



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

CARLOS EDUARDO COELHO BARBALHO

**AVALIAÇÃO CLÍNICA, MOTORA E LARINGOSCÓPICA DE PACIENTES
COM DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO E EXPOSIÇÃO ÁCIDA
PATOLÓGICA, COM E SEM SINTOMAS LARINGOFARÍNGEOS**

FORTALEZA

2019

CARLOS EDUARDO COELHO BARBALHO

AVALIAÇÃO CLÍNICA, MOTORA E LARINGOSCÓPICA DE PACIENTES COM
DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO E EXPOSIÇÃO ÁCIDA
PATOLÓGICA, COM E SEM SINTOMAS LARINGOFARÍNGEOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Cirurgia.

Área de concentração: Metabolismo, fisiologia e biologia celular no estresse

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)

- B182a Barbalho, Carlos Eduardo Coelho.
AVALIAÇÃO CLÍNICA, MOTORA E LARINGOSCÓPICA DE PACIENTES COM DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO E EXPOSIÇÃO ÁCIDA PATOLÓGICA, COM E SEM SINTOMAS LARINGOFARÍNGEOS / Carlos Eduardo Coelho Barbalho. – 2019.
55 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Cirurgia, Fortaleza, 2019.
Orientação: Prof. Dr. Miguel Ângelo Nobre e Souza.
1. Refluxo. 2. Laringofaríngeo. 3. Laringoscopia. 4. pHmetria. 5. Laringe. I. Título.
- CDD 617
-

CARLOS EDUARDO COELHO BARBALHO

AVALIAÇÃO CLÍNICA, MOTORA E LARINGOSCÓPICA DE PACIENTES COM
DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO E EXPOSIÇÃO ÁCIDA
PATOLÓGICA, COM E SEM SINTOMAS LARINGOFARÍNGEOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Cirurgia.
Área de concentração: Metabolismo, fisiologia e biologia celular no estresse

Aprovada em 07/06/2019.

BANCA EXAMINADORA

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

Prof. Dr. Sebastião Diógenes Pinheiro
Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof.^a Dra. Gardênia Costa do Carmo
Centro Universitário Christus - UNICHRISTUS

A Deus, que seja para Sua glória. “Porque dEle, por Ele e para Ele são todas as coisas”.

À Thallyta, minha esposa, e ao meu filho, Mateus. Fontes da minha inspiração e meu suporte.

Ao meus pais, Jeremias e Maria do Carmo, que me apresentaram, sem medir esforços, o caminho das letras.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Miguel Ângelo Nobre e Souza, pela imenso apoio e excelente orientação.

Aos voluntários, indispensáveis para realização desse projeto.

Aos colegas pós-graduandos, que tanto me auxiliaram nessa jornada.

À técnica do Laboratório de Pesquisa em Gastroenterologia, Nádia, pela presteza e dedicação.

Ao professor Erik Frota Haguette, por toda ajuda e ensinamentos, por participar da Banca de Qualificação e por abrir as portas do Ambulatório de Otorrino do Hospital Geral de Fortaleza para o meu Estágio em Docência.

Às secretárias da Pós-Graduação em Cirurgia, Magda e Luciene, por toda paciência e esmero nas suas funções.

Aos colegas Daniel Chung, Fred Olavo Aragão e Tanila Aguiar Andrade Coutinho, participantes da Banca de Qualificação, pela inestimável contribuição nesse projeto.

Aos professores Sebastião Diógenes Pinheiro, Silvia Bona do Nascimento e Gardênia Costa do Carmo, participantes da Banca de Defesa, pelo tempo concedido e por suas valiosas críticas.

RESUMO

Os pacientes com sintomas sugestivos de Doença do Refluxo Laringofaríngeo (DRLF) apresentam menos sintomas típicos que aqueles com Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) clássica. Além disso, pacientes com suspeita de DRLF, têm benefício limitado com o uso de inibidores de bomba de prótons. Essa entidade persiste com controvérsias na avaliação clínica, diagnóstico e tratamento. O trabalho busca analisar as semelhanças e diferenças entre indivíduos com DRLF que tenham DRGE confirmada e indivíduos com DRGE clássica. Foram selecionados 44 indivíduos com pHmetria de 24h alterada e divididos em dois grupos, 19 apenas com sintomas típicos da DRGE e 25 com sintomas laringofaríngeos. Todos indivíduos foram submetidos à avaliação clínica, laringoscópica e com manometria esofágica de alta resolução (MAR). Houve diferença significativa do questionário de sintomas típicos (RDQ) entre os grupos, a mediana do grupo DRGE foi de 14 e do DRLF foi 29 ($p = 0,010$). À MAR, a integral de contratilidade da junção esofagogástrica (CI-JEG) foi menor no grupo DRLF ($p = 0,032$) e a pressão máxima da junção esofagogástrica ($P_{\text{máx}}$), em repouso, também foi menor no grupo DRLF ($p = 0,012$). Os valores da pHmetria/impedanciometria não foram significativamente diferentes entre os grupos. À impedanciometria, o número de refluxo proximal ácido apresentou correlação negativa com a CI-JEG em repouso ($p = 0,049$, $r = -0,309$), com $P_{\text{máx}}$ em repouso ($p = 0,034$, $r = -0,331$), com pressão respiratória média da junção esofagogástrica (JEG) em repouso ($p = 0,021$, $r = -0,359$) e com CI-JEG durante manobra respiratória de arritmia sinusal ($p = 0,019$, $r = -0,364$). À videolaringoscopia, o índice *Reflux Finding Score* não foi diferente entre os grupos, porém o achado edema subglótico foi mais frequente no grupo DRLF ($p = 0,012$). Portanto, pacientes com DRLF, quando possuem exposição ácida patológica, apresentam mais sintomas típicos do que indivíduos com DRGE clássica, além disso, têm menor função motora da JEG. Quanto menor a função motora da JEG, maior o número de refluxo ácido proximal. A laringoscopia segue com aplicação controversa para o diagnóstico de DRLF, porém o achado edema subglótico foi mais frequente no grupo DRLF.

Palavras-chave: Refluxo, Laringofaríngeo, Laringoscopia, pHmetria, Laringe.

ABSTRACT

Patients with symptoms suggestive of Laryngopharyngeal Reflux Disease (LPR) have fewer typical symptoms than those with classical Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). In addition, patients suspected of LPR have limited benefit with the use of proton pump inhibitors. This entity persists with controversies in clinical assessment, diagnosis, and treatment. This paper aims to analyze the similarities and differences between individuals with LPR who have confirmed GERD and individuals with classical GERD. We selected 44 individuals with altered 24-h intraluminal impedance and pH esophageal monitoring and divided into two groups, 19 with symptoms typical of GERD and 25 with laryngopharyngeal symptoms. All subjects underwent clinical evaluation, laryngoscopy and high resolution esophageal manometry (HRM). There was a significant difference in the typical symptoms questionnaire (RDQ) between the groups, the median of the GERD group was 14 and the DRLF was 29 ($p = 0.010$). In HRM, the contractile integral of the esophagogastric junction (CI-EGJ) was lower in the LPR group ($p = 0.032$) and the maximum pressure of the esophagogastric junction (Pmax) at rest was also lower in the LPR group ($p = 0.012$). The values of the 24-h intraluminal impedance and pH esophageal were not significantly different between the groups. For the impedance, the acid proximal reflux number presented a negative correlation with resting CI-EGJ ($p = 0.049$, $r = -0.309$), with Pmax at rest ($p = 0.034$, $r = -0.331$), with mean respiratory pressure of the esophagogastric junction (EGJ) at rest ($p = 0.021$, $r = -0.359$) and with CI-EGJ during respiratory sinus arrhythmia maneuver ($p = 0.019$, $r = -0.364$). Videolaryngoscopy, the Reflux Finding Score index was not different between the groups, but the finding of subglottic edema was more frequent in the LPR group ($p = 0.012$). Therefore, patients with LPR, when they have pathological acid exposure, present more typical symptoms than individuals with classic GERD, in addition, they have lower EGJ motor function. The lower the motor function of EGJ, the greater the number of proximal acid reflux. Laryngoscopy follows with controversial application for the diagnosis of LPR, but the finding of subglottic edema was more frequent in the LPR group.

Keywords: Reflux, Laryngopharyngeal, Laryngoscopy, pH-metry, Larynx.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASR	Arritmia Sinusal Respiratória
CFV	Velocidade Frontal Contrátil
CI-JEG	Integral de Contratilidade da Junção Esofagogástrica
cm	centímetros
cmH ₂ O	centímetros de água
DCI	Integral de Contratilidade Distal
DL	Latência Distal
DRGE	Doença do Refluxo Gastroesofágico
DRLF	Doença do Refluxo Laringofaríngeo
EEI	Esfíncter Esofágico Inferior
<i>et al</i>	e colaboradores
IRP	Pressão Integrada de Relaxamento da Junção Esofagogástrica
JEG	Junção Esofagogástrica
MAR	Manometria de Alta Resolução
mmHg	milímetros de mercúrio
PiMax _{med}	Pressão Inspiratória Máxima Média
P _{máx}	Pressão Máxima da Junção Esofagogástrica
Presp _{med}	Pressão Respiratória Média da Junção Esofagogástrica em repouso
Presp _{min.}	Pressão Respiratória Mínima da Junção Esofagogástrica em repouso
RDQ	<i>Reflux Disease Questionnaire</i>
RFS	<i>Reflux Finding Score</i>
RSI	<i>Reflux Symptom Index</i>
s	segundos

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	- Anatomia da junção esofagogástrica	8
Figura 2	- Anatomia da laringe.....	9
Figura 3	- Aparelho de manometria e impedância de alta resolução	14
Figura 4	- Sonda de pressão e impedância	14
Figura 5	- Imagem de topografia de pressões após deglutição de solução salina, na manometria de alta resolução	15
Figura 6	- Imagem de manobra de arritmia sinusal respiratória, à manometria de alta resolução	17
Figura 7	- Imagem de manobra respiratória com resistência linear, à manometria de alta resolução.....	17
Figura 8	- Aparelho de videonasolarinoscopia	19
Figura 9	- Edema subglótico à videolarinoscopia	20
Figura 10	- Obliteração ventricular à videolarinoscopia	20
Figura 11	- Edema de prega vocal à videolarinoscopia	21
Figura 12	- Hipertrofia de comissura posterior à videolarinoscopia	21

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Análise do questionário <i>Reflux Disease Questionnaire</i>	24
Gráfico 2 - Análise do questionário <i>Reflux Disease Questionnaire</i> sem os sintomas dispépticos	25
Gráfico 3 - Integral de Contratilidade da Junção Esofagogástrica em repouso	25
Gráfico 4 - Pressão máxima da Junção Esofagogástrica em repouso	26
Gráfico 5 - Exposição ácida à phmetria de 24h	30
Gráfico 6 - Pressão inspiratória máxima média à manovacuometria	32
Gráfico 7 - Índice <i>Reflux Finding Score</i> da videolaringoscopia	32
Gráfico 8 - Edema subglótico à videolaringoscopia	33
Gráfico 9 - Muco espesso endolaríngeo à videolaringoscopia.....	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	- Variáveis da Manometria de Alta Resolução em repouso.....	26
Tabela 2	- Variáveis convencionais da Manometria de Alta Resolução durante deglutições.....	27
Tabela 3	- Variáveis da Manometria de Alta Resolução, manobra de arritmia sinusal respiratória	27
Tabela 4	- Variáveis da Manometria de Alta Resolução, manobra com <i>Threshold</i> a 12cmH ₂ O	28
Tabela 5	- Variáveis da Manometria de Alta Resolução, manobra com <i>Threshold</i> a 24cmH ₂ O	28
Tabela 6	- Variáveis da Manometria de Alta Resolução, manobra com <i>Threshold</i> a 36cmH ₂ O	29
Tabela 7	- Variáveis da Manometria de Alta Resolução, manobra com <i>Threshold</i> a 48cmH ₂ O	29
Tabela 8	- Variáveis da fração do tempo de exposição ácida à phmetria de 24h.....	31
Tabela 9	- Variáveis do número de refluxo proximal à impedanciometria.....	31
Tabela 10	- Correlações envolvendo sintomas do <i>Reflux Symptom Index</i> e Manometria de Alta Resolução	34
Tabela 11	- Correlações envolvendo Manometria de Alta Resolução e impedanciometria.....	34
Tabela 12	- Correlações envolvendo sintomas e achados videolaringoscópicos.....	35

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
1.1	DRGE - Considerações Anatômicas	7
1.2	DRLF - Considerações Anatômicas	8
2	OBJETIVOS	10
3	METODOLOGIA	11
3.1	Casuística	11
3.2	Local de realização do estudo	11
3.3	Delineamento do Estudo	11
3.4	pHmetria/impedanciometria de 24h	12
3.5	Manovacuumetria	13
3.6	Manometria de Alta Resolução	13
3.7	Videolaringoscopia	18
3.8	Análise das variáveis	22
3.9	Análise estatística	22
3.10	Cálculo do tamanho da amostra	22
3.11	Aspectos éticos	23
4	RESULTADOS	24
5	DISCUSSÃO	36
6	CONCLUSÃO	40
	REFERÊNCIAS	41
	ANEXOS	44
	APÊNDICE	47

1. INTRODUÇÃO

O Consenso Brasileiro da Doença do Refluxo Gastroesofágico definiu a Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) como uma afecção crônica decorrente do fluxo retrógrado do conteúdo gastroduodenal para o esôfago e/ou órgãos adjacentes a ele, acarretando um espectro variável de sintomas e/ou sinais esofagianos e/ou extra-esofagianos, associados ou não a lesões teciduais¹. Os sintomas típicos da DRGE são a regurgitação ácida e a pirose que é uma sensação de queimação retroesternal². A ausência de sintomas típicos não exclui a DRGE, pois várias manifestações atípicas têm sido relatadas e correlacionadas com a doença².

Quando a DRGE afeta a região laringofaríngea é comumente chamada de Doença do Refluxo Laringofaríngeo (DRLF). Dentre os sintomas da DRLF estão: dor de garganta, tosse seca, sensação de corpo estranho na garganta, pigarro, rouquidão/disfonia, engasgos e disfagia. O diagnóstico da DRLF pode ser dado pelos sintomas e/ou achados laringoscópicos. Belafsky *et al*³, validou um questionário de sintomas para a DRLF, chamado *Reflux Symptom Index* (RSI), onde são listados nove quesitos (Anexo 1), afirmando que $RSI > 13$ sugere laringite de refluxo. Belafsky *et al*⁴, validou um escore de achados laringoscópicos, chamado de *Reflux Finding Score* (RFS), composto por oito itens (Anexo 2), onde $RFS > 7$ apontaria para DRLF.

1.1. DRGE – Considerações Anatômicas

A junção esofagogástrica (JEG) é composta por várias estruturas que impedem o refluxo de conteúdos do estômago para o esôfago. Uma das estruturas, o diafragma é composto por duas partes distintas, o diafragma costal e o crural, com origens embriológicas diferentes. A parte crural, posterior é proveniente do mesentério dorsal do esôfago e composto por fibras musculares esqueléticas⁵. Ele forma o canal através do qual o esôfago penetra na cavidade abdominal. As fibras externas são orientadas no sentido craniocaudal e as internas são oblíquas que formam uma espécie de esfíncter extrínseco do esôfago, que anatomicamente é superposto ao esfíncter esofágico inferior, exercendo sobre este um pinçamento que contribui para a competência funcional da junção esofagogástrica. Os músculos lisos intrínsecos do esôfago distal junto com as fibras proximais do estômago constituem os mecanismos internos do esfíncter esofágico inferior (EEI), sendo o esôfago ancorado no diafragma crural pelo ligamento frenoesofágico⁶.

Figura 1– Anatomia da junção esofagogástrica

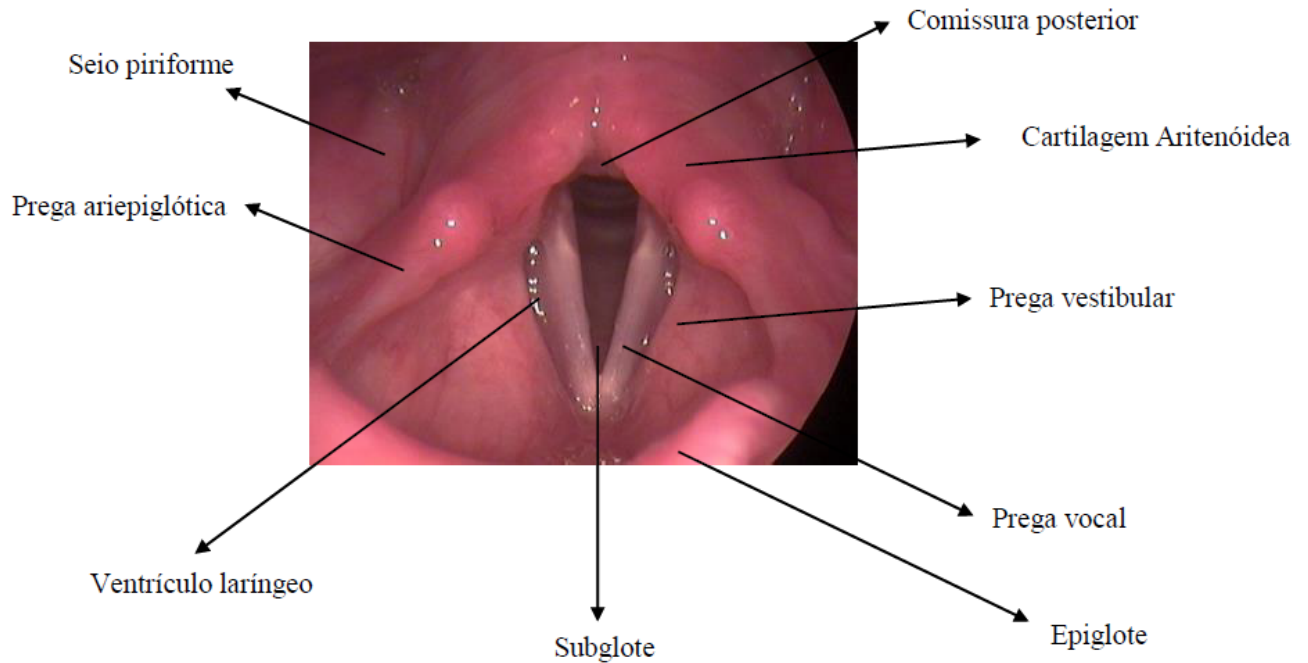


Fonte: modificado de Mittal e Balaban⁶, 1997, p. 925.

1.2. DRLF - Considerações Anatômicas

Vale ressaltar a anatomia da laringe, já que esse estudo propõe avaliar pacientes com manifestações laringofaríngeas. A laringe pode ser dividida anatomofuncionalmente em três regiões: supraglote, glote e subglote. Na região glótica encontram-se as pregas vocais (ver figura 2). Acima delas tem-se a supraglote, até o ádito da laringe, este é a abertura da laringe que é delimitada pela margem superior da epiglote, pelas pregas ariepiglóticas e pelas cartilagens aritenoideas. Entre as cartilagens aritenoideas situa-se a comissura posterior. Um pouco acima das pregas vocais encontram-se as pregas vestibulares e entre a prega vocal e a vestibular, o ventrículo laríngeo ou ventrículo de Morgagni. Abaixo das pregas vocais tem-se a subglote, até a margem inferior da cricoide. Ao redor da laringe encontra-se a hipofaringe, que se estende da borda superior da epiglote até a borda inferior da cricoide, onde situam-se os seios piriformes.⁷

Figura 2– Anatomia da laringe



Fonte: Autoria própria

Os pacientes com Doença do Refluxo Laringofaríngeo (DRLF) apresentam menos sintomas típicos que os pacientes com DRGE clássica⁸. Além disso, meta-análise recente⁹ analisando pacientes com DRLF, revelou uma superioridade apenas moderada do uso de inibidores de bomba de prótons (IBPs) em relação ao placebo. Fraser-Kirk¹⁰, afirma que a laringe, em relação à mucosa esofágica, é mais vulnerável à injúria cáustica, tendo menos resistência à refluxo fisiológico. Essa entidade persiste com controvérsias na avaliação clínica, diagnóstico e tratamento¹¹.

Isso mostra que pacientes com DRLF são heterogêneos. É bem possível que alguns desse grupo tenham DRGE e outros não. De Bortoli et al¹², utilizando pHmetria com impedanciometria de 24h, confirmou diagnóstico de DRGE em menos de 40% dos pacientes previamente diagnosticados com DRLF.

Afinal de contas, qual a relação entre DRLF e DRGE?

Neste trabalho, foram estudados pacientes com DRGE bem definida, conforme a exposição ácida. O estudo teve como objetivo estudar os achados clínicos, o nível de exposição ácida, a motilidade esofágica e os achados videolaringoscópicos conforme o quadro laringofaríngeo.

2. OBJETIVOS

- Analisar as semelhanças e diferenças entre indivíduos com DRLF que tenham DRGE confirmada e indivíduos com DRGE clássica;
- Comparar o grau de sintomas clássicos de DRGE entre os grupos;
- Comparar os achados laringoscópicos entre os dois grupos;
- Relacionar as taxas de refluxo, segundo pHmetria/impedanciometria de 24h, entre os indivíduos;
- Comparar os resultados de manometria de alta resolução entre os voluntários;
- Correlacionar os sintomas com os achados da manometria e videolaringoscopia;
- Correlacionar os achados da manometria com pHmetria/impedanciometria de 24h.

3. METODOLOGIA

3.1. Casuística

Trata-se de um estudo observacional e transversal em humanos.

Foram convidados voluntários com sintomas da DRGE, oriundos do Ambulatório de Cirurgia Digestiva do Hospital Universitário Walter Cantídio e do Ambulatório de Otorrinolaringologia, para realização de pH-impedanciometria de 24h no Laboratório de Pesquisa em Gastroenterologia do Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal do Ceará. Foi considerada pHmetria alterada quando: fração do tempo total de refluxo $\geq 4,2\%$ ou fração do tempo em decúbito de refluxo $\geq 2,4\%$.

Os critérios de inclusão foram: idade acima de 18 anos e pHmetria de 24h mostrando exposição ácida patológica.

Os critérios de exclusão foram: gravidez ou lactação, tabagistas e etilistas pesados, uso contínuo de medicações que alterem a motilidade gastrointestinal (pró-cinéticos, colinérgicos, adrenérgicos, serotoninérgicos, opióides, antidepressivos, bloqueadores de canais de cálcio) e alteração cognitiva que dificulte a colaboração com o estudo.

Foram selecionados 44 pacientes, 42 provenientes do Ambulatório de Cirurgia Digestiva do Hospital Universitário Walter Cantídio e 2 provenientes do Ambulatório de Otorrinolaringologia. Todos apresentaram pHmetria de 24h alterada, porém um voluntário se recusou a submeter-se ao exame, mas foi incluído por apresentar esofagite grau B.

3.2. Local de realização do estudo

O estudo foi realizado no Laboratório de Pesquisa em Gastroenterologia do Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal do Ceará.

3.3. Delineamento do estudo

Todos os indivíduos foram submetidos à avaliação clínica, pH-impedanciometria de 24h, manovacuometria, manometria esofágica de alta resolução e videolaringoscopia. Todos os voluntários assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice A).

Na avaliação clínica foram colhidos os dados pessoais, hábitos (medicações, etilismo e tabagismo), história patológica pregressa, dados antropométricos (idade, altura, peso, índice de massa corpórea – IMC) e questionários de sintomas de refluxo. Foi empregado um questionário de sintomas típicos da DRGE, o *Reflux Disease Questionnaire*¹³ (RDQ), composto por 12 itens que avaliam a frequência e intensidade da pirose, regurgitação e

dispepsia (ver Anexo 3). Foi utilizado o RSI como questionário de sintomas laringofaríngeos da DRGE. O índice RSI avalia sintomas de várias dimensões, o último item avalia apenas sintomas típicos, ou seja, sem relação com a região laringofaríngea. Portanto, foi decidido eliminar o último item para criar uma nova variável, que foi chamada RSIpuro. Esta variável foi utilizada para separar os dois grupos. Os valores de RSIpuro foram distribuídos, sendo a mediana calculada e, então, definido que indivíduos com RSIpuro igual ou maior que a mediana seriam incluídos no grupo DRLF. Indivíduos com RSIpuro menor que a mediana, pertenceriam ao grupo DRGE. Vale ressaltar que o valor da mediana do RSIpuro foi de 10, muito próximo do valor encontrado no estudo de validação do RSI³, onde RSI maior que 13 seria indicativo de DRLF. Após a seleção quanto aos critérios de inclusão e exclusão, aplicação dos questionários e realização dos exames, os voluntários foram distribuídos da seguinte forma:

1. Grupo sem sintomas laringofaríngeos, grupo DRGE (n = 19);
2. Grupo com sintomas laringofaríngeos, grupo DRLF (n = 25);

3.4. pHmetria/impedanciometria de 24h

O exame foi realizado após jejum de ao menos 4 horas. Os voluntários não poderiam fazer uso de qualquer medicação que contenha inibidor de bomba de prótons por pelo menos uma semana antes do exame.

Monitorização da impedância/pHmetria esofágica foi realizada utilizando um Sleuth® impedância multicanal intraluminal (Sand Hill Scientific, Inc; Highland rancho, CO, EUA). O sistema inclui um coletor de dados portátil com amplificadores de pH-impedância e um cateter contendo um eletrodo de pH de antimônio e oito eletrodos de impedância em 2, 4, 6, 8, 10, 14, 16 e 18cm da ponta do cateter. O amplificador de impedância fornecerá tensão alternada em uma gama de 1-2 kHz, com a conseqüente variação do fluxo de corrente em resposta a mudanças de impedância intraluminal. O eletrodo de pH foi posicionado 5cm acima do esfíncter esofágico inferior (EEI). Foram analisados os dados da impedanciometria proximal, através do eletrodo localizado a 11cm do sensor de pH, ou seja, a 16cm do EEI. Cada voluntário recebeu uma planilha para anotar o horário das refeições, do deitar e levantar, e dos sintomas. No dia seguinte a sonda era removida no próprio Laboratório. As leituras foram realizadas pelo pesquisador.

3.5. Manovacuometria

A medida da força muscular inspiratória foi obtida por meio da avaliação da pressão inspiratória máxima média ($PiMax_{méd}$) que foi realizada com a utilização de um manovacômetro digital. A medida da pressão inspiratória foi realizada com o paciente sentado solicitando uma inspiração profunda a partir da sua capacidade residual funcional. Foram realizadas no mínimo três medidas para cada voluntário. As manobras foram repetidas com intervalo de um minuto entre elas, até serem atingidas três manobras tecnicamente aceitáveis, com variação pressórica de no máximo 20%. A maior medida não poderia ser a última, considerando o efeito aprendido. A $PiMax_{méd}$ foi definida como a média dessas três medidas. Para evitar escape de ar através das narinas, foi utilizado um clipe nasal.¹⁴

3.6. Manometria de alta resolução (MAR)

Equipamento

A manometria de alta resolução é uma tecnologia padrão que fornece uma avaliação objetiva dos valores de pressão intraluminal da faringe, do esôfago, da junção esofagogástrica e do estômago. Isto permite a medição da peristalse, das pressões basais e dos relaxamentos dos esfíncteres superior e inferior. É um sistema de alta resolução que utiliza sensores de pressão circunferenciais de estado sólido separados entre si no eixo longitudinal por 1 cm, e sensores de impedância circunferenciais distanciados entre si por 2 cm (Figura 3). Cada sensor de pressão é composto por múltiplos microtransdutores dispostos radialmente cuja média dos sinais dá o valor de pressão neste sensor. A resposta de pressão de cada sensor é superior a 6000 mmHg/segundo. A sonda utilizada no estudo foi de pressão e impedância (*Sierra Scientific Instruments, Los Angeles, CA, E.U.A*), que consiste em haste flexível com diâmetro de 4,2 milímetros, composta por 36 canais de pressão e 18 canais de impedância (Figura 4). O sistema de manometria de alta resolução registra imagens dos segmentos estudados no formato topográfico (posição versus pressão versus tempo) (Figura 5).

Figura 3 – Aparelho de manometria e impedância de alta resolução *Sierra Scientific Instruments*



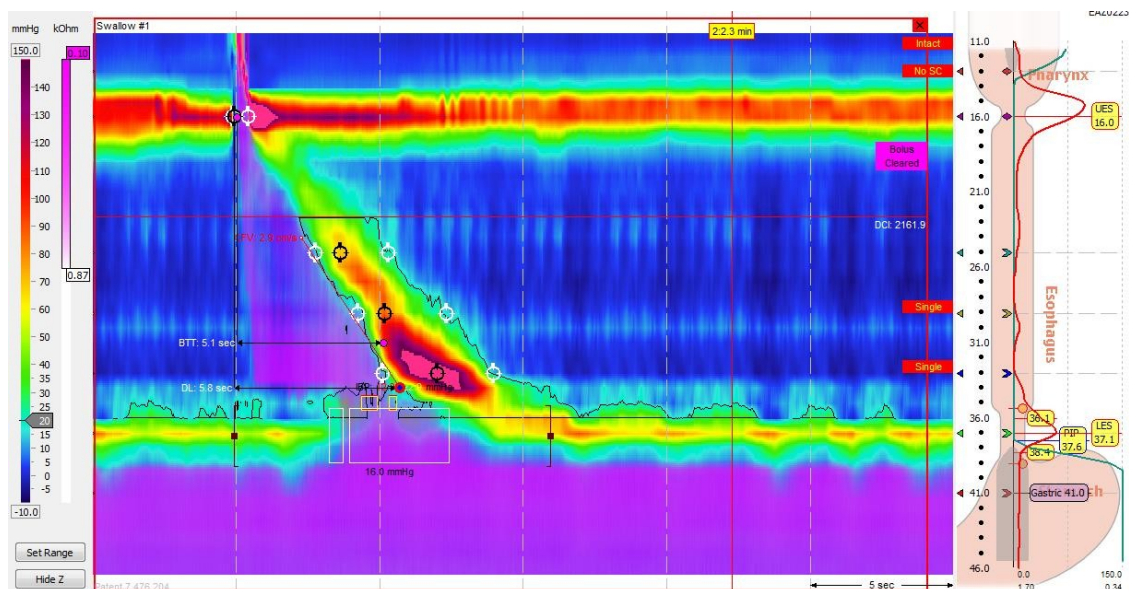
Fonte: Tese Doutorado – Rivianny Arrais Nobre¹⁵

Figura 4– Sonda de pressão e impedância, *Sierra Scientific Instruments*



Fonte: Tese Doutorado – Rivianny Arrais Nobre¹⁵

Figura 5– Imagem de topografia de pressões após deglutição de solução salina, na manometria de alta resolução. O eixo vertical representa a posição proximal (superior) e distal (inferior), o eixo horizontal representa o tempo, e as pressões são representadas por cores. Os esfíncteres superior e inferior aparecem como zonas de cor mais quente (maior pressão) acima e abaixo da figura, respectivamente. A peristalse do corpo esofágico é representada pela zona de maior pressão inclinada. Observa-se também o trânsito de solução salina por impedanciometria. Alguns parâmetros de motilidade definidos para a manometria de alta resolução também estão representados.



Fonte: Tese Doutorado – Rivianny Arrais Nobre¹⁵

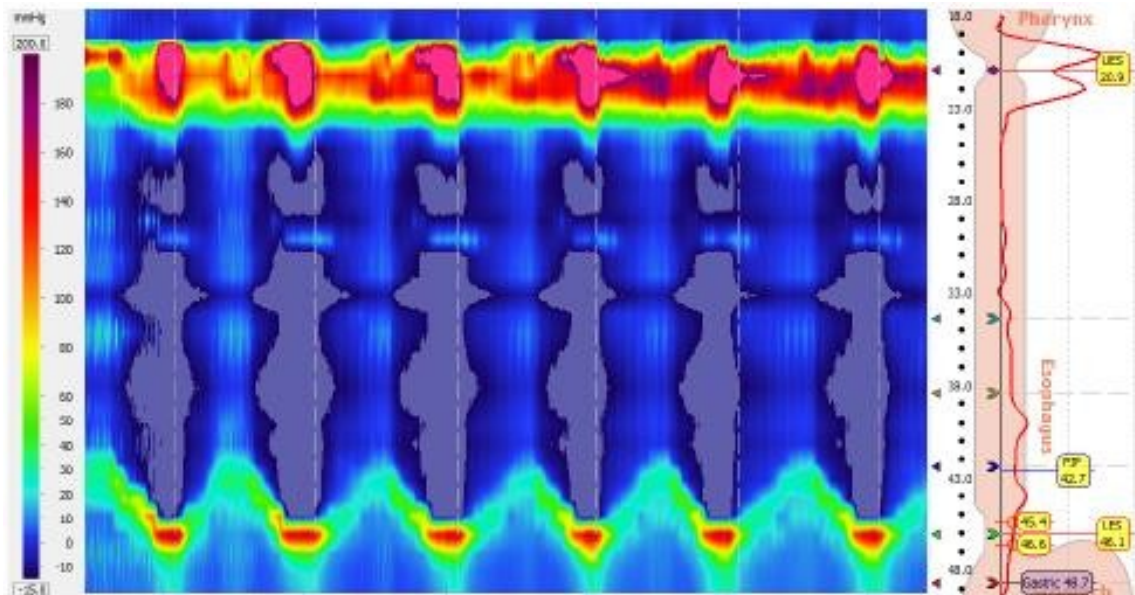
Protocolo do exame

O exame foi realizado após jejum de ao menos 4 horas. O protocolo durou de 15 a 30 minutos, conforme a tolerância dos voluntários. Os voluntários não poderiam fazer uso de qualquer medicação que interfira na motilidade digestiva por pelo menos uma semana antes do exame.

Após anestesia local com lidocaína spray a 10% em uma das narinas e na orofaringe, a sonda flexível lubrificada com gel do anestésico é introduzida pela narina, com o voluntário sentado, de forma a se obter registros da hipofaringe ao estômago, com pelo menos cinco canais no estômago. O exame é realizado com o paciente em decúbito dorsal e a sonda

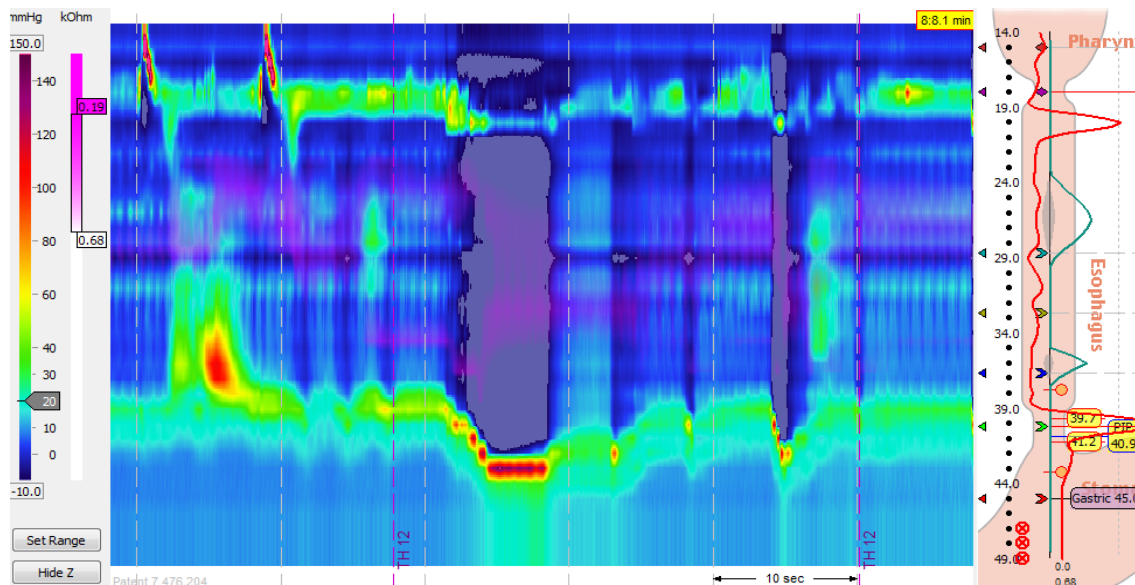
fixada na face com adesivo. Após um breve período de adaptação, as pressões basais da hipofaringe, esfíncter superior, corpo esofágico, esfíncter inferior e estômago proximal são medidas por ao menos 30 segundos, sem deglutições e sob respiração normal. A seguir, são realizadas de 6 a 10 deglutições de 5 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9% com intervalo mínimo de 30 segundos entre elas. Procede-se com medidas da pressão da junção esofagogástrica (JEG) durante manobras respiratórias realizadas em duplicata. Realizam-se duas manobras respiratórias. Primeiro, a manobra de arritmia sinusal respiratória (ASR), onde o voluntário inspira profundamente por 5 segundos e expira completamente por 5 segundos, durante 1 minuto. Cada manobra de ASR gera seis picos de pressão inspiratória (figura 6). Esta manobra é utilizada tradicionalmente para o estudo da variação da frequência cardíaca durante a respiração, como uma forma de se avaliar a função autonômica cardiovascular¹⁶. Adaptamos a manobra para o estudo da pressão da JEG. Segundo, manobra inspiratória com *Threshold*, quando inspirações rápidas eram realizadas através de um dispositivo de resistência linear (*Threshold® IMT, Philips Respironics, E.U.A.*), com cargas de 12, 24, 36 e 48 cmH₂O. Este dispositivo consiste de um bocal acoplado a um tubo onde uma válvula unidirecional composta por um diafragma e uma mola que se abre contra a resistência da mola durante a inspiração. A resistência da mola pode ser ajustada linearmente. O *Threshold® IMT* é utilizado em fisioterapia respiratória para fortalecer os músculos inspiratórios em diversas situações clínicas, como pacientes dependentes de suporte ventilatórios¹⁷. Cada inspiração através do *Threshold* gera um pico de pressão inspiratória (Figura 7). Essas manobras foram utilizadas previamente durante a manometria convencional e de alta resolução para o estudo das pressões da JEG durante a inspiração^{18,19}. A pressão da JEG durante manobras inspiratórias são decorrentes principalmente da atividade diafragmática crural.

Figura 6– Imagem de manobra de arritmia sinusal respiratória, à manometria de alta resolução. É mostrada a topografia de pressões da junção esofagogástrica (JEG) durante seis inspirações de 5 segundos e seis expirações de 5 segundo. É possível notar os picos de pressões inspiratórias da JEG durante manobra.



Fonte: Tese Doutorado – Rivianny Arrais Nobre¹⁵

Figura 7 – Imagem de manobra respiratória com resistência linear, à manometria de alta resolução. É mostrada a topografia de pressões da junção esofagogástrica (JEG) durante manobra inspiratória com resistência de 12cmH₂O. É possível notar o pico de pressão inspiratória da JEG durante manobra.



Fonte: Autoria própria

Os parâmetros manométricos analisados foram:

- **Integral de Contratilidade da JEG (CI-JEG)**, expressa em *mmHg.cm.s*, transmite uma idéia de energia da JEG num determinado tempo e área.
- **Pressão máxima da JEG (P_{máx})**, expressa em *mmHg*.
- **Pressão respiratória média da JEG (P_{resp_méd})**, expressa em *mmHg*.
- **Pressão respiratória mínima da JEG (P_{resp_min})**, expressa em *mmHg*.
- **DS**, expresso em *cm*, que significa a distância do bordo superior ao bordo inferior da JEG. Vale ressaltar que, devido à subida e descida da JEG com a respiração, o cálculo do DS é realizado do ponto mais superior do bordo superior até o ponto mais inferior do bordo inferior, durante o tempo analisado.
- **DT**, expresso em *s*, é a medida do tempo durante determinada análise.

Foram também analisadas as variáveis durante a deglutição, padronizadas pela Classificação de Chicago²⁰:

- **Integral de Contratilidade Distal (DCI)**, expressa em *mmHg.cm.s*, é a integral de contratilidade do esôfago distal para pressões acima de 20mmHg.
- **Pressão Integrada de Relaxamento da JEG (IRP)**, expressa em *mmHg*, é a pressão média durante o relaxamento da JEG. Logo após a deglutição, a JEG entra em relaxamento por uma janela de 10 segundos. O IRP é calculado nesse período, durante os 4 segundos, contíguos ou não, de menor pressão.
- **Latência Distal (DL)**, expressa em *s*. É o tempo decorrido do início da deglutição até o ponto onde ocorre a desaceleração do esvaziamento esofágico.
- **Velocidade Frontal Contrátil (CFV)**, expressa em *cm.s⁻¹*. É a velocidade de contração no segmento do esôfago distal que antecede o ponto de desaceleração do esvaziamento esofágico.

A manometria obedeceu às normas internacionais padronizadas pela Associação Americana de Gastroenterologia^{21,22}. Os dados manométricos foram analisados utilizando-se o software de análise *ManoView* (*Sierra Scientific Instruments, Los Angeles, Califórnia, E.U.A.*). As leituras foram realizadas pelo pesquisador.

3.7. Videolaringoscopia

A videolaringoscopia é um exame endoscópico que avalia a hipofaringe e a laringe. O aparelho utilizado foi o videonasolaringoscópio flexível, com chip na ponta, da marca Olympus modelo ENF-V2 (Figura 8). O endoscópio possui diâmetro de extremidade

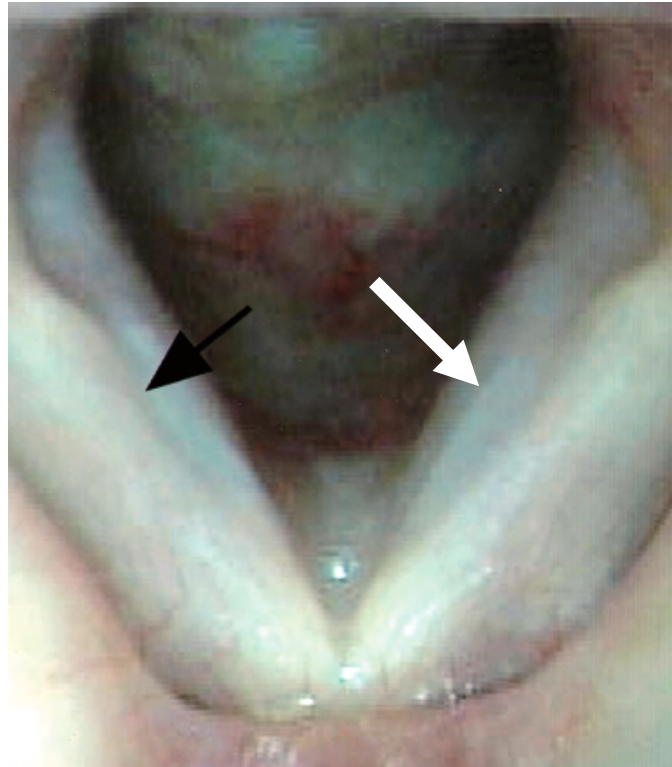
distal de 3,2mm. Antes da realização do exame, era procedida a aplicação tópica nasal de neotutocaína 2% e de fenilefrina 0,5%. O exame buscava detectar alterações descritas no índice RFS, que são: edema subglótico, obliteração ventricular, hiperemia, edema em prega vocal, edema laríngeo difuso, hipertrofia de comissura posterior, granuloma e muco espesso endolaríngeo. Algumas dessas alterações estão ilustradas nas Fig. 9, 10, 11 e 12. O procedimento durava em torno de 1 minuto. Não foi possível realizar videolaringscopia em 3 voluntários de cada grupo, devido à recusa do participante ou à impossibilidade de entrar em contato com o doente. Todos os exames foram realizados pelo pesquisador.

Fig 8. Aparelho de videonasolaringscopia, Olympus



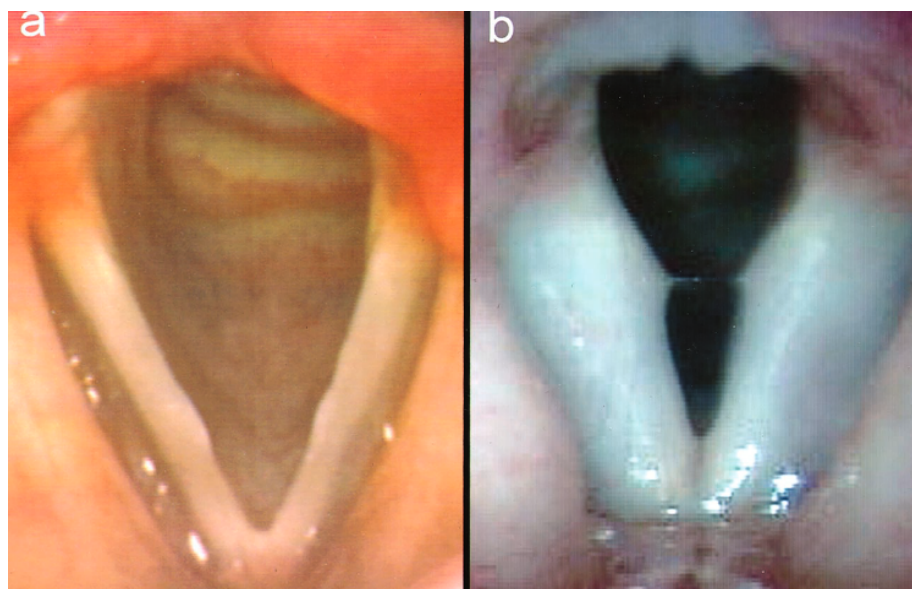
Fonte: Autoria própria

Fig 9. Edema subglótico à videolaringoscopia. A seta preta indica o bordo livre da prega vocal direita e a seta branca indica edema em subglote à esquerda.



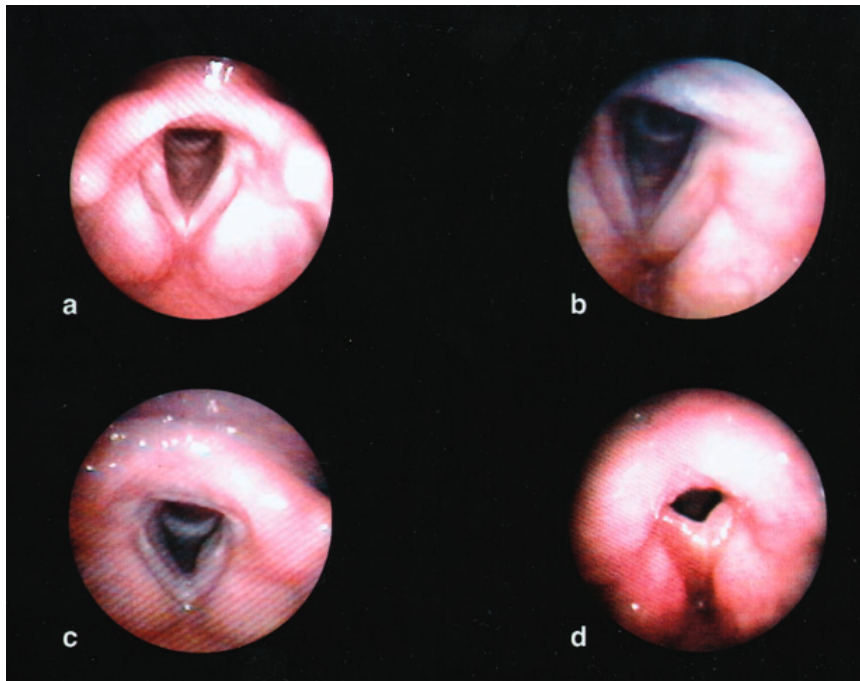
Fonte: Adaptado de BELAFSKY *et al*, 2001⁴

Fig 10. Obliteração ventricular à videolaringoscopia. Em (a) é possível observar nitidamente os ventrículos laríngeos. Em (b) é ilustrada obliteração ventricular total, causada por edema de prega vocal e prega vestibular.



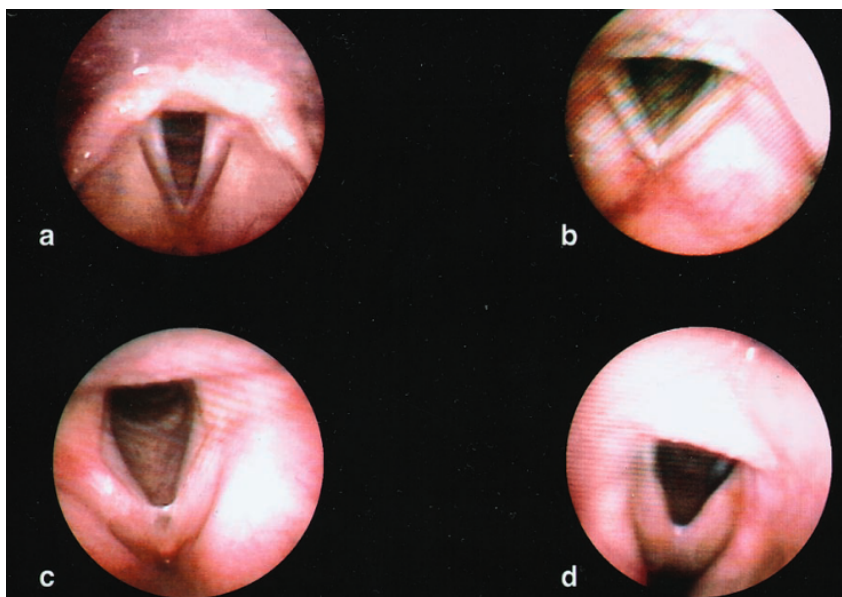
Fonte: BELAFSKY *et al*, 2001⁴

Fig 11. Edema de prega vocal à videolaringoscopia. (a) edema leve. (b) edema moderado. (c) edema acentuado. (d) edema polipoide.



Fonte: BELAFSKY *et al*, 2001⁴

Fig 12. Hipertrofia de comissura posterior à videolaringoscopia. (a) comissura posterior normal. (b) leve hipertrofia. (c) moderada hipertrofia. (d) acentuada hipertrofia.



Fonte: BELAFSKY *et al*, 2001⁴

3.8. Análise das variáveis

Da avaliação clínica, foram analisados os questionários RDQ, RSI e RSIpuro. Foi analisado também o RDQ eliminando as perguntas relativas à dispepsia (dor no estômago e queimação no estômago), essa variável foi denominada RDQrefluxo. Da manovacuometria, a variável estudada foi a $PiMax_{méd}$. Da videolaringoscopia, foi analisado o RFS, índice de achados laringoscópicos validado.

Foram analisadas variáveis clássicas da MAR, segundo a Classificação de Chicago: DCI, DL, IRP e CFV. Foram também analisados os seguintes parâmetros da MAR: CI-JEG, DS, DT, $P_{máx}$, $Presp_{méd}$, $Presp_{min}$ e atividade da JEG (ativJEG). Esta última foi definida como o produto de $P_{máx}$ e DS.

Com relação à pHmetria de 24h, foram analisados os tempos de exposição ácida (em %): total, em ortostase e em decúbito. Da impedanciometria, as variáveis estudadas foram os números de refluxo proximal: total, ácido e fracamente ácido/não-ácido.

3.9. Análise estatística

Os dados quantitativos, contínuos e normais foram analisados pelo teste t de Student não pareado. Para os dados não-normais ou ordinais (índice RFS e questionários RDQ, RDQrefluxo, RSI e RSIpuro) foi usado o teste não paramétrico de Mann-Whitney.

As correlações de escores de sintomas e outras variáveis foram testadas com o coeficiente de Spearman.

Foi adotada a probabilidade de 95% ($p < 0,05$) para rejeição da hipótese de nulidade.

Os dados foram analisados usando-se o programa *GraphPad Prism 7 for macOs* (*Graph Pad Software, Inc., La Jolla, Califórnia, EUA*)

3.10. Cálculo do tamanho da amostra

Em estudo prévio do nosso grupo²³, onde foi estudada a atividade motora da JEG, pacientes controles apresentavam CI-JEG de 168,4 e o grupo com esofagite 114,8. O desvio padrão foi de 42,9 para o grupo esofagite. Desta forma, para se detectar uma diferença de 53 mmHg*cm, com um valor de significância alfa de 0,05 e uma força de 0,9, necessitamos de 30 indivíduos, considerando dois grupos, ou seja, 15 indivíduos por grupo.

3.11. Aspectos éticos

Foram seguidas as determinações éticas da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, sobre pesquisas com seres humanos²⁴. Todos voluntários assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). (Apêndice)

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da UFC (Número do Parecer: 2.338.088) e pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Walter Cantídio - UFC (Número do Parecer: 2.425.998).

4. RESULTADOS

A média de idade do grupo DRGE e DRLF foi, respectivamente, 51,26 e 46,56 anos ($p = 0,290$). Com relação à distribuição dos sexos, também não houve diferença, o grupo DRGE tinha 9 homens e 10 mulheres e o grupo DRLF tinha 8 homens e 17 mulheres ($p = 0,359$). Também não houve diferença significativa do índice de massa corpórea entre grupos, que foi de 30,08 e 28,14, respectivamente para os grupos DRGE e DRLF ($p = 0,119$).

Houve diferença significativa dos questionários RDQ entre os grupos (ver gráfico 1), a mediana do grupo DRGE foi de 14 e do DRLF foi 29 ($p = 0,010$). A variável RDQrefluxo também foi diferente entre os grupos (ver gráfico 2), sendo a mediana do DRGE de 10 e do DRLF de 19 ($p = 0,017$).

Gráfico 1. Análise do questionário *Reflux Disease Questionnaire* (RDQ).
Mediana e intervalo interquartil representados.

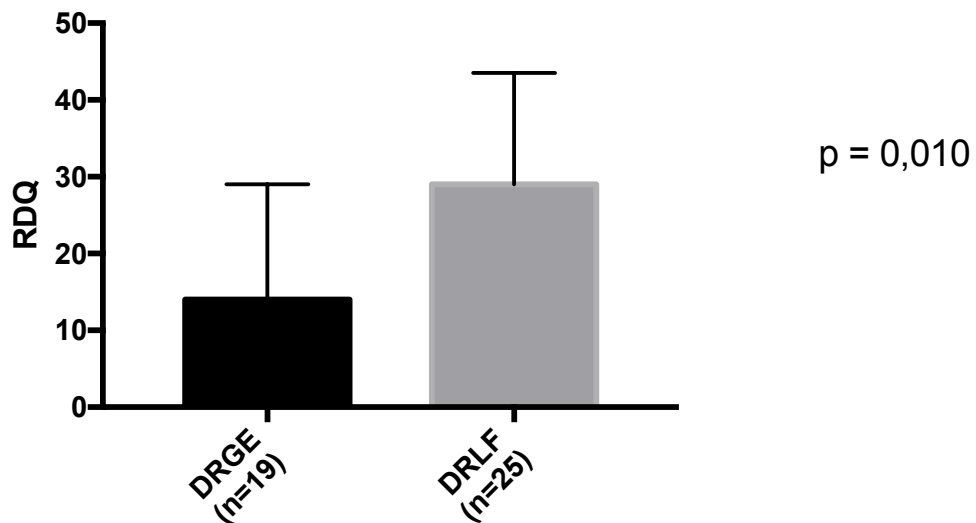
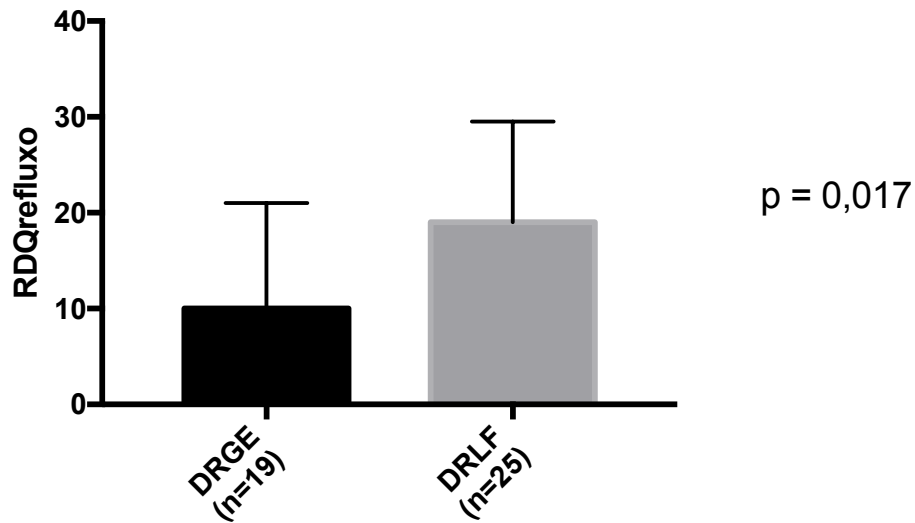


Gráfico 2. Análise do questionário RDQ sem os sintomas dispépticos (RDQrefluxo). Mediana e intervalo interquartil representados.



Das variáveis da MAR em repouso (Tabela 1), a CI-JEG e a pressão máxima da JEG (P_{máx}) mostraram diferença significativa entre os grupos. A média da CI-JEG do grupo de DRGE foi 559,23mmHg.cm.s e do grupo DRLF foi 375,34mmHg.cm.s ($p = 0,032$, gráfico 3). O grupo DRGE apresentou maior média da P_{máx} em relação ao grupo DRLF, 67,53mmHg e 47,82mmHg, respectivamente (gráfico 4).

As variáveis clássicas de Chicago, durante deglutições, não mostraram diferença estatística (Tabela 2).

Gráfico 3. Integral de Contratilidade da Junção Esofagogástrica (CI-JEG) em repouso. Médias e desvios padrões estão apresentados.

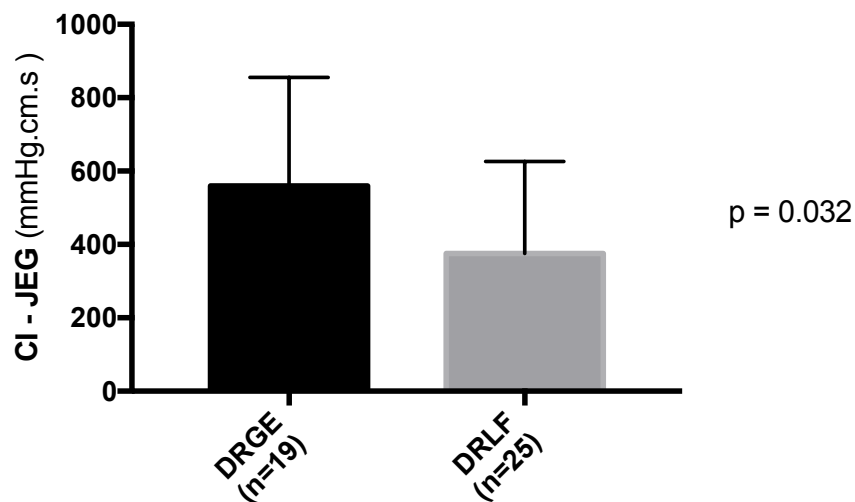


Grafico 4. Pressão máxima da Junção Esofagogástrica (Pmáx) em repouso. A Pmáx em repouso foi menor nos pacientes com DRLF (n=19) em relação aos pacientes do grupo DRGE (n=25). Indivíduos com Pmáx maior que 68,4mmHg não apresentaram DRLF. Valores expressos em média e desvio padrão.

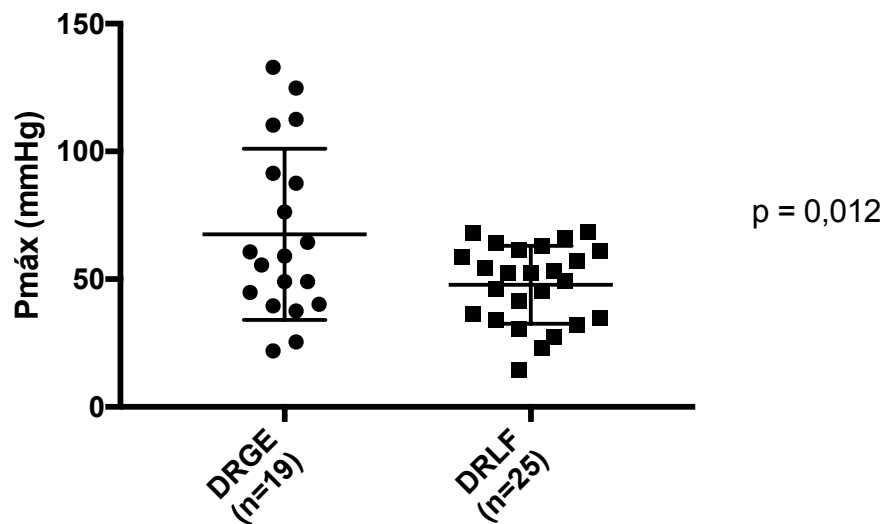


Tabela 1. Variáveis da Manometria de Alta Resolução em repouso. As médias e desvios padrões são apresentados.

	Grupo DRGE (n=19)	Grupo DRLF (n=25)	
CI-JEG(mmHg.cm.s) ⁽¹⁾	559,23±295,25	375,34± 250,52	p = 0,032
DS (cm) ⁽²⁾	4,36± 1,66	4,06± 1,80	p = 0,583
DT (s) ⁽³⁾	12,53± 4,26	11,75± 3,45	p = 0,504
Pmáx (mmHg) ⁽⁴⁾	67,53± 33,52	47,82± 15,24	p = 0,012
Prespmin (mmHg) ⁽⁵⁾	13,63± 10,94	12,99± 7,27	p = 0,816
Prespméd (mmHg) ⁽⁶⁾	27,93± 15,61	21,88± 8,61	p = 0,109

⁽¹⁾ Integral de Contratilidade (CI) da Junção Esofagogástrica (JEG)

⁽²⁾ Distância entre bordo superior e bordo inferior da JEG

⁽³⁾ Tempo

⁽⁴⁾ Pressão máxima da JEG

⁽⁵⁾ Pressão respiratória mínima da JEG

⁽⁶⁾ Pressão respiratória média da JEG

Tabela 2. Variáveis convencionais da Manometria de Alta Resolução durante deglutições. As médias e desvios padrões são apresentados.

	Grupo DRGE (n=19)	Grupo DRLF (n=25)	
DCI média ⁽¹⁾ (mmHg.cm.s)	1519,07±1262,08	1459,15±1016,70	p = 0,862
IRP média (mmHg) ⁽²⁾	9,58±6,67	8,18±4,24	p = 0,399
CFV (cm/s) ⁽³⁾	2,84±1,24	4,88±8,30	p = 0,295
DL (s) ⁽⁴⁾	7,47±2,18	6,84±1,88	p = 0,311

⁽¹⁾ Integral de Contratilidade do Esôfago Distal

⁽²⁾ Pressão Integrada de Relaxamento da Junção Esofagogástrica

⁽³⁾ Velocidade Contrátil Frontal

⁽⁴⁾ Latência Distal

Com relação à manobra respiratória de arritmia sinusal durante MAR, nenhuma variável foi estatisticamente diferente entre os grupos. (Tabela 3)

Tabela 3. Variáveis da Manometria de Alta Resolução, Manobra de Arritmia Sinusal Respiratória. As médias e desvios padrões são apresentados.

	Grupo DRGE (n=19)	Grupo DRLF (n=25)	
CI-JEG (mmHg.cm.s) ⁽¹⁾	1998,22±1163,70	1616,76±739,94	p = 0,192
DS (cm) ⁽²⁾	5,09±1,53	6,08±1,99	p = 0,081
Pmáx (mmHg) ⁽³⁾	146,48±70,62	126,57±52,99	p = 0,291

⁽¹⁾ Integral de Contratilidade (CI) da Junção Esofagogástrica (JEG)

⁽²⁾ Distância entre bordo superior e bordo inferior da JEG

⁽³⁾ Pressão máxima da JEG

As variáveis da MAR, durante manobra respiratória utilizando dispositivo *Threshold*, não mostraram diferença estatística significativa entre os grupos (Tabelas 4, 5, 6 e 7).

Tabela 4. Variáveis da Manometria de Alta Resolução, manobra com *Threshold* a 12cmH₂O. As médias e desvios padrões são apresentados.

	Grupo DRGE (n=19)	Grupo DRLF (n=25)	
CI-JEG(mmHg.cm.s) ⁽¹⁾	356,42±168,12	297,32±184,35	p = 0,280
Pmáx (mmHg) ⁽²⁾	160,12±45,76	147,70±45,61	p = 0,377
DS (cm) ⁽³⁾	5,64±1,88	6,52±1,81	p = 0,123
DT (s) ⁽⁴⁾	3,17±0,98	3,34±1,45	p = 0,677
Ativ JEG ⁽⁵⁾ (mmHg.cm)	874,62±317,89	973,96±407,48	p = 0,385

⁽¹⁾ Integral de Contratilidade (CI) da Junção Esofagogástrica (JEG)

⁽²⁾ Pressão máxima da JEG

⁽³⁾ Distância entre bordo superior e bordo inferior da JEG

⁽⁴⁾ Tempo

⁽⁵⁾ Atividade da JEG, definida pelo produto de Pmáx e DS

Tabela 5. Variáveis da Manometria de Alta Resolução, manobra com *Threshold* a 24cmH₂O. As médias e desvios padrões são apresentados.

	Grupo DRGE (n=19)	Grupo DRLF (n=25)	
CI-JEG (mmHg.cm.s) ⁽¹⁾	306,36±165,21	304,19±152,32	p = 0,964
Pmáx (mmHg) ⁽²⁾	157,24±43,08	140,46±48,11	p = 0,238
DS (cm) ⁽³⁾	5,68±2,03	5,96±1,90	p = 0,650
DT (s) ⁽⁴⁾	2,90±1,19	3,67±1,38	p = 0,06
Ativ JEG (mmHg.cm) ⁽⁵⁾	864,73±317,38	841,75±366,59	p = 0,829

⁽¹⁾ Integral de Contratilidade (CI) da Junção Esofagogástrica (JEG)

⁽²⁾ Pressão máxima da JEG

⁽³⁾ Distância entre bordo superior e bordo inferior da JEG

⁽⁴⁾ Tempo

⁽⁵⁾ Atividade da JEG, definida pelo produto de Pmáx e DS

Tabela 6. Variáveis da Manometria de Alta Resolução, manobra com *Threshold* a 36cmH₂O. As médias e desvios padrões são apresentados.

	Grupo DRGE (n=19)	Grupo DRLF (n=25)	
CI-JEG (mmHg.cm.s) ⁽¹⁾	358,71±277,84	284,28±166,76	p = 0,282
Pmáx (mmHg) ⁽²⁾	144,23±57,05	142,99±88,05	p = 0,958
DS (cm) ⁽³⁾	5,31±2,06	5,66±2,10	p = 0,584
DT (s) ⁽⁴⁾	3,25±1,45	3,37±1,09	p = 0,760
Ativ JEG (mmHg.cm) ⁽⁵⁾	767,06±418,11	770,02±387,30	p = 0,981

⁽¹⁾ Integral de Contratilidade (CI) da Junção Esofagogástrica (JEG)

⁽²⁾ Pressão máxima da JEG

⁽³⁾ Distância entre bordo superior e bordo inferior da JEG

⁽⁴⁾ Tempo

⁽⁵⁾ Atividade da JEG, definida pelo produto de Pmáx e DS

Tabela 7. Variáveis da Manometria de Alta Resolução, manobra com *Threshold* a 48cmH₂O. As médias e desvios padrões são apresentados.

	Grupo DRGE (n = 19)	Grupo DRLF (n=25)	
CI-JEG (mmHg.cm.s) ⁽¹⁾	376,57±214,51	350,49±322,32	p = 0,762
Pmáx (mmHg) ⁽²⁾	142,72±36,17	131,44±53,12	p = 0,431
DS (cm) ⁽³⁾	5,62±1,93	5,86±2,08	p = 0,694
DT (s) ⁽⁴⁾	3,22±1,27	3,70±1,66	p = 0,298
Ativ JEG (mmHg.cm) ⁽⁵⁾	796,09±285,38	777,47±421,05	p = 0,869

⁽¹⁾ Integral de Contratilidade (CI) da Junção Esofagogástrica (JEG)

⁽²⁾ Pressão máxima da JEG

⁽³⁾ Distância entre bordo superior e bordo inferior da JEG

⁽⁴⁾ Tempo

⁽⁵⁾ Atividade da JEG, definida pelo produto de Pmáx e DS

A phmetria de 24h não mostrou diferença na exposição ácida entre os dois grupos (Tabela 8), a média da fração do tempo total de refluxo ácido nos grupos DRGE e DRLF foi, respectivamente, 10,54% e 9,54% (gráfico 5). Um dos indivíduos do grupo DRLF não realizou phmetria/impedanciometria e um outro voluntário do grupo DRLF não realizou impedanciometria. De forma semelhante, os valores da impedanciometria para refluxo proximal não mostraram diferença entre os grupos, tanto pra refluxo ácido quanto para fracamente ácido/não-ácido (Tabela 9).

A $PiMax_{méd}$ medida por manovacuometria também não se mostrou diferente entre os grupos DRGE e DRLF (gráfico 6), com médias, respectivamente, de 78,87 e 72,13 cmH₂O.

Gráfico 5. Exposição ácida à phmetria de 24h entre os grupos, médias e desvios padrões estão representados.

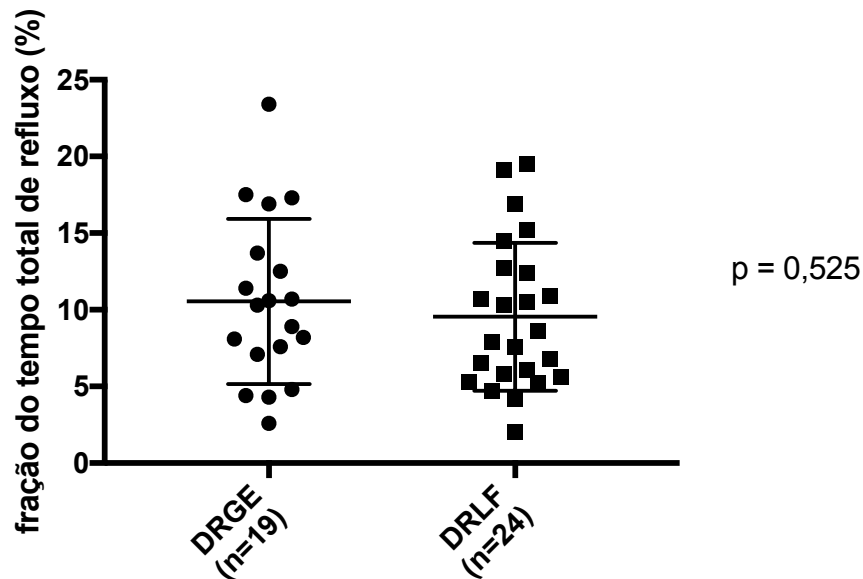


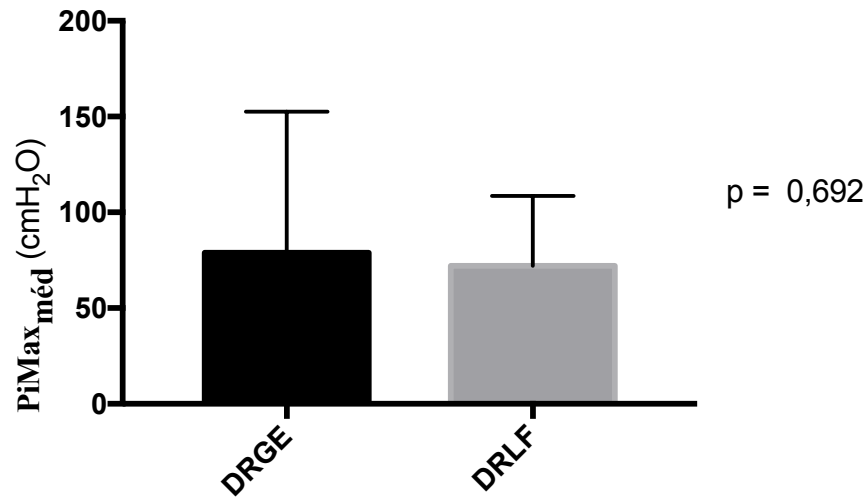
Tabela 8. Variáveis da fração do tempo de exposição ácida à phmetria de 24h (em %), médias e desvios padrões são apresentados.

	DRGE (n=19)	DRLF (n=24)	
Tempo Total	10,54±5,38	9,54±4,82	p = 0,525
Ortostase	9,63±6,82	10,22±5,44	p = 0,756
Decúbito	11,79±11,10	8,24±6,94	p = 0,206

Tabela 9. Variáveis do número de refluxo proximal à impedanciometria, médias e desvios padrões são apresentados.

	DRGE (n=19)	DRLF (n=23)	
Total	16,53±23,41	24,21±34,63	p = 0,415
Ácido	9,84±14,43	12,43±12,77	p = 0,540
Fracamente ácido/ não-ácido	6,68±11,49	11,29±27,69	p = 0,501

Gráfico 6. Pressão inspiratória máxima média ($PiMax_{méd}$) à manovacuometria, médias e desvios padrões estão representados.



O índice RFS da videolaringoscopia não foi diferente entre os grupos (gráfico 7), a mediana do grupo DRGE foi 3,5 e do grupo DRLF foi 4. Também não houve correlação entre RFS e a taxa de refluxo. Porém, o edema subglótico (gráfico 8) foi significativamente mais presente no grupo DRLF ($p = 0,012$). O achado muco espesso endolaríngeo (gráfico 9) foi mais encontrado no grupo DRLF, porém não houve diferença estatística ($p = 0,088$). Vale ressaltar que 3 indivíduos de cada grupo não realizaram laringoscopia.

Gráfico 7. Índice *Reflux Finding Score* (RFS) da videolaringoscopia, mediana e intervalo interquartil estão representados.

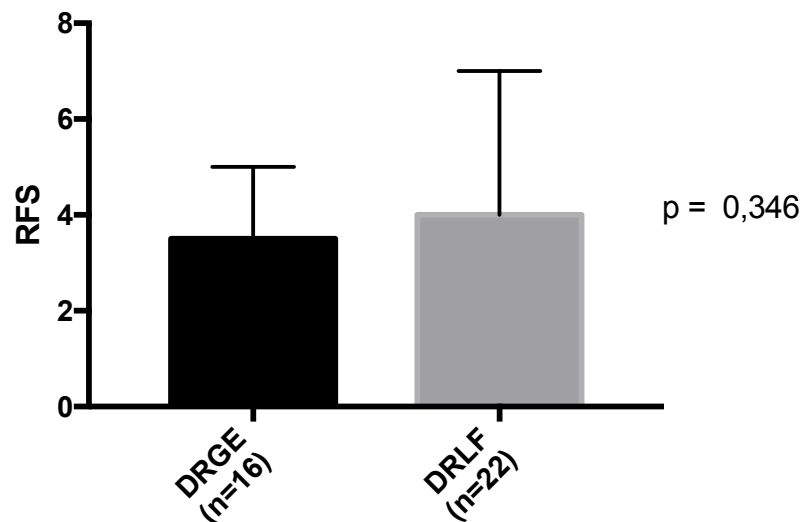


Gráfico 8. Edema subglótico à videolaringoscopia, onde “0” indica ausência e “2” indica presença.

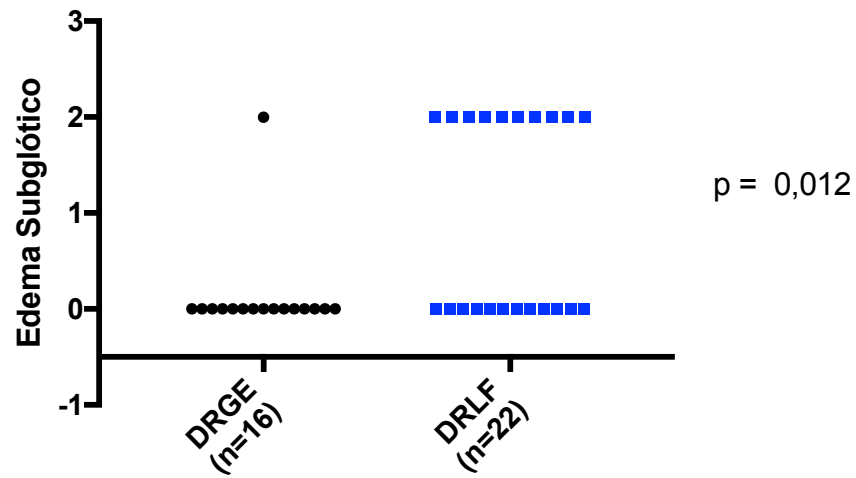
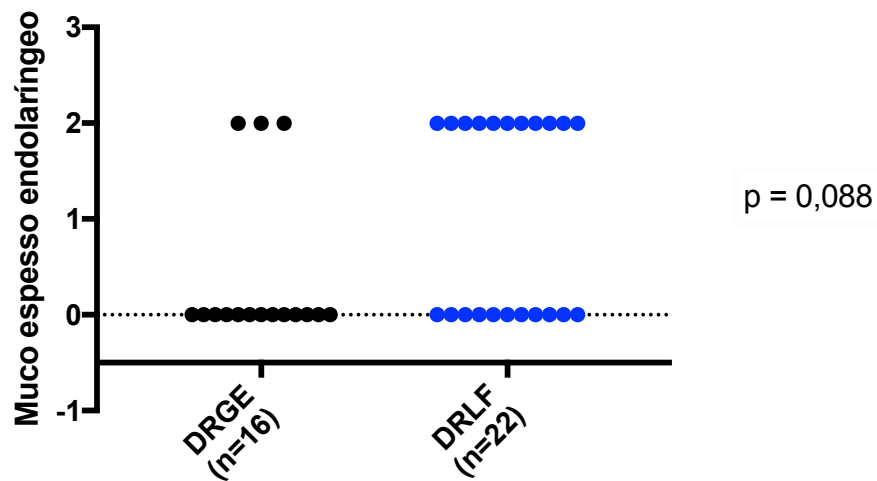


Gráfico 9. Muco espesso endolaríngeo à videolaringoscopia, onde “0” indica ausência e “2” indica presença.



A pressão máxima da JEG ($P_{m\acute{a}x}$) em repouso se correlacionou negativamente com pigarro e “muco na garganta”, presentes no RSI. A $P_{m\acute{a}x}$ durante manobra de arritmia sinusal respiratória também apresentou correlação inversa com “muco na garganta”. (Tabela 10)

Tabela 10. Correlações envolvendo sintomas do *Reflux Symptom Index* (RSI) e Manometria de Alta Resolução (MAR)

	P _{máx} repouso ⁽¹⁾	P _{máx} arritmia sinusal ⁽²⁾
Pigarro	p = 0,022 r = -0,348	p = 0,943 r = -0,011
Muco na garganta	p = 0,028 r = -0,336	p = 0,041 r = -0,313

⁽¹⁾ Pressão máxima da Junção Esofagogástrica (JEG) em repouso à MAR

⁽²⁾ Pressão máxima da JEG durante manobra de Arritmia Sinusal Respiratória à MAR

Foram observadas algumas correlações entre a impedanciometria e a MAR. O número total de refluxo proximal apresentou correlação negativa com a CI-JEG durante manobra respiratória ASR e tendeu a se correlacionar negativamente com CI-JEG em repouso e com P_{máx} em repouso. O número de refluxo ácido proximal se correlacionou inversamente com a CI-JEG em repouso, P_{máx} em repouso, pressão respiratória média da JEG em repouso (Presp_{méd}) e com a CI-JEG durante manobra respiratória ASR. (Tabela 11)

Tabela 11. Correlações envolvendo Manometria de Alta Resolução e impedanciometria

	Número total de refluxo proximal	Número de refluxo ácido proximal
CI-JEG em repouso ⁽¹⁾	p = 0,052 r = -0,306	p = 0,049 r = -0,309
CI-JEG ASR ⁽²⁾	p = 0,041 r = -0,321	p = 0,019 r = -0,364
P _{máx} em repouso ⁽³⁾	p = 0,061 r = -0,295	p = 0,034 r = -0,331
Presp _{méd} ⁽⁴⁾	p = 0,082 r = -0,275	p = 0,021 r = -0,359

⁽¹⁾ Integral de Contratilidade (CI) da Junção Esofagogástrica (JEG) em repouso

⁽²⁾ CI-JEG durante Manobra de Arritmia Sinusal Respiratória

⁽³⁾ Pressão máxima da JEG em repouso

⁽⁴⁾ Pressão respiratória média da JEG em repouso

Dos achados videolaringoscópicos, a hipertrofia de comissura posterior tendeu a ter correlação positiva com o índice RDQ e apresentou correlação direta com o sintoma tosse. A variável laringoscópica muco espesso endolaríngeo teve relação positiva com o sintoma pigarro e tosse irritante. O edema subglótico se correlacionou diretamente com os sintomas pigarro, rouquidão, muco na garganta e disfagia. (Tabela 12)

Tabela 12. Correlações envolvendo sintomas e achados videolaringoscópicos

	Hipertrofia de comissura posterior	Muco espesso endolaríngeo	Edema subglótico
RDQ ⁽¹⁾	p = 0,051 r = 0,324	p = 0,151 r = 0,241	p = 0,257 r = 0,191
Pigarro	p = 0,870 r = -0,028	p = 0,019 r = 0,384	p = 0,016 r = 0,394
Tosse	p = 0,031 r = 0,355	p = 0,122 r = 0,259	p = 0,179 r = 0,324
Tosse Irritante	p = 0,094 r = 0,279	p = 0,012 r = 0,410	p = 0,459 r = 0,126
Rouquidão	p = 0,711 r = -0,063	p = 0,260 r = 0,190	p = 0,003 r = 0,477
Muco na garganta	p = 0,838 r = -0,035	p = 0,193 r = 0,219	p = 0,002 r = 0,497
Disfagia	p = 0,189 r = 0,221	p = 0,083 r = 0,289	p = 0,011 r = 0,414

⁽¹⁾Reflux Disease Questionnaire

5. DISCUSSÃO

O presente trabalho ao avaliar indivíduos com diagnóstico de Doença do Refluxo Gastroesofágico, com base na exposição ácida patológica, observou que aqueles com DRLF têm mais sintomas típicos, medido pelo RDQ. Os estudos investigando a laringite de refluxo sem levar em consideração a pHmetria mostram dados diferentes, ou seja, os sintomas típicos não são tão frequentes. De Bortoli et al¹² avaliando 41 pacientes com suspeita de DRLF, com RSI>13 e RFS>7, constatou que apenas 61% apresentavam sintomas típicos. Mazzoleni et al²⁵ num estudo prospectivo com 68 pacientes com laringite de refluxo, com RSI>13, relataram que apenas 44% apresentavam sintomas típicos (pirose ou regurgitação). Fuchs et al²⁶ avaliando 101 pacientes com diagnóstico de DRLF, verificaram a presença de pirose em 71% e de regurgitação em 60%.

Outro dado interessante foi o achado de menor pressão da JEG no grupo DRLF, com diferença estatisticamente significativa na CI-JEG em repouso e na P_{máx} em repouso. Além disso, houve correlação inversa entre P_{máx} em repouso e os sintomas pigarro e muco na garganta, assim como entre P_{máx} durante manobra de arritmia sinusal e o sintoma muco na garganta. Nobre e Souza *et al*¹⁸ estudando 12 indivíduos com DRGE e 7 controles, observaram que voluntários sadios aumentam a pressão da junção esofagogástrica à medida que se aumenta a carga durante manobra inspiratória com resistência, fenômeno que não ocorre em pacientes com esofagite de refluxo erosiva, além disso, tanto os sintomas de DRGE quanto a barreira antirrefluxo melhoram com o treinamento muscular inspiratório. Um estudo posterior de Nobre e Souza *et al*²³ em que foram incluídos 20 voluntários com esofagite (todos se submeteram a MAR e ultrassom endoscópico) e 43 controles (30 se submeteram à MAR e 13 a ultrassom endoscópico), constatou que pacientes com esofagite apresentam deficiência anatômica e funcional do diafragma crural.

Esta pesquisa não constatou diferença na exposição ácida entre os grupos, nem entre os dados de refluxo proximal da impedanciometria. Entretanto, o número total de refluxo proximal apresentou correlação negativa com a CI-JEG durante manobra respiratória ASR e tendeu a se correlacionar negativamente com CI-JEG em repouso e com P_{máx} em repouso. Além disso, o número de refluxo ácido proximal se correlacionou inversamente com a CI-JEG em repouso, P_{máx} em repouso, pressão respiratória média da JEG em repouso e com a CI-JEG durante manobra respiratória ASR. Foram constatados vários indícios de relação inversa entre refluxo proximal e função motora da JEG.

Portanto, foi observado que quanto menor a função motora do JEG, maior foi a chance dos pacientes apresentarem sintomas laringofaríngeos e maior a quantidade de refluxo proximal, principalmente refluxo ácido. Considerando também os indícios de estudos anteriores da relação direta entre déficit motor da JEG e DRGE, esses achados poderiam indicar que quanto maior a exposição ácida, maior a chance do surgimento de sintomas laríngeos, muito embora os valores da phmetria/impedanciometria não se mostraram diferentes entre os grupos. Esses dados apontam para uma correlação direta entre DRLF e DRGE, especificamente quando se avalia doentes com exposição ácida patológica. Drinnan *et al*⁸ aventam a hipótese do *continuum* entre essas entidades, foram avaliados 177 pacientes com DRLF e 359 com DRGE, verificando a presença de sintomas típicos no grupo DRLF (pirose em 48%), assim como sintomas laringofaríngeos no grupo DRGE (pigarro em 54%). Entretanto, vários trabalhos verificam apenas moderada probabilidade de phmetria alterada nesse quadro laríngeo. Lee *et al*²⁷ realizaram phmetria em 98 indivíduos com suspeita de laringite de refluxo e observaram alteração apenas em 54,1%. De forma semelhante, De Bortoli *et al*¹² avaliaram 41 indivíduos com diagnóstico de DRLF e observaram alteração na phmetria em apenas 40%. Fuchs *et al*²⁶ observaram alteração na exposição ácida em 65% dos 101 indivíduos avaliados com laringite de refluxo.

Outra dedução desses resultados, dada a aparente divergência com a literatura, é que no pool de pacientes com DRLF, nem todos apresentam DRGE. Isso explicaria a razão dos sintomas típicos não serem tão frequente nos estudos mencionados, assim como phmetria alterada. É possível que alguns pacientes apresentem sensibilidade aumentada dos tecidos laríngeos ao refluxo fisiológico. Alguns trabalhos têm demonstrado diminuição nos mecanismos de defesa tecidual nesses indivíduos. Gill *et al*²⁸ avaliaram 18 indivíduos com DRLF que tinham $RSI \geq 11$ e $RFS \geq 5$ ou pHmetria duplo probe alterada, e compararam com 12 controles de estudo anterior; foram realizadas biópsias de prega vocal, comissura posterior e ventrículo laríngeo; foi feita análise da molécula de adesão celular E-caderina por imunohistoquímica e análise da anidrase carbônica tipo III, isoenzima envolvida na regulação do pH, por *western blot*; nos controles não foi observada alteração na expressão dessas substâncias; de 46 biópsias no grupo com DRLF, foi observada redução ou ausência da expressão da E-caderina em 50%; de 25 biópsias no grupo doente, 16 não tinham expressão da isoenzima anidrase carbônica tipo III. Um trabalho interessante comparou 20 pacientes com laringite de refluxo (com $RSI \geq 13$ e $RFS \geq 7$) e 12 controles, observou que o fator de crescimento epidérmico (EGF) salivar está reduzido no grupo com DRLF e não diminuiu

significativamente após 16 semanas de tratamento com inibidor de bomba de prótons, sugerindo um déficit primário no mecanismo de proteção laríngeo²⁹.

Com relação à videolaringoscopia, não foi encontrada diferença no escore RFS entre os dois grupos, nem correlação com a taxa de refluxo, apontando para a inespecificidade desses achados laríngeos. De forma semelhante, Rosen *et al*³⁰ avaliando 77 crianças com tosse crônica, não viram correlação do RFS com phmetria/impedanciometria, nem com presença ou ausência de esofagite, além de terem observado baixo índice de concordância entre os examinadores, 3 otorrinolaringologistas com avaliações cegas. Agrawal *et al*³¹ não observaram diferença no RFS entre indivíduos que respondiam e indivíduos que não respondiam ao IBP, nesse ensaio clínico, 33 voluntários com suspeita de DRLF, com RSI ≥ 13 , foram avaliados e 45% responderam ao IBP administrado por 8 a 12 semanas. No entanto, Lee *et al*³² estudando o efeito do rabeprazol por 12 semanas em 455 indivíduos com DRLF, constataram uma redução significativa do RSI e do RFS, assim como de cada item de ambos índices; a seleção dos doentes com laringite de refluxo foi baseada no RSI e RFS, porém a decisão final era do otorrinolaringologista assistente; esse estudo foi financiado pela empresa *Janssen Korea*. Gelardi *et al*³³ através de um estudo multicêntrico, com 3932 pacientes com laringite de refluxo, observaram moderada correlação entre RFS e RSI ($r = 0,484$, $p < 0,0001$).

Apenas um achado laríngeo se mostrou significativamente diferente, o edema subglótico ou pseudosulco, que foi mais presente no grupo DRLF, inclusive se correlacionou com vários sintomas laríngeos. Lee *et al*³⁴ avaliando 99 indivíduos com DRLF e alteração na phmetria de 24h, encontraram correlação do edema subglótico com refluxo não-ácido, além disso, encontraram boa relação inter-examinador do RFS e de vários achados laríngeos, inclusive do edema subglótico. O achado muco espesso endolaríngeo foi mais frequente no grupo com manifestações laríngeas, mas não houve diferença estatística, e se correlacionou diretamente com os sintomas pigarro e tosse irritante.

Importante frisar que foi estudado um grupo bem definido de indivíduos com DRLF, todos com exposição ácida patológica. Os autores não identificaram, na literatura, trabalho com tal delimitação da amostra, em que foi comparado grupo com e sem sintomas laringofaríngeos. Além disso, foi realizada manometria de alta resolução, tecnologia inovadora, com 36 sensores de pressão circunferenciais de estado sólido. As videolaringoscopias foram realizadas com endoscópio com chip na ponta, que permite pouco ou nenhum desconforto durante o exame e uma excelente visualização das estruturas laríngeas.

Como limitações, três voluntários de cada grupo não realizaram laringoscopia, um voluntário do grupo DRLF não realizou phmetria/impedanciometria e outro voluntário do grupo DRLF não realizou impedanciometria. Além disso, as análises dos exames (manometria, phmetria e laringoscopia) não foram cegas.

Mais trabalhos semelhantes são necessários para consolidar os achados observados, inclusive estudos comparando indivíduos com DRLF com e sem exposição ácida patológica, tanto do ponto de vista das manifestações clínicas quanto da resposta ao inibidor de bomba de prótons.

6. CONCLUSÃO

Pacientes com DRLF, quando possuem exposição ácida patológica, apresentam mais sintomas típicos do que indivíduos com DRGE clássica, além disso, têm menor função motora da JEG. Não foi encontrada diferença da phmetria/impedanciometria entre os grupos. A quantidade de refluxo proximal, notadamente refluxo ácido, apresentou relação inversa com a motilidade da JEG. A laringoscopia segue com aplicação controversa para o diagnóstico de DRLF, porém o achado edema subglótico foi mais frequente no grupo DRLF e se correlacionou com vários sintomas laríngeos.

REFERÊNCIAS

1. MORAES-FILHO, J. P. P.; CECCONELLO, I.; GAMA-RODRIGUES, J.; CASTRO, L. P.; HENRY, M. A.; MENEGHELLI, U. G.; QUIGLEY, E. **Brazilian consensus on gastroesophageal reflux disease: proposals for assessment, classification, and management.** Am J Gastroenterol, v. 97, p. 241-248, 2002.
2. MORAES-FILHO, J. P. P.; NAVARRO-RODRIGUEZ, T.; BARBUTI, R.; EISIG, J.; CHINZON, D.; BERNARDO, W. **Brazilian GERD Consensus Group.** Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease: an evidence-based consensus, v. 47, p. 99-115, 2010.
3. 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.
4. BELAFSKY, P. C.; POSTMA, G. N.; KOUFMAN, J. A. **The validity and reability of the reflux finding score (RFS).** Laryngoscope. v. 111, p. 1313 -1317, 2001.
5. SADLER, T. W. **Langman: embriologia médica.** 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
6. MITTAL, R. K.; BALABAN, D. H. **Mechanisms of disease: the esophagogastric junction.** N. Engl. J. Med., v. 336, n. 13, p. 924-932, 1997.
7. D'AVILA, J. S.; SETTON, A. R. F.; D'AVILA, D. V. **Embriologia e Anatomia da Laringe. In: Neto SC et al. Tratado de Otorrinolaringologia,** 2. ed. São Paulo: Roca, vol. 1, cap 42, p. 753-754, 2011.
8. DRINNAN, M.; POWELL J.; NIKKAR-ESFAHANI, A.; HEADING, R. C.; DOYLE, J.; GRIFFIN, S. M.; LESLIE, P.; BRADLEY, P. T.; JAMES, P.; WILSON, J. A. **Gastroesophageal and Extraesophageal Reflux Symptoms: Similarities and Differences.** Laryngoscope, v. 125, p. 424–430, 2015.
9. LECHIEN, J. R.; SAUSSEZ, S.; SCHINDLER, A.; KARKOS, P. D.; HAMDAN, A. L.; HARMEGNIES, B.; DE MARREZ, L. G.; FINCK, C.; JOURNE, F.; PAESMANS, M.; VAEZI, M. F. **Clinical Outcomes of Laryngopharyngeal Reflux Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis.** Laryngoscope, v. 129, p. 1174-1187, 2019.
10. FRASER-KIRK, K. **Laryngopharyngeal reflux: A confounding cause of aerodigestive dysfunction.** Australian family physician, v. 46, p. 34-39, 2017.
11. LECHIEN, J. R.; SAUSSEZ, S.; KARKOS, P. D. **Laryngopharyngeal reflux disease: clinical presentation, diagnosis and therapeutic challenges in 2018.** Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery, v. 26, n. 6, p. 392-402, 2018.
12. DE BORTOLI, N.; NACCI, A.; SAVARINO, E.; MARTINUCCI, I.; BELLINI, M.; FATTORI, B.; ... & SAVARINO, V. **How many cases of laryngopharyngeal reflux suspected by laryngoscopy are gastroesophageal reflux disease-related?** World journal of gastroenterology: WJG, v. 18, n. 32, p. 4363, 2012.

13. SHAW, M. J; TALLEY, N. J; BEEBE, T. J; ROCKWOOD, T; CARLSSON, R; ADLIS, S; FENDRICK, A. M; JONES, R; DENT, J; BYTZER, P. **Initial validation of a diagnostic questionnaire for gastroesophageal reflux disease.** Am J Gastroenterol, v. 96, n. 1, p. 52-57, 2001.
14. PESSOA, I. M. B. S.; PEREIRA, H. L. A.; AGUIAR, L. T.; TAGLIAFERRI, T. L.; SILVA, L. A. M.; PARREIRA, V. F. **Test-retest reliability and concurrent validity of a digital manovacuometer.** Fisioter Pesq. v. 21, n. 3, p. 236-242, 2014.
15. NOBRE, R. A. **Medida da Espessura e Ecogenicidade do Ramo Direito do Diafragma Crural em Pacientes com Doença do Refluxo Gastroesofágico.** Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2014.
16. EWING, D. J., MARTYN, C.N.; YOUNG, R. G.; CLARKE, B. F. **"The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes".** Diabetes Care, v. 8, n. 5, p. 491-498, 1985.
17. CUNHA, C. S.; SANTANA, E. R. M.; FORTES, R. A. **Técnica de fortalecimento da musculatura respiratória auxiliando o desmame do paciente em ventilação mecânica invasiva.** Cadernos Unifor, Fortaleza, v. 3, n. 6, p. 80-85, abr. 2008.
18. NOBRE E SOUZA, M. A.; LIMA, M. J.; MARTINS, G. B. **Inspiratory muscle training improves antireflux barrier in GERD patients.** Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, v. 305, p. 862–867, 2013.
19. NOBRE E SOUZA, M. A.; BEZERRA, P. C.; NOBRE, R. A.; SOUZA, M. H.; SANTOS, A. A. **Crural diaphragm is narrower and correlates inversely to heartburn in GERD patients.** Gastroenterology, v. 146, Suppl 1, n. 5, p. 860, 2014.
20. BREDENOORD, A. J.; FOX, M.; KAHRILAS, P. J.; PANDOLFINO, J. E.; SCHWIZER, W.; SMOUT, A. J. P. M. **Chicago classification criteria of esophageal motility disorders defined in high resolution esophageal pressure topography.** Neurogastroenterol. Motil., v. 24, Suppl. 1, p. 57–65, 2012
21. AMERICAN GASTROENTEROLOGICAL ASSOCIATION (AGA). **Technical review on the clinical use of esophageal manometry.** Gastroenterology, v. 128, p.209-224, 2005.
22. AMERICAN GASTROENTEROLOGICAL ASSOCIATION (AGA). **An American Gastroenterological Association medical position statement on the clinical use of esophageal manometry.** Gastroenterology, v. 107, p. 1865, 1994.
23. NOBRE E SOUZA, M. A.; NOBRE, R. A.; BEZERRA, P. C.; SANTOS, A. A.; SIFRIM, D. **Anatomical and functional deficiencies of the crural diaphragm in patients with esophagitis.** Neurogastroenterology & Motility, v. 29, n. 1, e12899, 2017.
24. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. **Resolução nº466/12, 12 de dezembro de 2012.** Brasília, 2012. Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>>. Acesso em: 19 abr. 2019.

25. MAZZOLENI, G.; VAILATI C.; LISMA, D. G.; TESTONI, P. A.; PASSARETTI S. **Correlation between oropharyngeal pH-monitoring and esophageal pH-impedance monitoring in patients with suspected GERD-related extra-esophageal symptoms.** *Neurogastroenterology & Motility*, v. 26, n. 11, p. 1557-1564, 2014.
26. FUCHS ,H. F.; MÜLLER, D. T.; BERLTH, F.; MAUS, M. K.; FUCHS, C.; DÜBBERS, M.; SCHRÖDER, W. W.; BRUNS, C. J.; LEERS, J. M. **Simultaneous laryngopharyngeal pH monitoring (Restech) and conventional esophageal pH monitoring—correlation using a large patient cohort of more than 100 patients with suspected gastroesophageal reflux disease.** *Diseases of the Esophagus*, v. 31, n. 10, 2018.
27. LEE, B. E.; KIM, G. H.; RYU, D. Y.; KIM D. U.; CHEONG, J. H.; LEE, D. G.; AM SONG, G. **Combined dual channel impedance/pH-metry in patients with suspected laryngopharyngeal reflux.** *Journal of neurogastroenterology and motility*, v. 16, n. 2, p. 157, 2010.
28. GILL, G. A.; JOHNSTON, N.; BUDA, A.; PIGNATELLI, M.; PEARSON, J.; DETTMAR, P. W.; KOUFMAN, J. **Laryngeal epithelial defenses against laryngopharyngeal reflux: investigations of E-cadherin, carbonic anhydrase isoenzyme III, and pepsin.** *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*, v. 114, n. 12, p. 913-921, 2005.
29. ECKLEY C. A.; SARDINHA, L. R.; RIZZO, L. V. **Salivary concentration of epidermal growth factor in adults with reflux laryngitis before and after treatment.** *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*, v. 122, n. 7, p. 440-444, 2013.
30. ROSEN, R.; MITCHELL, P. D.; AMIRAULT, J.; AMIN, M.; WATTERS, K.; RAHBAR, R. **The edematous and erythematous airway does not denote pathologic gastroesophageal reflux.** *The Journal of pediatrics*, v. 183, p. 127-131, 2017.
31. AGRAWAL, N.; YADLAPATI, R.; SHABEEB, N.; PRICE, C. P.; LIDDER, A.; SHINTANI-SMITH, S.; BOVÉ, M.; PANDOLFINO, J.; TAN, B. **Relationship between extralaryngeal endoscopic findings, proton pump inhibitor (PPI) response, and pH measures in suspected laryngopharyngeal reflux.** *Diseases of the Esophagus*, v. 32, n. 4, p. doy072, 2018.
32. LEE, Y. S.; CHOI, S. H.; SON, Y. I.; PARK, Y. H.; KIM, S. Y.; NAM, S. Y. **Prospective, observational study using rabeprazole in 455 patients with laryngopharyngeal reflux disease.** *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, v. 268, n. 6, p. 863-869, 2011.
33. GELARDI, M.; SILVESTRI, M.; CIPRANDI, G. **Correlation between the reflux finding score and the reflux symptom index in patients with laryngopharyngeal reflux.** *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, v. 32, 1 Suppl. 2, p. 29-31, 2018.
34. LEE, Y. C.; KWON, O. E.; PARK, J. M.; EUN, Y. G. **Do laryngoscopic findings reflect the characteristics of reflux in patients with laryngopharyngeal reflux?** *Clinical Otolaryngology*, v. 43, n. 1, p. 137-143, 2017.

ANEXO 1

ÍNDICE DE SINTOMAS DO REFLUXO FARINGO-LARÍNGEO – 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 acentuado.

1. Rouquidão ou problema de voz	0	1	2	3	4	5
2. Pigarro	0	1	2	3	4	5
3. Secreção excessiva na garganta ou atrás do 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 irritativa	0	1	2	3	4	5
8. Sensação de bolo na garganta	0	1	2	3	4	5
9. Azia, dor no peito, indigestão ou ácido do estômago na boca	0	1	2	3	4	5

ANEXO 2

Escore de Sinais de Refluxo Laringo-Faríngeo (RFS)

Achado	Escore
Edema subglótico	0 = Ausente 2 = Presente
Obliteração ventricular	2 = parcial 4 = completa
Eritema/ hiperemia	2 = apenas em aritenóides 4 = difuso
Edema em prega vocal	1 = leve 2 = moderado 3 = acentuado 4 = polipóide
Edema laríngeo difuso	1 = leve 2 = moderado 3 = acentuado 4 = obstrutivo
Hipertrofia em comissura posterior	1 = leve 2 = moderado 3 = acentuado 4 = obstrutivo
Granuloma/granulação	0 = ausente 2 = presente
Muco espesso endolaríngeo	0 = ausente 2 = presente

ANEXO 3

Questionário de DRGE (RDQ)

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

	0	1	2	3	4	5
	Não teve	Menos de 1 dia por semana	1 dia por semana	2-3 dias por semana	4-6 dias por semana	Diariamente
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						

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

	0	1	2	3	4	5
	Não teve	Muito leve	Leve	Moderada	Moderadamente 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						

APÊNDICE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Você está sendo convidado como participante da pesquisa intitulada “AVALIAÇÃO CLÍNICA, MOTORA E LARINGOSCÓPICA DE PACIENTES COM DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO E EXPOSIÇÃO ÁCIDA PATOLÓGICA, COM E SEM SINTOMAS LARINGOFARÍNGEOS”. Você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.

PESQUISADORES:

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

CARLOS EDUARDO COELHO BARBALHO - CREMEC 10308

O senhor(a) está sendo convidado(a) a participar de um estudo para avaliar se a força do músculo diafragma está relacionada aos sintomas de refluxo. A sua participação será voluntária.

Caso você deseje participar, isso implica na realização do estudo da região da barriga, através da manometria e pHmetria, e no estudo da região da garganta, através da laringoscopia. Além disso, serão realizados questionários sobre sua saúde e sobre os sintomas do refluxo, com aproximadamente 30 questões, com duração aproximada de 10 minutos. O estudo será realizado no Laboratório de Gastroenterologia, localizado no prédio de Biomedicina, em frente à Maternidade Escola Assis Chateaubriand. Os questionários e os exames serão realizados no mesmo dia. O nariz e a garganta serão anestesiados com lidocaína spray, que dará uma sensação de dormência na garganta por aproximadamente 30 minutos, para se realizar o estudo da região da barriga (manometria e pHmetria) e para o estudo da região da garganta (laringoscopia).

A manometria é realizada com jejum de quatro horas, através da passagem de uma sonda de 3 milímetros de espessura pelo nariz, você será orientado(a) a realizar algumas respirações profundas e tomar alguns goles de água, esse exame dura em torno de 20 minutos. A laringoscopia é realizada através da passagem de uma sonda de 3 milímetros de espessura pelo nariz, esse exame dura em torno de 1 minuto. A pHmetria é outro exame que exige a passagem de uma sonda ainda mais fina pelo nariz, 2 milímetros de espessura, que avaliará

os sintomas de azia durante 24 horas, nesse período você poderá se alimentar normalmente, e deverá anotar o horário das refeições, do deitar e levantar, e dos sintomas. No dia seguinte você deverá comparecer ao Laboratório para remoção da sonda da pHmetria.

Com relação aos riscos envolvidos na pesquisa, esses procedimentos não provocam dor, podendo ocasionar apenas leve desconforto ou náuseas. Com relação aos benefícios, esse estudo avalia se a força do músculo da barriga está relacionada à doença do refluxo, podendo depois surgir outros tipos de tratamento para essa doença.

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 gastos para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não haverá pagamento relacionado à 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:

Carlos Eduardo Coelho Barbalho
Rua Carolina Sucupira 1151, Aldeota

Fone: 3457-8288

ATENÇÃO: Se você tiver alguma consideração ou dúvida, sobre a sua participação na pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFC/PROPESQ – Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo, fone: 3366-8344. (Horário: 08:00-12:00 horas de segunda a sexta-feira).

O CEP/UFC/PROPESQ é a instância da Universidade Federal do Ceará responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos.

O (A) abaixo assinado (a) _____,
 _____ anos, RG: _____,

declara que é de livre e espontânea vontade que está como participante de uma pesquisa. Eu declaro que li cuidadosamente este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após sua leitura, tive a oportunidade de fazer perguntas sobre o seu conteúdo, como também sobre a pesquisa, e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas. E declaro, ainda, estar recebendo uma via assinada deste termo.

Fortaleza, ____/____/____

	____/____/____	
Nome do participante da pesquisa		Assinatura

	____/____/____	
Nome do pesquisador		Assinatura

	____/____/____	
Nome da testemunha		Assinatura

Para casos de pacientes analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

	____/____/____	
Nome do profissional que aplicou o TCLE		Assinatura