



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA
CURSO DE DOUTORADO EM CIÊNCIAS MÉDICO-CIRÚRGICAS

**RELAÇÃO DA ESPESSURA E RIGIDEZ DO DIAFRAGMA E DO MÚSCULO RETO
ABDOMINAL POR ULTRASSONOGRAFIA (ARFI) E DA COMPOSIÇÃO
CORPORAL COM EXPOSIÇÃO ÁCIDA DO ESÔFAGO EM IDOSOS**

2022

JESUS IRAJACY FERNANDES DA COSTA

RELAÇÃO DA ESPESSURA E RIGIDEZ DO DIAFRAGMAE DO MÚSCULO RETO
ABDOMINAL POR ULTRASSONOGRAFIA (ARFI) E DA COMPOSIÇÃO CORPORAL COM
EXPOSIÇÃO ÁCIDA DO ESÔFAGO EM IDOSOS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências Cirúrgicas. Área de concentração: Metabolismo, Fisiologia e Biologia Celular no Estresse.

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

FORTALEZA

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação Universidade
Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

C873r Costa, Jesus Irajacy Fernandes da.
Relação da espessura e rigidez do diafragma e do músculo reto abdominal por ultrassonografia (ARFI) e da composição corporal com exposição ácida do esôfago em idosos / Jesus Irajacy Fernandes da Costa. – 2022. S
117 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médico-Cirúrgicas, Fortaleza, 2022.

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

1. Refluxo gastroesofágico. 2. Diafragma. 3. Ultrassonografia. 4. Composição corporal. I. Título.

CDD 617

JESUS IRAJACY FERNANDES DA COSTA

RELAÇÃO DA ESPESSURA E RIGIDEZ DO DIAFRAGMAE DO MÚSCULO RETO
ABDOMINAL POR ULTRASSONOGRAFIA (ARFI) E DA COMPOSIÇÃO CORPORAL COM
EXPOSIÇÃO ÁCIDA DO ESÔFAGO EM IDOSOS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências Cirúrgicas. Área de concentração: Metabolismo, Fisiologia e Biologia Celular no Estresse.

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

Aprovada em: ___/___/_____

BANCA EXAMINADORA

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

Prof. Dr. José Milton de Castro Lima
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. João Macedo Coelho Filho
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. José Huygens Parente Garcia
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Jorge Elias Junior
Universidade de São Paulo (FMRP - USP)

Aos queridos pais, Irapuan e Nereide por me conduzirem ao caminho da leitura.

À minha amável esposa, Rita Taumaturgo e aos filhos, Vitória Liz, Maria Clara, Sofia e Ivo, por me despertarem a alma em cada amanhecer.

À tia Iracilda, por achar que sempre fui capaz de vencer os desafios.

AGRADECIMENTOS

A DEUS, QUE ME FEZ VENCER O CANSAÇO E CHEGAR NO SONHADO DEGRAU.

Ao Prof. Dr. Miguel Ângelo Nobre e Souza, pela paciência e incontestávelapoio durante o período de orientaçãoda tese e por compartilhar comigo toda a experiência científica.

Aos professoresDr. Jorge Elias Júnior eDr. José Huygens Parente Garcia pelo preciosíssimo tempo concedido para apreciação da tesena condição de membros da banca examinadora.

Ao Prof. Dr. Marcellus Henrique Loiola Ponte de Souza por compor a banca examinadora na qualificação e generosamente colaborar com opiniões valiosas para o aperfeiçoamento do doutorado.

Ao amigo-irmão Prof. Dr. João Macedo, que tão bem conduz a direção da Faculdade de Medicina da UFC e que nos deu a honra de tê-lo como membro da banca examinadora.

Ao grande amigo Prof. Dr. José Milton de Castro Lima, em constante presença em minha trajetória pessoal e acadêmica, por constantemente me fortalecer os passos rumo à prosperidade e por me servir de modelo como grande mestre.

Ao amigo-irmão Prof. Dr. Marcos Rabelo de Freitas pelas preciosas sugestões para o aprimoramento da tese e por todo material concedido como fonte de referência para elaboração do trabalho.

Aos participantes (pacientes voluntários) do estudo pela disponibilidade aos exames.

A Iolanda Guimarães e Kalita Feitosa pela parceria em todos os momentos. Obrigado por não me deixarem desanimar em cada passo dessa caminhada.

Às secretárias da Pós-Graduação em Ciências Médicas, Ivone e em Ciências cirúrgicas, Luciene e Magdapor toda a dedicação e organização necessárias para o andamento do curso.

ATanila Coutinho, por todo acolhimento na submissão do trabalho ao Comitê de Ética, e por todo material concedido para melhor confecção da tese.

AGRADECIMENTOS INSTITUCIONAIS

Ao Laboratório de Pesquisa em Gastroenterologia – Faculdade de Medicina – UFC, por me abrigar como iniciante pesquisador e me despertar o interesse pela pesquisa.

Aos Serviços de Geriatria, de Endoscopia e de Imagem do Hospital Universitário Walter Cantídio, que nos permitiram recorrer a elementos fundamentais para a feitura da tese de doutorado.

Ao Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Ceará por manter o Curso de Pós-Graduação, abrindo as portas para o aperfeiçoamento de inúmeros docentes e profissionais da Área de Saúde.

À Faculdade de Medicina – UFC, por me embalar os sonhos acadêmicos e não me permitir perdê-los de vista.

Os experimentos tentam explicar o mundo;
Sem eles, não há arte nem ciência.

RESUMO

A ultrassonografia e a elastografia são exames pouco onerosos, práticos, livres de irradiação e factíveis para avaliação da morfologia e rigidez dos tecidos. Esses exames são relatados em número crescente de estudos a despeito da evolução da tecnologia dos métodos de imagem. Podem ser aplicados em músculos estriados permitindo assim o estudo do diafragma costal. O diafragma crural (DC) exerce ação esfínteriana extrínseca na junção esofagogástrica e é um componente importante da barreira antirrefluxo. Tem-se demonstrado por endossografia que alguns pacientes com esofagite por refluxo têm um déficit anatômico e funcional do DC. A prevalência de déficit muscular é maior em idosos. O objetivo principal do estudo foi avaliar a relação da espessura e da rigidez do diafragma costal e do músculo reto abdominal com a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). O estudo foi transversal, de abordagem quantitativa, realizado em idosos oriundos do Ambulatório de Geriatria do Hospital Universitário Walter Cantídio. A amostra foi composta por 26 voluntários com predomínio do gênero feminino e com idade média de 72 anos. Os pacientes foram submetidos à avaliação de sintomas típicos e atípicos de DRGE, exame físico para coleta de medidas antropométricas, quantificação da água corporal por diluição de deutério na saliva, ultrassonografia/elastografia abdominal (diafragma, fígado e músculo reto abdominal) e pHmetria esofágica de 24h. O protocolo da pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará (UFC) e os voluntários assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os voluntários foram divididos em dois grupos quanto à exposição ácida (EA) do esôfago distal: $EA \leq 4\%$ ($n=19$) e $EA > 4\%$ ($n=7$). Não houve correlação da espessura do diafragma e do músculo reto abdominal assim como da composição de água corporal com exposição ácida do esôfago. O grupo de indivíduos com EA maior que 4% apresentou menor rigidez do diafragma na inspiração quando comparado com o grupo com EA abaixo de 4% (média = $4,06 \pm 0,80$ versus $3,43 \pm 0,29$; Teste t: $p = 0,008$). O grupo de indivíduos com exposição ácida acima 4% apresentou menor rigidez do músculo reto abdominal na contração que o grupo de indivíduos com tempo de exposição ácida abaixo de 4% (média = $5,93 \pm 1,52$ versus $4,45 \pm 0,78$; Teste t: $p = 0,004$). Portanto, há evidências de que a rigidez do diafragma em inspiração e do músculo reto abdominal em contração se associa a uma maior EA do esôfago e é possível que possam ser utilizados como biomarcadores dessa condição em idosos.

Palavras-chave: Refluxo Gastroesofágico; Diafragma; Ultrassonografia; Composição Corporal.

ABSTRACT

Ultrasonography and elastography are inexpensive, practical, irradiation-free and feasible tests for evaluating tissue morphology and stiffness. These exams are reported in an increasing number of studies despite the evolution of imaging methods. They can be applied to striated muscles, thus allowing the study of the costal diaphragm. The crural diaphragm (CD) acts as an extrinsic sphincter on the esophagogastric junction and it is an important component of the anti-reflux barrier. Some patients with reflux esophagitis have an anatomical and functional deficit of the CD. Skeletal muscle deficit is more prevalent in the elderly. The aim of this work was to evaluate the relationship between the thickness and stiffness of the costal diaphragm and the rectus abdominis muscle with gastroesophageal reflux disease (GERD). The methodology applied consisted of a cross-sectional study with a quantitative approach carried out with elderly people from the Geriatrics Outpatient Clinic of the Walter Cantídio University Hospital. The sample consisted of 26 volunteers, female gender was predominant and average age of 72 years. Patients underwent assessment of typical and atypical GERD symptoms, physical examination to collect anthropometric measurements, quantification of body water by dilution of deuterium in saliva, abdominal ultrasound/elastography (diaphragm, liver and rectus abdominis muscle), and 24-hour esophageal pH monitoring. The research protocol was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Ceará (UFC) and the volunteers signed an informed consent form. The volunteers were divided into two groups regarding acid exposure (AE) of the distal esophagus: $AE \leq 4\%$ ($n=19$) and $AE > 4\%$ ($n=7$). There was no correlation between diaphragm and rectus abdominis muscle thickness and body water composition with esophageal acid exposure. The group of individuals with AE greater than 4% had lower diaphragm stiffness on inspiration when compared to the group with AE below 4% (mean = 4.06 ± 0.80 versus 3.43 ± 0.29 ; T test: $p = 0.008$). The group of individuals with acid exposure above 4% had lower rectus abdominis muscle stiffness on contraction than the group of individuals with acid exposure time below 4% (mean = 5.93 ± 1.52 versus 4.45 ± 0.78 ; Test t: $p = 0.004$). Therefore, there is evidence that the diaphragm stiffness on inspiration and the stiffness of rectus abdominis muscle contracted are associated with a greater AE, and it is possible that they could be used as biomarkers for this condition in the elderly.

Keywords: Gastroesophageal Reflux; Diaphragm; Ultrasonography; Body Composition.

LISTA DE TABELA

Tabela 1 -	Descrição dos achados demográficos em relação à exposição ácida do esôfago distal igual ou abaixo de 4% e acima de 4%.....	60
Tabela 2 -	Dados ultrassonográficos da espessura do diafragma costal em relação à intensidade de sintomas do RDQ(Questionário de doença do Refluxo)	61
Tabela 3 -	Dados ultrassonográficos da espessura média do músculo reto abdominal em repouso e contraído em relação aos sintomas do RSI (Índice de Sintomas de Refluxo)	63
Tabela 4 -	Dados ultrassonográficos da espessura média do músculo reto abdominal (em repouso e contração) em correlação com exposição ácida do esôfago distal acima de 4% e 6%.....	64
Tabela 5 -	Dados ultrassonográficos de rigidez do diafragma em inspiração por elastografia (ARFI) em relação à frequência dos sintomas do RDQ.....	64
Tabela 6 -	Dados de rigidez do diafragma por elastografia (ARFI) em relação à intensidade dos sintomas do RDQ.....	65
Tabela 7 -	Dados da relação da quantidade de água corporal com a frequência de sintomas do RDQ.....	68
Tabela 8 -	Dados da quantidade de água corporal (massa muscular) e a massa gorda entre o grupo de exposição ácida (EA) do esôfago distal igual ou abaixo de 4% ($EA \leq 4\%$) e o grupo acima de 4% ($EA > 4\%$).....	69
Tabela 9 -	Dados de composição da água corporal pela diluição com deutério em relação à exposição ácida acima de 4% ($EA > 4\%$) e acima de 6% ($EA > 6\%$).....	69

LISTA DE QUADROS

Quadro 1-	Classificação endoscópica de Los Angeles do grau de esofagite por DRGE.....	31
Quadro 2 -	Comparação dos diversos recursos da ultrassonografia	43
Quadro 3 -	Consenso de Lyon para o diagnóstico de DRGE.....	55

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Imagem do ARFI por p-SWE aplicada no fígado com a respectiva velocidade em m/s	45
Figura 2 -	Imagem do mapa colorido ARFI – 2D –SWE na avaliação da rigidez do diafragma costal em inspiração com as respectivas velocidades em m/s e amostras aplicadas no diafragma.....	46
Figura3 -	Sonda de impedanciopHmetria com detalhamento dos canais.....	53
Figura4 -	Aparelho de Ultrassonografia/ARFI (Elastografia).....	57

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Dados ultrassonográficos da espessura do diafragma costal em relação à exposição ácida do esôfago distal.....	62
Gráfico 2 -	Dados elastográficos (ARFI) do diafragma costal em relação à exposição ácida do esôfago distal.....	66
Gráfico 3 -	Dados elastográficos (ARFI) do músculo reto abdominal em relação à exposição ácida do esôfago distal.....	67

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACT	Água Corporal Total
AFDFIN	ARFI do Diafragma ao Fim da Inspiração
AFRACT	ARFI do Músculo Reto Abdominal Contraído
ARFI	Acoustic Radiation Force Impulse (Elastografia)
AT-JEG	Atividade Total da Junção Esofagogástrica
BS-EEI	Borda Superior do Esfíncter Esofagiano Inferior
C	Cervical
CFV	Velocidade Frontal Contrátil
DC	Diafragma Crural
DHGNA	Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica
DRGE	Doença do Refluxo Gastroesofágico
EA	Exposição Ácida
EDA	Endoscopia Digestiva Alta
EEI	Esfíncter Esofágico Inferior
EES	Esfíncter Esofágico Superior
EHNA	Esteatohepatite Não-Alcoólica
EMG	Eletromiografia
EWGSOP	European Working Group on Sarcopenia in Older People
FMRP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
FTIR	Transformação de Fourier
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
IBP	Inibidor de Bomba de Prótons
IC	Integral de Contratilidade
ICD	Integral de Contratilidade Distal
IC-JEG	Índice de Contratilidade da Junção Esofagogástrica
IMC	Índice de Massa Corpórea
IRP	Pressão de Relaxamento Integral

JEG	Junção Esofagogástrica
Labgastro	Laboratório de Pesquisa em Gastroenterologia
MIP	Máxima Intensidade de Projeção
MAR	Manometria Esofágica de Alta Resolução
RDQ	Questionário de Doença do Refluxo
ROI	<i>Region of interest</i> (Região de Interesse)
RTEEI	Relaxamento Transitório do Esfíncter Esofágico Inferior do Esôfago
RSI	Índice de Sintomas do Refluxo
SE	<i>Strain Elastography</i> – Elastografia de Tensão
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i> (Pacote Estatístico para Ciências Sociais)
SWE	<i>Shear Wave Elastography</i> – Elastografia por Ondas de Cisalhamento
T	Torácica
TE	<i>Transient Elastography</i> -Elastografia Transitória
USE	Ultrassonografia Endoscópica
UFC	Universidade Federal do Ceará
VOC	Velocidade de Onda de Cisalhamento

LISTA DE SÍMBOLOS

cm	Centímetro
D ₂ O	Água Deuterada
g	Gramma
h	Hora
H ₂ O	Água
Kj	Quilojoule
Kg	Quilograma
Kcal	Quilocaloria
m	Metro
m/s	Metro/Segundo
MHz	MegaHertz
mg	Miligrama
mg/Kg	Miligrama/Quilo
min	Minuto
ml	Mililitro
mm	Milímetro
mmHg	Milímetro de Mercúrio
n	Número
s	Segundo
°C	Grau Celsius
%	Porcentagem

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	22
1.1	História da Doença do Refluxo Gastroesofágico	22
1.2	Anatomia e Fisiologia de Estruturas Envolvidas no Refluxo Gastroesofágico.....	23
<i>1.2.1</i>	<i>Esôfago.....</i>	<i>23</i>
<i>1.2.2</i>	<i>Diafragma.....</i>	<i>25</i>
<i>1.2.3</i>	<i>Ligamento Frenoesofágico.....</i>	<i>26</i>
<i>1.2.4</i>	<i>Hiato Esofágico.....</i>	<i>27</i>
1.3	Aspectos Demográficos e Clínicos da Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE)....	27
<i>1.3.1</i>	<i>DRGE em Idosos.....</i>	<i>32</i>
<i>1.3.2</i>	<i>DRGE e Sarcopenia.....</i>	<i>34</i>
<i>1.3.3</i>	<i>DRGE e Doença Hepática Gordurosa Não-Alcólica.....</i>	<i>36</i>
1.4	Fisiopatologia da DRGE.....	37
1.5	Ultrassonografia e Elastografia (TE/ SE/ ARFI /p-SWE/ 2D-SWE).....	42
1.6	Justificativa e Importância.....	47
2	OBJETIVOS.....	49
2.1	Geral.....	49
2.2	Específicos.....	49
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	50
3.1	Tipo de Estudo.....	50
3.2	Casuística.....	50
<i>3.2.1</i>	<i>CrITÉrios de Inclusão.....</i>	<i>50</i>
<i>3.2.2</i>	<i>CrITÉrios de Não-inclusão.....</i>	<i>50</i>
<i>3.2.3</i>	<i>CrITÉrios de Exclusão.....</i>	<i>51</i>
3.3	Aspectos Éticos.....	51
3.4	Delineamento do Estudo.....	52
<i>3.4.1</i>	<i>Avaliação Clínica.....</i>	<i>52</i>

3.4.1.1	<i>Questionário de Doenças do Refluxo (QDR)</i>	52
3.4.1.2	<i>Índices de Sintomas do Refluxo Faringolaríngeo (RSI)</i>	52
3.4.2	<i>Avaliação Morfológica e Funcional</i>	53
3.4.2.1	<i>Análise de pHmetria</i>	53
3.4.2.1.1	<i>Equipamento</i>	53
3.4.2.1.2	<i>Protocolo do Exame</i>	54
3.4.2.2	<i>Ultrassonografia em Modo B e ARFI-2D</i>	55
3.4.2.2.1	<i>Equipamento</i>	57
3.4.2.2.2	<i>Avaliação dos Achados de Imagem</i>	57
3.4.2.3	<i>Avaliação da Composição Corporal por Diluição de Deutério</i>	58
3.5	<i>Análise Estatística</i>	58
4	RESULTADOS	59
4.1	Dados demográficos	59
4.2	Dados Ultrassonográficos	60
4.2.1	<i>Dados ultrassonográficos da espessura do diafragma costal em relação aos sintomas do RDQ (Questionário de Doença do Refluxo) e RSI (Índice de Sintomas do Refluxo)</i>	60
4.2.2	<i>Dados ultrassonográficos da espessura do diafragma costal em relação à exposição ácida do esôfago distal</i>	61
4.2.3	<i>Dados ultrassonográficos da espessura do músculo reto abdominal em relação aos sintomas do RDQ (Questionário de Doença do Refluxo) e RSI (Índice de Sintomas de Refluxo)</i>	62
4.2.4	<i>Dados ultrassonográficos da espessura do músculo reto abdominal em relação à exposição ácida do esôfago distal</i>	63
4.2.5	<i>Dados ultrassonográficos de rigidez do diafragma costal por elastografia (ARFI-2D) em relação aos sintomas do RDQ (Questionário de Doença do Refluxo) e RSI (Índice de Sintomas de Refluxo)</i>	64
4.2.6	<i>Dados ultrassonográficos de rigidez do diafragma costal por elastografia (ARFI – 2D) em relação à exposição ácida (EA) do esôfago distal</i>	65
4.2.7	<i>Dados ultrassonográficos de rigidez do músculo reto abdominal por elastografia (ARFI – 2D) em relação aos sintomas do RDQ (Questionário de Doença do Refluxo) e RSI (Índice de Sintomas de Refluxo)</i>	66

4.2.8	<i>Dados ultrassonográficos de rigidez do músculo reto abdominal por elastografia (ARFI – 2D) em relação à exposição ácida do esôfago distal</i>	<i>66</i>
4.2.9	<i>Dados ultrassonográficos de ecogenicidade (grau de esteatose) hepática em relação à exposição ácida do esôfago distal.....</i>	<i>67</i>
4.3	Dados da quantidade de água corporal.....	68
4.3.1	<i>Dados de quantidade de água corporal em relação aos sintomas do RDQ (Questionário de Doença do Refluxo) e RSI (Índice de Sintomas de Refluxo)</i>	<i>68</i>
4.3.2	<i>Dados de quantidade de água corporal em relação à exposição ácida do esôfago distal.....</i>	<i>69</i>
5	DISCUSSÃO.....	70
5.1	Aspectos gerais.....	70
5.2	Relação de parâmetros demográficos com sintomas de DRGE (DRQ e QSI) e exposição ácida do esôfago distal.....	73
5.3	Relação da espessura do diafragma costal e do músculo reto abdominal com sintomas de DRGE e com a exposição ácida do esôfago distal.....	74
5.4	Relação da rigidez (ARFI-2D)) do diafragma costal e do músculo reto abdominal com sintomas de DRGE e com a exposição ácida do esôfago distal.....	76
5.5	Relação da ecogenicidade hepática com a exposição ácida do esôfago distal.....	79
5.6	Relação da quantidade de água corporal com sintomas de DRGE e com a exposição ácida do esôfago.....	80
6	CONCLUSÃO.....	81
	REFERÊNCIAS.....	83
	APÊNDICE 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	102
	APÊNDICE 2 - Avaliação Clínica Padronizada de Disfunção do Aparelho Digestório.....	108
	APÊNDICE 3 – Diário de Sintomas, Alimentação e Decúbito para ImpedanciopHmetria Ambulatorial de 24h.....	112

ANEXO A - Questionário de DRGE (RDQ).....	114
ANEXO B - Índices de Sintomas do Refluxo Faringo - Laríngeo – RSI.....	116
ANEXO C – Parecer Consubstanciado do CEP.....	117

1 INTRODUÇÃO

1.1 História da Doença do Refluxo Gastroesofágico

A primeira publicação sobre refluxo gastroesofágico foi apresentada por Walter B.Cannon, de Harvard, em 1902, quando observou que o esfíncter esofágico inferior (EEI) tinha controle sobre o refluxo, impedindo que o conteúdo gástrico retornasse ao esôfago. No entanto, houve rejeições na comprovação de sua teoria (DENT, 2006).

O método de imagem inicialmente utilizado para o diagnóstico de refluxo gastroesofágico foi o estudo contrastado do esôfago e estômago com bário. Os primeiros estudos contrastados do trato gastrointestinal com sulfato de bário se deram em 1910 (BACHEM; GUNTHER, 1910). Este exame possui baixa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da DRGE, podendo ser solicitado quando o paciente refere disfagia e ou odinofagia, pois o método avalia a morfologia do esôfago, demonstrando a presença de estenose e condições que favorecem o refluxo gastroesofágico, tais como hérnia hiatal por deslizamento e ângulo esôfago gástrico anormal (NASI; MORAES –FILHO; CECCONELLO, 2006).

A teoria de Cannon sobre o papel do EEI no mecanismo antirrefluxo foi enfim confirmada em 1950 com a idealização da manometria esofágica por Charles Code. A identificação do EEI foi concretizada por estudos de fisiologia do esôfago na Clínica Mayo, EUA, em 1956. Com o recurso da manometria esofágica, McNally e colaboradores confirmaram a existência do EEI (CROOKES, 2006).

A endoscopia digestiva teve início a partir da idealização de um tubo rígido por Chevalier Jackson no final do século XIX permitindo assim a observação interna do esôfago. O método endoscópico tornou-se eficiente a partir da criação da fibra óptica. A aplicação da endoscopia digestiva em um número maior de pacientes concretizava-se com o desenvolvimento

do método flexível por Hirshowitz em 1957 (DENT, 2006). Deste modo, tornou-se evidente que o reconhecimento da esofagite de refluxo estava intimamente ligada a melhorias na técnica endoscópica esofágica.

A pHmetria era aplicada e desenvolvida ao lado da manometria esofágica. Turtle e Grossman relatam a primeira descrição do uso de um eletrodo para inferir dados de pH esofágico em 1958. Em seguida, Johnson e Demeester definiram o método de avaliação do PH esofágico, colocando-o em prática (JOHNSON; DEMEESTER, 1974; DENT, 2006).

Nas últimas décadas, a história da DRGE passou de doença pouco diagnosticada a mais frequente afecção digestiva (SARVAT; DOMINGUES, 2011). Essa mudança se deve fundamentalmente à padronização de sintomas e avanços no campo de diagnóstico.

1.2 Anatomia e Fisiologia de Estruturas Envolvidas no Refluxo Gastroesofágico

1.2.1 Esôfago

Como estrutura muscular de configuração tubular oca, o esôfago é um órgão condutor de alimentos líquidos e sólidos (LOBATO; CASTEL; REZENDE FILHO, 2001). Estende-se da faringe, a partir do músculo cricofaríngeo, posteriormente à traqueia, no plano das vértebras C5-C6, até a junção esofagogastrica, no plano da vértebra T11, inferiormente ao hiato diafragmático (BOYCE; BOYCE JR, 1999). Desprovido de serosa, é formado pelas camadas mucosa e muscular. A muscular por sua vez, divide-se em camada interna (circular) e externa (longitudinal) a qual contém tanto músculo liso como estriado (LOBATO; CASTELL; REZENDE FILHO, 2001). Apresenta, na extremidade mais alta, o esfíncter esofágico superior constituído de musculatura estriada, e na extremidade mais baixa, o esfíncter esofágico inferior, formado de musculatura lisa. Tem o comprimento em torno de 18 a 26 cm no adulto,

diâmetro anteroposterior de 2 cm e látero-lateral de 3 cm. Enquanto os dois terços inferiores do esôfago são circundados por musculatura lisa, o terço superior é contornado por musculatura esquelética (FIGUEIREDO; JACOB, 2002).

A fisiologia motora do esôfago consiste em conduzir o alimento da cavidade oral até o estômago, evitar a deglutição do ar durante a respiração e impedir que o alimento retorne da câmara gástrica para o seu interior, função essa que depende em grande parte também do tônus do esfíncter esofágico inferior (EEI). O mecanismo esfínteriano da junção esofagogástrica consiste do EEI (músculo liso) e diafragma crural (músculo esquelético) referidos como esfíncter interno e esfíncter externo (LIEBERMANN-MEFFERT, 1979).

O EEI é um esfíncter fisiológico que impede o refluxo dos alimentos do estômago para o interior do esôfago. É formado por um complexo de estruturas que mantêm fechada a região que o delimita: crura diafragmática ou pilares diafragmáticos, ângulo de His (ângulo formado entre o terço distal do esôfago e o fundo gástrico), e por uma membrana frenoesofágica que fixa o esôfago no diafragma. Apresenta uma extensão longitudinal de 2 a 4 cm de comprimento. É uma estrutura funcional de pressões elevadas, tendo um segmento intratorácico e outro intra-abdominal. Os referidos segmentos são separados por uma zona chamada ponto de inversão respiratória que mede cerca de 0,5 cm. Este último se localiza no meio da zona de alta pressão e se relaciona com o diafragma crural (CARVALHINHOS *et al.*, 1985).

A enervação do esfíncter esofágico inferior depende do sistema nervoso autônomo, simpático e parassimpático em conexão com sistema nervoso entérico com os seus dois plexos, mioentérico - de Auerbach e submucoso - de Meissner (GUYTON; HALL, 1997).

A pressão basal deve-se ao tônus miogênico, a estimulação depende da atividade colinérgica e o relaxamento, principalmente pela liberação de óxido nítrico.

A perda de contração e de tensão do esfíncter esofágico inferior, sem peristalse esofágica, é chamado relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior (RTEEI). O RTEEI é o responsável pelos episódios de refluxo gastroesofágico fisiológico. Trata-se de um dos fatores etiopatogênicos mais frequentes na doença de refluxo gastroesofágico (GOYAL; CHAUDHURY, 2008).

1.2.2 Diafragma

O diafragma é uma estrutura fibromuscular com espessura de 2–4mm (BORDONI; ZANIER, 2013). Músculo estriado que separa a cavidade torácica da abdominal. É o principal músculo esquelético da respiração. Tem a configuração de cúpula e localiza-se junto às vértebras lombares, às costelas inferiores e ao esterno, inserindo-se a eles através de tendões periféricos. Recoberto pelo peritônio em sua parte inferior e adjacente à pleura parietal em sua parte superior. Divide-se em três porções: Esternal, fixada na parede posterior do processo xifóide do esterno; Costal: os feixes ligam-se às cartilagens costais inferiores e às costelas correspondentes; Lombar: une-se a três vértebras lombares superiores. Apresenta três grandes orifícios naturais que permitem a passagem do esôfago (hiato esofágico), da veia cava inferior (hiato da veia cava) e da aorta (hiato aórtico). Por eles também atravessam vasos menores, nervos e linfáticos (BERNE; LEVY, 2009).

É innervado pelos nervos frênicos direito e esquerdo. O nervo frênico se origina do 4º nervo cervical, (C4), com contribuições do 3º e 5º nervos cervicais (C3 e C5). Assim, o nervo frênico recebe inervação das partes de ambos os plexos, cervical e braquial.

O conteúdo abdominal é impulsionado para baixo e para frente com a contração do diafragma. Desta forma, observa-se o aumento da dimensão vertical da cavidade torácica, criando-se assim, diferenças de pressão entre os compartimentos torácico e abdominal. O

diafragma se contrai e aumenta a pressão sobre o abdome durante a inspiração. Tem papel importante no processo de digestão dos alimentos em função de seus movimentos que exercem pressão sobre o trato gastrointestinal (WELCH; GRAY, 1982).

No que diz respeito à concepção funcional, o diafragma pode ser caracterizado como dois músculos individualizados: diafragma costal e diafragma crural (MITTAL; ROCHESTER; MCCALLUM, 1987; BORDONI; ZANIER, 2013). Se por um lado o diafragma costal expande a caixa torácica inferior, desempenhando papel importante na respiração; o diafragma crural aparentemente não altera a dimensão da referida estrutura. Portanto, o diafragma crural parece ter menor contribuição na função respiratória e maior desempenho na função gástrica, como deglutição, vômito e barreira de refluxo gástrico (DE TROYER; SAMPSON; SIGRIST, 1981; DOWNEY, 2011).

Situações nas quais a pressão intra-abdominal eleva-se, como na inspiração profunda, durante a tosse e durante esforço físico, o diafragma crural seria responsável pela pressão basal, suficiente para impedir o refluxo do conteúdo gástrico para o esôfago. A barreira antirrefluxo é formada fundamentalmente por uma força externa, constituída de musculatura estriada, o diafragma crural e uma força interna de musculatura lisa do esôfago distal. A junção esofagogástrica (JEG) responsabiliza-se por uma eficiente barreira antirrefluxo em indivíduos saudáveis e a crura diafragmática é essencial componente da JEG no mecanismo antirrefluxo (MITTAL; ROCHESTER; MCCALLUM, 1988; PICKERING; JONES, 2002).

1.2.3 Ligamento Frenoesofágico

É uma estrutura periesofágica rica em fibras que liga o esôfago ao diafragma. Tem origem na fáscia da superfície ventral do diafragma, continuando-se depois pela fáscia transversal e se insere nas proximidades da união esofagogástrica (2 a 3 cm no humano). O

ligamento forma parte do esfíncter esofágico externo e se une ao esôfago com os pilares, geralmente o direito.

A primordial função é impedir que o esfíncter esofágico inferior seja submetido à pressão intratorácica negativa, fazendo com que este e o hiato diafragmático deslizem juntos para baixo durante a inspiração (PATNAIK;MUKERJEE, 2000).

1.2.4 Hiato esofágico

O hiato esofágico localizado ao nível de T10, é circulado por uma dobra muscular da crura diafragmática direita e é o mais expansível dos três hiatos. É atravessado pelo esôfago, nervo vago, ramos esofágicos dos vasos gástricos esquerdos, linfáticos dos 2/3 inferiores do esôfago e nervo frênico abdominal (PANICEK *et al.*, 1988). O anel da crura diafragmática direita contrai na inspiração, assim agindo como esfíncter esofagiano externo e prevenindo o refluxo gastroesofágico(NASON *et al.*, 2012).

1.3 Aspectos Demográficos e Clínicos da Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE):

Através do Consenso Internacional Baseado em Evidências de Montreal, a DRGE foi definida como sendo uma condição que se desenvolve quando o refluxo do conteúdo gástrico determina sintomas que interferem na qualidade de vida e/ou cursa com complicações (VAKIL *et al.*, 2006). Entre as consultas gastroenterológicas, encontra-se como uma das razões mais frequentes que levam os pacientes ao ambulatório especializado. Afeta qualquer faixa etária, tem predomínio pelo sexo masculino (relação homem-mulher 3:1) e pela raça branca (SARVAT; DOMINGUES, 2011). É o segundo diagnóstico gastrointestinal mais frequente em ambulatórios e a causa mais comum de dor abdominal (PEERY *et al.*,2019).

A prevalência dos sintomas da DRGE e a incidência de algumas das suas complicações aumentaram notavelmente ao longo das últimas décadas, levando a impactos econômicos significativos (WOODLAND; AMARASINGHE; SIFRIM, 2013). Estudo epidemiológico sobre estimativas da média ponderada de prevalência dos sintomas semanais da DRGE demonstrou ser maior na América do Norte, de 19,8%; mais baixo na Ásia Oriental, de 5,2% e intermediário na Europa e Oriente Médio, de 15,2% e 14,4% respectivamente (RUBENSTEIN; CHEN, 2014). Na América do Norte, 18 a 28% dos habitantes são acometidas de DRGE (DENT *et al.*, 2012).

A DRGE é uma condição considerada comum, figurando como o principal problema gastrointestinal superior nos países ocidentais. Na Ásia, sua prevalência é considerada relativamente baixa, embora, nas últimas décadas, venha ocorrendo uma redução dessa diferença por fatores como a ocidentalização da dieta asiática, bem como a redução da incidência de infecção por *Helicobacter pylori*. De acordo com a literatura atualmente disponível, o leste asiático parece ser a única região com prevalência consistentemente inferior a 10% (JUNG, 2011; EL-SERAG *et al.*, 2014).

Em estudo populacional abrangendo 22 cidades brasileiras representativas das diferentes regiões, considerando-se apenas as queixas de pirose e regurgitação, identificou-se prevalência de 12% da população urbana (MORAES-FILHO *et al.*, 2005). Entre os principais fatores que estimulam essa alta prevalência, encontram-se estresse, terapias de reposição hormonal, fatores genéticos, obesidade, maus hábitos alimentares e elevação da idade média populacional (CORSI *et al.*, 2007).

No Brasil, assim como nos demais países em desenvolvimento, dados populacionais não são frequentes e as pesquisas epidemiológicas para levantamento da prevalência de DRGE tem metodologia falha (BARROS, 2005).

Oliveira et al, em seu estudo de 2005, realizado em Pelotas, estado do Rio Grande do Sul,

encontraram sintomas de pirose e gosto amargo na boca em 31,3% da população estudada, estando esses sintomas relacionados à maior idade, gênero feminino e estresse.

O refluxo do conteúdo gástrico para o esôfago determina as queixas da DRGE. Sintomas típicos e atípicos representam as duas formas distintas de apresentação clínica da DRGE. Pirose e regurgitação representam as manifestações clínicas típicas. Define-se como pirose ou queimação retroesternal a sensação de ardor, queimação, atrás do esterno, com irradiação para o pescoço. Regurgitação corresponde à percepção do retorno do conteúdo gástrico à boca ou orofaringe, sem enjoos ou contração dos grupos musculares abdominais, diferentemente do vômito que é acompanhado de náusea e/ou espasmo abdominal (ZATERKA; EISIG, 2011).

Os sintomas e sinais de alarme incluem disfagia, náuseas e vômitos, sangramento, dor torácica aos esforços, perda de peso, sono prejudicado pela queixa, exame físico alterado e história familiar de neoplasia do trato digestivo. Nesses casos a conduta diagnóstica inicial deve ser mais agressiva (LIMA *et al.*, 2010).

O diagnóstico baseia-se em cuidadosa anamnese e exame físico seguido de exames complementares quando necessários. Entre estes exames, estão a endoscopia digestiva alta, método de escolha pela ampla disponibilidade e fácil execução; exame radiológico contrastado de esôfago, exame cintilográfico, manometria esofágica e impedanciometria esofágica (LIMA *et al.*, 2010).

Muito embora os sintomas típicos sugiram a presença de DRGE e a enfermidade em questão seja a principal causa de pirose, é pertinente ressaltar que outras doenças como úlcera péptica, gastrite e eventualmente neoplasias, podem cursar com um deles. No entanto, quando tais queixas coexistem, a possibilidade do paciente apresentar DRGE pode ser superior a 90% (NASI; MORAES –FILHO; CECCONELLO, 2006).

Através de sintomas atípicos é outra forma da DRGE manifestar-se. A enfermidade tem sido associada a sintomas pulmonares e a doenças de vias inferiores como asma, tosse crônica, bronquite, pneumonia de repetição; sinais e sintomas otorrinolaringológicos e manifestações extraesofágicas como dor torácica não cardiogênica. Pacientes com manifestações atípicas frequentemente não apresentam sintomas característicos do refluxo (CHINZON *et al.*, 2003; SIFRIM, 2008).

Como consequência da persistência prolongada de uma mucosa inflamada, com erosões, apresentando alternância de período de acalmia, advêm as complicações da DRGE, representadas por úlceras esofágicas, esôfago de Barret, sangramentos e estenoses (CHEHTER, 2004).

O exame endoscópico permite observar e classificar as alterações esofágicas quanto à extensão e intensidade do envolvimento inflamatório. A endoscopia digestiva alta (EDA) nos permite caracterizar e avaliar complicações da DRGE, como também, identificar enfermidades associadas como hérnia de hiato, úlceras pépticas gastroduodenais e neoplasias (NASI;MORAES-FILHO;CECCONELLO, 2006; SHARMA *et al.*, 2008).

Existem inúmeras classificações no intuito de padronizar o diagnóstico endoscópico das lesões. As classificações de Savary-Muller e de Los Angeles destacam-se. A mais utilizada atualmente é a de Los Angeles (Quadro 1), por ser de fácil compreensão e por permitir uma adequada gradação da esofagite por refluxo gastroesofágico (KAHRILAS, 2008).

Quadro 1 - Classificação endoscópica de Los Angeles do grau de esofagite por DRGE

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

Fonte: Chinzonet *al.*, 2003

Como consequência dos constantes avanços dos métodos endoscópicos nos últimos anos e da padronização dos sintomas digestivos, a DRGE tornou-se nos dias atuais o mais frequente distúrbio digestivo, outrora tão pouco diagnosticado. Portanto, a alta prevalência de DRGE em todo o mundo culmina em uma forte necessidade clínica de técnicas não invasivas no diagnóstico e avaliação dos indicadores da enfermidade em questão para que se possam criar medidas preventivas e de tratamento.

O tratamento inicial consiste em medidas comportamentais e farmacológicas. Tem como objetivos o alívio dos sintomas, a cicatrização das lesões e a prevenção de recidivas e complicações. Como a doença é crônica, a boa adesão do paciente é fundamental para o sucesso do tratamento. Devido à elevada taxa de recidiva, várias modalidades de tratamentos clínicos e cirúrgicos têm sido utilizadas (HORA, 2009).

Dois modalidades se incluem na abordagem terapêutica da DRGE, o tratamento clínico e o cirúrgico. A decisão de uma ou outra linha de tratamento depende das características do paciente (idade, presença de comorbidades, adesão ao tratamento), além de outros fatores como, resposta à terapêutica, sintomas atípicos e complicações (CAMACHO-LOBATO, 2001).

No tratamento clínico, os inibidores da bomba de prótons (IBPs) são a terapia padrão; porém, existe uma proporção significativa de pacientes refratários ao tratamento. Já o tratamento cirúrgico se faz com a funduplicatura gástrica, mas nem sempre é eficaz, e pode estar associado a efeitos colaterais, como flatulência e disfagia (WOODLAND; AMARASINGHE; SIFRIM, 2013).

1.3.1 DRGE em Idosos

Okimoto *et al.* (2015) realizaram estudo de prevalência de DRGE no Japão e concluíram que a presença da condição aumenta conforme a idade e encontra associação com o IMC (índice de massa corpórea) em adultos, o que não ocorre em indivíduos com idade inferior a 20 anos. Em toda a amostra foi frequente a sobreposição dos sintomas de DRGE com outros sintomas gastroesofágicos. A taxa de prevalência em idosos (idade maior ou igual a 65 anos) foi estatisticamente maior que em adultos não idosos ($p < 0,05$).

A maior ocorrência de DRGE em pessoas idosas pode ainda estar subestimada, uma vez que estudos sugerem que nessa população, por comprometimento da função nociceptiva e pelo uso mais frequente de medicamentos analgésicos, a intensidade dos sintomas não é proporcional à gravidade da doença. Portanto, em idosos, a DRGE se apresenta de forma mais atípica, menos sintomática, mas igualmente danosa aos tecidos (JHONSON; FENNERTY, 2004; BASHASHATI; SAROSIEK; MCCALLUM, 2016).

Como já referido, A DRGE é um problema clínico cuja incidência vem aumentando na população em geral, com maior impacto em indivíduos idosos. Alterações fisiopatológicas relacionadas ao envelhecimento, inatividade física, uso de medicamentos, flacidez da musculatura e mudanças de hábitos alimentares contribuem para a propensão ao desenvolvimento de DRGE nessa parcela da população (BECHER; DENT, 2011).

DRGE pode acometer mais de 20% dos indivíduos com 65 anos ou mais. Entretanto, apesar do aumento da prevalência, da intensidade do refluxo, e de uma maior gravidade nos casos de esofagite em idosos, os sintomas tornam-se menos típicos. Como consequência, estima-se que a prevalência de DRGE seja subestimada nessa parcela da população (BECHER; DENT, 2011; OKIMOTO *et al.*, 2015).

Sintomas clássicos de DRGE são azia, sensação de queimação na região epigástrica ou retroesternal, com irradiação para o pescoço e garganta. Entretanto, em idosos, azia e sensação de regurgitação da secreção ácida frequentemente estão ausentes. Em contrapartida, sintomas como disfagia, vômitos e manifestações respiratórias, como otites, rinosinusites, tosse e dispneia, habitualmente associados a outras condições, podem ser resultantes do refluxo gastresofágico. Como consequência dessa particularidade, complicações, como erosões esofágicas já com características hemorrágicas, esôfago de Barrett e estenoses, podem ser identificadas mesmo em idosos com queixas clínicas leves ou ausentes (BECHER; DENT, 2011).

Sintomas semelhantes aos de DRGE, sendo frequente nestas situações, odinofagia, podem ser identificados em outras condições, particularmente em idosos, como esofagite por comprimidos (alendronato, cloreto de potássio e anti-inflamatórios não esteroidais), esofagite infecciosa (cândida ou outro agente infeccioso) e neoplasias (BECHER; DENT, 2011).

A ocorrência de azia em dois ou mais dias, por uma semana, é suficiente para o diagnóstico clínico da DRGE. No entanto, em idosos sem esse sintoma ou com manifestações atípicas, essa condição não pode ser excluída. Diante dessa particularidade, a melhora dessas manifestações, após um curso de inibidor de bomba de prótons (IBP), em altas doses e por pelo menos duas semanas, tem uma sensibilidade diagnóstica superior a 80%, sendo um método economicamente viável a ser considerado (BECHER; DENT, 2011).

O exame endoscópico é considerado o padrão-ouro para a detecção de comprometimento da mucosa; entretanto, tem baixa correlação com a intensidade de sintomas em idosos. Além

disso, a ausência de doença erosiva não exclui o diagnóstico de DRGE. Por outro lado, doença grave de mucosa pode ser vista em idosos pouco sintomáticos, o que diminui o limiar para indicação desse método. Sintomas persistentes ou a presença de sinais de alerta, como perda de peso e anemia, justificam antecipar o encaminhamento desses indivíduos para endoscopia (JHONSON; FENNERTY, 2004; BASHASHATI; SAROSIEK; MCCALLUM, 2016).

A pHmetriaesofágica é útil em idosos que não respondem à terapia farmacológica, costumando apresentar um resultado normal em idosos com esofagite por comprimidos. Enquanto isso, a manometria esofágica é usualmente utilizada para avaliação do peristaltismo, antes do tratamento cirúrgico (BECHER; DENT, 2011).

1.3.2 DRGE e Sarcopenia

Um grupo de estudo europeu voltado para o entendimento de sarcopenia em pacientes idosos, denominado *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP), entende a sarcopenia como a perda progressiva de massa muscular esquelética em associação com a função reduzida dos grupos musculares, tendo como principal causa a senilidade, porém com diversos fatores envolvidos.

Alguns autores classificam a sarcopenia como uma síndrome geriátrica que origina a fragilidade do indivíduo, limita a funcionalidade geral, aumenta os riscos de eventos adversos, reduz a qualidade de vida e aumenta os fatores de morbimortalidade (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010; WOO; LEUNG; MORLEY, 2015).

A proteólise muscular é entendida como mecanismo de compensação do envelhecimento através de experimentos em animais, mecanismo irreversível, manifestado por hipotrofia e sarcopenia, principalmente por conta de redução da expressão orgânica de transportadores de aminoácidos e receptores de insulina nos túbulos transversos (GITLER *et al.*, 2017).

Os critérios de sarcopenia são definidos da seguinte forma:

- (1) Baixa quantidade de massa muscular

(2) Baixa força muscular

(3) Baixo desempenho funcional

A condição de perda de massa muscular apresenta, ainda, três estágios que variam de acordo com os sinais apresentados pelo indivíduo: pré-sarcopenia (critério 1), sarcopenia (critério 1 somado ou ao dois ou ao três) e sarcopenia grave (presença dos três critérios simultaneamente (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010).

Para tanto, existem diversos testes diagnósticos que se pode recorrer em protocolos de triagens para sarcopenia, alguns com possibilidade de erro diagnóstico; outros com alta concordância.

A sarcopenia é uma condição que progride com o avançar da idade e com maior prevalência do gênero feminino em relação ao masculino. A pré-sarcopenia apresenta relação estatisticamente significativa em idosos acima de 70 anos, com a recorrência de quedas e contexto de alta vulnerabilidade social. Além disso, a sarcopenia também se apresenta relacionada à presença de déficit cognitivo e obesidade abdominal (ESPINEL-BERMÚDEZ *et al.*, 2018).

Inúmeras possibilidades existem para se avaliar a composição corporal tanto no público geral quanto no idoso. O método de referência para quantificação da água corporal total (ACT) é o da diluição de isótopos, como o deutério. Este método se baseia na constante de hidratação da massa livre de gordura, considerando o baixíssimo nível de hidratação do tecido adiposo. O óxido de deutério é um isótopo estável (não radioativo), o que o torna seguro para o uso até mesmo em crianças, mulheres em idade fértil e idosos. É uma metodologia considerada de elevada acurácia, entretanto de difícil utilização na prática clínica pela baixa disponibilidade e altos custos de análise (MARTINS, 2009).

A constante de hidratação da massa magra estabelece que, em mamíferos, 73,2% da massa livre de gordura é composta por água. A relativa estabilidade da hidratação da massa livre de gordura (MLG) em mamíferos permite que métodos de diluição de isótopos determinem com precisão o valor de água corporal total e que, a partir dele, sejam calculados valores secundários, como a MLG ou massa magra e a gordura corporal total (WANG *et al.*, 1999).

O óxido de deutério, também chamado de água pesada, água marcada ou água deuterada é um líquido cuja molécula é composta por dois átomos de deutério e um átomo de oxigênio

(D₂O), muito semelhante à água (H₂O). O método baseia-se na ingestão de uma dose conhecida de óxido de deutério. Após determinado tempo, coleta-se uma amostra de fluido corporal (saliva, urina, sangue) afim de avaliar o enriquecimento dessa amostra com deutério, comparando com uma amostra basal, previamente coletada. Após a ingestão, o óxido de deutério é absorvido e espalhado pelo corpo até seus níveis atingirem um platô. A diferença na concentração do isótopo nas amostras determina, de forma precisa, o conteúdo de água corporal (CARNEIRO *et al.*, 2012). A equação para determinação da massa livre de gordura (MLG) é feita a partir do valor de água corporal total (ACT), com base na constante de hidratação da massa magra, ou seja, MLG é igual a ACT dividida pela constante 0,732 (WANG *et al.*, 1999).

É muito provável que exista uma relação direta de sarcopenia e DRGE, uma vez que estruturas musculoesqueléticas como o diafragma crural e o ligamento frenoesofágico estão envolvidos no mecanismo antirrefluxo gastroesofágico. No entanto, ainda não existem estudos consistentes correlacionando sarcopenia e DRGE.

1.3.3 DRGE e Doença Hepática Gordurosa Não-alcoólica (DHGNA)

A doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA) compreende desde esteatose hepática à esteatohepatite não-alcoólica (EHNA). É uma das principais causas de doença difusa do fígado. Em fase tardia pode progredir para cirrose com suas complicações, tais como hipertensão portal e carcinoma hepatocelular (FERRAIOLI;MONTEIRO, 2019).

É bem sabido que o grau de esteatose hepática está ligado intimamente a síndromes metabólicas e risco de doença cardiovascular (ARULANANDAN *et al.*, 2015). No entanto, ainda não se sabe a relação entre esteatose hepática e DRGE, tendo o paciente índice de massa corpórea normal ou não; seja na presença ou na ausência de síndrome metabólica.

O ultrassom no modo-B permite subjetivamente estimar o grau de infiltração gordurosa no fígado. Trata-se de um método de imagem largamente acessível, não invasivo, passivo de repetições na execução, uma vez que não há nenhuma exposição à radiação ionizante; de baixo custo e bem aceito pelos pacientes. Portanto, o método ultrassonográfico tem sido recomendado como procedimento de diagnóstico por imagem de primeira linha em adultos portadores de

DHGNA pelos guias de prática clínica da Associação Europeia de Estudos do Fígado liberados em conjunto com a Associação Europeia de Estudos da Obesidade - EASL/EASD, 2016.

O grau de esteatose hepática é usualmente obtido utilizando-se alguns achados ultrassonográficos que incluem: o brilho do fígado, o contraste entre a ecogenicidade hepática e renal e a definição ultrassonográfica dos vasos intra-hepáticos, do parênquima do fígado e do diafragma. A esteatose hepática por ultrassonografia pode ser graduada como se segue (KIM *et al.*, 2005; DASARATHY *et al.*, 2009; HERNAEZ *et al.*, 2011):

- a) Ausente (escore 0): quando a ecogenicidade do fígado é normal.
- b) Leve (escore 1): quando há um leve e difuso aumento da ecogenicidade hepática com visibilização normal do diafragma e das paredes dos vasos portais.
- c) Moderada (escore 2): em caso de moderado aumento difuso da ecogenicidade hepática com discreto impedimento da visibilização do diafragma e das paredes dos vasos portais.
- d) Acentuada (escore 3): em caso de marcado aumento difuso da ecogenicidade hepática com pouca ou nenhuma visibilização do diafragma, das paredes dos vasos portais e das porções posteriores do lobo direito do fígado.

1.4 Fisiopatologia da DRGE

O esfíncter esofágico inferior é um anel de músculo na parte inferior do esôfago que age como uma válvula entre o esôfago e o estômago. O refluxo gastroesofágico pode ocorrer em circunstâncias fisiológicas ou patológicas (MITTAL; BALABAN, 1997).

A barreira antirrefluxo é constituída pelo hiato esofágico, ângulo de His, ligamento frenoesofágico, esfíncter esofágico inferior e diafragma crural, sendo este último o que desempenha o papel mais importante na barreira (NORTON *et al.*, 2000).

As contrações do diafragma crural são relacionadas às mudanças na pressão da junção esofagogástrica. Estas contrações, normalmente são relacionadas à respiração. Cada inspiração aumenta a pressão na junção esofagogástrica de 10 a 20 mmHg, e com a inspiração profunda o aumento varia de 50 a 150 mmHg (MITTAL; BALABAN, 1997).

A maioria dos episódios de refluxo gastroesofágico ocorre durante o relaxamento transitório espontâneo e inadequado do esfíncter esofágico inferior, isto é, a diminuição de pelo menos 90% da pressão basal do esfíncter inferior do esôfago não associada à deglutição ou à peristalse esofágica (ORLANDO, 2007).

Associam-se vários fatores na patogenia da DRGE, com frequência coexistentes, assim como redução da pressão do esfíncter esofagiano inferior (EEI), relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior (RTEEI), hérnia hiatal, deficiência no clareamento esofágico, resistência epitelial da mucosa, obesidade, hipersensibilidade esofágica e posição da bolsa ácida (SIFRIM, 2008; BOECKXSTAENS *et al.*, 2015). Embora a etiologia e a patogenia da DRGE devam-se a múltiplos fatores, a dependência essencial recai na integridade da barreira antirrefluxo, com seus componentes anatômicos e funcionais que representam a linha de defesa frente à enfermidade.

A junção esofagogástrica (JEG) é uma região especializada composta pelo esfíncter esofagiano inferior (EEI) e pelo diafragma crural (DC). Esses dois elementos anatômicos associados funcionam como uma barreira antirrefluxo (o mecanismo interno constitui-se da musculatura intrínseca do esôfago distal em conjunção com as fibras proximais do estômago; e o

externo, do DC). Os referidos componentes estão anatomicamente sobrepostos e amparados pelo ligamento frenoesofágico (BOECKXSTAENS; ROHOF, 2014).

O movimento do conteúdo gástrico para o esôfago é o evento primário da origem da DRGE. Constatase uma complexidade anatômica e fisiológica da barreira antirrefluxo, que se mostra vulnerável a diversos mecanismos potenciais de refluxo. A hipotonia do esfíncter esofagiano inferior (EEI), o relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior (RTEEI) e a desconstrução anatômica da junção esofagogástrica, com frequência associada à hérnia hiatal são os principais mecanismos fisiopatológicos que determinam a incompetência da junção esofagogástrica (KAHRILAS, 2013).

O EEI é uma área refinada do esôfagodistal, composta de músculo liso circular de 3 a 4 cm de comprimento com capacidade de produzir uma pressão de repouso superior à pressão intragástrica. Uma série de fatores podem diminuir a pressão do EEI: distensão gástrica, alimentos (gordura, chocolate, álcool), hormônios e drogas (PANDOLFINO; KWIASTEK;KAHRILAS, 2008). Quando a pressão do EEI se iguala a do estômago, quase sempre o refluxo gastroesofágico acontece. Normalmente, uma pressão de 2 a 3 mmHg do EEI maior que a intragástrica é suficiente para prevenir o refluxo gastroesofágico (PATERSON, 2001).

O EEI em associação com o pilar diafragmático e o ligamento frenoesofágico, atua como barreira frente à regurgitação de conteúdo gástrico para o esôfago. Na inspiração, o DC eleva a pressão da JEG. Tais componentes se completam a fim de manter a competência em condições de movimentação e repouso, associadas à deglutição e ao aumento da pressão intra-abdominal (KAHRILAS, 1997).

Um mecanismo subjacente predominante do refluxo gastresofágico, tanto em indivíduos normais como em pacientes com DRGE é o relaxamento transitório do esfíncter esofágico

inferior (RTEEI). Sem que haja nenhuma deglutição, o EEI pode relaxar espontaneamente por um período prolongado (em até 10 s) e, neste momento, há uma queda no pH esofágico, caracterizando um episódio de refluxo. Este é um mecanismo absolutamente normal (mecanismo fisiológico da eructação); mas em alguns indivíduos durante esse mecanismo, não só ascende ar, mas também acontece a subida de líquido e este líquido pode ser ácido ou não ácido.

O relaxamento transitório é um reflexo que tem origem no estômago, quando a câmara gástrica se distende, por meio da ativação de mecanorreceptores do estômago que enviam um sinal por via aferente ao centro da deglutição no bulbo. Este centro emite um sinal por via eferente vagal que se conecta com neurônios do plexo mioentérico do EEI, promovendo a liberação de óxido nítrico (NO), substância que determina o relaxamento do referido esfíncter (SIFRIM, 2008).

O RTEEI é uma resposta motora integrada que envolve não somente o relaxamento do esfíncter em questão, mas também a inibição do diafragma crural e encurtamento do esôfago pela contração do músculo longitudinal (PANDOLFINO; KWIATEK; KAHRILAS, 2008).

A maioria dos episódios de refluxo gastroesofágico ocorre durante o relaxamento transitório espontâneo e inadequado do esfíncter esofágico inferior, isto é, a diminuição de pelo menos 90% da pressão basal do esfíncter inferior do esôfago não associada à deglutição ou à peristalse esofágica (ORLANDO, 2008).

As contrações do diafragma crural relacionam-se às mudanças na pressão da junção esofagogástrica. Estas contrações, normalmente estão relacionadas com a respiração. Cada inspiração aumenta a pressão na junção esofagogástrica de 10 a 20 mmHg, e com a inspiração profunda o aumento varia de 50 a 150 mmHg (MITTAL; BALABAN, 1997).

Estudo realizado em crianças com hiperplasia adenotonsilar com síndrome da apneia obstrutiva do sono, utilizando polissonografia e pHmetria demonstrou que quanto maior a obstrução menor o refluxo gastroesofágico, ou seja uma correlação inversa (NORONHA *et al.*,

2009). Este trabalho levantou a hipótese de que a mudança da dinâmica respiratória poderia melhorar o refluxo gastresofágico e a competência da barreira antirrefluxo. Com isso, despertou-se a ideia de que o evento poderia ter ocorrido porque o diafragma crural havia sido treinado involuntariamente.

Em estudo realizado por Eherer e colaboradores (2011), demonstrou-se que exercícios respiratórios diminuem os sintomas da DRGE, diminuem o uso de inibidores da bomba de prótons e a exposição ácida no esôfago.

Outro estudo verificou que o treinamento muscular inspiratório com carga linear melhorava a pressão do EEI durante manobra inspiratória, diminuía os sintomas de DRGE, e reduzia a taxa de relaxamento transitório do EEI. Porém, este estudo não realizou treinamento sem carga e não foi randomizado (SOUZA *et al.*, 2013).

Os relaxamentos transitórios do EEI são mediados pelo sistema nervoso autônomo. Distúrbios na regulação autonômica contribuem para o aparecimento da DRGE e este mecanismo fisiopatológico parece impedir o EEI de prevenir o refluxo de conteúdos gástricos para o esôfago (DOBREK *et al.*, 2004).

A melhora da função autonômica associada ao treinamento diafragmático se correlaciona inversamente com o tempo de exposição ácida do esôfago. Possivelmente, há uma melhora global da função autonômica e consequente redução da taxa de relaxamento transitório do esfíncter inferior (SOUZA *et al.*, 2011).

Mudanças da função autonômica cardiovascular comumente se associam com alterações de motilidade e de sensibilidade do sistema digestivo. A variabilidade da frequência cardíaca tem sido utilizada como recurso para a mensuração da atividade do sistema nervoso autônomo em diversas situações (NOTARIUS; FLORAS, 2001).

A hérnia de hiato é uma deformidade anatômica caracterizada pelo posicionamento anormal(deslocamento) da JEG acima do diafragma. Em pessoas saudáveis, a parte distal do esfíncter inferior está localizada no abdômen e o DC sobreposto, o que confere uma zona de alta pressão sinérgica. O distanciamento do EEI do DC enfraquece o mecanismo esfíncteriano; a hérnia de hiato está associada a uma diminuição da pressão na JEG. Além disso, o saco de hiato pode funcionar como um reservatório de fluido que pode refluir para o esôfago após deglutição ou durante períodos de baixa pressão esfíncteriana (BOECKXSTAENS; ROHOF, 2014).

1.5 Ultrassonografia e Elastografia (TE/SE/ARFI /p-SWE/ 2D-SWE)

Os primeiros estudos utilizando a imagem ultrassográfica em tempo real no modo B (USTR-B) do diafragma costal demonstraram a espessura normal do músculo na zona de aposição (inserção no gradil costal) (UEKI; DE BRUIN; PRIDE, 1995). A visualização do diafragma é agora facilmente realizada à beira do leito (HABER; ASHER; FREIMANIS, 1975). Poucos estudos têm comparado a USTR-B do diafragma em pacientes enfermos com controles normais. Gottesman e McCool encontraram um significativo decréscimo da espessura do diafragma no fim da expiração e mudanças na espessura do diafragma no fim da expiração em repouso para a inspiração máxima em 12 pacientes com paralisia do diafragma quando feita comparação com 15 controles normais (GOTTESMAN; MCCOOL, 1997).

Há milhares de anos a avaliação do grau de firmeza de órgãos ou tecidos por meio do exame físico tem sido utilizada para o diagnóstico de doenças entre as quais o câncer é a que mais notavelmente modifica o grau de consistência dos órgãos ou estruturas à palpação. Para órgãos superficiais como a mama ou para lesões pouco profundas, o recurso do exame físico através da palpação é muito fácil e utilizado como recurso primário nessa avaliação do grau de rigidez; mas em caso de estruturas mais profundas, a abordagem torna-se difícil ou impossível.

A elastografia é uma nova técnica eletrônica que pode produzir uma imagem baseada na rigidez do tecido. Além disso, o referido recurso pode também nos trazer informações clínicas adicionais da anatomia humana (órgãos e estruturas) ao modo B do ultrassom lançando mão da propriedade acústica dos tecidos e, através do Doppler, pode nos informar sobre características do fluxo vascular (BARR, 2017)(Quadro 2).

Quadro 2- Comparação dos diversos recursos da ultrassonografia

Modo	Mensuração	Demonstração
Modo B	Impedância acústica	Anatomia
Doppler	Movimento	Fluxo vascular
Elastografia	Propriedades mecânicas	Rigidez de tecido

Fonte:

Barr, 2017

A elastografia por ultrassom ou simplesmente denominada de elastografiase não levarmos em conta que o método pode também ser realizado por ressonância magnética, tem sido utilizada em aplicações de pesquisa por muitos anos, mostrando-se de grande interesse e de aplicabilidade clínica no diagnóstico de diversas doenças desde o primeiro sistema aprovado clinicamente em 2003. A partir daí, observou-se rápido e contínuo o desenvolvimento de inúmeras variações de elastografia, entre elas SE (*Strain elastography*) – elastografia de tensão, SWE (*shear wave elastography*) – elastografia por ondas de cisalhamento cuja tecnologia utiliza-se também o ARFI (*acoustic radiation force impulse*) - força mecânica ou impulso de força de radiação acústica onde se geram ondas de cisalhamento no interior do tecido examinado, estimando-se assim o grau de rigidez do referido tecido através da aferição de velocidades em m/s das ondas. Inicialmente a SE foi desenvolvida e usada clinicamente. Essa técnica captura as mudanças

(deformidades) do tecido quando uma força externa é aplicada seja com o transdutor ou por movimentos respiratórios ou batimentos cardíacos. Tecidos rígidos não deformam tanto quanto tecidos amolecidos quando uma força é aplicada. Todas as técnicas baseadas em tensão (SE), a intensidade da força aplicada não é conhecida e, portanto, o exato valor quantitativo de rigidez do tecido não pode ser mensurado com precisão. Assim essas técnicas são qualitativas. Existem várias formas de expor os resultados. Diversos mapas de tensão em escala cinza ou colorida podem ser dispostos para interpretação. A depender do fabricante, tecidos endurecidos são representados em cor vermelha; para outros, em cor azul. Na técnica de SWE é onde o ARFI está inserido e usado para gerar ondas de cisalhamento no tecido a ser examinado. As ondas de cisalhamento propagam-se perpendicularmente à força aplicada. A velocidade de onda de cisalhamento (VOC) em m/s pode ser estimada por observação do movimento do tecido em resposta às ondas de cisalhamento produzidas pelas ondas mecânicas aplicadas por meio do ultrassom em modo – B. A VOC depende do grau de rigidez do tecido examinado: é mais lenta em tecidos amolecidos e mais rápida em tecidos mais endurecidos. Esta técnica quando realizada com impulso mecânico e quando nenhuma imagem de ultrassom é adquirida devemos denominar *transient elastography* (TE) -elastografia transitória.

Existem várias técnicas utilizando-se pulsos do ARFI para gerar ondas de cisalhamento e obter suas velocidades (m/s) na área a ser escolhida no campo das imagens estabelecidas pelo ultrassom no modo B. Pode-se aplicar (delimitar) uma pequena área sobre o tecido representado por imagem ultrassonográfica (ROI – *region of interest*) onde o impulso do ARFI gera ondas de cisalhamento e a partir daí obtermos valores de velocidades no interior do ROI. O valor obtido em cada imagem em que se aplica o ROI representa a velocidade média naquela pequena área. Esta técnica é chamada de p-SWE (*point shear wave elastography*) – ponto de velocidade de cisalhamento em elastografia (Fig 1). Com aquisições pré-definidas de um número de 10 (dez) velocidades das ondas de cisalhamento (ou menos conforme estudo), pode-se obter a média e a

mediana das velocidades com controle de qualidade dos exames ao se demonstrarem o desvio padrão e o IQR- interquartil (BARR, 2017).

Em outra técnica, múltiplos pulsos do ARFI podem ser aplicados sobre um largo campo de visão (FOV – *field of view*) previamente definido para se estimarem múltiplas velocidades de ondas de cisalhamento sobre uma definida área de tecido. Com esta técnica, o código colorido de pixel no mapa exposto é utilizado para se visibilizar a variação de velocidades de ondas de cisalhamento no FOV. Esta técnica é chamada de 2D-SWE (2D- *two dimensional shear wave elastography*) –ondas de cisalhamento na elastografia em duas dimensões). A depender do fabricante, as velocidades podem ser obtidas em um simples momento estático de aquisição no mapa colorido de imagens (Fig.2) ou em tempo real, ou seja, com imagens em movimento (BARR, 2017).

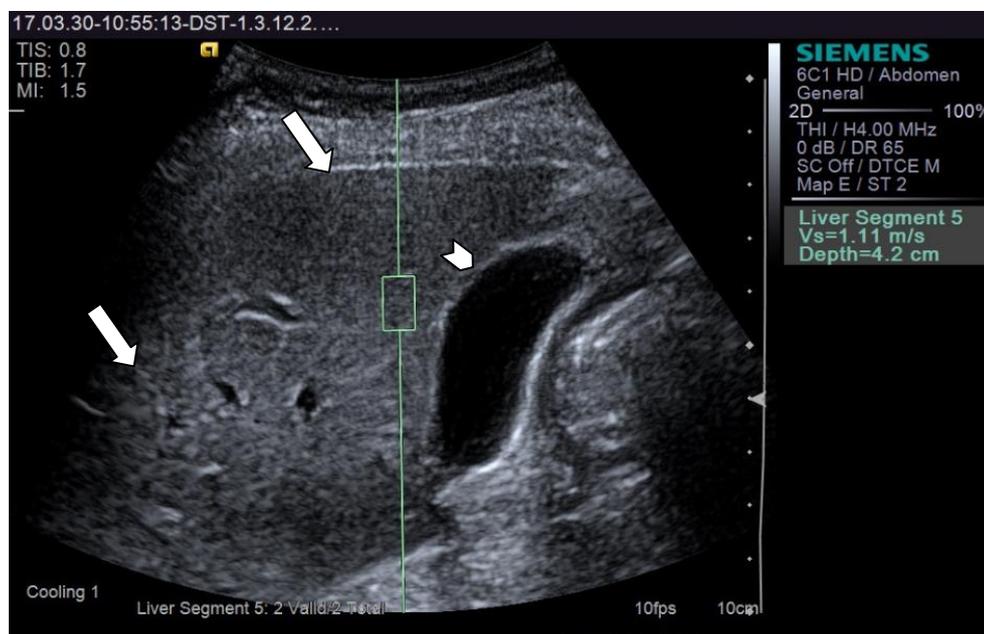


Figura 1 -Imagem do ARFI por p-SWE aplicada no fígado com a respectiva velocidade em m/s. Fígado (setas); Vesícula biliar (cabeça de seta); velocidade (Vs) à esquerda.

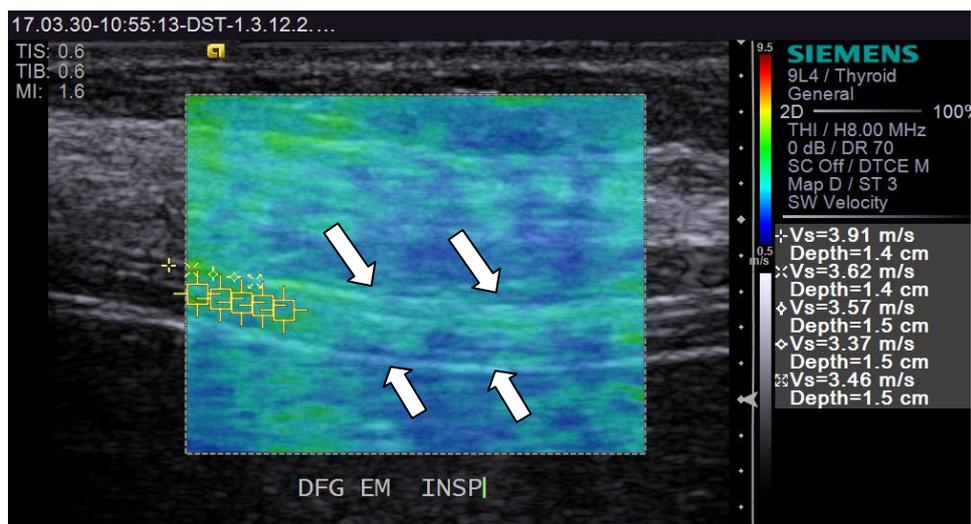


Figura 2-Imagem do mapa colorido ARFI- 2D –SWE na avaliação da rigidez do diafragma costal em inspiração com as respectivas velocidades em m/s e amostras aplicadas no diafragma. Diafragma (setas); Amostras (□); Velocidades (Vs) à esquerda.

Não há estudos publicados sobre a aplicação do 2D – *Shear Wave* (SWE) - ARFI (*Acoustic Radiation Force Impulse*) ou de outros recursos de elastografia por ultrassom na avaliação do grau de rigidez ou de tensão do diafragma costal, da crura diafragmática ou especificamente do músculo reto abdominal. No entanto, há importantes publicações demonstrando a aplicabilidade da elastografia pelo método ultrassonográfico na avaliação da rigidez e nas propriedades individuais de outros compartimentos musculares em condição passiva e ativa (BOUILLARD; NORDEZ; HUG,2011; BOUILLARD *et al.*,2012;BRANDENBURG *et al.*,2014; SASAKI ; SHO; ISHII, 2014).

1.6 Justificativa e Importância

A DRGE é uma das mais importantes afecções digestivas considerando-se a elevada e crescente incidência, a intensidade dos sintomas e a gravidade das complicações. (CHEHTER, 2004). Portanto, qualquer tipo de recurso ou intervenção que possa trazer benefícios a esse grupo populacional, acometido pela referida enfermidade, é de extremo interesse para sociedade e comunidade científica.

A crura diafragmática é uma estrutura de constituição músculo esquelética e é essencial componente da junção esofagogástrica (JEG) no mecanismo antirrefluxo (MITTAL; ROCHESTER; MCCALLUM). Demonstrou-se que há deficiência tanto anatômica como funcional do diafragma crural por endossonografia e manometria de alta resolução em um grupo de pacientes com esofagite de refluxo (SOUZA, 2016).

Foi demonstrado que a presença de DRGE aumenta conforme a idade e encontra associação com o IMC (índice de massa corpórea) em adultos, o que não ocorre em indivíduos com idade inferior a 20 anos (OKIMOTO *et al.*, 2015). A sarcopenia é entendida como a perda progressiva de massa muscular esquelética em associação com a função reduzida dos grupos musculares, tendo como principal causa a senilidade, porém com diversos fatores envolvidos (*European Working Group on Sarcopenia in Older People - EWGSOP*). Alguns autores classificam a sarcopenia como uma síndrome geriátrica que origina a fragilidade do indivíduo, limita a funcionalidade geral, aumenta os riscos de eventos adversos, reduz a qualidade de vida e aumenta os fatores de morbimortalidade (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010; WOO; LEUNG; MORLEY, 2015).

Tendo em vista inúmeros estudos sobre a importância da crura diafragmática no mecanismo antirrefluxo, a prevalência DRGE e de perda de massa muscular bem como de redução funcional da musculatura estriada em grupos geriátricos, foi decidido estudar outros grupos musculares esqueléticos, periféricos à crura diafragmática (diafragma costal e reto abdominal), em uma população de idosos em que, particularmente, se pode encontrar

maiores variações morfofuncionais dos músculos esqueléticos. Portanto, procurou-se avaliar se as medidas de espessura e rigidez do diafragma costal e do músculo reto abdominal, obtidas por ultrassonografia e elastografia, poderiam servir como marcadores biológicos de refluxo gastroesofágico. Houve também a necessidade investigatória no que diz respeito à relação entre a composição de água corporal, um marcador da massa muscular corporal total, e a exposição ácida do esôfago distal. Acrescentou-se ao estudo a avaliação da correlação entre esteatose hepática medida por ultrassonografia e o refluxo gastroesofágico.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Investigara correlação entre achados anatômicos (espessura) e elastográficos (rigidez) do diafragma costal e do músculo reto abdominal por ultrassonografia, com sintomas de refluxo gastroesofágico e com exposição ácida do esôfago.

2.2 Específicos

- Medir a espessura do diafragma costal por ultrassom e correlacionar com sintomas de DRGE e com exposição ácida do esôfago.
- Obter dados elastográficos (rigidez) do diafragma por ultrassom e correlacionar com sintomas de DRGE e com exposição ácida do esôfago.
- Medir a espessura do músculo reto abdominal por ultrassom e correlacionar com sintomas de DRGE e com exposição ácida do esôfago.
- Obter dados elastográficos (rigidez) do músculo reto abdominal por ultrassom e correlacionar com sintomas de DRGE e com exposição ácida do esôfago.
- Obter dados de ecogenicidade hepática e correlacionar com sintomas de DRGE e com exposição ácida do esôfago.
- Obter a percentagem de água corporal e correlacionar com dados de sintomas de DRGE e com exposição ácida do esôfago.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Tipo de estudo

Pesquisa transversal, descritiva, de abordagem quantitativa realizada no Laboratório de Pesquisa em Gastroenterologia da Universidade Federal do Ceará com o apoio do Ambulatório de Geriatria e dos Serviços de Imagem e Endoscopia do Hospital Universitário Walter Cantídio-UFC.

3.2 Casuística

Foram estudados 26 pacientes (5 homens e 21 mulheres) com idade média de 71,8 anos e com índice de massa corpórea (IMC) médio de 27,9, selecionados de forma não-probabilística consecutiva no Centro de Atenção ao Idoso do Hospital Universitário Walter Cantídio. O serviço é referência no atendimento desta população, oferecendo serviços de Neuropsicologia, Assistência Social, Nutrição, Enfermagem, Clínica Geral, além de Geriatria.

3.2.1 Critérios de Inclusão

Indivíduos de ambos os sexos, com idade a partir de 60 anos, residentes no município de Fortaleza, cognitivamente capazes de responder aos questionamentos e obedecer aos comandos do avaliador. Todos os pacientes selecionados necessariamente passaram pela avaliação da quantidade de água corporal por diluição de deutério na saliva com consequente estimativa de percentual de massa muscular.

3.2.2 Critérios de Não-inclusão

Pacientes com história de infarto agudo do miocárdio ou angina instável; aneurisma de aorta; pneumotórax; fístulas pleurocutâneas ou pulmonares; doença pulmonar obstrutiva crônica,

asma brônquica, sequela de acidente vascular encefálico; Doença de Parkinson, histórico de toracotomia ou cirurgia abdominal alta, falências orgânicas, obesidade mórbida, indivíduos em uso de inibidores da bomba de prótons (IBP), indivíduos incapacitados cognitivamente de responder aos questionamentos dos instrumentos a serem utilizados e obedecer aos comandos do avaliador.

3.2.3 Critérios de Exclusão

Pacientes com desejo em não mais participar do estudo por razões pessoais, ou mesmo sem razão exposta, intolerância aos procedimentos de coleta de dados, ausência em alguma das etapas de coleta de dados. Dos 30 (trinta) pacientes que desejaram participar do estudo, 4 (quatro) foram excluídos por não comparecerem à avaliação clínica ou aos exames subsequentes.

3.3 Aspectos Éticos

Foram seguidas todas as diretrizes para pesquisas envolvendo seres humanos, expostas na resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, bem como observados os princípios bioéticos da beneficência, não-maleficência, autonomia e justiça. Os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Ceará, sob parecer 4.523981. Todos os voluntários concordaram em participar do estudo e assinaram o TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1).

3.4 Delineamento do Estudo

Após aceitarem participar da investigação e preenchidos os critérios de inclusão, os voluntários foram submetidos a avaliação clínica, pHmetriaesofágica de 24h, e estudo ultrassonográfico pelo modo B e elastográfico (ARFI) do diafragma costal e do músculo reto abdominal assim como avaliação do fígado por ultrassom.

3.4.1 Avaliação clínica

A avaliação clínica foi realizada por meio de um questionário padronizado acerca da sintomatologia associada à DRGE, dispepsia, constipação e demais condições gastroesofágicas, cirurgias prévias, comorbidades, uso de medicamentos, além de informações pessoais e sócio-demográficas como identificação, ocupação, data de nascimento, endereço, escolaridade e contatos (Anexo 2). Na sequência eram aplicados dois instrumentos:

3.4.1.1 Questionário de Doença do Refluxo (QDR)(SHAW, 2001)

Instrumento utilizado para avaliação da frequência e intensidade de sintomas típicos de DRGE, tais como pirose, regurgitação, dor epigástrica ou retroesternal. Para obtenção do escore final, são somadas as pontuações da seção de frequência de sintomas e da seção de intensidade de sintomas (Anexo 3).

3.4.1.2 Índice de Sintomas do Refluxo (RSI)(BELAFSKY, 2002)

Instrumento utilizado para avaliação de sintomas atípicos de DRGE. Ao serem questionados acerca de sintomas supraesofágicos, como disfonia, presença de secreção

nasofaríngea, disfagia, dificuldades respiratórias e tosse, os participantes atribuíam uma pontuação de zero a cinco, onde zero representava ausência de problema e cinco representava um problema intenso (Anexo 4).

3.4.2 Avaliação Morfológica e Funcional

3.4.2.1 Análise de pHmetria

3.4.2.1.1 Equipamento

Para a monitorização ambulatorial do pH e impedância esofágicos foi utilizado monitor portátil da marca Alacer®, modelo AL-4 Z-pH, conectado a uma sonda plástica com sensores de Antimônio e Aço Inoxidável (Fig. 3), capazes de captar a diferença de resistividade, detectando a atividade de refluxo, e o pH do meio esofágico, a fim de caracterizar cada episódio de refluxo como ácido ou não ácido. Neste estudo, utilizamos apenas os dados de pHmetria para definição da exposição ácido do esôfago distal.

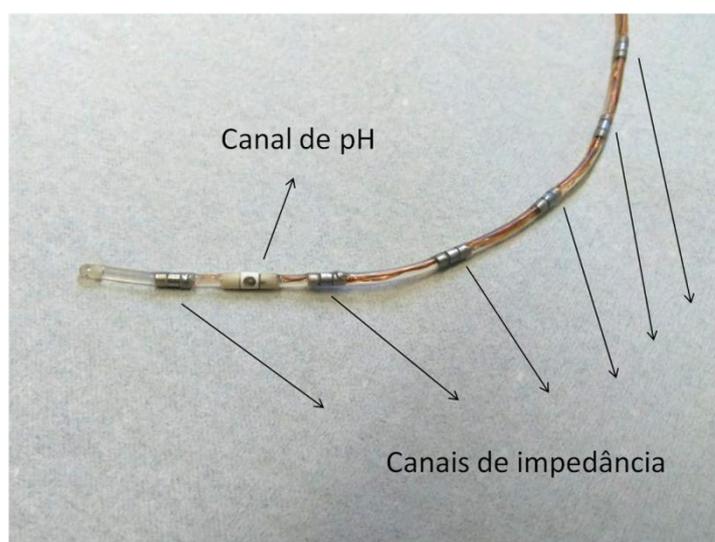


Figura 3 - Sonda de impedanciopHmetria com detalhamento dos canais.

Fonte: Vicente Conrado da Silva.

3.4.2.1.2 Protocolo do exame

Antes de cada exame, o sistema era calibrado utilizando-se soluções de pH1 e pH7. Inicialmente era realizada a aplicação de gel condutor no eletrodo de referência, fixação deste na região anterolateral do tórax com fita microporosa. Após aplicação tópica de Lidocaína spray a 10%, a sonda era introduzida por uma das narinas. A chegada do eletrodo distal ao estômago era monitorada no display do dispositivo, sendo evidenciada pela queda do pH. A sonda era, então, tracionada e posicionada 5cm acima da Borda superior do esfíncter esofágico inferior(BSEES), medida previamente aferida pelamanometria de alta resolução (MAR). A fixação era realizada por meio de fita microporosa na face lateral do nariz, face e posteriormente ao pavilhão auricular do mesmo lado.

O voluntário recebia um diário (Anexo 5) anotava todas as suas refeições, horários em que se deitououse levantou, bem como os possíveis sintomas apresentados. O participante era ainda orientado a manter sua rotina normal de alimentação e a retornar ao laboratório após 24 horas para retirada da sonda e finalização do exame.

As aquisições de tempo de refluxo foram baseados no Consenso de Lyon (RAMON *et al.*,2017)em que o tempo de exposição ácida menor que 4% ($EA < 4\%$) é fisiológico e corresponde a menos de 40 episódios de refluxo gastroesofágico em 24 h; o tempo de exposição ácida entre 4% e 6% ($EA: 4\% - 6\%$) é indeterminado, correspondente a 40 a 80 episódios de refluxo em 24 h e o tempo de exposição ácida acima de 6% ($EA > 6\%$) é anormal, correspondente a mais de 80 episódios de refluxo em 24 h (Quadro 3).

Quadro 3-Consenso de Lyon para o diagnóstico de DRGE

Tempo de Exposição Ácida	Episódios de refluxo (em 24h)	Diagnóstico
EA <4%	Menos de 40	Normal (Fisiológico)
EA entre 4% e 6%	Entre 40 e 80	Inconclusivo
EA > 6%	Mais de 80	Anormal

(Ramon *et al.*, 2017)**3.4.2.2 Ultrassonografia em modo B e ARFI-2D**

Os dados obtidos pelo método ARFI- 2D SWEe pela ultrassonografia no modo B foram feitos em duplo-cego por um único profissional médico treinado em ARFI, com titulação e experiência (mais de vinte anos) em ultrassonografia. Utilizamos um aparelho Siemens S2000 com a tecnologia no modo B e ARFI - 2D SWE. As medidas de espessura e de elastografia do diafragma foram colhidas com o paciente em decúbito dorsal em apneia na inspiração e expiração profundas. O transdutor linear de alta resolução (9 MHz) foi posicionado no espaço entre os oitavo e nono arcos direitos de tal modo que permitisse maior facilidade de identificação do diafragma como imagem (faixa) curvilínea hipocóica delimitada por duas finas linhas hiperecóicas (margem superior – pleural e margem inferior – peritoneal). A interface do pulmão com o fígado foi baseada pela imagem com “sombra suja” por conta do ar existente na base pulmonar. A espessura do diafragma tanto em inspiração como em expiração e o incremento de sua espessura foram obtidos tendo como referência o ponto da linha hiperecóica superior ao outro ponto da linha hiperecóica inferior no segmento da cúpula diafragmática logo abaixo da referida interface pulmonar, servindo como parâmetro a sombra determinada pelo ar

existente na base pulmonar correspondente, como já mencionado acima. O mesmo nível do segmento diafragmático serviu também como topografia ideal para obtenção dos dados elastográficos pelo método ARFI - 2D SWE (velocidades de onda de cisalhamento em m/s) em número de cinco para cada exame cujas amostras apresentavam área de 2,0 mm x 1,0 mm (2,0 mm²). As cinco medidas obedeceram a disposição de amostras emparelhadas; mas não superpostas no campo de interesse, obedecendo a sequência das porções mais posteriores para as mais anteriores da cúpula diafragmática, dispostas no monitor do aparelho de ultrassom.

A espessura e a elastografia (cinco valores de velocidade média da onda de cisalhamento em m/s) do músculo reto abdominal (em repouso e em contração) foram obtidas em segmento muscular à direita logo acima do plano de corte da cicatriz umbilical, seguindo a disposição das amostras, sem superposição, da margem mais superior para as subseqüentes margens inferiores do músculo, respeitando-se o mínimo espaço entre uma amostra e outra.

Nos grupos de pacientes em estudo também foram feitas avaliações do grau de esteatose hepática (grau I, II e III) pelo modo B ultrassonográfico com transdutor convexo de baixa frequência (3- 5MHz) que permite maior penetração do feixe sonoro e conseqüentemente maior definição de estruturas mais profundas.

Os dados obtidos na ultrassonografia pelo modo B e ARFI -2D SWE do diafragma e músculo reto abdominal bem como os achados no modo B do fígado (ecogenicidade/grau de esteatose) foram correlacionados posteriormente com dados de sintomas típicos (RDQ) e atípicos (RSI) da DRGE e de exposição ácida do esôfago distal por pHmetria.

3.4.2.2.1 Equipamento

As medidas de espessura e elastografia do diafragma costal e do músculo retoabdominal foram obtidas com transdutor de alta resolução de 9MHz e a avaliação do grau de esteatose hepática com transdutorconvexo de profundidade de 3- 5MHz em aparelho de ultrassonografia ACUSON Siemens, S2000, com tecnologia ARFI – 2 D SWE, software adquirido em projeto de pesquisa PPSUS (Fig. 4).



Figura 4 - Aparelho de Ultrassonografia/ARFI (elastografia).

Foto :Arquivo pessoal.

3.4.2.2.2 Avaliação dos achados de imagem

O estudo foi realizado em duplo-cego nos campos de avaliação ultrassonográficaconvencional pelomodo B e pela técnica da ARFI frente a outros métodos indicadores de DRGE (Questionários de sintomas típicos (RDQ) e atípicos (RSI) de DRGE e pHmetria).

3.4.2.2.3 Avaliação da composição de água corporal por diluição de deutério

A avaliação da composição corporal foi realizada pelo método da água deuterada. Após jejum de uma noite e uma coleta basal de saliva, o voluntário ingeria 30g de deutério a 99,9%. Após a ingestão, colocou-se 50ml de água no mesmo frasco e o voluntário era orientado a ingerir. O procedimento era então repetido com mais 50ml, com o objetivo de garantir que toda a dose fosse corretamente administrada.

Era oferecido, então, ao participante, uma refeição em forma de lanche simples de menos de 1250 kJ (300 kcal). Após 3h de ingestão da dose era coletada outra amostra de saliva. O enriquecimento de deutério das amostras de saliva foi medido por espectrometria infravermelha com transformação de Fourier (FTIR). O cálculo da água corporal total foi feito pela fórmula: $ACT (kg) = Dose^2 H_2O (mg) / \text{enriquecimento em 3h na saliva (mg/kg)}$. O cálculo da massa livre de gordura foi feito considerando-se que seu coeficiente de hidratação é de 0,732. Portanto, $MLG = ACT / 0,732$ (AGÊNCIA INTERNACIONAL DE ENERGIA ATÔMICA, 2013).

3.5 Análise estatística

Para a análise das variáveis quantitativas, foram calculados média e desvio padrão sobre a distribuição da amostra. Para a comparação de dois grupos de variáveis quantitativas de distribuição Normal foi realizado o teste *t de Student*. O teste exato de Fisher foi aplicado na análise de tabelas de contingência. Para medir a relação entre duas variáveis (análise univariada), aplicou-se o coeficiente de correlação de Pearson. Variáveis de distribuição não Normal foram transformadas (Normalizadas) por uma função logarítmica simples ($Y = \ln X$). Diferença estatística (probabilidade de significância) foi considerada quando $p < 0,05$. Utilizou-se o programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS).

4 RESULTADOS

4.1 Dados demográficos

No total de 30 (trinta) indivíduos que aceitaram participar do estudo, 4 (quatro) foram excluídos por não comparecerem à avaliação clínica ou aos exames subsequentes. A média de idade dos 26 voluntários (21 mulheres e 5 homens) foi de 71,8 ($\pm 6,9$) anos, com peso médio de 66,1 ($\pm 11,9$) kg, altura média de 154 ($\pm 8,8$) cm e média do IMC de 27,9 ($\pm 5,4$) kg/m².

Também foram obtidos valores de exposição ácida (EA) do esôfago distal e feito um ponto de corte: EA \leq 4% (19 idosos) e EA $>$ 4% (7 idosos). No primeiro grupo, foram obtidas as médias com os respectivos valores de desvio-padrão: 71,7 ($\pm 6,2$) anos para idade, 65,2 ($\pm 11,0$) kg para peso, 154 ($\pm 7,7$) cm para altura e IMC de 27,7 ($\pm 4,9$). Para o segundo grupo, foram obtidas as seguintes médias com os respectivos valores de desvio padrão: idade de 72 ($\pm 9,2$) anos, peso de 68,5 ($\pm 14,7$) kg, altura de 156 ($\pm 11,9$) cm e IMC de 28,3 ($\pm 7,0$). Do escore máximo de 30 pontos no questionário de doença do refluxo (RDQ) foram observadas as médias de 9,9 ($\pm 9,5$) para o grupo de pacientes com EA \leq 4% e para o grupo de pacientes com EA $>$ 4%, o escore foi de 14,3 ($\pm 12,1$). Do escore máximo de 45 pontos do índice de sintomas do refluxo (RSI) foram identificadas as médias 7,9 ($\pm 7,0$) para o grupo de pacientes com EA \leq 4% e 10,0 ($\pm 10,3$) para o grupo de pacientes com EA $>$ 4% ($p = 0,74$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre as variáveis dos dois grupos de exposição ácida (teste de Fisher: $p > 0,05$) (Tabela 1). Também foram observados valores de exposição ácida acima de 6% em 6 (seis) indivíduos, ou seja, 23% dos voluntários apresentavam doença do refluxo gastroesofágico.

Tabela 1 -Descrição dos achados demográficos em relação à exposição ácida do esôfago distal igual ou abaixo de 4% e acima de 4% (n = 26).

Exposição ácida	EA ≤ 4% n = 19 (73%)	EA > 4% n = 07 (27%)
Idade (anos)	71,7 (±6,2)	72 (±9,2)
Peso (kg)	65,2 (±11,0)	68,5 (±14,7)
Altura (cm)	154 (±7,7)	156 (±11,9)
IMC (kg/m²)	27,7 (±4,9)	28,3 (±7,0)
Escore total dos sintomas no RDQ	9,9 (± 9,5)	14,3 (± 12,1)
Escore total dos sintomas no RSI	7,9 (± 7,0)	10,0 (±10,3)

Dados em número absoluto e em percentual dos voluntários e variáveis demográficas em média com os respectivos valores de desvio-padrão. Teste de Fisher: $p > 0,05$ para todas as variáveis. EA (exposição ácida); IMC (índice de massa corpórea); RDQ (questionário de doença do refluxo), RSI (índice de sintomas do refluxo).

4.2 Dados ultrassonográficos

4.2.1 Dados ultrassonográficos da espessura do diafragma costal em relação aos sintomas do RDQ (Questionário de Doença do Refluxo) e RSI (Índice de Sintomas do Refluxo)

Os achados ultrassonográficos em tempo real demonstraram que a espessura do diafragma costal analisada na expiração não apresentou correlação com nenhum dos sintomas do RDQ e do RSI. No entanto, na avaliação da espessura do diafragma em inspiração, houve uma tendência de correlação inversa com o escore de intensidade da pirose (Coeficiente de Pearson de - 0,33 e $p = 0,10$). E, quando se observou a razão entre a espessura do diafragma costal na inspiração pela expiração (incremento da espessura diafragmática), houve uma forte tendência de correlação inversa com o escore de intensidade da pirose, (Coeficiente de Pearson de - 0,39 e $p = 0,05$)(Tabela 2).

Tabela 2- Dados ultrassonográficos da espessura do diafragma costal em relação à intensidade de sintomas do RDQ (Questionário de Doença do Refluxo)

	EDexp	EDins	EDins/EDexp	lnEDins/EDexp	EDexp	EDins	EDins/EDexp	lnEDins/EDexp	EDexp	EDins	EDins/EDexp	lnEDins/EDexp
RDQ (intensidade)	Pearson	Pearson	Pearson	Pearson	IC 95%	IC 95%	IC 95%	IC 95%	p	p	p	p
Pirose	0,02	-0,33	-0,36	-0,39	-0,3706 a 0,4038	-0,6383 a 0,06200	-0,6565 a 0,03072	-0,6746 a -0,001765	0,92	0,10	0,07	0,05
Dor torácica	0,25	-0,08	-0,26	-0,27	-0,1559 a 0,5785	-0,4546 a 0,3157	-0,5858 a 0,1450	-0,5945 a 0,1320	0,23	0,69	0,21	0,18
Queimação epigástrica	0,09	-0,04	-0,08	-0,07	-0,3067 a 0,4625	-0,4171 a 0,3567	-0,4547 a 0,3156	-0,4482 a 0,3229	0,66	0,86	0,69	0,72
Dor epigástrica	0,18	0,14	-0,01	0,00	-0,2256 a 0,5283	-0,2585 a 0,5026	-0,3958 a 0,3788	-0,3892 a 0,3855	0,39	0,49	0,96	0,99
Gosto ácido	0,23	0,18	0,00	0,02	-0,1755 a 0,5649	-0,2276 a 0,5268	-0,3903 a 0,3844	-0,3707 a 0,4038	0,26	0,39	0,99	0,92
Regurgitação	-0,07	-0,06	0,02	0,00	-0,4489 a 0,3221	-0,4392 a 0,3329	-0,3713 a 0,4031	-0,3898 a 0,3849	0,72	0,76	0,93	0,99
Soma Total	0,18	-0,04	-0,17	-0,18	-0,2199 a 0,5327	-0,4236 a 0,3498	-0,5260 a 0,2287	-0,5302 a 0,2231	0,37	0,83	0,40	0,38

EDexp (espessura do diafragma na expiração);EDins (espessura do diafragma na inspiração),EDins/EDexp (razão entre espessura do diafragma na inspiração e na expiração), ln (logaritmo da razão EDins/EDexp). Valores de “p”, de Pearson e de IC (intervalo de confiança). Test t: 0,05 e $r = -0,39$ para correlação entre EDins/EDexp ea intensidade de pirose. ● Tendência à significância estatística ($p = 0,05$).

4.2.2 Dados ultrassonográficos da espessura do diafragma costal em relação à exposição ácida do esôfago distal

Os achados ultrassonográficos demonstraram que a espessura média do diafragma costal em expiração foi maior no grupo de pacientes com exposição ácida do esôfago distal acima de 4% quando comparada com a do grupo de pacientes com exposição ácida do esôfago distal abaixo de 4%, sem significância estatística ($0,20 \pm 0,03$ versus $0,23 \pm 0,05$; Test t: $p = 0,11$) (Gráfico 1).

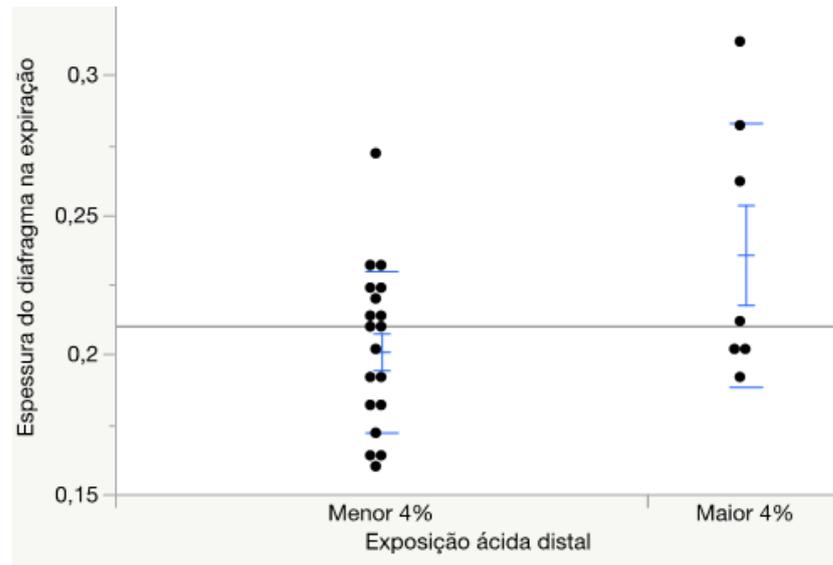


Gráfico 1 –Dados ultrassonográficos da espessura do diafragma costal em relação à exposição ácida(EA)do esôfago distal. Nessa amostra,a espessura média do diafragma costal em expiração foi menor no grupo de pacientes com EA< 4% em comparação com a do grupo com EA >4%; mas sem diferença significativa entre os grupos com médias e valores de desvio padrão de $0,20 \pm 0,03$ versus $0,23 \pm 0,05$. Test t: $p = 0,11$.

Assim como na expiração, não houve correlação estatística entre a espessura do diafragma em inspiração com o grupo de exposição ácida do esôfago distal acima de 4% (Coeficiente de Pearson (r) = 0,08) ou com a exposição ácida acima de 6% ($r = 0,22$). Também a razão entre a espessura do diafragma costal na inspiração e na expiração (incremento da espessura diafragmática) não demonstrou correlação com o grupo de exposição ácida do esôfago distal acima de 4% ($r = -0,25$) nem com o grupo com exposição ácida acima de 6% ($r = -0,14$).

4.2.3 Dados ultrassonográficos da espessura do músculo reto abdominal em relação aos sintomas do RDQ (Questionário de Doença do Refluxo) e RSI (Índice de Sintomas de Refluxo)

A aquisição da espessura do músculo reto abdominal (em repouso e em contração) demonstrou que a espessura do reto abdominal em repouso se correlacionou inversamente com a

dificuldade de respiração ($p = 0,02$, IC = $-0,71$ a $-0,07$, $r = -0,45$). Já a espessura do reto abdominal em repouso e na contração se associou inversamente com o escore de azia/dispepsia ($p = 0,01$, IC: $-0,73$ a $0,12$, $r = -0,48$ para o músculo reto abdominal em repouso; $p = 0,03$, IC: $-0,70$ a $-0,05$, $r = -0,43$ para reto abdominal em contração) (Tabela 3).

Tabela 3 - Dados ultrassonográficos da espessura média do músculo reto abdominal em repouso e contraído em relação aos sintomas do RSI (Índice de Sintomas de Refluxo)

	ERArep	ERAct	ERArep	ERAct	ERArep	ERAct
Achados de Impedância-pHmetria	Pearson	Pearson	IC 95%	IC 95%	p	p
Rouquidão	-0,17	-0,19	-0,5210 a 0,2352	-0,5366 a 0,2146	0,41	0,36
Pigarro	0,07	0,01	-0,3219 a 0,4491	-0,3779 a 0,3967	0,72	0,96
Secreção na faringe	-0,09	-0,17	-0,4639 a 0,3050	-0,5227 a 0,2329	0,65	0,41
Disfagia	-0,22	-0,33	-0,5616 a 0,1802	-0,6353 a 0,06708	0,27	0,10
Tosse pós-prandial	-0,04	-0,06	-0,4171 a 0,3567	-0,4387 a 0,3335	0,86	0,76
Dificuldade de respiração	-0,45	-0,35	-0,7123 a -0,07427	-0,6499 a 0,04226	● 0,02	0,08
Tosse irritante	0,13	0,18	-0,2674 a 0,4955	-0,2240 a 0,5295	0,51	0,38
Globus	-0,31	-0,26	-0,6211 a 0,09026	-0,5848 a 0,1465	0,13	0,21
Azia, dispepsia	-0,48	-0,43	-0,7335 a -0,1183	-0,7000 a -0,04986	● 0,01	● 0,03
Soma total	-0,29	-0,29	-0,6112 a 0,1061	-0,6123 a 0,1044	0,15	0,14

ERArep, espessura média do reto abdominal em repouso;ERAct, espessura média do reto abdominal contraído. Valores de “p”, de Pearson e de IC (intervalo de confiança). ● Significância estatística ($p < 0,05$).

4.2.4 Dados ultrassonográficos da espessura do músculo reto abdominal em relação à exposição ácida do esôfago distal

A espessura do reto abdominal em repouso ou contraído não apresentou correlação com a exposição ácida do esôfago distal. Exposição ácida acima de 4% ($p = 0,85$, IC: $-0,354$ a $0,419$, $r = 0,04$ para o músculo reto abdominal em repouso) e ($p = 0,55$, IC: $-0,278$ a $0,487$, $r = 0,12$ para músculo reto abdominal em contração). Também não houve também correlação da espessura do músculo reto abdominal em repouso ou contraído com exposição ácida acima de 6% ($p = 0,75$, IC: $-0,329$ a $0,443$, $r = 0,07$ para o músculo reto abdominal em repouso) e ($p = 0,62$, IC: $-0,297$ a $0,470$, $r = 0,10$ para o músculo reto abdominal em contração) (Tabela 4).

Tabela 4 – Dados ultrassonográficos da espessura média do músculo reto abdominal (em repouso e contração) em correlação à exposição ácida do esôfago distal acima de 4% e 6%.

	ERArep	ERAct	ERArep	ERAct	ERArep	ERAct
Achados de Impedância-pHmetria	Pearson	Pearson	IC 95%	IC 95%	p	p
EA total > 6%	0,07	0,10	-0,3291 a 0,4427	-0,2974 a 0,4705	0,75	0,62
EA total > 4%	0,04	0,12	-0,3548 a 0,4190	-0,2783 a 0,4866	0,85	0,55
N° total de refluxos	-0,06	0,07	-0,4408 a 0,3311	-0,3227 a 0,4484	0,75	0,72
N° de refluxo proximal	-0,17	-0,12	-0,5214 a 0,2346	-0,4862 a 0,2788	0,41	0,55
% de refluxo proximal	-0,17	-0,07	-0,5203 a 0,2361	-0,4459 a 0,3255	0,42	0,73
N° de refluxo distal	0,00	-0,09	-0,3899 a 0,3848	-0,4603 a 0,3092	0,99	0,67
% de refluxo distal	0,20	0,16	-0,1982 a 0,5487	-0,2435 a 0,5145	0,32	0,44
N° de refluxo proximal/distal	-0,22	-0,14	-0,5730 a 0,2007	-0,5165 a 0,2765	0,30	0,51

ERArep, espessura média do reto abdominal em repouso;ERAct, espessura média do reto abdominal contraído. Valores de “p”, de Pearson e de IC (intervalo de confiança).

4.2.5 Dados ultrassonográficos de rigidez do diafragma costal por elastografia (ARFI – 2D) em relação aos sintomas do RDQ (Questionário de Doença do Refluxo) e RSI (Índice de Sintomas de Refluxo)

O estudo elastográfico demonstrou correlação direta da rigidez do diafragma costal na inspiração com escore em frequência do “gosto ácido na boca”(p = 0,04, IC: 0,02 a 0,68, r = 0,41) (Tabela 5). Houve também correlação direta da rigidez do diafragma em inspiração com a intensidade do referido sintoma(p = 0,04, IC: 0,01 a 0,68, r = 0,40) (Tabela 6).A rigidez do diafragma em expiração não apresentou correlação com nenhum sintoma do RDQ ou do RSI.

Tabela 5 – Dados ultrassonográficos de rigidez do diafragma costal em inspiração por elastografia (ARFI) em relação à frequência dos sintomas do RDQ (Questionário de doença do refluxo).

RDQ (frequência)	Pearson	IC 95%	p
Pirose	-0,04	-0,4201 a 0,3536	0,85
Dor torácica	-0,09	-0,4599 a 0,3097	0,67
Queimação epigástrica	0,18	-0,2258 a 0,5282	0,39
Dor epigástrica	0,05	-0,3411 a 0,4317	0,80
Gosto ácido	0,41	0,02762 a 0,6884	0,04
Regurgitação	0,38	-0,006197 a 0,6702	0,05
Soma total	0,30	-0,1021 a 0,6137	0,14

Valores de “p”, de Pearson e de IC (intervalo de confiança). ● Significância estatística (p < 0,05).

Tabela 6 – Dados de rigidez do diafragma costal por elastografia (ARFI) em relação à intensidade dos sintomas do RDQ (Questionário de doença do refluxo).

RDQ (intensidade)	Pearson	IC 95%	p
Pirose	-0,08	-0,4552 a 0,3150	0,69
Dor torácica	-0,13	-0,4899 a 0,2743	0,54
Queimação epigástrica	0,19	-0,2097 a 0,5403	0,34
Dor epigástrica	0,17	-0,2342 a 0,5218	0,41
Gosto ácido	0,40	0,01207 a 0,6802	● 0,04
Regurgitação	0,20	-0,1995 a 0,5478	0,32
Soma total	0,25	-0,1566 a 0,5780	0,23

Valores de “p”, de Pearson e de IC (intervalo de confiança). ● Significância estatística ($p < 0,05$).

4.2.6 Dados ultrassonográficos de rigidez do diafragma costal por elastografia (ARFI – 2D) em relação à exposição ácida (EA) do esôfago distal

O grupo de indivíduos com EA maior que 4% apresentou rigidez do diafragma na inspiração menor quando comparado com o grupo com EA abaixo de 4% (média = $4,06 \pm 0,80$ versus $3,43 \pm 0,29$; Teste t: $p = 0,008$) (Gráfico 2).

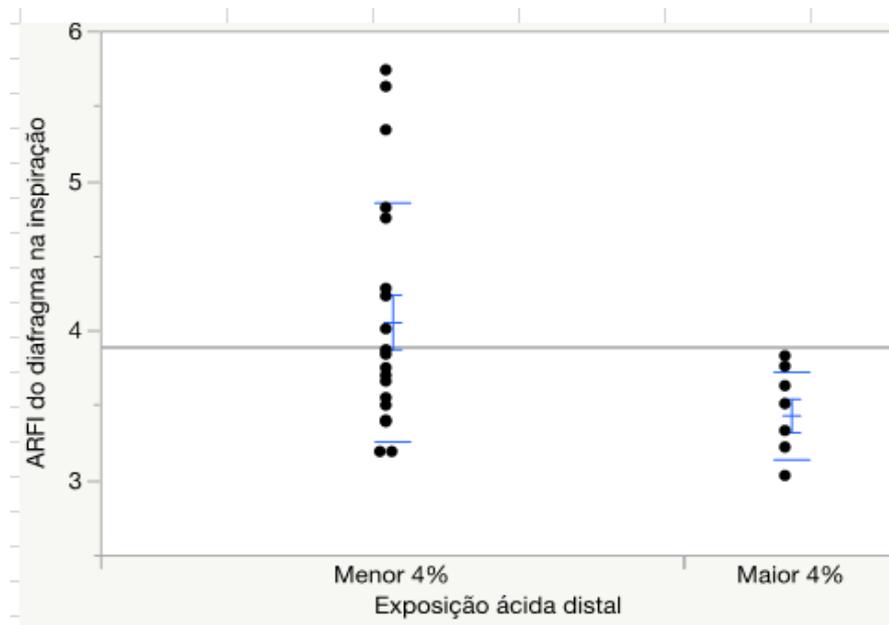


Gráfico 2 –Dados elastográficos (ARFI) do diafragma costal em relação à exposição ácida do esôfago distal. Nessa amostra, o grupo de indivíduos com EA maior que 4% apresentou rigidez do diafragma na inspiração menor que o grupo com EA abaixo de 4% com médias e valores de desvio padrão de $4,06 \pm 0,80$ versus $3,43 \pm 0,29$; Teste t: $p = 0,008$). ARFI, rigidez do diafragma por elastografia.

4.2.7 Dados ultrassonográficos de rigidez do músculo reto abdominal por elastografia (ARFI – 2D) em relação aos sintomas do RDQ (Questionário de Doença do Refluxo) e RSI (Índice de Sintomas de Refluxo)

Os achados ultrassonográficos de rigidez do músculo reto abdominal por recurso da elastografia (ARFI – 2D) demonstraram que não houve correlação da rigidez do músculo em repouso ou contraído com algum sintoma do RDQ (em frequência ou intensidade) ou do RSI.

4.2.8 Dados ultrassonográficos de rigidez do músculo reto abdominal por elastografia (ARFI – 2D) em relação à exposição ácida do esôfago distal

O grupo de indivíduos com exposição ácida acima 4% apresentou rigidez do músculo reto abdominal na contração menor que o grupo de indivíduos com tempo de exposição ácida

abaixo de 4% (média = $5,93 \pm 1,52$ versus $4,45 \pm 0,78$; Test t: $p = 0,004$) (Gráfico 3). O mesmo resultado de comparação foi observado em indivíduos com exposição ácida abaixo e acima de 6%, ou seja, indivíduos com exposição ácida acima de 6% ($EA > 6\%$) apresentaram rigidez do músculo retoabdominal na contração menor que aqueles com exposição ácida abaixo de 6% ($EA < 6\%$).

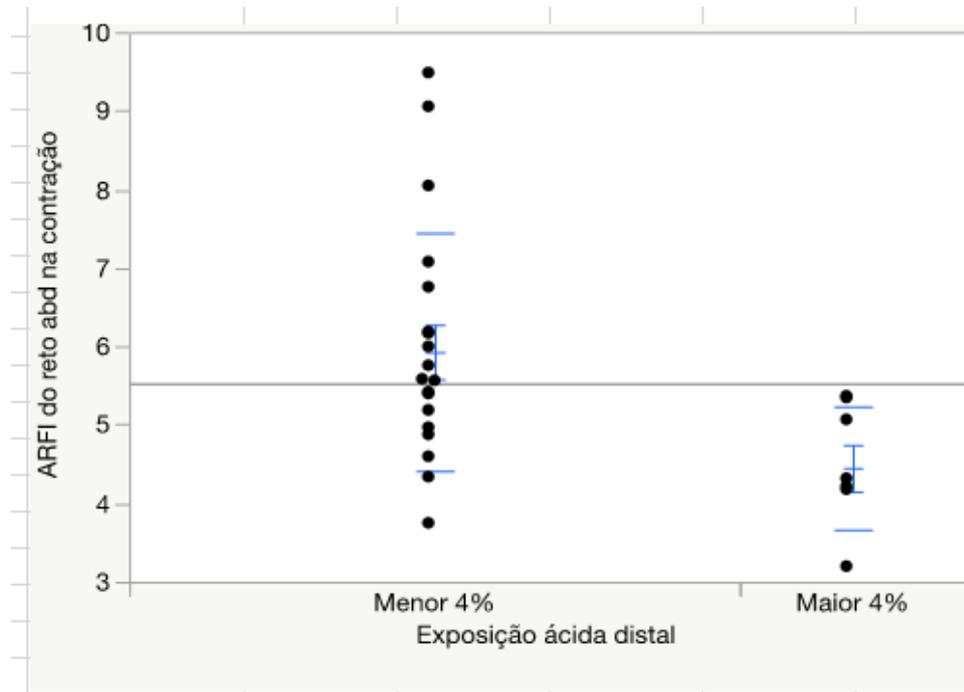


Gráfico 3 –Dados elatográficos (ARFI) do músculo reto abdominal em relação à EA do esôfago distal. O grupo de indivíduos com $EA > 4\%$ apresentou rigidez do músculo reto abdominal contraído menor que a do grupo com $EA < 4\%$ com médias e valores de desvio padrão de $5,93 \pm 1,52$ versus $4,45 \pm 0,78$; Teste t: $p = 0,004$). ARFI, rigidez do diafragma.

4.2.9 Dados ultrassonográficos de ecogenicidade (grau de esteatose) hepática em relação à exposição ácida do esôfago distal

O escore do grau de esteatose foi dividido em 0 (zero) e 1 (um). “Zero” para todos os pacientes com ecogenicidade parenquimatosa hepática normal e “um” para qualquer grau de elevação da ecogenicidade parenquimatosa hepática (esteatose leve, moderada ou acentuada). O

escore de ecogenicidade hepática 1 (um), ou seja, qualquer grau de esteatose hepática, tendeu a se associar diretamente com a exposição ácida maior que 4% (Teste Exato de Fisher, $p = 0,08$).

4.3 Dados da quantidade de água corporal

Os dados de composição corporal de água calculados em litro pelo método de diluição do deutério na saliva dos 26 pacientes estudados estimam a massa muscular total de cada indivíduo.

4.3.1 Dados de quantidade de água corporal em relação aos sintomas do RDQ (Questionário de Doença do Refluxo) e RSI (Índice de Sintomas de Refluxo)

Os dados de composição corporal de água demonstraram que houve correlação direta da quantidade de água (massa muscular) com a frequência do sintoma de pirose (encontrado no RDQ), ou seja, quanto maior o escore da frequência de pirose, menor a quantidade de água corporal ($p = 0,04$, IC = 0,68 a - 0,01, $r = - 0,40$)(Tabela 7). Os demais sintomas não tiveram significância estatística tanto na frequência como na intensidade.

Tabela 7 - Dados da relação da quantidade de água corporal com a frequência de sintomas do RDQ

RDQ (frequência)	Pearson	IC 95%	p
Pirose	-0,40	-0,6798 a -0,01138	● 0,04
Dor torácica	-0,08	-0,4569 a 0,3130	0,68
Queimação epigástrica	-0,03	-0,4139 a 0,3602	0,88
Dor epigástrica	-0,36	-0,6560 a 0,03163	0,07
Gosto ácido	-0,05	-0,4283 a 0,3448	0,81
Regurgitação	-0,03	-0,4128 a 0,3613	0,88
Soma total	-0,25	-0,5775 a 0,1573	0,23

RDQ, questionário de doença do refluxo. Coeficiente de Pearson = - 0,40 para a correlação de frequência de pirose com a quantidade de água corporal. ● Significância estatística ($p < 0,05$).

4.3.2 Dados da quantidade de água corporelem relação à exposição ácida do esôfago distal

Foram computados os dados de composição corporal de água (massa muscular) e a massa gorda entre o grupo de exposição ácida (EA) do esôfago abaixo de 4% ($EA \leq 4\%$) e o grupo de igual ou acima de 4% ($EA > 4\%$), não se observando diferença estatística significativa entre os grupos ($p > 0,05$) (Tabela 8).

Tabela 8 - Dados da quantidade de água corporal (massa muscular) e a massa gorda entre o grupo de exposição ácida (EA) do esôfago distal igual ou abaixo de 4% ($EA \leq 4\%$) e o grupo acima de 4% ($EA > 4\%$)

Exposição ácida	EA \leq 4% N = 19 (73%)	EA > 4% N = 7 (27%)
Água corporal (L)	28,3 ($\pm 5,15$)	30,5 ($\pm 7,15$)
Massa gorda	27,47 ($\pm 10,71$)	28,1 ($\pm 11,37$)

Médias com respectivos valores de desvio padrão da água corporal e da massa gorda; Teste de Fisher: $p > 0,05$.

Não houve correlação entre a quantidade de água corporal e a exposição ácida tanto acima de 4% (Pearson = 0,15 e $p = 0,47$) como acima de 6% (Pearson = 0,19 e $p = 0,36$) (Tabela 9).

Tabela 9 – Dados de composição da água corporal pela diluição com deutério em relação à exposição ácida acima de 4% ($EA > 4\%$) e acima de 6% ($EA > 6\%$)

	Pearson	IC 95%	p
DeMeester	0,20	-0,2034 a 0,5449	0,33
EA total > 6	0,19	-0,2169 a 0,5349	0,36
EA total > 4	0,15	-0,2553 a 0,5052	0,47
N total	- 0,02	-0,4014 a 0,3731	0,94
Tempo total	0,18	-0,2250 a 0,5288	0,38
EA total	0,17	-0,2292 a 0,5256	0,40

5 DISCUSSÃO

5.1 Aspectos gerais

O presente estudo apresenta uma população do grupo geriátrico com homogeneidade quanto à idade, porém com predomínio do gênero feminino. A população foi dividida em dois grupos, um grupo com tempo de exposição ácida (EA) do esôfago distal igual ou abaixo de 4% e outro, acima de 4%, tendo em vista a baixa EA do esôfago encontrada nesses pacientes. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as variáveis demográficas em relação aos dois grupos de EA. Houve uma correlação inversa da rigidez do diafragma em inspiração e da rigidez do músculo reto abdominal contraído com a EA do esôfago distal. A quantidade de água corporal (índice de massa muscular) não se correlacionou com a EA do esôfago distal.

O número limitado da amostra (26 indivíduos) deveu-se ao critério de inclusão de pacientes idosos procedentes do ambulatório de geriatria do HUWC que se submeteram ao cálculo da quantidade de água corporal. O percentual de massa muscular estimado pelo percentual de água corporal parece estar relacionado à função motora da JEG em idosos, de modo que idosos com menor percentual de água corporal apresentam menor contratilidade da JEG (SILVA, 2018). Um dos objetivos da pesquisa foi incluir mais um parâmetro (quantidade de água corporal) e definir sua relação com dados clínicos de sintomas típicos e atípicos de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), bem como sua relação com a exposição ácida do esôfago distal. Para esse fim, todos os voluntários definidos no estudo, necessariamente deveriam realizar o método que avalia a composição corporal de água em litros calculados pelo método de diluição do deutério na saliva, permitindo a estimativa do percentual de massa muscular dos participantes. O método utilizando o deutério reveste-se de uma tecnologia sofisticada e de alto custo, limitando a coleta de uma amostra em grande proporção. Outra limitação do estudo foi a predominância de

voluntários do gênero feminino em ambos os grupos, o que dificulta a compreensão dos fenômenos estudados na população geral. Esse fator pode ser explicado pelo fato da proporção de mulheres para homens aumentar à medida que se atinge a terceira idade, fenômeno chamado de feminização da velhice. Outro possível motivo é local de recrutamento desses voluntários: um ambulatório de geriatria. Culturalmente, homens tendem a buscar serviços de saúde com menor frequência por uma série de fatores sociais e culturais que extrapolam o escopo desta pesquisa (KÜCHEMANN, 2012) (ALVES *et al.*, 2011).

Ao se ter conhecimento de que a realização do estudo ultrassonográfico é operador-dependente (STASI; RUOTI, 2015), todos os dados relacionados à ultrassonografia bem como de elastografia do fígado, diafragma costal, músculo reto abdominal foram realizados por um único examinador experiente, submetido à curva de aprendizado para adequada aplicação da metodologia no que diz respeito ao estudo da espessura e rigidez do diafragma e do músculo retoabdominal. O operador não tinha conhecimento prévio dos sintomas típicos e atípicos de DRGE, dos dados de quantificação da água corporal ou de análise de pHmetria, evitando-se, dessa forma, viés de indução dos resultados durante a realização dos exames de ultrassonografia e elastografia (ARFI- 2D).

Estudos demonstram a participação do diafragma crural no mecanismo valvular ou esfínteriano antirrefluxo gastroesofágico (INGELFINGER, 1958; BOYLE *et al.*, 1985; MITTAL, 1993; KLEIN *et al.*, 1993; SOUZA *et al.*, 2011; SOUZA *et al.*, 2013). Alguns trabalhos dão ênfase à espessura do diafragma crural e sua relação com exposição ácida do esôfago distal, observando-se que a crura diafragmática é mais fina em pacientes com esofagite quando comparada com a de pacientes saudáveis (SOUZA *et al.*, 2016). Outros estudos indicam de forma consistente que o diafragma crural é um segundo esfíncter (esfíncter externo) na extremidade distal do esôfago (KLEIN *et al.*, 1993). Observou-se também a ação complexa e conjunta do esfíncter esofágico inferior, da crura diafragmática, das membranas (ligamentos)

frenoesofágicas, do Ângulo de His no estudo definitivo sobre o papel da crura diafragmática no mecanismo esfínteriano externo do esôfago distal (MITTAL, 1993). Em vista destes conhecimentos, houve a necessidade de se pesquisar a relação da espessura do diafragma costal com sintomas DRGE e com a exposição ácida do esôfago distal, muito embora seja do conhecimento de que o diafragma costal tenha papel definido na fisiologia da respiração (BERNE; LEVY, 2009). E uma vez disponível a avaliação da rigidez do diafragma costal através do ARFI-2D (elastografia por meio de ultrassonografia), foi incluído esse recurso promissor no desenho metodológico da pesquisa para se investigar a relação do grau de tensão (rigidez) do referido músculo estriado com sintomas de DRGE e com a exposição ácida do esôfago distal. Essa decisão foi reforçada pelo conhecimento da aplicabilidade da ultrassonografia e da elastografia por ultrassom na avaliação da rigidez e das propriedades individuais de outros compartimentos musculares estriados em condição passiva e ativa (BRANDENBURG *et al.*, 2014; SASAKI; SHO; ISHII, 2014; BOUILLARD; NORDEZ; HUG, 2011; BOUILLARD *et al.*, 2012). A pesquisa foi estendida, no mesmo grupo de pacientes, para a avaliação do músculo reto abdominal (espessura e rigidez) em repouso e em contração (voluntária isométrica máxima) para também se avaliar a relação com sintomas de DRGE e exposição ácida do esôfago distal. Teríamos assim, além dos parâmetros do diafragma costal, mais um referencial anatômico e funcional de outro grupo muscular estriado periférico que pudesse apontar para condições sistêmicas que também envolvessem o diafragma crural, pois a crura diafragmática apresenta as mesmas características histológicas dos músculos estudados (diafragma costal e reto abdominal).

5.2 Relação de parâmetros demográficos com sintomas de DRGE (DRQ/RSI) e exposição ácido esôfago distal

O diafragma é um músculo esquelético e, portanto, parece estar sujeito às alterações musculares oriundas do processo de envelhecimento, tais como perda de trofismo, força e desempenho. Estudos prévios em animais demonstraram que o envelhecimento provoca alterações na morfologia diafragmática, mais especificamente, no tamanho e na distribuição dos tipos de fibras musculares. Essas alterações estão relacionadas com redução de força e comprometimento da função ventilatória e da sua participação em outras funções do sistema respiratório, como nas manobras expulsivas de tosse e espirro (GREISING, 2013; GREISING, 2015).

A elevação da idade média populacional e a obesidade encontram-se como os principais fatores que estimulam a alta prevalência da DRGE (CORSI *et al.*, 2007; OKIMOTO *et al.*, 2015, SIFRIM, 2008; BOECKSTRAENS *et al.*, 2015). No entanto, nessa amostra de pacientes da terceira idade e com média de IMC indicando sobrepeso, não houve diferença estatisticamente significativa entre as variáveis de IMC e idade do grupo de pacientes com EA $\leq 4\%$ e do grupo com EA $> 4\%$ (teste exato de Fisher: $p > 0,05$). Também houve um número pequeno de pacientes (seis) com exposição ácida acima de 6%, ou seja, 23% dos voluntários demonstraram doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) conforme o Consenso de Lyon (RAMON *et al.*, 2017).

O número reduzido de paciente com sintomas de DRGE e com exposição ácida do esôfago distal acima de 4% e/ou acima de 6% provavelmente deveu-se ao critério de seleção dos pacientes. O critério não teve o propósito de incluir somente voluntários com sintomas típicos ou atípicos de DRGE ou com fatores de risco para tal condição; mas pacientes idosos submetidos à mensuração da quantidade de água corporal (índice de massa muscular). Observa-se também que

a média do IMC entre os grupos de exposição ácida não indicou obesidade. A obesidade poderia ter sido um fator de risco para DRGE (OKIMOTO *et al.*, 2015), a ser somado à idade; o que não aconteceu no presente estudo. A obesidade é um fator de risco maior para sintomas de DRGE, esofagite erosiva, esôfago de Barrett e adenocarcinoma de esôfago (EUSEBI *et al.*, 2018). No entanto, a relação cintura/quadril é mais importante que o IMC para a associação com DRGE (SINGH *et al.*, 2013).

Os resultados também apontaram pacientes pouco sintomáticos com pontuações baixas nos escores do RDQ (sintomas típicos de DRGE) e do RSI (sintomas atípicos de DRGE) em ambos os grupos; inclusive naquele com exposição ácida acima de 4%. De certa forma, houve concordância com a literatura, onde se revela que os sintomas de doença do refluxo, mais especificamente a pirose, tendem a reduzir com o avanço da idade, em contraste ao que acontece com a exposição do esôfago ao ácido gástrico e a gravidade da doença para a mucosa esofágica, que aumentam progressivamente. Essa realidade parece estar relacionada a alterações de sensibilidade esofágica, naturalmente provocadas pelo processo de senescência. Deste modo, os sintomas parecem subestimar a severidade da esofagite nessa população (JOHNSON; FENNERTY, 2004; LEE *et al.*, 2007).

5. 3 Relação da espessura do diafragma costal e do músculo reto abdominal com sintomas de DRGE e com a exposição ácida do esôfago distal

Os achados ultrassonográficos em tempo real no modo B (USTR - B) nessa amostra demonstraram que a espessura do diafragma costal teve relação com o sintoma pirose quando se analisou o diafragma em inspiração (tendência de correlação inversa com a intensidade de pirose) e seu incremento (razão entre espessura do diafragma costal em inspiração e a espessura do diafragma em expiração), demonstrando uma correlação inversa com o escore de intensidade da

pirose. No entanto, as correlações da intensidade do sintoma pirose com a espessura do diafragma costal em inspiração ($r = - 0,33$) e com incremento da espessura diafragmática ($r = - 0,39$) foram baixas, podendo tratar-se de um achado fortuito por conta da pequena amostra.

Embora a espessura média do diafragma costal em expiração tenha sido maior no grupo de pacientes com exposição ácida do esôfago distal acima de 4% quando comparada com a do grupo de pacientes com exposição ácida do esôfago distal abaixo de 4%; não houve significância estatística ($p = 0,11$). Observou-se também que não houve correlação entre a espessura do diafragma costal na inspiração ou o incremento da espessura com a exposição ácida do esôfago distal. A referida observação é contrária a do diafragma crural que apresenta inúmeras evidências da relação de sua espessura com o mecanismo antirrefluxo gastroesofágico (SOUZA *et al.*, 2016). O diafragma costal parece não ter papel importante na DRGE, tomando-se como parâmetro isolado a espessura do músculo em momentos respiratórios diferentes. No entanto, parece prever a redução da intensidade de pirose com o incremento de sua espessura quando comparada em momentos respiratórios diferentes (inspiração e expiração profundas).

Embora a espessura do músculo reto abdominal em repouso tenha apresentado correlação inversa com a dificuldade de respiração ($r = - 0,45$) e quando em repouso e contraído tenha o mesmo comportamento em relação aos sintomas azia/dispepsia ($r = - 0,48$), não houve correlação entre a espessura do reto abdominal (em repouso e em contração) e o tempo de exposição ácida do esôfago distal tanto acima de 4% ($r = 0,04$ para repouso; $r = 0,12$ para contração) como superior a 6% ($r = 0,07$ para repouso; $r = 0,10$ para contração). A exemplo do diafragma costal, o músculo reto abdominal parece não ter papel importante na DRGE, tendo-se como parâmetro isolado a espessura do músculo em momentos diferentes de atividade (repouso/contração). Em contrapartida, o músculo reto abdominal parece prever a diminuição da intensidade de dificuldade respiratória quando em repouso como também a redução da intensidade dos sintomas “azia/dispepsia” quando em repouso ou em contração. Porém, essa correlação da espessura do

músculo reto abdominal com os sintomas supracitados é considerada baixa, necessitando de uma amostra maior para se ter alguma conclusão sobre essa avaliação.

Não há dados na literatura científica que possam permitir o estudo comparativo com os achados supracitados no que diz respeito à relação da espessura do diafragma costal e do músculo reto abdominal com sintomas de DRGE e com a exposição ácida do esôfago distal.

5.4 Relação da rigidez (ARFI-2D) do diafragma costal e do músculo reto abdominal com sintomas de DRGE e com a exposição ácida do esôfago distal

No que diz respeito à rigidez (eficiência/força muscular) do diafragma costal e do músculo retoabdominal em relação aos sintomas, observou-se a correlação da rigidez do diafragma costal com o sintoma gosto ácido na boca. A correlação foi direta, ou seja, quanto maior a rigidez do diafragma costal em inspiração, maior a frequência e a intensidade do sintoma (gosto ácido na boca). No entanto, não houve correlação com os outros sintomas que são menos subjetivos e mais frequentes (NASI; MORAES-FILHO; CECCONELLO, 2006). Talvez tenha havido algum viés na forma como foi questionado e entendido o sintoma durante a aplicação do DRQ. Não houve correlação da rigidez do músculo reto abdominal com os sintomas típicos ou atípicos da DRGE. A manifestação dos sintomas é muito variada e muitas vezes atípica, dependendo de uma maior ou menor sensibilidade do esôfago distal, sobretudo em pacientes idosos (OKIMOTO *et al.*, 2015).

No que tange à relação entre a rigidez (eficiência/força muscular) do diafragma costal e a exposição ácida do esôfago distal, observou-se que grupo de indivíduos com EA maior que 4% apresentou rigidez do diafragma na inspiração menor quando comparado com o grupo com EA igual ou abaixo de 4% ($p = 0,008$). No que diz respeito à relação entre a rigidez do músculo reto

abdominal e a exposição ácida do esôfago distal, observou-se que o grupo de indivíduos com exposição ácida acima 4% apresentou rigidez do músculo reto abdominal na contração menor que a do grupo de indivíduos com tempo de exposição ácida abaixo de 4% ($p = 0,004$). Portanto, a menor rigidez do diafragma costal em inspiração assim como a menor rigidez do músculo reto abdominal na contração podem prever quem tem maior exposição ácida do esôfago distal. O diafragma costal em inspiração e o músculo reto abdominal contraído podem aumentar a pressão intra-abdominal (BERNE; LEVY, 2009) e consequentemente os gradientes de pressão entre esôfago e estômago teriam um mecanismo de força a favor do refluxo do conteúdo gástrico para o esôfago (MITTAL, 1993). Diante dessas afirmativas, seria óbvio esperar que a rigidez do diafragma costal em inspiração e o do músculo reto abdominal contraído se associasse a maior exposição ácida do esôfago. No entanto, fisiologicamente, o diafragma costal assim como o músculo reto abdominal não se apresentam em contínua tensão.

Como já referido, o grau de rigidez (eficiência/força muscular) dos músculos estudados (diafragma costal e reto abdominal) apontam para uma associação inversa com exposição ácida do esôfago distal. Os resultados referentes à rigidez do diafragma costal em associação à EA do esôfago distal poderiam ser explicados pela íntima relação anatômica e mecânica entre o diafragma costal e crural. Nessa lógica, o diafragma costal poderia contribuir de alguma forma para o efetivo desempenho do diafragma crural em sua ação esfínteriana externa sobre a JEG por conta de algum efeito mecânico conjunto e sinérgico.

O diafragma costal e o músculo reto abdominal não participam do mecanismo de barreira antirrefluxo. No entanto, se houver uma redução da eficiência (baixa rigidez) desses músculos periféricos, é possível que o diafragma crural que também é um músculo com características semelhantes, esteja também comprometido por alguma condição sistêmica como por exemplo, a sarcopenia. Dessa forma, haveria consequências desfavoráveis no mecanismo antirrefluxo gastroesofágico; uma vez reconhecida a importância da crura diafragmática nessa condição

fisiológica (MITTAL; BALABAN, 1997; NORTON *et al.*, 2000; SOUZA *et al.*, 2011). Portanto, os valores de rigidez desses músculos estriados em atividade (diafragma crural em inspiração e reto abdominal em contração) obtidos por meio da elastografia (ARFI – 2D), podem servir como biomarcadores periféricos da exposição ácida do esôfago distal. A possibilidade de se lançar mão desse novo recurso ganha maior relevância por se tratar de um método de fácil reprodução, de baixo custo e que permite um maior conforto para o paciente quando comparado à análise de pHmetria.

Embora não se tenha nenhum dado na literatura sobre a rigidez (força) da musculatura do diafragma crural por meio da elastografia (ARFI) nem tão pouco do diafragma costal ou do músculo reto abdominal, tem-se conhecimento da contribuição do diafragma crural na pressão da junção esofagogástrica (JEG) baseada na medida simultânea por eletromiografia (EMG) da força do diafragma crural e da pressão da junção esofagogástrica (SIVRI; MITTAL, 1991; MITTAL, 1993). Portanto, os achados desse trabalho sobre a avaliação da rigidez do diafragma costal e do músculo reto abdominal desperta a ideia de também se aplicar o ARFI (elastografia) na crura diafragmática caso sejam desenvolvidos recursos tecnológicos para tal fim por meio de endossônográfico.

Futuros estudos com um número maior de amostras, utilizando-se de ferramentas importantes como a endossonografia com recurso adicional de elastografia (2D – SWE) para avaliação mais detalhada da crura diafragmática no que diz respeito à rigidez (tensão/eficiência) bem como a idealização de aparelhos de ultrassom de maior resolução com áreas bem menores de aquisição dos valores de elastografia para melhor precisão dos dados de rigidez (2D – SWE) do diafragma costal por via abdominal, assim como a aplicação da tomografia com subtração e recurso do MIP (máxima intensidade de projeção) e em 3D, e o uso da elastografia por ressonância magnética em grupos musculares direta ou indiretamente envolvidos na DRGE (crura diafragmática, ligamentos frenoesofágicos, diafragma costal, músculo reto abdominal e

músculos intercostais) podem contribuir com valiosas informações sobre o complexo mecanismo fisiopatológico que favorece o desenvolvimento de uma doença tão prevalente nos dias atuais.

5. 5 Relação da ecogenicidade hepática com a exposição ácida do esôfago distal

Muito embora o grau de ecogenicidade do parênquima hepático possa dever-se a inúmeras condições metabólicas e sistêmicas, a elevação da ecogenicidade do fígado se correlaciona mais frequentemente com o grau de esteatose hepática (ARULANANDAN *et al.*, 2015; DASARATHY *et al.*, 2009; HERNAEZ *et al.*, 2011; KIM *et al.*, 2005). Para melhor correlação entre ecogenicidade parenquimatosa do fígado e esteatose hepática, foi levado em conta o grau de atenuação das ondas sonoras bem como os diferentes graus de indefinição das marcas vasculares, do diafragma costal e das porções mais posteriores do parênquima hepático (DASARATHY *et al.*, 2009; HERNAEZ *et al.*, 2011; KIM *et al.*, 2005; RINELLA *et al.* 2015).

Na amostra colhida, o escore de ecogenicidade hepática 1 (um), ou seja, qualquer grau de esteatose hepática, tendeu a se associar diretamente com a exposição ácida maior que 4% (Teste Exato de Fisher, $p = 0,08$).

A esteatose hepática é uma condição frequentemente associada ao ganho de peso (POLYZOS; KOUNTOURAS; MANTZOROS, 2015; RINELLA *et al.*, 2018) e o ganho de peso, por sua vez, tem uma associação direta com DRGE (CORSI *et al.*, 2007; OKIMOTO *et al.*, 2015, SIFRIM, 2008; BOECKSTRAENS *et al.*, 2015). Portanto, os resultados encontrados nessa pesquisa entram em concordância com os descritos na literatura. A tendência de associação entre esteatose hepática e exposição ácida do esôfago possivelmente ganharia maior consistência com o aumento da amostra.

5.6 Relação da quantidade de água corporal com sintomas de DRGE e com a exposição ácida do esôfago distal

Os dados de composição corporal de água demonstraram que houve correlação inversa da quantidade de água (índice de massa muscular) com a frequência do sintoma de pirose (encontrado no RDQ), ou seja, quanto maior o escore da frequência de pirose, menor a quantidade de água corporal ($p = 0,04$, IC = 0,68 a - 0,01, $r = - 0,40$). Sabe-se da associação direta da sarcopenia ou seja da redução da massa muscular com obesidade abdominal (ESPINEL-BERMÚDEZ *et al.*, 2018). Portanto, se o indivíduo apresenta menor percentual de água, certamente apresenta menor massa muscular inclusive da crura diafragmática, como também exibe possivelmente maior quantidade de gordura no abdome e maior pressão intra-abdominal. Todos esses fatores, enfim, favorecem a maior frequência de sintomas de DRGE.

Existem dados na literatura demonstrando que quanto menor o índice de massa muscular, maior a probabilidade de exposição ácida do esôfago distal. Dados esses, baseados em variáveis relacionadas à contratilidade da junção esofagogástrica onde se observam alterações motoras (SILVA, 2018). No entanto, no presente estudo, não houve correlação entre a quantidade de água corporal e a exposição ácida tanto acima de 4% (Pearson = 0,15 e $p = 0,47$) como superior a 6% (Pearson = 0,19 e $p = 0,36$). Tais achados entram em contradição com dados da literatura (ESPINEL-BERMÚDEZ *et al.*, 2018; SILVA, 2018) e com os achados de frequência da pirose. Portanto, é mais provável que o “n” pequeno da amostra tenha sido responsável pelos os resultados discordantes no que diz respeito à quantidade de água corporal em relação à exposição ácida do esôfago distal.

6 CONCLUSÃO

Dados de rigidez dos músculos periféricos à crura diafragmática, diafragma costal e reto abdominal, obtidos através do ARFI, podem ser usados como marcadores biológicos de exposição ácida do esôfago distal.

Especificamente concluimos:

- A espessura do diafragma costal em inspiração e o incremento da espessura diafragmática (razão entre a espessura do diafragma costal em inspiração e a espessura do diafragma costal em expiração) tendem a se correlacionar inversamente com a intensidade de pirose.
- A espessura do diafragma costal (em inspiração e expiração) e do incremento de sua espessura (espessura na inspiração/espessura na expiração) não se correlacionam com a exposição ácida do esôfago distal.
- A espessura do músculo reto abdominal em repouso apresenta correlação inversa com a dificuldade de respiração e quando em repouso e contraído demonstra o mesmo comportamento em relação aos sintomas “azia/dispepsia”.
- A espessura do músculo reto abdominal não se correlaciona com o tempo de exposição ácida do esôfago distal.
- A rigidez do diafragma costal em inspiração se correlaciona inversamente com a exposição do esôfago distal.
- A rigidez do músculo reto abdominal contraído se correlaciona inversamente com a exposição do esôfago distal.
- A elevação da ecogenicidade hepática (esteatose hepática) tende a se associar diretamente com a exposição ácida do esôfago distal.

- A quantidade de água corporal (índice de massa muscular) se correlaciona inversamente com a frequência de pirose.
- A quantidade de água corporal (índice de massa muscular) não se correlaciona com a exposição ácida do esôfago distal.

9 REFERÊNCIAS

- ALVES, R. F.; SILVA, R. P.; ERNESTO, M. V.; LIMA, S. G. B.; SOUZA, F. M. Gênero e saúde: o cuidar do homem em debate. **Psicologia: teoria e prática**, vol. 13, n. 3, p. 152-166, 2011.
- ARULANANDAN, A.; ANG, B.; BETTENCOURT, R.; HOOKER, J.; BEHLING, C.; LIN, G.Y.; VALASEK, M.A.; IX, J.H.; SCHNABL, B.; SIRLIN, C.B.; LOOMBA, R. Association Between Quantity of Liver Fat and Cardiovascular Risk in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Independent of Nonalcoholic Steatohepatitis. **Clinical gastroenterology and hepatology**, v. 13, n. 8, p. 1513–1520, 2015.
- BACHEM, C.; GUNTHER, H. Barium sulfate as a shadow-forming contrast agent in roentgenologic examinations. **Zeitschrift f Röntg**, v. 12, p. 369–376, 1910.
- BARR, R.G. Introduction to elastography. *In*: BARR, R.G. **Elastography: a practical approach**. New York: Thieme Medical Publishers, 2017. p. 1-5
- BARROS, S. G. Doença do refluxo gastroesofágico: prevalência, fatores de risco e desafios. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 42, n. 2, p. 71, 2005.
- BASHASHATI, M.; SAROSIEK, I.; MCCALLUM, R. W. Epidemiology and mechanisms of gastroesophageal reflux disease in the elderly: a perspective. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1380, n. 1, p. 230-234, 2016.
- BECHER, A.; DENT, J. Systematic review: ageing and gastro-oesophageal reflux disease symptoms, oesophageal function and reflux oesophagitis. **Alimentary Pharmacology Therapeutics**, v. 33, n. 4, p. 442-454, 2011.
- BELAFSKY P.C.; POSTMA G.N.; KOUFMA J.A. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). **Journal of Voice**, v. 16, n. 2, p. 274-277, 2002.
- BERNE, R. M.; LEVY, M. **Fisiologia**, Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.
- BOECKXSTAENS, G., ROHOF, W. O. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. **Gastroenterology clinics of North America**, v. 43, n. 1, p. 15-25, 2014.
- BOECKXSTAENS, G.; EL-SERAG, H. B.; SMOUT, A. J.; KAHRILAS, P. J. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. **Gut**, v. 63, n. 7, p. 1185-1193, 2014.
- BORDONI, B.; ZANIER, E. Anatomic connections of the diaphragm: influence of respiration on the body system. **Journal of multidisciplinary healthcare**, v. 6, p. 281-291, 2013.
- BOTHA, C.; KNOWLES, C.; AZIZ, Q. The effect of psychophysiological autonomic modulation on human esophageal pain hypersensitivity. **Neurogastroenterology and motility**, v. 24, n. s2, p. 40-41, 2012.
- BOUILLARD, K.; NORDEZ, A.; HUG, F. Estimation of Individual Muscle Force Using Elastography. **Plos One**, v. 6, n. 12, e29261, 2011.

BOUILLARD, K.; HUG, F.; GUEVEL, A.; NORDEZ A. Shear elastic modulus can be used to estimate an index of individual muscle force during a submaximal isometric fatiguing contraction. **Journal of applied physiology**, v. 113, n. 9, p. 1353-1361, 2012.

BOYCE, G.A.; BOYCE JR., H.W. Esophagus: Anatomy and Structural Anomalies. *In*: YAMADA T.; ALPERS D. H.; LAINE, L.; OWYANG, C.; POWELL, D. W. **Textbook of Gastroenterology**, 3ª ed. Filadélfia: Wiley-Blackwell, 1999.

BOYLE, J.T.; ALTSCHULER, S.M.; NIXON, T.E.; TUCHMAN, D.N.; PACK, A.L., COHEN, S. Role of diaphragm in the genesis of lower esophageal sphincter pressure in cat. **Gastroenterology**, v. 88, n. 3, p. 723-730, 1985.

BRANDENBURG J.E.; EBY, S.F.; SONG, P.; ZHAO, H.; BRAULT, J.S.; CHEN, S.; NA, K.N. Ultrasound Elastography: The New Frontier in Direct Measurement of Muscle Stiffness. **American Congress of Rehabilitation Medicine**, v. 95, n. 11, p. 2207-2219, 2014.

BRITO, R.R. **Recursos Manuais e Instrumentais em Fisioterapia Respiratória**, Barueri: Manole, 2009.

CAMACHO-LOBATO, L. Doença do refluxo gastroesofágico. **Revista Brasília Médica**, v.58, n. 8, p. 550-561, 2001.

CAMELO J.S.; TERRA FILHO J.; MANÇO J.C. Pressões respiratórias máximas em adultos normais. **Jornal de Pneumologia**, v. 11, n. 4, p. 181-184, 1985.

CARNEIRO, J. A.; VILAÇA, K. H.; PFRIMER, K.; LIMA, N. K.; MARCHINI, J. S.; MORIGUTI, J. C.; FERRIOLLI, E. Estudo da composição corporal de idosos ativas pelos métodos óxido de deutério e antropométrico. **Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano**, v. 14, n. 6, p. 615-623, 2012.

CARNELUTI, R.; MARTINS, J. L.; CURY, E. K. Estudo pHmétrico esofágico de oito horas em pacientes pediátricos com suspeita de refluxo gastroesofágico. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 20, n. 2, p. 116-120, 2005.

CARVALHINHOS, A.; NOVAIS, L.; FREIRE, A.; CORREIA, J. P. Estudo do esfíncter esofágico inferior em 25 indivíduos normais. **Acta Médica Portuguesa**, v. 6, p. 75-81, 1985.

CATALDO, A. *et al.* Influences of baseline heart rate variability on repeated sprint performance in Young soccer players. **Journal of sports medicine and physical fitness**, v. 56, n. 4, p. 491-496, 2016.

CHAVES, R. C. M.; SUESADA, M.; POLISEL, F.; SÁ, C. C.; NAVARRO-RODRIGUEZ, T. Respiratory physiotherapy can increase lower esophageal sphincter pressure in GERD patients. **Respiratory medicine**, v. 106, n. 12, p. 1794-1799, 2012.

CHEHTER, E. Z. Doença do refluxo gastroesofágico: uma afecção crônica. **Arquivos médicos do ABC**, v. 29, n. 1, p. 12-18, 2004.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA. **Refluxo Gastroesofágico: Diagnóstico e Tratamento**. São Paulo : Associação Médica Brasileira, 2003.

CICONELLI R.M.; FERRAZ, M.B.; SANTOS, W.; MEINÃO, I.; QUARESMA, M.R. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). **Revista brasileira de reumatologia**, v. 39, n. 3, p. 143-150, 1999.

CIRIZA-DE-LOS-RÍOS, C.; CANGA-RODRÍGUEZ-VALCÁRCCEL, F.; CASTEL-DE-LUCAS, I.; LORA-PABLOS, D.; DE-LA-CRUZ-BÉRTOLO, J.; CASTELLANO-TORTAJADA, G. How useful is esophageal high resolution manometry in diagnosing gastroesophageal junction disruption: causes affecting this disruption and its relationship with manometrical alterations and gastroesophageal reflux. **Revista Española de Enfermedades Digestivas**, v.106, n. 1, p. 22-29, 2014.

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE (Brasil). **Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996**. Brasília, 1996. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1996/res0196_10_10_1996.html. Acesso em: 22 abril 2023.

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE (Brasil). Resolução nº 466, 12 de Dezembro de 2012. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil- Poder Executivo**, n. 12, seção1, p. 59, 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.

COSTA, N.R.; AGUIAR, M.I.; ROLIM, I. L.; RABELO, P. P.; OLIVEIRA, D.L.; BARBOSA, Y.C. Política de Saúde para Idosos: Percepção dos Profissionais sobre sua Implementação na Atenção Primária. **Revista de Pesquisa em Saúde**, v. 16, n. 2, p. 95-101, 2016.

CROOKES, P. F. Physiology of reflux disease: role of the lower esophageal sphincter. **Surg Endosc.**, v. 20, p. S462-S466, 2006. Suplemento 2.

CRUZ-JENTOFT, A. J.; BAEYENS, J. P.; BAUER, J. M.; BOIRIE, Y.; CEDERHOLM, T.; LANDI, F. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on sarcopenia in older people. **Age and ageing**, v. 39, n. 4, p. 412-423, 2010.

DALL'AGO, P.; CHIAPPA, G. R.; GÜTHS, H.; STEIN, R.; RIBEIRO, J. P. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized Trial. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 47, n. 4, p. 757-763, 2006.

DASARATHY S.; DASARATHY J.; KHIYAMI A.; JOSEPH R.; LOPEZ R.; MCCULLOUGH A. J. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. **Journal of hepatology**, v. 51, n.6, p. 1061-1067, 2009.

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

DENT, J.; VAKIL, N.; JONES, R.; BYTZER, P.; SCHÖNING, U.; HALLING, K.; JUNGHARD, O.; LIND, T. Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians

and a trial of proton pump inhibitor treatment: the Diamond Study. **Gut**, v. 59, n. 6, p. 714-721, 2010.

DENT, J.; BECHER, A.; SUNG, J.; ZOU, D.; AGRÉUS, L.; BAZZOLI, F. Systematic review: patterns of reflux induced symptoms and esophageal endoscopic findings in large scale surveys. **Clinical gastroenterology and hepatology**, v. 10, n. 8, p. 863-873.e3, 2012.

TROYER, A.; SAMPSON, M.; SIGRIST, S. The diaphragm: two muscles. **Science**, v. 213, n. 4504, p. 237-238, 1981.

DOBREK, L.; NOWAKOWSKI, M.; MAZUR, M.; HERMAN, R. M.; THOR, P. J. Disturbances of the parasympathetic branch of the autonomic nervous system in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) estimated by short-term heart rate variability recordings. **Journal of physiology and pharmacology**, v. 55, p. 77-90, 2004. Suplemento 2.

DOWNEY, R. Anatomy of the normal diaphragm. **Thoracic surgery clinics**, v. 21, n. 2, p. 273-279, 2011.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL); EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES (EASD); EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF OBESITY (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. **Journal of hepatology**, v. 64, n. 6, p.1388-1402, 2016.

EHERER, A. J. *et al.* Positive effect of abdominal breathing exercise on gastroesophageal reflux disease: a randomized, controlled study. **American journal of gastroenterology**, v. 107, n. 3, p. 372-378, 2011.

EL-SERAG, H. B.; SWEET, S.; WINCHESTER, C. C.; DENT, J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. **Gut**, v. 63, n. 6, p. 871-880, 2014.

ENRIGHT, S. J., UNNITHAN, V. B., HEWARD, C. WITHNALL, L. DAVIES, D. H. Effect of high-intensity inspiratory muscle training on lung volumes, diaphragm thickness and exercise capacity in subjects who are healthy. **Physicaltherapy**, v. 86, n. 3, p. 345-354, 2006.

ENOKA, R. M. **Bases Neuromecânicas da Cinesiologia**, São Paulo: Manole, 2000.

ESPINEL-BERMÚDEZ, M. C.; SÁNCHEZ-GARCÍA, S.; GARCÍA-PEÑA, C.; TRUJILLO, X.; HUERTA-VIEIRA, M.; ARIAS-MERINO, E. D. Factores asociados a sarcopenia em adultos mayores mexicanos: Encuesta Nacional de Salud Y Nutrición. **Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social**, v. 56, p. S46-S53, 2012. Suplemento 1.

EUSEBI, L.H.; RATNAKUMARAN, R.; YUAN, Y.; SOLAYMANI-DODARAN, M.; BAZZOLI, F.; FORD, A. C. Global prevalence of, and risk factors for gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. **Gut**, v. 67, n. 3, p. 430-440, 2018.

FERRAIOLI, G.; MONTEIRO, L. B. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. **World journal of gastroenterology**, v. 25, n. 40, p. 6053-6062, 2019.

FIGUEIREDO L. A.; JACOB C. E. Refluxo gastroesofágico em otorrinolaringologia. *In:* CAMPO, C. A.; COSTA, H. O. **Tratado de Otorrinolaringologia**. São Paulo: Roca, 2002.

FISMAN E.Z.; SHAPIRA I.; MOTRO M.; PINES A.; TENENBAUM, A. The combined cough frequency/severity scoring: a new approach to cough evaluation in clinical settings. **Journal of medicine**, v. 32, n. 3-4, p. 181-187, 2001.

FIZ J.A.; ROMERO P.; GOMEZ R.; HERNANDEZ M.C.; RUIZ J.; IZQUIERDO J.; COLL, R.; MORERA, J. Indices of Respiratory Muscle Endurance in Healthy Subjects. **Respiration**, v. 65, n. 1, p. 21-27, 1998.

GITLER, S.; RÁMIREZ, I.; RAMÍREZ, R.; MEDINA, J.; VÁZQUEZ, P.; ORTEGA, A. Músculo esquelético: del nacimiento a la vejez, rutashacialafallamecánica y metabólica. **Gaceta Médica de México**, v. 153, p. S60-S71, 2017. Suplemento 2.

GODOY, M. F.; TAKAKURA, I. T.; CORREA, P. R. Relevância da análise do comportamento dinâmico não-linear (Teoria do Caos) como elemento prognóstico de morbidade e mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca de revascularização miocárdica. **Arquivos de ciências da saúde**, v. 12, n. 4, p. 167-171, 2005.

GOMEZ, J.; SACHDEVA, P.; PARKMAN, H. P. Esophageal Manometry. *In:* PARKMAN, H.; MCCALLUM, R.; RAO, S. S. **GI Motility Testing: A Laboratory and Office Handbook**. Nova Jersey: SLACK, 2011. cap. 2. p. 15-24.

GOSSELINK, R.; DE VOS, J.; VAN DEN HEUVEL, S. P. ; SEGERS, J.; DECRAMER, M.; KWAKKEL, G. Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: what is the evidence? **European respiratory journal**, v. 37, n. 2, p. 416-425, 2011.

GOTTESMAN, E.; McCOOL, F. D. Ultrasound evaluation of the paralyzed diaphragm. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 155, n. 5, p. 1570-1574, 1997.

GOYAL R. K.; CHAUDHURY A. Physiology of normal esophageal motility. **Journal of clinical gastroenterology**, v. 42, n. 5, p. 610-619, 2008.

GREISING, S. M.; MANTILLA, C. B.; GORMAN, B. A.; ERMILOV, L. G.; SIECK, G. C. Diaphragm muscle sarcopenia in aging mice. **ExpGerontol**, v. 48, n. 9, p. 881-887, 2013.

GREISING, S. M.; MEDINA- MARTÍNEZ, J. S.; VASDEV, A. K.; SIECK, G. C.; MANTILLA, C. B. Analysis of muscle fiber clustering in the diaphragm muscle of sarcopenic mice. **Muscle & nerve**, v. 52, n. 1, p. 76-82, 2015.

GROSSI, L.; CICCAGLIONE, A. F.; TRAVAGLINI, N.; MARZIO, L. Transient lower esophageal sphincter relaxations and gastroesophageal reflux episodes in healthy subjects and GERD patients during 24 hours. **Digestive diseases and sciences**, v. 46, n. 4, p. 815-821, 2001.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 9ª ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 1997.

HABBER, K.; ASCHER, M.; FREIMANIS, A. K. Ecographic evaluation of diaphragmatic motion in intra-abdominal diseases. **Radiology**, v. 114, n. 1, p. 141-144, 1975.

HARIK-KHAN R.I.; WISE R.A.; FOZARD J. L. Determinants of maximal inspiratory pressure – the Baltimore longitudinal study of aging. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 158, n. 5 Pt 1, p. 1459-1464.

HAUTMANN H.; HEFELE S.; SCHOTTEN K.; HUBER R. M. Maximal inspiratory mouth pressure (PIMAX) in healthy subjects – what is the lower limit of normal? **Respiratory medicine**, v.94, n. 7, p. 689-693, 2000.

HERNAEZ R.; LAZO M.; BONEKAMP S.; KAMEL I.; BRANCATI F. L.; GUALLAR E.; CLARK J. M. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. **Hepatology**, v. 54, n. 3, p. 1082–1090, 2011.

HOLANDA, E. S. Efeito do treinamento muscular inspiratório em pacientes portadores de doença do refluxo gastroesofágico. 2013. 72f. **Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas)** – Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2013.

HORA, J. A.; BERTOLLI, E.; CARVALHO, F. **Principais temas em Gastroenterologia para residência médica**: Volume I. São Paulo: Medcel, 2009.

INGELFINGER, F. J. Esophageal motility. **Physiological reviews**, v. 38, n. 4, p. 533–584, 1958.

JOHNSON, L. F.; DEMEESTER, T. R. Twentyfour-hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. **American journal of gastroenterology**, v. 62, n. 4, p. 325-332, 1974.

JOHNSON, D. A.; FENNERTY, M. B. Heartburn severity underestimates erosive esophagitis severity in elderly patients with gastroesophageal reflux disease. **Gastroenterology**, v. 126, n. 3, p. 660-664, 2004.

JUNG, H. K. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Asia: a systematic review. **Journal of neurogastroenterology and motility**, v. 17, n. 1, p. 14-27, 2011.

KAHRILAS, P. J. Anatomy and physiology of the gastroesophageal junction. **Gastroenterology clinics of North America**, v. 26, n. 3, p. 467-486, 1997.

KAHRILAS, P. J. Gastroesophageal reflux disease. **New England journal of medicine**, v. 359, n. 16, p. 1700-1707, 2008.

KAHRILAS, P. J. **Pathophysiology of reflux esophagitis**. [s.l.]: Uptodate, 2013. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-of-reflux-esophagitis>. Acesso em: 18 fev. 2015.

KIM, S.H.; LEE, J.M.; KIM, J.H.; KIM, K. G.; HAN, J. K.; LEE, K. H; PARK, S. H.; YI N. J.; SUH, K. S.; NA, S. K.; KIM Y. J.; SON, K. R.; LEE H. S.; CHOI, B. I. Appropriateness of a donor liver with respect to macrosteatosis: application of artificial neural networks to US images - initial experience. **Radiology**, v. 234, n. 3, p. 793-803, 2005.

- KLEIGER, R. E.; STEIN, P. K.; BOSNER, M. S.; ROTTMAN, J. N. Time domain measurements of heart rate variability. *In: Heart rate variability*. New York: Futura Publishing Company, 1995. p 33-45.
- KLEIN, W.A.; PARKMAN, H.P.; DEMPSEY, D.T.; FISHER, R.S. Sphincterlike thoracoabdominal high pressure zone after esophagogastratomy. **Gastroenterology**, v.105, n. 5, p.1362-1369, 1993.
- KNOWLES, C. H.; AZIZ, Q. Visceral hypersensitivity in non-erosive reflux disease. **Gut**, v. 57, n. 5, p. 674-683, 2008.
- KUO, P.; BRAVI, I.; MARREDDY, U.; AZIZ, Q.; SIFRIM, D. Postprandial cardiac vagal tone and transient lower esophageal sphincter relaxation (TLESR). **Neurogastroenterology and motility**, v. 25, n. 10, p. 841- e636, 2013.
- KÜCHEMANN, B. A. Envelhecimento populacional, cuidado e cidadania: velhos dilemas e novos desafios. **Sociedade e Estado**, v. 27, n 1, p. 165-180, 2012.
- SADLER, T. W. **Langman - Embriologia Médica**. 7ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.
- LEE, Y. C. *et al.* Heart rate variability in patients with different manifestations of gastroesophageal reflux disease. **Autonomic neuroscience**, v. 116, n. 1-2, p. 39-45, 2004.
- LEE, J.; ANGGIANSAH, A.; ANGGIANSAH, R.; YOUNG, A.; WONG, T.; FOX M. Effects of age on the gastroesophageal junction, esophageal motility, and reflux disease. **Clinical gastroenterology and hepatology**, v. 5, n. 12, p. 1392-1398, 2007.
- LEECH, J. A.; GHEZZO, H.; STEVENS, D.; BECKLAKE M.R. Respiratory pressure and function in young adults. **American review of respiratory disease**, v. 128, n. 1, p. 17-23, 1983.
- LEITH, D. E.; BRADLEY, M. Ventilatory Muscle Strength and Endurance Training. **Journal of applied physiology**, v. 41, n. 4, p. 508-516, 1976.
- LEVY, W. C. ; CERQUEIRA, M. D. ; HARP, G. D.; JOHANESSEN, K. A.; ABRASS, I. B.; SCHWARTZ, R. S.; STRATTON, J. R. Effect of endurance exercise training on heart rate variability at rest in healthy young and older men. **American journal of cardiology**, v. 82, n. 10, p. 1236-1241, 1998.
- LIEBERMANN-MEFFERT, D.; ALLGÖWER, M.; SCHMID, P.; BLUM, A. L. Muscular equivalent of the lower esophageal sphincter. **Gastroenterology**, v. 76, n. 1, p. 31-38, 1979.
- LIMA, M. J. *et al.* Efeito do treinamento diafragmático na barreira antirrefluxo e nos sintomas de pacientes com esofagite de refluxo, Fortaleza. *In: SÍMPOSIO INTERNACIONAL DE FISIOTERAPIA RESPIRATÓRIA*, 15., 2010, Porto Alegre. **Anais [...]**. Porto Alegre, 2010.
- LOBATO L. C.; CASTELL, D. O.; FILHO J. R. Função motora normal do esôfago. *In: NASI, A.; MEICHELSON, N. H. Avaliação Funcional do esôfago*. São Paulo: Roca, 2001.

- MACHADO, M. G. **Bases da Fisioterapia Respiratória: Terapia Intensiva e Reabilitação**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
- MARTINS, C. **Composição corporal e função muscular**. Curitiba: Instituto Cristina Martins, 2009.
- MELLO, P. R. *et al.* Inspiratory muscle training reduces sympathetic nervous activity and improves inspiratory muscle weakness and quality of life in patients with chronic heart failure: a clinical trial. **Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention**, v. 32, n. 5, p. 255-261, 2012.
- MITTAL, R. K.; ROCHESTER, D. F.; MCCALLUM, R. W. Effect of the diaphragmatic contraction on lower oesophageal sphincter pressure in man. **Gut**, v. 28, n. 12, p. 1564-1568, p. 1564-1568, 1987.
- MITTAL, R. K.; ROCHESTER, D. F.; MCCALLUM, R. W. Electrical and mechanical activity in the human lower esophageal sphincter during diaphragmatic contraction. **Journal of clinical investigation**, v. 81, n. 4, p. 1182-1189, 1988.
- MITTAL, R. K. The crural diaphragm, an external lower sphincter: a definitive study. **Gastroenterology**, v. 105, n. 5, p. 1565-1577, 1993.
- MITTAL, R. K.; BALABAN, D. H. The esophagogastric junction. **New England journal of medicine**, v. 336, n. 13, p. 924-932, 1997.
- MITTAL, R. K.; VAEZI M. F. Esophageal Motility Disorders and Gastroesophageal Reflux Disease. **New England journal of medicine**, v. 383, n. 20, p. 1961-1972, 2020.
- MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V.; TORCHIA, M. G. **Embriologia clínica, 8ª ed.**, p. 214-5, 2018.
- MORAES FILHO, J. P.; CHINZON, D.; EISIG, J. N.; HASHIMOTO, C. L.; ZATERKA, S. Prevalence of heartburn and gastroesophageal reflux disease in the urban Brazilian population. **Arquivos de gastroenterologia**, v. 42, n. 2, p. 122-127, 2005.
- MORAES-FILHO, J. P.; RODRIGUES, T. N.; EISIG, J. N. BARBUTI, R. C.; CHINZON, D.; QUIGLEY, E. M. Comorbidities are frequent in patients with gastroesophageal reflux disease in a tertiary health care hospital. **Clinics**, v. 64, n. 8, p. 785-90, 2009.
- NASI, A.; MORAES FILHO, J. P.; CECCONELLO, I. Doença do Refluxo Gastresofágico: revisão ampliada. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 43, n. 4, p. 334-341, 2006.
- NASON, L. K.; WALKER, C. M.; McNEELEY, M. F.; BURIVONG, W.; FLIGNER, C. L.; GODWIN, J. D. Imaging of the Diaphragm: Anatomy and Function. **Radiographics**, v. 32, n. 2, p. E51-E70, 2012.
- NEDER J. A.; ANDREONIL, S.; CASTELO FILHO, A.; NERY, L. E. Reference values for lung function test. Static volumes. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 32, n. 6, p. 703-717, 1999.

NOBRE, 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, n. 5, p. S860, 2014. Suplemento.

NORONHA, A. C.; DE BRUIN, V. M.; SOUZA, M. A.; FREITAS, M. R., ARAÚJO, R. P.; MOTA, R. M.; BRUIN V. M. Gastroesophageal reflux and obstructive sleep apnea in childhood. **International journal of pediatric otorhinolaryngology**, v. 73, n. 3, p. 383-389, 2009.

NORTON, R. C.; PENNA, F. J. Refluxogastroesofágico. **Jornal de pediatria**, v. 76, p. S218-S224, 2000. Suplemento 2.

NOTARIOS, C. F.; FLORAS, J. S. Limitations of the use of spectral analysis of heart rate variability for the estimation of cardiac sympathetic activity in heart failure. **Europace**, v. 3, n. 1, p. 29-38, 2001.

NOVAIS, L. D. *et al.* Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca em repouso de homens saudáveis sedentários e de hipertensos e coronariopatas em treinamento físico. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 8, n. 3, p. 207-213, 2004.

OKIMOTO, E. *et al.* Prevalence of gastroesophageal reflux disease in children, adults, and elderly in the same community. **Journal of gastroenterology and hepatology**, v. 30, n. 7, p. 1140-1146, 2015.

OLIVEIRA, S. S.; SANTOS, I. S.; SILVA, J. F.; MACHADO, E. C. Prevalência e fatores associados à doença do refluxo gastroesofágico. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 42, n. 2, p. 116-121, 2005.

ORLANDO, R. C. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. **Journal of clinical gastroenterology**, v. 42, n. 5, p. 584-548, 2008.

CAMPO, C. A.; COSTA, H. O. OTORRINOLARINGOLOGIA. *In:* CALDAS NETO, S.; MELLO JR., J. F.; COSTA, S. S. **Tratado de Otorrinolaringologia**. São Paulo: Roca, 2002.

OTTENHEIJM, C. A. *et al.* Diaphragm dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 172, n. 2, p. 200 - 205, 2005.

PANDE, J. N.; VERMA, S. K.; SINGH, S. P.; GULERIA, R.; KHILNANI, G. C. Respiratory Pressures in normal Indian subjects. **Indian journal of chest diseases & allied sciences**, v. 40, n. 4, p. 251-256, 1998.

PANDOLFINO, J. E.; KWIA TEK, 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.

PANICEK D. M.; BENSON C. B.; GOTTLIEB R. H.; HEITZMAN, E. R. The diaphragm: anatomic, pathologic, and radiologic considerations. **Radiographics**, v. 8, n. 3, p. 385-425, 1988.

PARREIRA, V. F.; FRANÇA, D. C.; ZAMPA, C. C.; FONSECA, M. M.; TOMICH, G. M.; BRITTO, R. R. Pressões respiratórias máximas: valores encontrados e preditos em indivíduos saudáveis. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 11, n. 5, p. 361-368, 2007.

PATERSON, W. G. The normal antireflux mechanism. **Chest surgery clinics of North America**, v. 11, n. 3, p. 473-483, 2001.

PATNAIK, V. V.; MUKERJEE, R. N. Role of Phreno-Esophageal Membrane And Mucosal Flaps in the Functioning of the Gastroesophageal Junction Morphologic And Microanatomic Study In Mammals Including Man. **Journal of the Anatomical Society of India**, v. 49, n. 1, p. 31-39, 2000.

PAULA, J. A.; WAMSER, E. L.; GOMES, A. R.; VALDERRAMAS, S. R.; CARDOSO NETO, J.; SCHIEFERDECKER, M. E. Análise de métodos para detectar sarcopenia em idosas independentes da comunidade. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 19, n. 2, p. 235-246, 2016.

PEERY, A.F. *et al.* Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: update 2018. **Gastroenterology**, v. 156, n. 1, p. 254-272, 2019.

PENAGINI, R., BARTESAGHI, B., BIANCHI, P. A. Effect of cold stress on postprandial lower esophageal sphincter competence and gastroesophageal reflux in healthy subjects. **Digestivediseasesandsciences**, v. 37, n. 8, p. 1200-1205, 1992.

PEREIRA, G. I.; COSTA, C. D.; GEOCZE, L; BORIM, A. A.; CICONELLI, R. M.; CAMACHO-LOBATO, L. Tradução e validação para língua portuguesa (Brasil) de instrumentos específicos para avaliação de qualidade de vida na doença do refluxo gastroesofágico. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 44, n. 2, p. 168-177, 2007.

PERSAUD, T. V. N. **Embriologia Clínica**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 2009.

PICKERING, M.; JONES, J. F. The Diaphragm: Two Physiological Muscles in One. **Journalofanatomy**, v. 201, n. 4, p. 305-312, 2002.

PINHEIRO, F.A; SOUZA, M. A. Doença do Refluxo gastroesofágico. In LIMA, J. M.; COSTA, J. I.; SANTOS, A. A. **Gastroenterologia e Hepatologia: Sintomas Sinais Diagnóstico Tratamento**. 2ª ed. Fortaleza: Edições UFC, 2019. p. 394-408.

POLYZOS S.A.; KOUNTOURAS, J.; MANTZOROS, C. S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. **Metabolism**, v. 92, p. 82–97, 2018.

RAJENDRA ACHARYA, U.; JOSEPH, K. P.; KANNATHAL, N.; LIM, C. M.; SURI, J. S. Heart Rate Variability: A Review. **Medical & biological engineering & computing**, v. 44, n. 12, p. 1031-1051, 2006.

RAMON, S. *et al.* Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. **Neurogastroenterology and motility**, v. 29, n. 10, p. 1–15, 2017.

RINELLA, M. E. Nonalcoholic fatty liver disease a systematic review. **JAMA**, v. 313, n. 22, p. 2263–2273, 2015.

RUBENSTEIN, J. H.; CHEN, J. W. Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. **Gastroenterologyclinicsof North America**, v. 43, n. 1, p. 1-14, 2014.

SARVAT, M. A.; DOMINGUES, G. R. **Repercussões Laríngeas do Refluxo Gastroesofagofaríngea**. São Paulo: Gen Roca Grupo Editorial Nacional, 2011.

SASAKI, M. Effects of Inspiratory and Expiratory Muscle Training in Normal Subjects. **Journal of the Japanese Physical Therapy Association**, v. 8, n. 1, p. 29-37, 2005.

SASAKI, K.; SHO, T.; ISHII, N. Length-force Characteristics of in vivo human muscle reflected by supersonic shear imaging. **Journal of applied physiology**, v. 117, n. 2, p. 153-162, 2014.

SHARMA, P. *et al.* The diagnostic accuracy of esophageal capsule endoscopy in patients with gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus: a blinded, prospective study. **American journal of gastroenterology**, v. 103, n. 3, p. 525-532, 2008.

SHAW, M. J. *et al.* Initial validation of a diagnostic questionnaire for gastroesophageal reflux disease. **American journal of gastroenterology**, v. 96, n. 1, p. 52-57, 2001.

SILVA, V. C. Associação entre conteúdo de água corporal em idosos e alterações funcionais da junção esofagogástrica avaliadas por manometria esofágica de alta resolução. **Dissertação (Ciências Médico-Cirúrgicas) - Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Médico-Cirúrgicas**, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 76 f, 2018.

SINGH, S.; SHARMA, A. N.; MURAD, M. H.; BUTTAR, N. S.; EL-SERA, H. B.; KATZKA, D. A.; IYER, P. G. Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. **Clinical gastroenterology and hepatology**, v. 11, n. 11, p. 1399-1412.e 7, 2013.

SIVRI, B.; MITTAL, R. K. Reverse-perfused sleeve: an improved device for measurement of sphincteric function of the crural diaphragm, **Gastroenterology**, v. 101, n. 4, p. 962-969, 1991.

SMITH, J. J.; KAMPINE, J. P. **Circulatory Physiology: The Essentials**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1990.

SMITH, K.; COOK, D.; GUTTAT, G. H.; MADHAVAN, J.; OXMAN, A. D. Respiratory muscle training in chronic airflow limitation: a meta-analysis. **American review of respiratory disease**, v. 145, n. 3, p. 533-539, 1992.

SOUZA, M. A.; LIMA, J. V.; GOMES, T. N.; SOUZA, M. H.; SANTOS, A. A. Inspiratory diaphragm workout increases heart rate variability and improves GERD symptoms. **Gastroenterology**, v. 140, p. S-304, 2011. Suplemento 1.

SOUZA, M. A.; LIMA, M. J.; MARTINS, G. B.; NOBRE, R. A.; SOUZA, M. H.; OLIVEIRA, R. B.; SANTOS, A. A. Inspiratory muscle training improves antireflux barrier in GERD patients. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, v. 305, n. 11, p. 862-867, 2013.

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 and motility**, v. 29, n. 1, e12899, 2016.

SOUZA, R. B. Pressões respiratórias estáticas máximas. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 28, p. S155-S165, 2002. Suplemento 3.

ESPINEL-BERMÚDEZ, M. C. *et al.* Factores asociados a sarcopenia en adultos mayores mexicanos: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, 2012. **Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social**, v. 56, n. 1, p. S46-S53, 2018. Suplemento 1.

STASI, G.; RUOTI, E. M. A critical evaluation in the delivery of the ultrasound practice: the point of view of the radiologist. **Italian Journal of Medicine**, v. 9, n. 1, p. 5-10, 2015.

Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. **Circulation**, v. 93, n. 5, p.1043-1065, 1996.

TOUGAS, G.; KAMATH, M.; WATTEEL, G.; FITZPATRICK, D.; FALLEN, E. L.; HUNT, R. H.; UPTON, A. R. Modulation of neurocardiac function by oesophageal stimulation in humans. **Clinical science**, v. 92, n. 2, p. 167-174, 1997.

UEKI, J.; DE BRUIN, P. F.; PRIDE, N. B. In vivo assessment of diaphragm contraction by ultrasound in normal subjects. **Thorax**, v. 50, n. 11, p. 1157-1161, 1995.

VAKIL, N.; VAN ZANTEN, S. V.; KAHRILAS, P. DENT, J.; JONES, R.; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastro-oesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. **The American journal of gastroenterology**, v. 101, n. 8, p. 1900-1920, 2006.

VANDENPLAS, Y. *et al.* A standardized protocol for the methodology of esophageal pH monitoring and interpretation of the data for the diagnosis of gastroesophageal reflux. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**, v. 14, n. 4, p. 467-471, 1992.

VANDERLEI, L. C. M.; PASTRE, C. M.; HOSHI, R. A.; CARVALHO, T. D.; GODOY, M. F. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 24, n. 2, p. 205-217, 2009.

VELANOVICH, V.; VALLANCE, S. T.; GUSZ, J. R.; TAPIA, F. V.; HARKABUS, M. A. Quality of life scale for gastroesophageal reflux disease. **Journal of the American College of Surgeons**, v. 183, n. 3, p. 217-224, 1996.

VINCKEN, W.; GHEZZO, H.; COSIO, M. G. Maximal static respiratory pressures: normal values and their relationship to determinate of respiratory function. **Bulletin européen de physiopathologie respiratoire**, v. 23, n. 5, p. 435-439, 1987.

WANG, Z.; DEURENBERG, P.; WANG, W.; PIETROBELLI, A.; BAUMGARTNER, R. N.; HEYMSFIELD, S. B. Hydration of fat-free body mass: review and critique of a classic body-composition constant. **The American journal of clinical nutrition**, v. 69, n. 5, p. 833- 841, 1999.

WELCH, R. W.; GRAY, J. E. Influence of respiration on recordings of lower esophageal sphincter pressure in humans. **Gastroenterology**, v. 83, n. 3, p. 500-594, 1982.

WILSON, S. H.; COOKE, S. H.; EDWARDS, R. H.; SPIRO, S. G. Predicted normal values for maximal respiratory pressures in Caucasian adults and children. **Thorax**, v. 39, n. 7, p. 535-538, 1984.

WOO, J.; LEUNG, J.; MORLEY, J. E. Defining sarcopenia in terms of incident adverse outcomes. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 16, n. 3, p. 247-252, 2015.

WOODLAND, P.; AMARASINGHE, G.; SIFRIM, D. Emerging therapeutic options in GERD. **Best practice&research. Clinicalgastroenterology**, v. 27, n. 3, p. 455-467, 2013

ZATERKA, S.; NATAN EISIG, J. **Tratado de Gastroenterologia**: da graduação à pós-graduação. São Paulo: Atheneu, 2011.

APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

TÍTULO DA PESQUISA: Relação da espessura e rigidez do diafragma e do músculo retoabdominal por ultrassonografia e da composição corporal com exposição ácida do esôfago em idosos

PESQUISADOR (A) RESPONSÁVEL: Jesus Irajacy Fernandes da Costa

Prezado Colaborador,

O Sr(a). está sendo convidado(a) a participar desta pesquisa que visa demonstrar a correlação de achados anatômicos (espessura) e elastográficos (rigidez/eficiência) do diafragma e do músculo reto abdominal assim como do grau de esteatose hepática por técnica ultrassonográfica de superfície com refluxo gastroesofágico, comparando o grau de confiança de cada achado com diagnóstico ou indicadores de risco de refluxo gastroesofágico por endoscopia digestiva alta, PHmetria, manometria e endossonografia com medida de espessura da crura diafragmática.

A sua participação será totalmente voluntária e você não receberá nenhum pagamento por participar da pesquisa.

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.

Caso você deseje participar, isso implica a realização de um estudo da motilidade esofágica, através da manometria de alta resolução, impedanciometria/pHmetria por 24 horas, ultrassonografia abdominal/ elastografia por ultrassom além responder questionários que abordam a frequência e intensidade dos sintomas e perguntas sobre qualidade de vida.

A manometria é realizada através da colocação de um fino tubo de plástico flexível pelo nariz. A narina e a cavidade oral serão anestesiadas com lidocaína spray, que dá uma sensação de dormência na garganta por aproximadamente quinze minutos. É um procedimento indolor, podendo ocasionar apenas leve desconforto ou náuseas na maioria das pessoas. O exame é realizado com um jejum prévio de quatro horas, com o paciente deitado. Durante o procedimento o paciente é orientado a realizar manobras respiratórias. A impedanciometria/pHmetria é outro exame que exige a passagem de uma sonda ainda mais fina, 2 milímetros de diâmetro, 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.

O estudo ultrassonográfico abdominal de superfície será realizado após jejum de no mínimo de 4h, utilizando-se uma fina camada de gel sobre o abdome em interface com a sonda (transdutor) que será deslizada suavemente sobre a superfície abdominal, sem nenhuma técnica invasiva ou que cause dor ou efeitos danosos.

Os aparelhos utilizados na realização dos exames serão limpos com água corrente e sabão, escorridos e colocados em solução apropriada (glutaraldeído 2%) por trinta minutos, sendo esta a mesma limpeza que é utilizada em aparelhos de endoscopia digestiva, aprovado pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). As sondas ultrassonográficas serão limpas com papel específico com remoção do gel utilizado em cada exame.

1. PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA: Ao participar desta pesquisa o(a) Sr(a). irá passar por todas as etapas da avaliação. Lembramos que a sua participação é voluntária, você tem a liberdade de não querer participar, e pode desistir, em qualquer momento, mesmo após ter iniciado a avaliação sem nenhum prejuízo ou interferência no atendimento e tratamento para você no Hospital.

2. RISCOS E DESCONFORTOS: Os riscos e desconfortos serão mínimos, porém poderá haver o risco do participante sentir náusea durante a realização da manometria. Para tanto os testes serão realizados em um ambiente propício, permitindo descanso entre um teste e outro e sem a presença de nenhum outro participante. Além disso, será mantido total sigilo sobre os dados coletados, assim como descrição e anonimato, respeitando a autonomia de todos os pacientes, sendo possível a interrupção da pesquisa a qualquer momento.

3. BENEFÍCIOS: Os benefícios dessa pesquisa para a população de estudo serão os conhecimentos sobre como a função diafragmática dos participantes, e o retorno destes resultados para o Hospital, a fim de que, caso necessário, possam ser realizados ajustes no tratamento desta população.

4. FORMAS DE ASSISTÊNCIA: Se o(a) Sr(a). precisar de algum tratamento, orientação, encaminhamento por se sentir prejudicado por causa da pesquisa, ou se o pesquisador descobrir que você tem algo que precise de tratamento, você será encaminhado para o médico da instituição.

6. ESCLARECIMENTOS: Se tiver alguma dúvida a respeito da pesquisa e/ou dos métodos utilizados na mesma, pode procurar a qualquer momento o pesquisador responsável.

Nome do pesquisador responsável: Jesus Irajacy Fernandes da
Costa

Instituição: Universidade Federal do Ceará

Endereço: Rua Prof. Costa Mendes, 1608 - Rodolfo Teófilo -
CEP 60430-140

Telefone: (85) 987712828

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: 3366-8344/46. (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

7. RESSARCIMENTO DAS DESPESAS: Caso o(a) Sr(a). aceite participar da pesquisa,
não receberá nenhuma compensação financeira.

8. CONCORDÂNCIA NA PARTICIPAÇÃO: O abaixo assinado _____, ___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:	DATA	ASSINATURA
NOME DO PESQUISADOR	DATA	ASSINATURA
NOME DA TESTEMUNHA (SE O VOLUNTÁRIO NÃO SOUBER LER)	DATA	ASSINATURA
NOME DO PROFISSIONAL QUE APLICOU O TCLE	DATA	ASSINATURA

APÊNDICE 2 - AVALIAÇÃO CLÍNICA PADRONIZADA DE DISFUNÇÕES DO APARELHO DIGESTÓRIO

AVALIAÇÃO CLÍNICA PADRONIZADA

SINTOMAS DRGE/DISPESIA

COMORBIDADES

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 Reumatoide: Não () Sim ()

LES: Não () Sim ()

Hipotireoidismo: Não () Sim ()

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

CIRURGIA ABDOMINAL PRÉVIA? Não () Sim () Quais?

MEDICAMENTOS

FAZ USO DE MEDICAÇÕES? Não () Sim () Qual(is)?(antiácido, omeprazol, para pressão, para diabete, AAS)

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

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

QUANTO MELHORA? Quase nada () Pouco () Moderadamente () Muito ()

TRATOU H PYLORI 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 HIATAL (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 ÚLCERA: Não () Sim ()

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

HÁBITOS

FUMA? Não () Sim () Nº decig/dia _____

BEBE (bebida alcoólica)? Não () Sim () Menos 20g/dia () Mais 20g/dia ()

DISPEPSIA

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

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

INTERROMPE UMA REFEIÇÃO DE TAMANHO NORMAL PORQUE FICOU
CHEIO? Não () Sim ()

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

APÊNDICE 3 – DIÁRIO DE SINTOMAS, ALIMENTAÇÃO E DECÚBITO PARA
IMPEDANCIOMETRIA AMBULATORIAL DE 24h.

(FRENTE)

NOME:	INTRODUÇÃO DA SONDA	RETIRADA DA SONDA
CONTATO:	DATA: / / HORA:	DATA: / / HORA:

REFEIÇÕES			POSTURA		SINTOMAS	
HORA DE INÍCIO	QUANTIDADE (Exemplo: 1 copo de suco, uma fatia de pão)	HORA DE TÉRMINO	HORA QUE DEITOU	HORA QUE LEVANTOU	HORA	O QUE SENTIU? (Exemplo: azia, gosto ácido na boca, dor no peito, tosse)

(VERSO)

REFEIÇÕES	POSTURA	SINTOMAS			
HORA DE INÍCIO	QUANTIDADE (Exemplo: 1 copo de suco, uma fatia de pão)	HORA DE TÉRMINO	HORA QUE DEITOU	HORA QUE LEVANTOU	O QUE SENTIU? (Exemplo: azia, gosto ácido na boca, dor no peito, tosse)

- Em caso de dúvida, entre em contato com o profissional responsável.
- Para validade é exame é necessário que seja mantida a rotina de alimentação durante toda a sua execução.

ANEXO A - QUESTIONÁRIO DE DOENÇA DO REFLUXO (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	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						
TOTAL						

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

	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						
TOTAL						

ANEXO B – 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.

Marque (0) zero, se o sintoma não é um problema e (5) cinco se severo						
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 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 excessiva	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 do estômago na boca	0	1	2	3	4	5

ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Relação da espessura e rigidez do diafragma do músculo reto abdominal por ultrassonografia (ARFI) e da composição corporal com exposição ácida do esôfago em idosos

Pesquisador: JESUS IRAJACY FERNANDES DA COSTA **Área Temática:**

Versão: 2

CAAE: 40438620.2.0000.5045

Instituição Proponente: Hospital Universitário Walter Cantídio/ Universidade Federal do Ceará

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.523.981

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de pesquisa transversal, descritiva, de abordagem quantitativa a ser realizada no Laboratório de Pesquisa em Gastroenterologia da Universidade Federal do Ceará. Resumo apresentado pelo autor: “A Ultrassonografia em tempo real no modo B (USTR-B) aplicada sobre a superfície toracoabdominal é um exame pouco oneroso, prático, livre de irradiação e factível na avaliação da espessura do diafragma costal; relatado em número crescente de estudos com a evolução da tecnologia do ultrassom. Com o advento recente do recurso de elastografia por ultrassom (2D-ARFI), pode-se avaliar o grau de rigidez (tensão) dos tecidos, entre eles o músculo estriado em que se inclui o diafragma. Tem-se demonstrado também através de estudo por endossografia que a crura diafragmática exerce ação extrínseca esfínteriana na junção esofagogástrica e é um componente importante da barreira antirrefluxo. A metodologia utilizada será de um estudo experimental e transversal em humanos da terceira

idade. O objetivo principal através de análise de regressão multivariada deste estudo é avaliar a espessura do diafragma costal por USTR-B assim como o grau de rigidez do diafragma pelo método 2 D-ARFI no fim da inspiração e expiração em pacientes idosos que vão se submeter à endoscopia digestiva alta, PHmetria, manometria e endossografia (avaliação da espessura da crura diafragmática)”.

Objetivos da Pesquisa:

Geral:

Demonstrar a correlação de achados anatômicos (espessura) e elastográficos (rigidez/eficiência) do diafragma e do músculo reto abdominal por técnica ultrassonográfica (ARFI) e da composição corporal com refluxo gastroesofágico em pacientes idosos, procedentes do ambulatório de geriatria do HUWC, comparando o grau de confiança de cada achado com diagnóstico ou indicadores de risco de refluxo gastroesofágico por PHmetria.

Específicos:

1. Medir a espessura da cúpula diafragmática em inspiração e em expiração profundas com transdutor linear de alta resolução (9MHz).
2. Obter dados quantitativos elastográficos (velocidades em m/s) do diafragma por técnica de ARFI - 2D em inspiração e expiração profundas com transdutor linear de alta resolução (9MHz).
3. Medir a espessura do músculo reto abdominal em repouso e em contração com transdutor linear de alta resolução (9MHz).
4. Obter dados quantitativos elastográficos (velocidades em m/s) do diafragma por técnica de ARFI - 2D em repouso e em contração com transdutor linear de alta resolução (9MHz).
5. Obter dados de ecogenicidade e atenuação do som no parênquima hepático correspondentes ao grau de esteatose hepática (Graus I, II e III) com transdutor convexo de 3-5 MHz.
6. Correlacionar as informações ultrassonográficas e elastográficas obtidas do diafragma e do músculo reto abdominal assim como ultrassonográficas do fígado com dados de DRGE por endoscopia alta, PHmetria, manometria, endossografia da crura diafragmática (espessura da crura).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Extraídos do projeto de pesquisa:

Riscos: “Os riscos decorrentes deste estudo são mínimos, os exames não provocam dor, poderá apenas ocorrer desconforto ou náuseas ao participante, lembrando que sempre que o mesmo sentir qualquer um desses sintomas, será respeitada a vontade de continuar ou não a realização destes exames”.

Benefícios: “Os benefícios desta pesquisa será o de promover uma melhor explicação para a doença do refluxo gastroesofágico, tendo como base o entendimento do diafragma como elemento adicional no papel antirrefluxo aumentando as possibilidades de diagnóstico e tratamento na comunidade em geral”.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um projeto encaminhado pelo doutorando Jesus Irajacy Fernandes da Costa, sob orientação do Prof. Dr. Miguel Ângelo Nobre e Souza. O projeto de pesquisa será desenvolvido para fins acadêmicos pelo Programa de Pós-graduação Nível de Doutorado, área de concentração: Ciências Cirúrgicas. O Hospital Universitário Walter Cantídio é a instituição proponente, uma vez que o pesquisador principal é Chefe do Serviço de Diagnóstico por Imagem da Hospital Universitário Walter Cantídio. O cronograma prevê fim da pesquisa em dezembro de 2021 e o orçamento estimado é de R\$ 3.000,00, sendo a fonte de recursos definida como própria dos pesquisadores, que conta com materiais permanentes já adquiridos com o edital 05/2011 do PPSUS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apreciados os seguintes documentos:

- Carta de encaminhamento o projeto ao CEP com respostas às pendências

- Orçamento
- Termo de consentimento livre e esclarecido
- Protocolo de pesquisa em português
- Informações básicas do projeto

Além dos documentos anteriormente apresentados:

- Folha de Rosto devidamente preenchida e assinada
- Autorização dos locais onde será realizada a pesquisa (assinada por Dr Hélcio Tavares da Silveira, chefe do setor de Radiologia).
- Currículo dos pesquisadores envolvidos na pesquisa
- Declaração de concordância do doutorando e orientador
- Cronograma ou planejamento global da pesquisa
- Termo de Fiel depositário
- Termo de compromisso para utilização dos dados do prontuário

Recomendações:

Ajustar o número no endereço do CEP HUWC – Rua Coronel Nunes de Melo, 1142, Rodolfo Teófilo

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O pesquisador respondeu a todas as pendências elencadas, conforme seguem:

Pendência 1: Pendência atendida. Pesquisador afirma que a pesquisa ainda não foi iniciada.

Realizou ajustes textuais ao longo do projeto de pesquisa nos pontos em que se destacavam verbos em tempos passados.

Pendência 2: Parcialmente atendida. A maioria dos anexos foram nomeados em ordem alfabética.

Pendência 3: Pendência atendida, sendo que o pesquisador apresenta justificativa para manter a palavra “paciente” no título do projeto de pesquisa.

Pendência 4: Pendência atendida. Foram acrescentadas informações sobre Riscos e Benefícios no projeto de pesquisa.

Pendência 5: Pendência atendida. O pesquisador esclarece que todos os procedimentos serão realizados conforme metodologia descrita e que não serão utilizados recurso de diagnóstico já realizados pelos participantes em outros momentos.

Pendência 6: Pendência atendida. Todo o orçamento foi corrigido, conforme exigências, esclarecendo-se sobre o recurso advindo do edital PPSUS, bem como acrescentadas despesas com deslocamentos dos participantes da pesquisa.

Pendência 7: Pendência atendida. O pesquisador principal esclarece que a pesquisa será realizada somente pelo pesquisador principal e o orientador. Os colaboradores antes apresentados foram excluídos, pois serão possíveis participantes da banca examinadora da tese conforme disponibilidade.

Pendência 8: Pendência atendida acerca da reapresentação do TCLE em linguagem clara e acessível ao participante da pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

O pesquisador deverá apresentar a este CEP relatório após a conclusão desta pesquisa que está programada para out/dez de 2021.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1663012.pdf	20/01/2021 11:16:42		Aceito
Outros	00_Carta_de_pendencia_profjesus.docx	20/01/2021 11:16:17	JESUS IRAJACY FERNANDES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_corrigeido.docx	20/01/2021 11:16:04	JESUS IRAJACY FERNANDES COSTA	Aceito
Orçamento	04_orcamento_corrigeido.pdf	20/01/2021 11:15:57	JESUS IRAJACY FERNANDES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	02_Projeto_doutorado_ProfJesus_pendiscorrigeidas.docx	20/01/2021 11:15:49	JESUS IRAJACY FERNANDES COSTA	Aceito
Outros	10_Termo_de_compromisso.pdf	26/11/2020 10:16:35	JESUS IRAJACY FERNANDES	Aceito
Outros	09_Fiel_depositario.pdf	26/11/2020 10:16:04	JESUS IRAJACY FERNANDES	Aceito
Cronograma	08_Cronograma.pdf	26/11/2020 10:15:14	JESUS IRAJACY FERNANDES	Aceito
Declaração de concordância	07_Declaracao_concordancia.pdf	26/11/2020 10:15:01	JESUS IRAJACY FERNANDES	Aceito

Outros	06_CV_PROFMIGUEL.pdf	26/11/2020 10:14:48	JESUS IRAJACY FERNANDES	Aceito
Outros	06_CV_PROFJESUS.pdf	26/11/2020 10:14:22	JESUS IRAJACY FERNANDES	Aceito
Outros	05_Autorizacao_chefia_local_pesquis	26/11/2020	JESUS IRAJACY	Aceito

Página 05 de

Outros	a.pdf	10:13:59	FERNANDES	Aceito
Orçamento	04_Orcamento.pdf	26/11/2020 10:13:30	JESUS IRAJACY FERNANDES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	03_TCLE.docx	26/11/2020 10:13:10	JESUS IRAJACY FERNANDES COSTA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	02_Projeto_doutorado_ProfJesus.docx	26/11/2020 10:12:46	JESUS IRAJACY FERNANDES COSTA	Aceito
Outros	00_carta_encaminhamento.pdf	26/11/2020 10:12:19	JESUS IRAJACY FERNANDES	Aceito
Outros	00_Carta_de_Encaminhamento_profjesus.docx	26/11/2020 10:11:48	JESUS IRAJACY FERNANDES	Aceito
Folha de Rosto	01_Folha_de_rosto.pdf	26/11/2020 10:11:12	JESUS IRAJACY FERNANDES	Aceito

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: não

FORTALEZA, 04 de Fevereiro de 2021

Assinado por:
Maria Helane Costa Gurgel
Coordenadora

