,4	15,8	170,1	77,3
	M.E.N.S.	13	29,5	20,3	6,1	2,9	159,6	33,2	392,7	135,4
	L.S.S.B..	22	20,3	16,9	6,2	2,6	86,3	7,9	114,1	43,9
	A.D.S.J.	18	20,7	12,3	5,9	2,1	141,4	16,8	242,5	115,5
	F.E.N.M.	5	30,2	22,0	6,4	4,0	141,4	20,8	349,3	87,3
	M.V.B.C.	1	21,7	16	7,5	3,1	137,7	15,7	265	85,4
	F.V.N.	9	20,0	14,8	4,0	1,9	269,7	49,4	326,1	171,6
	A.P.S.	2	30,3	18,5	9,1	3,1	83,0	11,5	137,3	44,3
	V.B.C.	7	23,5	14,2	5,8	3,9	152,5	22,0	468,4	120,1
P.H.F.L.	20	18,0	13,3	6,4	2,3	71,1	14,0	122,0	53,0	

		MAR MANOBRAS INSPIRATÓRIAS TH 36								
NÃO REFRACTÁRIO	INICIAIS	ID	P. GAST máx	P. GAST méd	DS	DT	P máx	P méd	CI	CI JEG
		F.S.P.	34	19,0	15,2	###	3,0	251,2	14,2	533,2
	AL.O.	14	21,2	15,5	5,1	4,3	133,4	23,6	475,4	110,6
	J.W.S.A.	24	21,3	14,4	3,3	2,3	80,2	6,9	64,4	28,0
	L.L.S	31	47,0	27,3	4,8	2,9	127,6	21,4	179,8	62,0
	M.J.S.	11	75,2	22,6	3,5	3,0	134,4	36,0	190,6	63,5
	F.M.S.P.	23	13,7	10,0	3,5	1,4	65,3	12,3	52,5	37,5
	M.A.R.F.	29	14,0	8,7	4,2	3,0	104,6	13,6	174,3	58,1
	R.C.L.	21	12,9	8,7	2,7	1,8	52,0	15,7	54,3	30,2
	F.F.T.M.	16	12,0	7,7	8,3	2,8	193,6	5,5	295,1	105,4
	F.I.F.	19	48,5	32,4	6,8	2,6	173,0	13,3	257,8	99,2
	F.A.S.V.	15	36,90	16,2	3,5	1,7	197,8	57,1	288,9	169,9
	Z.M.S.	10	18,7	13,0	3,8	3,2	193,9	51,7	535,8	167,4
	L.S.P.	12	19,1	15,5	4,5	2,2	112,1	24,5	165,8	75,4
	M.A.V.	32	11,4	5,3	3,8	1,6	81,0	19,5	128,1	80,1
REFRACTÁRIO	A.L.M.	30	30,2	18,6	4,8	4,1	104,5	22,8	239,4	58,4
	M.S.M	17	46,2	21,5	4,1	2,1	129,1	20,9	139,1	66,2
	L.S.S. A.	3	44,2	28,5	8,3	4,2	147,8	9,9	242,8	57,8
	J.M.M.	6	30,1	19,4	5,5	2,2	113,4	13,1	170,3	77,4
	C.W.S.F.	8	25,3	17,8	7,1	2,7	125,2	5,4	191,8	71,0
	I.F.S.	25	22,5	13,2	6,4	3,1	69,5	7,2	128,1	41,3
	M.L.O.C.	35	25,6	11,3	4,3	1,4	99,0	10,4	121,0	86,4
	M.E.N.S.	13	24,2	18,2	5,9	2,8	169,2	35,8	427,9	152,8
	L.S.S.B..	22	21,9	16,9	6,0	2,6	81,2	4,1	102,9	39,6
	A.D.S.J.	18	19,9	12,6	6,5	2,7	161,0	18,8	369,1	136,7
	F.E.N.M.	5	46,4	25,8	7,4	4,3	154,6	16,6	393,4	91,5
	M.V.B.C.	1	32,2	20,1	7,2	3,2	126,20	8,50	216	67,3
	F.V.N.	9	27,2	17,2	4,2	2,3	252,9	36,4	316,2	137,5
	A.P.S.	2	21,7	17,3	8,9	3,7	74,4	5,8	112,7	30,5
	V.B.C.	7	23,4	15,4	5,3	4,8	148,3	24,5	551,8	115,0
P.H.F.L.	20	22,8	13,8	3,7	3,6	89,7	15,1	163,1	45,3	

		MAR MANOBRAS INSPIRATÓRIAS TH 48								
NÃO REFRACTÁRIO	INICIAIS	ID	P. GAST máx	P. GAST méd	DS	DT	P máx	P méd	CI	CI JEG
		F.S.P.	34	19,2	14,3	###	3,3	206,8	9,1	620,4
	AL.O.	14	20,9	15,2	5,7	4,0	141,3	23,8	540,9	135,2
	J.W.S.A.	24	23,7	16,2	4,1	3,0	76,1	2,5	80	26,7
	L.L.S.	31	44,2	28,6	4,9	2,8	133,5	20,8	217,3	77,6
	M.J.S.	11	56,6	30,9	4,1	3,4	150,3	29,3	214,4	63,1
	F.M.S.P.	23	16,7	10,3	3,3	2,6	71,5	13,2	87,9	33,8
	M.A.R.F.	29	22,7	12,7	4,8	3,8	129,3	11,6	279	73,4
	R.C.L.	21	13,9	8,4	3,5	2,3	69,4	10,9	96,5	42,0
	F.F.T.M.	16	13,1	8,8	8,9	2,3	183,4	0,4	286,8	124,7
	F.I.F.	19	56,5	37,4	7,3	2,4	206,3	15,6	252,4	105,2
	F.A.S.V.	15	29,6	17,2	4,9	2,3	192,5	25,5	331,3	144,0
	Z.M.S.	10	22,7	14,9	2,9	2,0	157,5	70,3	329,4	164,7
	L.S.P.	12	21,7	16,7	4,4	2,8	146,6	35,8	297,8	106,4
	M.A.V.	32	9,4	2,4	3,2	1,6	98,5	19,8	125,1	78,2
REFRACTÁRIO	A.L.M.	30	23,0	17,0	4,6	2,8	86,3	5,9	156,4	55,9
	M.S.M	17	24,8	8,8	4,3	1,3	118,8	14,4	87,6	67,4
	L.S.S. A.	3	43,7	30,2	8,2	4,5	117,6	8,0	117,6	26,1
	J.M.M.	6	26,0	14,0	4,7	2,2	125,6	12,7	166,8	75,8
	C.W.S.F.	8	25,7	19,7	5,9	2,5	134,5	-2,5	145,5	58,2
	I.F.S.	25	17,6	12,1	5,3	1,6	53,0	4,6	46,9	29,3
	M.L.O.C.	35	15,0	11,0	4,8	2,2	111,1	12,3	183,2	83,3
	M.E.N.S.	13	26,7	17,6	5,2	3,6	195,1	46,1	661,9	183,9
	L.S.S.B..	22	16,6	13,1	4,8	2,9	58,6	2,8	68,8	23,7
	A.D.S.J.	18	18,2	12,2	5,5	2,2	146,1	21,9	401,1	182,3
	F.E.N.M.	5	32,7	23,9	6,4	3,9	152,0	17,6	405,7	104,0
	M.V.B.C.	1	29,1	21,4	7,4	2,9	134,50	7,00	216,9	74,8
	F.V.N.	9	22,4	17,4	5,2	2,8	248,2	32,8	485,5	173,4
	A.P.S.	2	24,5	16,8	7,8	4,8	55,2	2,1	75,9	15,8
	V.B.C.	7	22,1	14,3	4,9	2,6	95,5	24,8	192	73,8
P.H.F.L.	20	11,9	9,8	3,3	3,0	62,4	15,1	111,5	37,2	

ANEXO C – MEDIDAS DE PRESSÃO INSPIRATÓRIA MÁXIMA (PiMáx)

NOME: _____

PESQUISADOR: _____

	Data	PI 1	PI 2	PI 3	PiMáx	Observações
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						

**ANEXO D – AVALIAÇÃO CLÍNICA PADRONIZADA DE DISFUNÇÕES DO
APARELHO DIGESTIVO**

**AVALIAÇÃO CLÍNICA PADRONIZADA
SINTOMAS DRGE/DISPESIA**

Diabetes:	Não ()	Sim ()	DPOC:	Não ()	Sim ()
Asma:	Não ()	Sim ()	Cirrose:	Não ()	Sim ()
Insuf Renal:	Não ()	Sim ()	Insuf Card:	Não ()	Sim ()
Tx:	Não ()	Sim ()	Pressão alta:	Não ()	Sim ()
Artrite reumatóide:	Não ()	Sim ()	LES:	Não ()	Sim ()
Hipotireoidismo:	Não ()	Sim ()			

TEM ALGUMA OUTRA DOENÇA? Não () Sim () Outras(quais)?

CIRURGIA ABDOMINAL PRÉVIA? Não () Sim () Qual(is)?

MEDICAMENTOS

FAZ USO DE MEDICAÇÕES? ? Não () Sim ()

Qual (is)?(antiácido, omeprazol, para pressão, para diabete, AAS)

TOMA OMEPRAZOL (ou outro IBP)? Não () Sim ()

DOSE /IBP: ___mg FREQUÊNCIA TOMADA/DIA: vezes/dia ()

TEMPO USO IBP : ____dias

MELHORA COM OMEPRAZOL (ou outro IBP)? Não () Sim ()

QUANTO MELHORA?

Quase nada () Pouco () Moderadamente () Muito ()

SINTOMA DA DRGE QUE MELHORA MAIS COM USO IBP:_____

TRATOU H PYLORE NO PASSADO? Não () Sim ()

QUANDO:_____

ENDOSCOPIA

TEM ENDOSCOPIA? (Anotar data, local e resultado) Não () Sim ()

TESTE DE UREASE: Negativo () Positivo ()

HÉRNIA HIATAL: Não () Sim ()

TAMANHO DA HÉRNIA HITAL (EM CM): _____

TEM ESOFAGITE EROSIVA (0 – não; 1 – Grau A; 2 – Grau B; 3 – Grau C; 4 – Grau D)

Não () Grau A () Grau B () Grau C () Grau D ()

TEM ESOFAGITE NÃO EROSIVA: Não () Sim ()

TEM ÚLCERA: Não () Sim ()

BIOPSIA GÁSTRICA COM H PYLORI? Não () Sim ()

HÁBITOS

FUMA? Não () Sim () N° de cig/dia _____

BEBE (bebida alcoólica)? Não () Sim () <20g/dia () >20g/dia ()

CONSTIPAÇÃO

O INTESTINO É PRESO?

Não () Sim ()

FREQUÊNCIA DE EVACUAÇÃO: menos que 1/sem () 1/sem () 2/sem ()

3/sem ()

mais que 3/sem ()

HÁ QUANTO TEMPO? 1-2 anos () entre 2-5 anos () entre 5-10 anos () > de 10 anos ()

A EVACUAÇÃO É INCOMPLETA? (QUANDO FAZ COCO SENTE QUE FICOU ALGUMA COISA?)

Não () Sim ()

AS FEZES SÃO RESSECADAS E DURAS?

Não () Sim ()

FAZ MUITO ESFORÇO PARA EVACUAR (FAZER COCO)?

Não () Sim ()

AS FEZES SAEM EM BOLAS (PEDAÇOS RESSECADOS)?

Não () Sim ()

DISPEPSIA

FICA MUITO CHEIO APÓS UMA REFEIÇÃO TAMANHO NORMAL (EMPACHAMENTO, EMPAZINAMENTO)?

Não () Sim ()

FREQUÊNCIA : < 1/sem () 1/sem () 2-4/sem () 5-7/sem ()

INTERROMPE UMA REFEIÇÃO DE TAMANHO NORMAL PORQUE FICOU CHEIO?

Não () Sim ()

FREQUÊNCIA : < 1/sem () 1/sem () 2-4/sem () 5-7/sem ()

ANEXO E – REFLUX DISEASE QUESTIONNAIRE (RDQ).**Questionário de DRGE – RDQ**

1.Pensando nos seus sintomas ao longo dos últimos sete dias, quantas vezes você teve os seguintes?

	Não teve	Menos de 1 dia por semana	1 dia por semana	2-3 dias por semana	4-6 dias por semana	Diariame nte
Sensação de queimação no meio do peito						
Dor no meio do peito						
Sensação de queimação no meio do estômago						
Dor no meio do estômago						
Gosto ácido na sua boca						
Movimento desagradável do de líquido ou alimento do estômago em direção à boca						
					TOTAL	

2. Pensando nos sintomas ao longo dos últimos sete dias, como você avaliaria os seguintes?

	Não teve	Muito leve	Leve	Moderad a	Moderada- mente intensa	Intensa
Sensação de queimação no meio do peito						
Dor no meio do peito						
Sensação de queimação no meio do estômago						
Dor no meio do estômago						
Gosto ácido na sua boca						
Movimento desagradável do de líquido ou alimento do estômago em direção à boca						
					TOTAL	

					TOTAL GERAL	
--	--	--	--	--	-------------	--

ANEXO F - ÍNDICE DE SINTOMAS DO REFLUXO FARINGO-LARÍNGEO (RSI).

Índice de Sintomas do Refluxo - RSI

Indique abaixo se você apresentou algum(s) dos sintomas referidos no último mês e de que forma isto afetou você:

Marque (0) zero, se o sintoma não é um problema e (5) cinco se é um problema severo.						
1. Rouquidão ou problema com sua voz	0	1	2	3	4	5
2. Pigarro	0	1	2	3	4	5
3. Secreção excessiva na garganta ou no nariz	0	1	2	3	4	5
4. Dificuldade para engolir comida, líquidos ou comprimidos	0	1	2	3	4	5
5. Tosse após ter comido ou depois de deitar-se	0	1	2	3	4	5
6. Dificuldades respiratórias ou episódios de engasgos	0	1	2	3	4	5
7. Tosse incômoda ou irritante	0	1	2	3	4	5
8. Sensação de alguma coisa parada na garganta	0	1	2	3	4	5
9. Azia, dor no peito, indigestão ou ácido voltando do estômago	0	1	2	3	4	5
TOTAL						