

Cláudia Cristina de Sá

**Persistência dos sintomas típicos
de doença do refluxo gastroesofágico na
vigência de inibidor da bomba de próton:
Características clínicas, endoscópicos, manométricas
e de pH-metria de 24horas**

**Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências**

**Área de Concentração: Gastroenterologia
Orientador: Prof. Dr. Tomás Navarro Rodriguez**

**São Paulo
2009**

Cláudia Cristina de Sá

**Persistência dos sintomas típicos
de doença do refluxo gastroesofágico na
vigência de inibidor da bomba de próton:
Características clínicas, endoscópicos, manométricas
e de pH-metria de 24horas**

**Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em ciências**

**Área de Concentração: Gastroenterologia
Orientador: Prof. Dr. Tomás Navarro Rodriguez**

**São Paulo
2009**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Sá, Cláudia Cristina de

Persistência dos sintomas típicos de doença do refluxo gastroesofágico na
vigência do inibidor de bomba de próton : características clínicas, endoscópicas,
manométricas e de pH-metria de 24 horas / Cláudia Cristina de Sá. -- São Paulo,
2009.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Gastroenterologia.

Área de concentração: Gastroenterologia.

Orientador: Tomás Navarro Rodriguez.

Descritores: 1.Refluxo gastroesofágico 2.Falha ao tratamento 3.Sinais e sintomas
4.Eosinófilos

USP/FM/SBD-209/09

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a quem sempre acreditou em mim, que mesmo temendo minhas decisões, nunca impediram meu caminhar:

Ao meu amor Sérgio Gândara e a meus pais.

E às minhas filhas:

Mariana e
Maria Júlia (Majú)

Dedico minha vida, meu amor e gratidão.

AGRADECIMENTOS

Este momento é muito importante, pois sozinha o caminho seria muito mais árido. Difícil, no entanto, é agradecer a poucas pessoas, pois muitas são co-responsáveis pelo resultado final deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Flair José Carrilho, que ainda na faculdade abriu as portas da Gastroenterologia, e posteriormente me recebeu neste serviço.

Ao Prof. Dr. Joaquim Prado Pinto de Moraes Filho, por me receber no grupo de esôfago, permitindo-me participar do crescimento do serviço de Motilidade Digestiva da Gastroenterologia desta instituição e participar na composição de sua equipe.

Para meu Orientador Dr. Tomás Navarro Rodriguez, as palavras são insuficientes para expressar minha gratidão. Mais que um orientador, foi um colega de trabalho, um amigo e conselheiro que me acompanha deste o tempo de preceptora. Incentivando-me a seguir o caminho da motilidade digestiva, ensinou-me tudo que sei, ajudou-me não só nos conhecimentos técnicos da motilidade, mas também nas relações humanas. Sua paciência com minhas limitações, seu respeito e compreensão com minha história familiar, permitiu-me conciliar meu lado profissional ao familiar.

Agradeço ao Dr. Aytan Sipahi que, em uma conversa informal, sugeriu-me o tema esofagite eosinofílica; e a minha mais nova amiga, Dra Ana Werneck, que deu o primeiro passo escrevendo o esboço do que seria futuramente minha tese. Agradeço ainda pelo incentivo em enviar o trabalho ao Congresso Americano de Gastroenterologia (DDW) e por fim pelas várias

sugestões na elaboração da dissertação final. Sua ajuda, Dra Ana, foi fundamental!

Ao Dr Cláudio Lyioti Hashimoto, por abrir as portas do serviço de endoscopia para o desenvolvimento deste protocolo, como também permitindo a integração do serviço de motilidade ao da endoscopia, favorecendo o crescimento de ambas.

Ao serviço de anatomia patológica, representado pelo Dr. Humberto Setsuo Kishi, pelo trabalho na avaliação das biópsias e contagem de eosinófilos.

Às funcionárias que me ajudaram na coleta dos dados junto aos pacientes: Meire, pela sua ajuda, atenção e carinho nas atividades do ambulatório, deixo aqui gravada minha gratidão. Viviane e Celina, por me ajudarem no centro diagnóstico, na realização dos exames, agradeço mais uma vez e espero contar com vocês por mais tempo.

Aos funcionários do centro diagnóstico da gastroenterologia, que sempre me receberam com carinho, e me ajudaram no crescimento do serviço de motilidade, e tiveram paciência com as dificuldades encontradas, meu muito obrigado, meu carinho e respeito por cada um de vocês.

Aos demais colegas que passaram por este serviço, e ainda estão conosco, como Dra Vanise Dalla Vecchia, Dra Maraci Rodrigues, Dra Jane Oba agradeço o incentivo, e o carinho. A todos os demais colegas do serviço de endoscopia que não citarei nomes, com receio de esquecer alguém, eu agradeço pelo auxílio com as endoscopias, por enviar-me pacientes e pelo

incentivo. A todos vocês Médicos endoscopistas, residentes, estagiários e preceptores, Obrigada.

Agradeço especialmente o auxílio do Dr Jaime Natan Eisig, Dr Ricardo Barbuti, e Dra Luciana Camacho-Lobato que me auxiliaram a melhorar meu trabalho com suas sugestões. Espero ter correspondido as expectativas.

Deixo meus agradecimentos aos mais de cem pacientes que depositaram em mim toda confiança, participando de cada etapa desta pesquisa, reconhecendo minha dedicação, e retribuindo com as mais diversas formas de carinho.

Por fim, deixo meu maior agradecimento aos meus pais que me ensinaram Amor, perseverança e humildade; e a minha própria família a quem devo toda minha felicidade atual.

Agradeço assim a Deus todos os dias, pela família, colegas e amigos que encontrei pelo caminho e que de alguma forma colaboraram com o meu progresso. E a Deus peço Luz para continuar nesta busca por respostas e mais conhecimento para poder retribuir à sociedade.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas
Lista de figuras
Lista de tabelas
Resumo
Summary

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS.....	4
2.1 Principais.....	5
2.2 Secundários.....	6
3 CASUÍSTICA.....	7
3.1 Critérios de Inclusão.....	9
3.2 Critérios de exclusão.....	10
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	12
4.1 Entrevista Clínica.....	14
4.2 Endoscopia Digestiva Alta.....	18
4.3 Manometria Esofágica.....	20
4.4 pHmetria esofágica de 24h.....	24
4.5 Exames laboratoriais.....	27
4.6 Análise estatística.....	28
5 RESULTADOS.....	30
5.1 Casuística.....	31
5.2 Dados Demográficos.....	33
5.3 Dose e Tempo de uso do IBP.....	35
5.4 Comorbidades.....	36
5.5 Sintomas.....	38
5.6 Tabagismo e IMC.....	41

5.7 Endoscopia digestiva alta.....	42
5.8 Manometria esofágica.....	44
5.9 pH-metria esofágica de 24h.....	47
5.10 Frequência de alergia, dosagem de IgE sérico, eosinófilos plasmátose e verminose.....	48
5.11 Comparação dos resultados da pH-metria esofágica de 24h entre os pacientes com persistência de sintomas típicos.....	49
5.11.1 Aspectos demográficos.....	49
5.11.2 Aspectos Clínicos.....	50
5.11.3 Comorbidades.....	54
5.11.4 Aspectos endoscópicos.....	54
5.11.5 Aspectos manométricos.....	56
5.11.6 Distribuição de Alergia, IgE, Eosinofilia e verminose.....	57
5.11.7 Regressão Logística.....	58
5.12 Contagem de eosinófilos intraepiteliais.....	61
5.12.1 Caso de Esofagite eosinofílica.....	61
6 DISCUSSÃO.....	66
6.1.Dados demográficos e características da amostra.....	68
6.2 Comorbidades.....	70
6.3 Sintomatologia.....	73
6.4 Endoscopia Digestiva alta.....	74
6.5 Manometria e pH-metria esofágica de dois canais e comparação das variáveis quanto ao resultado da pH-metria.....	75
6.6 Biópsia esofágica e Esofagite eosinofílica.....	81
6.7 Comentários finais.....	83
7 CONCLUSÕES.....	85
8 ANEXO.....	87
9 REFERÊNCIAS.....	94

LISTA DE ABREVIATURAS

AC	acalasia
DF	dispepsia funcional
DM	diabetes mellitus
DMI	distúrbios motores inespecíficos
DP	desvio padrão
DRGE:	doença do Refluxo gastroesofágico
EDA	endoscopia digestiva alta
EE	esofagite eosinofílica
EED	espasmo esofageano difuso
EIE	esfíncter inferior do esôfago
Eo/cga	eosinófilos por campo de grande aumento (400x)
EQN	esôfago em quebra nozes
ESE	esfíncter superior do esôfago
EUA	Estados Unidos da América
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HH	hérnia de hiato
IBP	inibidor de bomba de próton
IgE	Imunoglobulina E
IMC	Índice de massa corpórea
LA	Los Angeles (classificação endoscópica da esofagite erosiva)
MEI	motilidade esofágica inespecífica
PIP	ponto de inversão de pressão
SII	síndrome do intestino irritável

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Fluxograma de atendimento e acompanhamento de pacientes.. 32
- Figura 2 - Biópsia esofágica (HE) antes do tratamento.....63
- Figura 3 - Mucosa esofágica antes do tratamento, maior aumento.....63
- Figura 4 - Mucosa esofágica antes do tratamento, em campo de grande aumento (400x): elevada concentração de eosinófilos.....64
- Figura 5 - Contagem de eosinófilos (400x), após tratamento: 1 Eo/CGA.....65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Cálculo Amostral de acordo com proporção de pH positivo, erro amostral e nível de significância.....	8
Tabela 2 - Dados demográficos dos pacientes estudados.....	33
Tabela 3 - Dose e tempo de uso do inibidor de bomba de prótons	35
Tabela 4 - Principais comorbidades entre os pacientes com persistência de pirose e/ou regurgitação, na vigência de IBP	37
Tabela 5- Freqüência dos sintomas típicos de DRGE, na vigência de IBP..	38
Tabela 6 - Freqüência dos sintomas dispépticos entre os pacientes com persistência de pirose e/ou regurgitação,na vigência de IBP.....	39
Tabela 7 - Freqüência dos sintomas atípicos em pacientes com persistência de pirose e/ou regurgitação, na vigência de IBP.....	40
Tabela 8 - Índice de massa corpórea (IMC) e tabagismo nos pacientes com persistência de pirose e/ou regurgitação.....	41
Tabela 9 - Achados endoscópicos entre os pacientes com persistência de pirose e/ou regurgitação, na vigência de IBP.....	43

Tabela 10 - Resultados de manometria esofágica: avaliação dos esfíncteres esofágicos em pacientes com persistência de sintomas típicos de DRGE.....	44
Tabela 11 - Alterações manométricas do corpo esofágico em pacientes com persistência de sintomas típicos de DRGE.....	45
Tabela 12 - Manometria esofágica segundo as alterações na endoscopia digestiva alta.....	45
Tabela 13 - Resultado da pH-metria de 2 canais nos pacientes com persistência de pirose e/ou regurgitação, na vigência de IBP....	47
Tabela 14 - Contagem de eosinófilos e dosagem de IgE nos refratários.....	48
Tabela 15 - Aspectos demográficos segundo resultado de pH-metria de 24h.....	50
Tabela 16 - IMC e tabagismo segundo resultado de pH-metria nos pacientes com persistência de sintomas típicos de DRGE, na vigência de IBP.....	51
Tabela 17 - Presença de sintoma típicos segundo resultado da pH-metria de 24h em pacientes com DRGE, na vigência de IBP.....	52
Tabela 18 - Sintomas atípicos de DRGE segundo resultado da pH-metria nos pacientes com DRGE refratários, na vigência de IBP.....	52

Tabela 19 - Sintomas atípicos entre os pacientes com pH-metria positiva na vigência de IBP.....	53
Tabela 20 - Sintomas dispépticos segundo resultado de pH-metria, em pacientes com persistência dos sintomas típicos na vigência de IBP.....	53
Tabela 21 - Comorbidades segundo resultado de pH-metria de 24h.....	54
Tabela 22 – Endoscopia digestiva alta (EDA) segundo resultado da pH-metria de 24h.....	55
Tabela 23 - Alterações da manometria esofágica segundo resultado da pH-metria de 24h.....	57
Tabela 24 - Avaliação da alergia, verminose e dosagem de IgE e eosinófilos plasmáticos segundo pH-metria de 24h.....	57
Tabela 25 - Regressão logística das variáveis estudadas.....	59

RESUMO

Sá CC. *Persistência dos sintomas típicos de doença do refluxo gastroesofágico na vigência do inibidor de bomba de próton: características clínicas, endoscópicas, manométricas e de pH-metria de 24 horas* (Dissertação). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009.

INTRODUÇÃO: A refratariedade aos inibidores da bomba de prótons (IBP) tem sido o grande desafio dos gastroenterologistas. Este trabalho visa caracterizar os pacientes que persistem com sintomas típicos de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), em uso de inibidores de bomba de prótons em doses de, pelo menos 40mg/dia, quanto aos aspectos demográficos, clínicos e laboratoriais, determinando-se a frequência da persistência de refluxo ácido pela pH-metria esofágica de 24h. Secundariamente procurou-se determinar a frequência da esofagite eosinofílica nessa população. **MÉTODO:** Foram entrevistados 110 pacientes que apresentavam persistência de sintomas de pirose e/ou regurgitação em uso de pelo menos 40 mg de IBP por pelo menos 6 semanas. Os mesmos foram submetidos à endoscopia digestiva alta (EDA) com biópsia esofágica, manometria, pH-metria esofágica de duplo canal e exames laboratoriais. **RESULTADOS:** Dos pacientes avaliados, 77,3% eram do sexo feminino, com média de 46 anos e predomínio de baixa escolaridade. Apenas 10,9% eram tabagistas, 55% apresentavam índice de massa corpórea (IMC) acima de 25Kg/m², sendo o IMC médio de 27Kg/m². Entre as comorbidades, as mais frequentes foram: alergias (72,7%); hipertensão arterial (34,5%), asma (18,2%), depressão (29,1%) e fibromialgia (8,2%), sendo estas duas últimas maiores que a encontrada na população geral. Observou-se frequência elevada de sintomas dispépticos (70% dos pacientes relataram epigastralgia e 70% plenitude pós-prandial), disfagia (60,9%); globus (37,3%), tosse (37,3%) e dor torácica não cardíaca (30,9%). Apenas 16,4% evidenciavam à endoscopia, lesão em corpo esofágico e 23,6% hérnia de hiato. A maioria dos pacientes (61,8%) apresentava alguma alteração à manometria esofágica. Encontrou-se, entre os pacientes estudados, 24,6% com pH-metria positiva (8,1% no canal distal e 16,45% no proximal) e 75,4% com pH-metria normal. Comparando-se os resultados desses dois grupos de pacientes (pH-metria positiva e normal), segundo as variáveis estudadas, apenas a presença de lesão no corpo esofágico à endoscopia e a elevada escolaridade evidenciaram associação com persistência de pH-metria positiva ($p: 0,0061$ OR: 4,11 IC: 1,43:11,84 e $p: 0,0237$ OR: 2,74 IC: 1,13: 6,67 respectivamente). Ao se comparar presença de sintomas atípicos com a presença de refluxo ácido (no esôfago proximal versus distal), apenas globus apresentou associação com pH-metria positiva no canal proximal. Foi diagnosticado um único caso de esofagite eosinofílica entre os pacientes com sintomas típicos de DRGE refratários ao IBP. **CONCLUSÃO:** DRGE refratária predomina em mulheres de meia idade, associada à alta frequência de história de alergia, depressão, fibromialgia e sintomas

dispépticos. Segundo os resultados da pH-metria, a presença de esofagite erosiva em uso do IBP ou elevada escolaridade foram os únicos fatores de risco para a persistência de refluxo ácido nos dois canais, e globus no canal proximal. Não se observou diferença entre os pacientes com pH-metria positiva ou normal quanto às demais variáveis, até mesmo sintomas dispépticos. É baixa a frequência de esofagite eosinofílica entre pacientes com pirose e/ou regurgitação refratários ao inibidor da bomba de próton.

Descritores: refluxo gastroesofágico, falha terapêutica, sinais e sintomas, eosinófilos

SUMMARY

Sá CC. *Persistent typical symptoms of gastroesophageal reflux disease on proton pump inhibitor treatment. Clinical, endoscopic, manometric and 24-hour pH-metry characteristics* (dissertation). São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2009.

BACKGROUND: Proton pump inhibitor (PPI) refractory patients have been a big challenge to gastroenterologists. The aim of this study was to characterize the patients that had gastroesophageal reflux disease (GERD) persistent typical symptoms, undergoing PPI medication, administered at a dose of at least 40 mg/day, according to demographic, clinical and laboratory aspects. The primary outcome was to determine the frequency of acid reflux persistence based on the 24-hour esophageal pH-metry result. The secondary outcome was to determine, the frequency of eosinophilic esophagitis in the same population. **METHODS:** We interviewed 110 patients that presented persistence of heartburn and/or regurgitation symptoms and were undergoing treatment with PPI at a minimum dose of 40 mg/day for at least six weeks. They underwent upper gastrointestinal endoscopy with esophageal mucosa biopsy, esophageal manometry and double probe 24-hour esophageal pH-metry, as well as laboratory tests. **RESULTS:** 77.3% of the evaluated patients were female, with mean age of 46 years old, and most of them with low educational level. Only 10.9% were tobacco smokers and 55% had body mass index (BMI) greater than 25Kg/m², showing mean BMI of 27Kg/m². The most frequent comorbidities were allergy (72.7%), arterial systemic hypertension (34.5%), asthma (18.2%), depression (29.1%) and fibromyalgia (8.2%). Comparing the general population and the group of patients, a higher frequency of depression and fibromyalgia was observed. Some symptoms were found in high frequency: dyspeptic symptoms (70% associated with epigastric pain and 70% with postprandial fullness), dysphagia (60.9%), globus and cough (37.3% each) and no-cardiac chest pain (30.9%). By endoscopy, only 16.4% showed esophageal body lesion and 23.6% hiatal hernia. Most patients (61.8%) presented some alteration in esophageal manometry. Among studied patients, 24.6% had abnormal pH-metry (8.1% in distal probe and 16.45% in the upper probe) and 75.4%, a normal result. When comparing normal to abnormal pH-metry patients according to studied variables only the presence of esophageal body lesion, observed by endoscopy, and high educational level were associated to the persistence of abnormal pH-metry (p : 0.0061; OR : 4.11; IC : 1.43:11.84; and p : 0.0237; OR : 2.74; IC : 1.13: 6.67; respectively). When comparing atypical symptoms with the presence of acid reflux (proximal versus distal esophagus) only globus was associated with abnormal upper probe pH-metry. Only one patient was diagnosed with eosinophilic esophagitis among the total sample with typical gastroesophageal reflux symptoms refractory to PPI treatment. **CONCLUSION:** Refractory GERD was predominant in middle-aged females, associated with high frequency of previous allergy, depression, fibromyalgia and dyspeptics symptoms. The risk factors to the

persistence of acid reflux in the two pH-metry probes and to the symptom of globus in the upper pH-metry probe were the persistence of erosive esophagitis in patients undergoing treatment with PPI an a higher educational level. No differences between abnormal or normal pH-metry results patients were found regarding the other variables, such as dyspeptic symptoms. The frequency of eosinophilic esophagitis was low in heartburn and/or regurgitation in PPI refractory patients.

Descriptors: Gastroesophageal reflux disease, treatment failure, signals and symptoms, eosinophils.

1 INTRODUÇÃO

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é uma das afecções mais freqüentes na prática médica. A maioria dos estudos epidemiológicos baseia-se nos sintomas pirose e regurgitação, típicos da DRGE. O sintoma pirose tem sido relatado diariamente em 10% dos adultos nos EUA ⁽¹⁾ e referido duas vezes por semana em 11,8% da população brasileira ⁽²⁾. No entanto, a freqüência desse sintoma na população ocidental adulta pode alcançar 20% ⁽¹⁾.

O diagnóstico da DRGE é feito por meio da presença de sintomas, pirose e/ou regurgitação. Quando referidos simultaneamente, a possibilidade de o paciente ter DRGE é maior que 90% ⁽³⁾. Contudo, outros sintomas ditos atípicos, tais como dor torácica, disfagia, “sensação de bola” na faringe (*globus faringeus*) e tosse, podem estar presentes ⁽⁴⁾.

O tratamento clínico da DRGE tem como alicerce o uso de inibidores da bomba de prótons (IBP) ⁽⁴⁾ e orientações dietéticas e comportamentais. Todavia, ocorre falha terapêutica, isto é, persistência dos sintomas, em até 59% dos pacientes quando tratados com dose única de IBP por quatro semanas ⁽⁵⁾. Quando isso ocorre, a dose do IBP pode ser escalonada, como sugerido por vários autores ⁽⁶⁾, podendo chegar a 80mg ⁽⁵⁾. Após escalonamento, observa-se persistência dos sintomas e presença de refluxo ácido em sete a 18% dos pacientes ^(7; 8) e sintoma de pirose em até 33% dos pacientes, após utilização de IBP por três meses ^(5, 6).

A falha terapêutica ao IBP tornou-se freqüente na prática médica, e esta refratariedade passou a ser um dos maiores desafios no acompanhamento dos pacientes com DRGE, principalmente pelo elevado custo de investigação em busca de outros diagnósticos ^(6;7).

Não obstante, a definição de refratariedade ao tratamento clínico é controversa. Fass *et al*, em revisão de literatura, cita definição de refratariedade quando os sintomas típicos de DRGE persistirem (mesmo sem investigação prévia com endoscopia digestiva alta ou pH-metria) em qualquer intensidade, por pelo menos dois dias na semana, nos últimos 30 dias, ou por mais de uma vez por semana, nos últimos três meses, em pacientes em uso de 40mg de IBP ^(6; 9).

Vários estudos tentam explicar a falha na resposta terapêutica ao IBP, em pacientes com diagnóstico prévio de DRGE, e têm sido propostos fatores como:

- a) administração inadequada do medicamento em consequência de erro na prescrição ^(7, 8, 10) ou pela não aderência ao tratamento ^(8; 9);
- b) possibilidade de persistência do refluxo ácido comprovado pela impedância-pH-metria esofágica, pela presença de outros componentes do refluxo, tais como os não ácidos ou mistos ^(11; 12), ou ainda por refluxo biliar ⁽⁶⁾;
- c) diferenças genéticas na metabolização hepática do IBP ^(7; 9);
- d) escapes noturnos com persistência da secreção ácida nesse período ^(7; 9);

e) respostas sintomáticas individuais exacerbadas, como na hipersensibilidade esofágica ^(6; 13);

f) causas secundárias, tais como esofagite medicamentosa (ex: por uso de alendronato, naproxeno) ⁽⁷⁾ e a erradicação do *Helicobacter pylori* ⁽⁹⁾.

Recentemente vários artigos também citam a esofagite eosinofílica como diagnóstico diferencial da DRGE refratária ao tratamento ao IBP ^(7; 9; 13; 14), sendo desconhecida, até o presente momento, a sua prevalência nos pacientes ditos refratários.

Considerando a elevada incidência de DRGE em nosso meio, o conseqüente maior número de casos refratários ao tratamento com IBP e o pouco conhecimento sobre as características desses pacientes, optou-se por avaliar outros sintomas mais freqüentes, comorbidades associadas, alterações evidenciadas aos exames de endoscopia e manometria e a freqüência da persistência de refluxo ácido à pH-metria. Optou-se também determinar a freqüência da esofagite eosinofílica nesse grupo de pacientes.

2 OBJETIVOS

Determinar a frequência de persistência de refluxo ácido na vigência de IBP, por meio do exame de pH-metria esofágica de duplo canal, e as características clínicas e laboratoriais dos pacientes com diagnóstico clínico de DRGE, com persistência dos sintomas típicos (pirose e/ou regurgitação), refratários a pelo menos 40 mg de Omeprazol ⁽³⁾.

2.1 PRINCIPAL

Serão avaliados no estudo:

- a) sexo, idade e escolaridade;
- b) sintomas mais freqüentes;
- c) comorbidades associadas;
- d) tabagismo e índice de massa corpórea (IMC);
- d) alterações endoscópicas mais freqüentes; e
- e) alterações manométricas mais freqüentes.

2.2 SECUNDÁRIO

Determinar a frequência da esofagite eosinofílica (EE) em pacientes com sintomas típicos de DRGE refratária ao IBP, avaliando-se a dosagem sérica de IgE, contagem de eosinófilos plasmáticos e contagem intraepitelial de eosinófilos em mucosa esofágica.

3 CASUÍSTICA

Foram avaliados pacientes entre 18 e 70 anos de idade, de ambos os sexos, no período de abril de 2006 a junho de 2008, com diagnóstico clínico de DRGE refratária.

Foram recrutados pacientes do ambulatório de Esôfago e Motilidade Digestiva do Serviço de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com diagnóstico de DRGE, que persistiam com sintomas típicos, apesar do uso de IBP (pelo menos 40 mg de Omeprazol por dia) ⁽³⁾ há pelo menos seis semanas.

Para o cálculo de tamanho de amostra, utilizaram-se as seguintes informações:

- proporção de indivíduos com pH positivo em pacientes com persistência de sintomas típicos de DRGE;
- diferença desejada entre proporção amostral e proporção populacional (erro amostral); e
- nível de significância (bilateral).

A proporção de indivíduos com persistência de refluxo ácido, em uso de IBP, utilizados para o cálculo amostral foi de 12% a 20% ⁽¹⁵⁾.

Determinando-se os erros amostrais em 5%, 7,5% e 10%, e nível de significância de 5%, chegou-se aos resultados do tamanho amostral expostos na tabela 1.

Tabela 1- Cálculo amostral de acordo com proporção de pH positivo, erro amostral e nível de significância

Proporção pH positivo	Erro amostral	Nível de significância	Amostra
20,00%	5%	5%	246
20,00%	7,50%	5%	110
20,00%	10%	5%	62
12,00%	5%	5%	163
12,00%	7,50%	5%	73
12,00%	10%	5%	41

Para a proporção de pH positivo de 12% e erro amostral de 5%, com significância de 5%, o tamanho da amostra seria de 163 pacientes; enquanto para o valor de 20% de pH positivo, com erro de 5% e significância de 5%, a amostra deveria ser de 246 pacientes.

Considerando uma perda de seguimento de até 20% desses pacientes, espera-se obter uma amostra mínima de 102 a 130 indivíduos.

Considerando a frequência de um a 15% da esofagite eosinofílica, conforme citado previamente ^(16; 17), com nível de confiança de 80 a 99,9%, a amostra estimada deve estar ao redor de 120 a 163 pacientes.

Inicialmente foram catalogados 145 indivíduos (número compatível com cálculo amostral de 102 a 163 pacientes), que seriam submetidos à entrevista inicial para análise dos critérios de inclusão e exclusão.

3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos os pacientes que apresentassem:

1. idade entre 18 e 70 anos;
2. sintomas típicos de DRGE refratária ao tratamento com IBP (mais de 40mg) por pelo menos seis semanas consecutivas; e
3. acordo voluntário em participar do estudo, assinando seu consentimento livre e esclarecido.

3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os pacientes que apresentassem:

1. úlceras esofágicas, gástricas ou duodenais ativas ao exame de endoscopia digestiva alta;
2. divertículo esofágico;
3. esôfago de Barrett, previamente ao estudo;
4. doenças benignas obstrutivas do esôfago;
5. neoplasias do esôfago;
6. gravidez ou prática da amamentação durante o período do estudo;
7. cirurgias esofágicas, gástricas ou duodenais prévias;
8. doenças consuptivas;
9. insuficiência renal aguda ou crônica;
10. insuficiência hepática aguda ou crônica;
11. participação de outro estudo clínico nos dois meses antecedentes ao estudo;
12. uso drogas ilícitas, incluindo álcool em dosagem que caracterizasse alcoolismo ou acima de 50 gramas por dia; e
13. doenças crônicas descompensadas, cujos sintomas pudessem propiciar viés na análise de sintomas dispépticos, por exemplo: *diabetes mellitus*, neuropatias, tireoidopatias, moléstias infecciosas crônicas sob tratamento prolongado, doenças pulmonares obstrutivas crônicas, miocardiopatias dilatadas ou hipertróficas e

distúrbios psiquiátricos que inviabilizassem o acompanhamento ambulatorial.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo transversal caso-controle, no qual se entrevistaram pacientes com diagnóstico clínico de DRGE refratária, no período de abril de 2006 a junho de 2008.

A DRGE foi considerada refratária ao tratamento quando os sintomas pirose e/ou regurgitação persistiram com frequência maior que duas vezes por semana em pacientes em uso de pelo menos 40 mg de IBP, por pelo menos 6 semanas consecutivas, independente de investigação prévia ^(6: 3).

Optou-se por fixar os sintomas típicos, pirose e/ou regurgitação, como sendo os sintomas que deveriam estar presentes em todos os pacientes para defini-los como refratários. Outros sintomas, atípicos ou dispépticos, também foram analisados, porém não entraram como critério para definição da população amostral.

O critério de inclusão desses pacientes foi clínico. O paciente era encaminhado com diagnóstico presuntivo de DRGE por seus sintomas. O mesmo só era incluído se persistisse com sintomas de pirose e/ou regurgitação, por pelo menos duas vezes por semana, em qualquer intensidade. Os pacientes usavam IBP por longos períodos e, de uma maneira geral, não apresentavam nenhuma investigação prévia com pH-metria. Muitos não apresentavam endoscopia digestiva alta, não sendo possível, portanto, classificar a lesão em erosiva ou não erosiva, nem afastar pirose funcional.

Os pacientes que só apresentavam sintomas atípicos não eram incluídos, a fim de evitar viés de seleção. Isso porque a valorização de sintomas atípicos sem comprovação da presença de refluxo gastroesofágico, por EDA (esofagite erosiva) ou pela pH-metria de esôfago, poderia levar a erro diagnóstico. Por exemplo, a frequência da esofagite eosinofílica poderia ser afetada pelos critérios diagnósticos adotados para definir DRGE refratária. Dessa forma, evitou-se incluir pacientes que só apresentassem disfagia como único sintoma que persistisse apesar do tratamento, o que aumentaria erroneamente a frequência da esofagite eosinofílica entre os refratários.

Antes da inclusão, o paciente passava em consulta com o pesquisador, que orientava a forma correta de tomar a medicação, respeitando-se o intervalo de trinta minutos antes da refeição. Na mesma ocasião, esclarecia-se a necessidade da adesão adequada ao tratamento. Somente os pacientes que persistissem sintomáticos após a correta forma de administração da dose do IBP eram então incluídos.

Uma vez assinado consentimento informado, aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, os pacientes respondiam à entrevista clínica e realizavam exames complementares.

4.1 ENTREVISTA CLÍNICA

A entrevista clínica continha dados epidemiológicos (idade, sexo, escolaridade), comorbidades em tratamento, dose e tempo de uso do IBP (Omeprazol) e sintomas digestivos.

A escolaridade foi dividida em alto e baixo grau, conforme o nível. Os pacientes só com ensino fundamental (até oito anos de escolaridade completos), foram considerados de baixo grau. Já os que chegaram ao ensino médio (mais de oito anos de escolaridade), ou grau superior, foram considerados de alto grau de escolaridade.

O registro das comorbidades visava avaliar a possível associação com a persistência dos sintomas e/ou a persistência de refluxo ácido ao exame de pH-metria esofágica. Procurou-se observar também a frequência de asma e atopia para melhor caracterizar os pacientes com esofagite eosinofílica (EE), uma vez que pacientes com EE apresentam elevada associação com essas variáveis. Era questionado também tabagismo (hábito diário de fumar cigarro), independente do número de cigarros ou tempo de exposição. No caso de o paciente ter suspenso o hábito por um intervalo de no mínimo cinco anos até a entrevista, deixou de ser considerado tabagista.

A entrevista contemplava ainda a dose e o tempo de uso do Omeprazol, medicação que era oferecida gratuitamente pelo hospital, considerando-se que somente os pacientes em uso de pelo menos 40mg de Omeprazol, por pelo menos seis semanas, que persistiam com sintomas típicos, eram incluídos no trabalho.

O objetivo do trabalho não era avaliar resposta terapêutica ou adesão ao tratamento com a medicação. Valorizou-se qualquer sintoma independente da intensidade ou frequência, exceto pirose e/ou regurgitação, que deveriam estar presentes ao menos duas vezes por semana, mesmo com paciente em uso de IBP.

Os sintomas questionados foram subdivididos em sintomas de DRGE típicos e atípicos ⁽¹⁸⁾, incluindo-se os sintomas dispépticos, uma vez que, nos casos refratários, a presença de sintomas dispépticos pode coexistir ⁽¹⁹⁾, podendo até mesmo ser um diagnóstico diferencial para os pacientes ditos refratários.

Os sintomas referidos na entrevista clínica foram agrupados em:

- a) sintomas típicos de refluxo (pirose e regurgitação) ⁽⁴⁾;
- b) sintomas atípicos da DRGE: disfagia, *globus*, dor torácica e tosse crônica ⁽⁴⁾; e
- c) sintomas dispépticos: epigastralgia, plenitude pós-prandial, náusea e vômito ⁽¹⁹⁾.

Definição dos sintomas: ⁽²⁰⁾

Pirose: sensação de desconforto por queimação retroesternal ascendente, podendo alcançar região cervical, dorso e membros superiores.

Regurgitação: sensação de líquido ácido de gosto amargo, que retorna do estômago para a boca, não estando associado à náusea ou à contração abdominal.

Disfagia: sensação de retardo na passagem do alimento da boca até o estômago, associado ou não a dor. O paciente pode referi-la como sensação de o alimento “ficar preso”, “retardar” ou “parar” ou que o “alimento não desce”.

Pigarro: muco ou irritação na garganta que obriga a raspar a garganta com movimento ruidoso peculiar ⁽²¹⁾.

Globus: sensação de aperto ou presença de “caroço” na garganta, independente da deglutição.

Dor torácica: dor tipo queimação ou em aperto em região retroesternal, irradiada para pescoço, dorso e braços, que dura de minutos a horas, não distinguível da *angina pectoris*, não relacionada com a deglutição, podendo ser desencadeada por alimentos muito quentes ou muito frios. Geralmente é intermitente por vários dias.

Tosse crônica: mecanismo de defesa das vias aéreas, associado à inspiração profunda, fechamento da glote e aumento rápido da pressão intratorácica, seguido de abertura da glote e saída explosiva do ar sob pressão. Considerou-se crônica quando estava presente diariamente por pelo menos três meses ⁽²²⁾.

Sintomas Dispépticos ⁽¹⁹⁾:

Epigastralgia: sensação desagradável de desconforto em região epigástrica (entre a região umbilical e esterno na linha entre as clavículas). Pode referir-se sensação de lesão tecidual.

Plenitude pós-prandial: sensação desagradável de persistência do alimento no estômago após refeição;

Náusea: sensação desagradável de necessidade iminente de vomitar, geralmente sentido em região epigástrica ou na garganta.

Vômito: expulsão forçada de conteúdo gástrico ou intestinal pela boca, associado à contração abdominal e da parede torácica.

Durante a entrevista, o paciente era pesado, mensurada sua altura, e calculado o índice de massa corpórea (IMC), segundo a fórmula:

$$\frac{\text{Peso (Kg)}}{\text{Altura}^2 \text{ (m)}^2}$$

Os valores de referência utilizados para o IMC foram:

18 a 25 Kg/m²: normal

25 a 30 Kg/m²: sobrepeso

30 a 40 Kg/m²: obesidade

Maior de 40 Kg/m²: obesidade mórbida

4.2 ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA

Os exames de endoscopia foram realizados com videoendoscópio Olympus, modelo GIF-100, após anestesia tópica oral com lidocaína *spray* sem vasoconstritor e sedação endovenosa com 50 mg de meperidina e 5mg de midazolan. Seguindo-se padronização do serviço ⁽²³⁾, os seguintes aspectos esofágicos foram observados ao exame endoscópico:

Avaliou-se distensibilidade, e pesquisou-se presença de alguma lesão esofágica que caracterizasse a DRGE, tais como presença de erosão, bem como outras possíveis lesões em corpo esofágico que sugerissem outros diagnósticos diferenciais, em especial a esofagite eosinofílica.

Para caracterização da DRGE erosiva, utilizou-se a classificação endoscópica de Los Angeles: ⁽²⁴⁾

grau A: uma ou mais erosões menores que 5mm, que não se estendem entre as cristas de duas pregas da mucosa;

grau B: uma ou mais erosões maiores que 5mm, que não se estendem entre as cristas de duas pregas mucosas;

grau C: erosões que se estendem entre as pregas mucosas, comprometendo, no entanto, menos de 75% da circunferência esofágica; e

grau D: erosões que comprometem mais de 75% da circunferência do esôfago.

A classificação de Los Angeles não identifica complicações da esofagite, como esôfago de Barrett, estenoses ou úlceras esofágicas,

ficando fundamental a descrição endoscópica com associação desses achados e conclusão do laudo endoscópico.

Foi considerada presença de hérnia de hiato quando a transição esôfago-gástrica localizava-se a dois ou mais centímetros acima da área correspondente ao pinçamento diafragmático.

Ao término do exame, procedia-se a biópsia, sendo retirado um fragmento do antro, um do corpo gástrico e quatro fragmentos do corpo esofágico, sendo dois a 5cm e dois a 10cm da transição esôfago gástrica, completando-se ao todo seis biópsias. Lesões outras, que porventura se evidenciaram, também foram biopsiadas.

Nas biópsias esofágicas, considerou-se contagem de eosinófilos intraepiteliais maior ou igual a 20 eosinófilos por campo de grande aumento (400x) para o diagnóstico da esofagite eosinofílica ^(25; 16). O resultado da biópsia gástrica deve ser negativo para afastar-se gastroenterite eosinofílica.

4.3 MANOMETRIA ESOFÁGICA

Após jejum de seis horas e anestesia tópica, com lidocaína gel, de uma das narinas, era introduzido sonda de manometria esofágica de oito canais⁽²⁶⁾, de silicone (ALACER^R), com 2,1mm de diâmetro externo, com quatro canais distais radiais e outros quatro distando 5cm entre si. O cateter foi infundido continuamente com água bidestilada, através de bomba de infusão contínua (ALACER^R) com pressurizador elétrico. O sistema era conectado a um transdutor de pressão (ALACER, Brasil), e os dados enviados a um computador pessoal.

A sonda era tracionada a cada centímetro para permitir localização exata dos esfíncteres inferior e superior do esôfago, determinar seu comprimento e permitir medidas de pressões. Para avaliar o corpo, os canais distais foram posicionados a 3cm da borda superior do esfíncter inferior do esôfago (EIE), e outros dois canais com distância de 5cm entre si, avaliando-se assim regiões a 3, 8 e 13cm da borda superior do esfíncter inferior do esôfago. Foram oferecidos cinco mililitros de água ao paciente, a cada vinte segundos, para registro dos complexos de deglutição, para avaliar amplitude e propagação das ondas.

Antes de cada avaliação, o sistema era calibrado, e a pressão medida em milímetros de mercúrio (mmHg). O valor de normalidade considerado para o EIE, pela pressão respiratória média, foi de 14 a 34 mmHg⁽²⁷⁾.

O estudo manométrico do EIE objetivou primordialmente os itens que seguem.

1. Localizar o esfíncter em relação à distância da narina.

2. Medir a amplitude média de quatro ondas pressóricas antecedendo o ponto de inversão de pressão (PIP). Quando não era possível, utilizaram-se outras quatro ondas que permitissem melhor quantificação nos quatro canais posicionados no esfíncter inferior do esôfago concomitantemente. A pressão intragástrica foi considerada zero como referência.
3. Avaliar a presença ou não de relaxamento completo, e, quando não presente, determinar a pressão residual em relação à pressão intragástrica.
4. Medir o comprimento.

Durante a avaliação do corpo esofágico, mensuraram-se: presença ou não de ondas peristálticas, ondas retrógradas, ondas bifásicas ou trifásicas, ondas síncronas, falhas de condução, ondas de baixa ou elevada amplitude (em mmHg) em relação aos valores de normalidade, e presença ou não de alterações segmentares (de corpo proximal, médio e distal).

Critérios utilizados para definição dos distúrbios de motilidade ⁽²⁶⁾

Acalásia (AC) – relaxamento incompleto do EIE, acompanhado de aperistalse do corpo esofágico.

Espasmo esofágico difuso (EED) – contrações simultâneas em 20% ou mais das deglutições de água, ocupando dois ou três canais de registro consecutivos e distais, intercaladas com peristalse normal. Caso as contrações simultâneas localizassem-se em dois canais consecutivos, com peristalse acima e abaixo, utilizou-se a denominação de espasmo segmentar.

Esôfago em quebra-nozes (EQN) – as ondas são peristálticas em esôfago distal e apresentam amplitude elevada, com média superior a 180 mmHg, padrão este usado em nosso serviço ⁽²⁸⁾.

EIE hipertenso (EIE hiper) – pressão de repouso do EIE ≥ 34 mmHg com relaxamento normal ⁽²⁷⁾.

EIE hipotenso (EIE hipo) – pressão do EIE (PEM <10 mm Hg).

Motilidade esofagiana ineficaz (MEI) – ondas de corpo esofágico médio e/ou distal com diminuição de amplitude (<30 mmHg) ou falha de condução (ausência de onda) em mais de 20% das deglutições.

Distúrbios motores inespecíficos (DMI) – alterações manométricas que não se enquadram nos distúrbios motores específicos anteriormente citados e que podem estar isoladas ou não. São elas: ondas de triplo pico, ondas retrógradas, ondas de duração aumentada (acima de 6 segundos) e/ou relaxamento incompleto isolado do EIE, em mais de 20% das deglutições de água.

O estudo manométrico do esfíncter superior do esôfago (ESE) teve como objetivo o que segue.

1. Localizar o esfíncter em relação à distância da narina.
2. Medir a amplitude média das ondas de contração. A pressão intraesofágica foi considerada zero como referência; foram considerados normais valores entre 29 a 109 mmHg ⁽²⁷⁾.
3. Avaliar se houve abertura completa ou não – se não houve, quantificá-la — e se há relaxamento coordenado com contração da faringe.

4. Medir o comprimento.

4.4 pH-METRIA ESOFÁGICA DE 24H

Após localização do EIE e ESE por manometria e calculada a altura de fixação do cateter, ainda com jejum de pelo menos 6 horas, introduzia-se, por via nasal, uma sonda de dois canais ⁽¹¹⁾ com eletrodo de antimônio de 2,1mm de calibre. A distância entre os canais era de 15 ou 18cm, de acordo com as distâncias determinadas pela manometria. Nesse momento, fixava-se o eletrodo externo à pele e conectava-se o cateter ao aparelho. Por meio da monitorização do pH, introduzia-se o canal distal do cateter até o estômago. Em seguida, a sonda era tracionada até altura previamente definida e fixada no rosto com micropore, sendo o canal distal colocado a 5cm acima do limite superior do esfíncter inferior do esôfago, e o canal proximal locado no esfíncter superior do esôfago ⁽²⁹⁾.

O paciente então recebia orientação sobre o preenchimento do diário de sintomas, com os horários das refeições e do decúbito e orientações para manter os hábitos de alimentação e os horários de repouso.

A sonda de pH-metria era retirada após 24 horas, e o aparelho conectado a um computador, para transcodificação, leitura visual e interpretação do exame, com o auxílio do programa ALACER, Brasil.

A análise do estudo pH-métrico permitiu obter as seguintes informações no canal distal:

1. número de episódios de refluxo com duração maior que cinco minutos;
2. duração, em minutos, do episódio mais longo de refluxo;
3. tempo total, em minutos, de pH menor que quatro;

4. número total de episódios de refluxo;
5. porcentagem do tempo em que houve refluxo em relação ao tempo no qual o paciente esteve em posição ortostática (porcentagem do tempo de refluxo em posição ortostática);
6. porcentagem do tempo em que houve refluxo em relação ao tempo no qual o paciente esteve deitado (porcentagem do tempo de refluxo em posição supina);
7. porcentagem do tempo em que houve refluxo em relação ao tempo total de monitorização (porcentagem do tempo total de refluxo);
8. pontuação segundo padronização de JOHNSON e DeMEESTER (1986), calculada com base nos parâmetros anteriores; e
9. número de episódios de refluxo ácido no canal proximal posicionado no esfíncter superior do esôfago.

Foi considerado refluxo ácido patológico no canal distal, quando este ocorria em mais de 3,4% do tempo total do estudo, 3,5% do tempo deitado e 8,4% do período de pé, com DeMeester $>14,7$ ⁽²³⁾.

No canal proximal (posicionado no ESE), foi considerada patológica a ocorrência de mais de um episódio de queda de $\text{pH}<4$, com duração de exposição ácida maior que um minuto ⁽²⁹⁾. Para uma melhor avaliação, foram descartados os episódios proximais que não se acompanhavam previamente de queda de pH no canal distal, ou que sugeriam ser secundários à deglutição (a queda proximal se antecipava à do canal distal), ou ainda ser associados a algum possível artefato, por exemplo, ressecamento do sensor.

Os grupos de pacientes com resultado de pH-metria positiva e normal foram comparados entre si, segundo as variáveis estudadas, a fim de avaliar a associação delas com a persistência de pH-metria positiva.

4.5 EXAMES LABORATORIAIS

Realizaram-se exames laboratoriais, com contagem de eosinófilos pelo hemograma e dosagem de IgE. Solicitaram-se também três proto parasitológicos, a fim de avaliar presença de verminose.

O objetivo desses exames não era avaliar a população de refratários, mas sim a população de esofagite eosinofílica que porventura fosse encontrada.

Todos os exames foram realizados no laboratório do próprio hospital.

Foram considerados normais dosagens de IgE sérico menor de 100UI/mL, e contagem sérica de eosinófilos menor de 400 cel/mm³.

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

- Para análise descritiva foram calculadas, para as variáveis contínuas (idade, IMC, tempo e dose de IBP, contagem de eosinófilos, dosagem de IgE), média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo. Para as variáveis categóricas (sexo, tabagismo, sintomas, comorbidades, resultados de endoscopia, manometria e pH-metria), foram calculadas freqüências e percentuais.
- Para comparar as variáveis contínuas por resultado da pH-metria, foi utilizado o teste T para amostras independentes;
- Para comparar variáveis de interesse por pH-metria, foram utilizados os testes qui-quadrado e exato de Fisher.
- Para comparar variáveis de interesse por resultado, nos diferentes canais da pH-metria, foi utilizado o teste exato de Fisher.
- Foi utilizado um nível de significância de 5% ($p\text{-valor} \leq 0,05$).
- Para verificar qual fator tem maior influência na positividade da pH-metria, foi utilizada a regressão logística simples e posteriormente a múltipla.
- Inicialmente utilizou-se a regressão logística simples, em que cada variável foi relacionada com a variável resposta (pH-metria: positivo versus negativo).
- Para a regressão logística múltipla, utilizaram-se apenas as variáveis que apresentaram p-valor inferior a 0,20.

- Utilizou-se o método de seleção *forward* para definir as variáveis de maior peso para pH-metria positiva.

5 RESULTADOS

Dos 145 pacientes catalogados inicialmente, três apresentavam cirurgias prévias (duas gastroplastias e uma gastrectomia), quatro não tomavam a medicação corretamente e após orientação evoluíram assintomáticos, seis pacientes só apresentavam sintomas atípicos, e dois tinham doenças clínicas descompensadas.

Foram incluídos no estudo 130 pacientes.

5.1 CASUÍSTICA

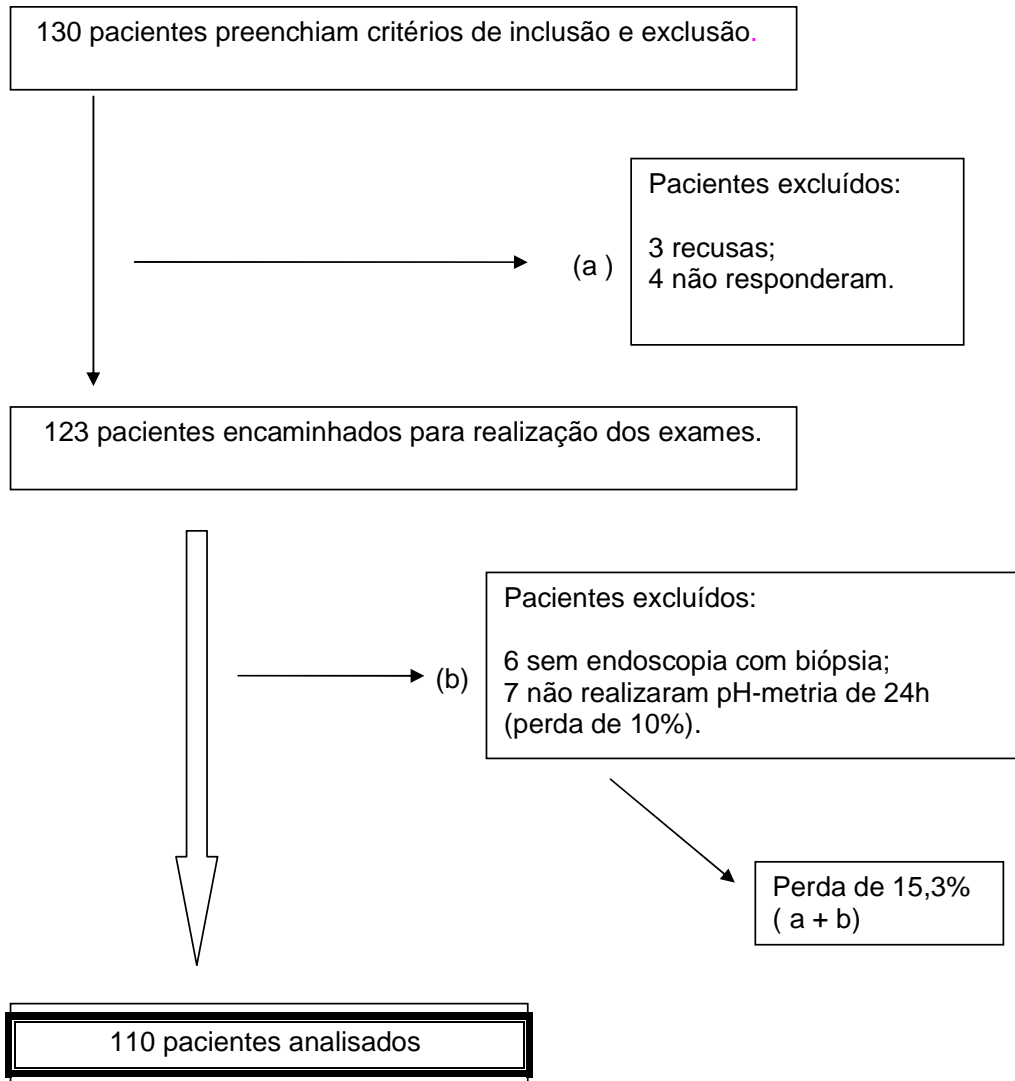
Dos 130 pacientes incluídos, excluíram-se três pacientes que se recusaram a participar do estudo, e quatro que não responderam às convocações (não foram localizados).

Por fim, foram solicitados exames a 123 pacientes, dos quais seis não realizaram endoscopia digestiva alta com biópsia esofágica e sete não toleraram pH-metria, sendo todos excluídos.

Dessa forma, foram analisados 110 pacientes, com realização de EDA, manometria, pH-metria e exames laboratoriais, obtendo-se perda de 15,3% em relação a todos os entrevistados (figura.1). Considerando 20% de refratários com pH-metria positiva e significância de 5%, obtivemos erro amostral de 7,5%.

A amostra obtida, portanto, foi adequada segundo os cálculos prévios.

Figura 1 - Fluxograma de atendimento e amostra final de pacientes



5.2 DADOS DEMOGRÁFICOS

As características demográficas dos pacientes estão expostas na tabela 2.

Tabela 2 - Dados demográficos dos pacientes estudados

Variável	Total
Sexo	
Feminino	85 (77,3%)
Masculino	25 (22,7%)
Total	110
Idade	
Média ± DP	46,38 ± 10,2
Mediana	48
Mínimo - Máximo	18 - 67
Total	110
Faixa etária	
18 - 30	8 (7,30%)
31 - 40	20 (18,2%)
41 - 50	39 (35,5%)
51 - 60	37 (33,6%)
61 e mais	6 (5,50%)
Total	110
Escolaridade	
Analfabeto	4 (3,60%)
Fundamental	65 (59,1%)
Médio	36 (32,7%)
Superior	5 (4,60%)
Total	110

DP: desvio padrão

Observa-se relação 3,4:1 entre mulheres e homens, com maior proporção de indivíduos acima de 41 anos, com média de idade de 46 anos. A predominância quanto à escolaridade é de indivíduos com ensino fundamental completo ou incompleto (menor ou igual a oito anos de estudo).

Quatro indivíduos referiram não ter freqüentado escolas regulares, tendo sido considerados analfabetos.

5.3 DOSE E TEMPO DE USO DO OMEPRAZOL

A dose média de IBP foi de 76,18 mg. Setenta e sete (70%) pacientes estavam em uso de 80mg de Omeprazol, enquanto 27 (24,5 %), de 60mg. Apenas um paciente manteve-se com 40mg de IBP, e cinco pacientes, com dose acima de 100mg.

O tempo médio de uso da medicação foi de 39 semanas. A dose e tempo de uso do IBP, segundo faixas de tempo, estão expostos na tabela 3.

Tabela 3 - Dose e tempo de uso do inibidor de bomba de prótons

Variável	Total
Tempo de IBP	
Semanas	
Média ± DP	39,32 ± 40,12
Mediana	24
Mínimo - Máximo	6 - 192
Total	110
Dose IBP	
mg	
Média ± DP	76,18 ± 12,26
Mediana	80
Mínimo - Máximo	40 - 120
Total	110
Dose IBP (mg)	
40	1 (0,90%)
60	27 (24,5%)
80	77 (70,0%)
100	2 (1,80%)
120	3 (2,70%)
Total	110

Excluído: Variável ... [1]

Tabela formatada

Excluído: Variável ... [2]

5.4 COMORBIDADES

Noventa e nove pacientes (90%) apresentavam alguma comorbidade, dentre elas, as mais freqüentes foram a alergia, presente em 80 (72,7 %) pacientes; hipertensão arterial, em 38 (34,5%); depressão, em 32 (29,1%); asma, em 20 (18,2%); tireoidopatia, em 9 (8,2%); fibromialgia, em 9 (8,2%); e *diabetes mellitus*, em 3 (2,7%).

Noventa pacientes (82%) apresentavam até três comorbidades, dos quais 43 pacientes, apenas uma (Tabela 4).

Tabela 4 - Principais comorbidades entre os pacientes com persistência de pirose e/ou regurgitação, na vigência de IBP

Comorbidades	Total
HAS	
Ausente	72 (65,5%)
Presente	38 (34,5%)
Total	110
Depressão	
Ausente	78 (70,9%)
Presente	32 (29,1%)
Total	110
Alergia	
Ausente	30 (27,3%)
Presente	80 (72,7%)
Total	110
Fibromialgia	
Ausente	101 (91,8%)
Presente	9 (8,2%)
Total	110
Asma/Doença pulmonar obstrutiva crônica	
Ausente	90 (81,8%)
Presente	20 (18,2%)
Total	110
Diabetes mellitus	
Ausente	107 (97,3%)
Presente	3 (2,70%)
Total	110
Tireoidopatia	
Ausente	101 (91,8%)
Presente	9 (8,20%)
Total	110
Comorbidades (número)	
Ausente	11 (10,0%)
1	43 (39,1%)
2	34 (30,9%)
3	13 (11,8%)
4	5 (4,50%)
5	3 (2,70%)
7	1 (0,90%)
Total	110

HAS: hipertensão arterial sistêmica

Excluído: Comorbidade ... [3]

Formatado: Fonte: Não Itálico

Formatado: Cor da fonte: Preto

Formatado: Cor da fonte: Preto

Tabela formatada

5.5 SINTOMAS

As queixas mais freqüentes que persistiram, apesar do uso do IBP, foram regurgitação (82,7%) e pirose (72,7%), sintomas que correspondiam ao critério de seleção. Esses sintomas, analisados separadamente, estão expostos na tabela 5.

Tabela 5 - Freqüência dos sintomas típicos de DRGE na vigência de IBP

Pirose e Regurgitação	Total
Só com pirose	22 (20,0%)
Sem pirose	25 (22,7%)
Só com regurgitação	25 (22,7%)
Sem regurgitação	22 (20,0%)
Pirose e regurgitação	63 (57,3%)
Total	110 (100%)

Em segundo lugar, a epigastria e a plenitude pós-prandial foram os sintomas dispépticos mais freqüentes, e náusea e vômito, os menos freqüentes (Tabela 6).

Tabela 6 - Frequência dos sintomas dispépticos entre os pacientes com persistência de pirose e/ou regurgitação, na vigência de IBP

Variável	Total
Náusea	
Não	49 (44,5%)
Sim	61 (55,5%)
Total	110
Vômito	
Não	85 (77,3%)
Sim	25 (22,7%)
Total	110
Plenitude	
Não	33 (30,0%)
Sim	77 (70,0%)
Total	110
Epigastralgia	
Não	33 (30,0%)
Sim	77 (70,0%)
Total	110
Sintomas dispépticos	
(número de sintomas)	
Ausente	10 (9,10%)
1	26 (23,6%)
2	28 (25,5%)
3	26 (23,6%)
4	20 (18,2%)
Total	110

Excluído: D

Excluído: n

Formatado: Fonte: 12 pt, Não Negrito

Formatado: Fonte: Não Negrito

Formatado: Fonte: 12 pt, Não Negrito

Excluído: N

Os sintomas atípicos mais frequentes são a disfagia e o pigarro, enquanto os de menor frequência são tosse e *globus* (37,3% cada), seguidos por dor torácica não cardíaca (tabela 7).

Tabela 7 - Frequência dos sintomas atípicos em pacientes com persistência de pirose e/ou regurgitação, na vigência de IBP

Sintomas	Total
Disfagia	
Não	43 (39,1%)
Sim	67 (60,9%)
Total	110
Pigarro	
Não	44 (40,0%)
Sim	66 (60,0%)
Total	110
Tosse	
Não	69 (62,7%)
Sim	41 (37,3%)
Total	110
Globus	
Não	69 (62,7%)
Sim	41 (37,3%)
Total	110
Dor torácica	
Não	76 (69,1%)
Sim	34 (30,9%)
Total	110
Sintomas atípicos	
0	6 (5,50%)
1	21 (19,1%)
2	36 (32,7%)
3	31 (28,2%)
4	13 (11,8%)
Total	110

Tabela formatada

Formatado: Fonte: Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Excluído: A

Observa-se, portanto, entre os pacientes não responsivos ao IBP, uma elevada taxa de sintomas dispépticos (epigastralgia e plenitude pós-prandial), seguidos dos sintomas atípicos disfagia e pigarro.

5.6 TABAGISMO E IMC

Doze pacientes (10,9%) eram tabagistas, e 49 (44,5%) apresentavam IMC normal (menor ou igual a 25). Trinta e dois indivíduos (29,1%) tinham sobrepeso, e 29 (26,3%), IMC acima de 30, ou seja, eram obesos. Apenas três pacientes (2,7%) apresentavam obesidade mórbida (tabela 8).

Tabela 8 - Índice de massa corpórea (IMC) e tabagismo nos pacientes com persistência de pirose e/ou regurgitação

Variável	Total
Tabagismo	
Ausente	98 (89,1%)
Presente	12 (10,9%)
Total	110
IMC (Kg/m²)	
Média ± DP	27,28 ± 5,73
Mediana	26,355
Mínimo - Máximo	18,7 - 51
Total	110
Faixa IMC	
18 - 19.9	4 (3,60%)
20 - 25	45 (40,9%)
25,1 - 30	32 (29,1%)
30,1 - 40	26 (23,6%)
>40	3 (2,70%)
Total	110

5.7 ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA

Em 92 (83,6%) pacientes, não se observou nenhuma lesão em corpo esofágico à endoscopia digestiva alta, e em 26 (23,6%) observou-se hérnia de hiato.

Em quinze (13,6%) pacientes, diagnosticou-se esofagite erosiva na vigência do IBP, sendo treze com esofagite grau A de Los Angeles e dois com esofagite grau B.

Entre os pacientes com esofagite grau A, o tempo médio de uso do Omeprazol foi de 47 semanas. Nove desses estavam em uso de 80mg de IBP, e quatro, de 60mg (dose média de 70mg). Desses últimos, apenas três tinham tempo de uso menor de 12 semanas, e dez, maior de 12 semanas.

Os dois pacientes com grau B estavam em uso de dose média de 80mg de IBP, por tempo médio de 40 semanas.

Outras lesões esofágicas foram observadas em três pacientes (2,8%), sendo elas: lesão de submucosa, lesão granular e irregularidade da mucosa com traqueização. Os achados endoscópicos estão expostos na tabela 9.

Tabela 9 - Achados endoscópicos entre os pacientes com persistência de pirose e/ou regurgitação, na vigência de IBP

Endoscopia Digestiva Alta	Total
Corpo esofágico normal	92 (83,6%)
Presença de erosão	15 (13,6%)
Outras alterações de corpo	3 (2,80%)
Total	110
Esofagite erosiva (LA)	
Grau A	13 (86,7%)
Grau B	2 (13,3%)
Total	15
Hérnia de hiato	
Ausente	84 (76,4%)
Presente	26 (23,6%)
Total	110

LA: classificação endoscópica: Los Angeles

5.8 MANOMETRIA ESOFÁGICA

Manometria normal foi encontrada em 38,2% dos pacientes, ou seja, 61,8% deles apresentavam alguma alteração manométrica dos esfíncteres inferior ou superior e/ou de corpo esofágico.

As alterações manométricas dos esfíncteres inferiores (EIE) e superiores (ESE) do esôfago e do corpo esofágico podem ser vistas na tabela 10 e 11 respectivamente.

Tabela 10 - Resultados de manometria esofágica: avaliação dos esfíncteres esofágicos em pacientes com persistência de sintomas típicos de DRGE

Manometria	Total
EIE	
Hipertenso	1 (0,90%)
Hipotenso	30 (27,3%)
Normal	79 (71,8%)
Total	110
ESSE	
Hipertenso	8 (7,30%)
Hipotenso	4 (3,60%)
Normal	98 (89,1%)
Total	110

EIE: esfíncter inferior do esôfago
ESE: esfíncter superior do esôfago

Tabela 11 - Alterações manométricas do corpo esofágico em pacientes com persistência de sintomas típicos de DRGE

Manometria	Total
Esôfago em quebra nozes	8 (7,30%)
Espasmo esofageano difuso	6 (5,50%)
Motilidade ineficaz	17 (15,5%)
Distúrbios inespecíficos	9 (8,20%)

Correlacionando os resultados mais frequentes da manometria com as alterações encontradas à endoscopia digestiva alta, observam-se os seguintes resultados, expostos na tabela 12.

Tabela 12 - Manometria esofágica segundo as alterações na endoscopia digestiva alta

Manometria	Endoscopia Digestiva Alta (LA)					
	Grau A (13)		Grau B (2)		Sem Lesão (92)	
	com HH	Sem HH	com HH	sem HH	com HH	sem HH
EIE	3	2	1	1	9	14
Hipotenso	(60,0%)	(25,0%)	(50,0%)	(50,0%)	(45,0%)	(15,2%)
Motilidade ineficaz	2	1	-	-	4	8
	(40,0%)	(12,5%)			(20,0%)	(8,70%)
Corpo normal	2	6	1	1	4	29
	(40,0%)	(75,0%)	(50,0%)	(50,0%)	(20,0%)	(31,5%)
Total	5	8	1	1	20	72
	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)

EIE: esfíncter inferior do esôfago; LA: classificação endoscópica de Los Angeles; HH: hérnia de hiato

Entre os pacientes com endoscopia normal e sem hérnia de hiato (66 pacientes), 28 apresentavam manometria normal, e 14, hipotonia do esfíncter inferior do esôfago. Destes, dois estavam associados a EQN, um

com espasmo esofageano difuso e dois com distúrbios motores inespecíficos.

Entre os 13 pacientes com endoscopia digestiva erosiva grau A de Los Angeles, oito apresentavam manometrias normais, e cinco, alteradas. Dos que tinham manometria alterada, encontrou-se um paciente apenas com hipotonia do EIE, um com espasmo esofageano difuso e três com contratilidade ineficaz, sendo esses três pacientes associados a EIE hipotônico.

Os dois pacientes com esofagite grau B de LA apresentavam esfíncter inferior do esôfago hipotenso, com corpo esofágico normal.

As demais alterações observadas isoladamente no corpo esofágico, ou seja, sem alteração do EIE, foram: EQN (seis pacientes), espasmo esofageano difuso (dois pacientes), motilidade esofageana ineficaz (oito pacientes) e distúrbios motores inespecíficos (cinco pacientes).

5.9 pH-METRIA ESOFÁGICA DE 24H

Como já citado, todos os pacientes realizaram pH-metria de 24h de dois canais em vigência do IBP. Vinte e quatro e meio por cento desses 27 pacientes persistiam com pH-metria positiva.

Na tabela 13, é possível observar as principais localizações de positividade nos dois canais de pH-metria, considerando os valores de referência já citados.

Tabela 13 - Resultado da pH-metria de 2 canais nos pacientes com persistência de pirose e/ou regurgitação, na vigência de IBP

pH-metria Esofágica de 24h		
POSITIVA		NEGATIVA
Proximal	Distal	
18 (16,4%)	9 (8,1%)	
27(24,5%)		83 (75,5%)
110 pacientes (100%)		

Entre os 27 pacientes com pH-metria positiva, oito pacientes (29,6%) apresentavam associação com erosão à endoscopia, dez (37%) com hérnia de hiato e 18 (66,7%) com alteração de manometria esofágica. No entanto, não se observou diferença estatística entre os pacientes com pH-metria positiva e pH-metria negativa quanto às variáveis estudadas.

5.10 FREQUÊNCIA DE ALERGIA, DOSAGEM DE IgE, EOSINÓFILOS PLASMÁTICOS E VERMINOSE

Entre os pacientes com DRGE refratários ao tratamento clínico, observam-se taxas elevadas de IgE em 34 (33,3%) dos pacientes e eosinofilia sérica em 16 (14,5%) (tabela 14).

As verminoses encontradas foram: *Entamoeba histolytica* (três pacientes); *Strongyloides stercoralis* (um paciente), *Schistosoma mansoni* (quatro pacientes) e *Giardia lamblia* (um paciente). Um paciente apresentou *Strongyloides stercoralis* e *Ancylostoma duodenale*.

Tabela 14 - Contagem de eosinófilos e dosagem de IgE nos refratários

Variável	Total
ALERGIA	80 (72,7%)
IgE (UI/mL)	
Média ± DP	258,4 ± 813,35
Mediana	58
Mínimo – Máximo	4 - 6090
Total	103
IgE – Categoria	
Normal (<100)	69 (67%)
Alterado	34 (33%)
Total	103
Eosinófilos plasmáticos (nº células /mm³)	
Média ± DP	217,14 ± 230,95
Mediana	200
Mínimo – Máximo	0 - 1453
Total	110
Eosinófilos plasmáticos (nº células /mm³) – categoria	
Normal (<400/mm ³)	94 (85,5%)
Alterado	16 (14,5%)
Total	110
VERMINOSE	10 (9,10%)

Excluído: VARIÁVEL ... [4]

Tabela formatada

Tabela formatada

5.11 COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS DA pH-METRIA ESOFÁGICA DE 24H NOS PACIENTES COM PERSISTÊNCIA DE SINTOMAS TÍPICOS DE DRGE

Com os resultados obtidos na pH-metria, dividimos os pacientes em dois grupos: pH-metria positiva (27 pacientes) e pH-metria normal (83 pacientes).

A seguir foram comparadas as variáveis estudadas entre os grupos de pH-metria, a fim de se observar quais variáveis apresentavam maior risco de associação com persistência do refluxo ácido.

5.11.1 Aspectos demográficos segundo resultado da pH-metria

Entre as variáveis estudadas, a única que apresentou diferença estatística foi a escolaridade, sendo níveis de escolaridade maior associados a maior frequência de pacientes com pH-metria positiva (*OR*: 2,74; intervalo: [1,13- 6,67]) (tabela 15).

Ao analisarmos exclusivamente os pacientes segundo grau de escolaridade (alto grau e baixo grau), observamos maior proporção de indivíduos com depressão no grupo de elevada escolaridade (40% de depressão), quando comparada com a de baixa escolaridade (21,5%), porém sem significância estatística (p – valor: 0,0783; *OR*: 1,68 (0,95 – 2,99)). O mesmo ocorreu para a fibromialgia, ou seja, sua frequência foi maior entre os de alta escolaridade (15%) quando comparada com a

encontrada nos pacientes de baixa escolaridade (4,6%), embora também não se tenha observado diferença estatística (p – valor: 0,0581; OR: 3,37 (0,77 – 12,74).

Tabela 15 - Aspectos demográficos segundo resultado de pH-metria de 24h

Sexo	pH-metria		Total	p - valor
	Positivo	Negativo		
Feminino	20 (74,1%)	65 (78,3%)	85 (77,3%)	0,648
Masculino	7 (25,9%)	18 (21,7%)	25 (22,7%)	
Total	27	83	110	

Faixa etária	pH-metria		Total	p - valor
	Positivo	Negativo		
18 - 30	3 (11,1%)	5 (6,0%)	8 (7,30%)	0,7232
31 - 40	3 (11,1%)	17 (20,5%)	20 (18,2%)	
41 - 50	11 (40,7%)	28 (33,7%)	39 (35,5%)	
51 - 60	9 (33,3%)	28 (33,7%)	37 (33,6%)	
61 e mais	1 (3,70%)	5 (6,0%)	6 (5,50%)	
Total	27	83	110	

Escolaridade	pH-metria		Total	p - valor
	Positivo	Negativo		
Analfabeto/ Fundamental	12 (44,4%)	57 (68,7%)	69 (62,7%)	0,0237
Médio Superior	15 (55,6%)	26 (31,3%)	41 (37,3%)	
Total	27	83	110	

5.11.2 Aspectos clínicos segundo resultado da pH-metria

Quando analisamos índice de massa corpórea (IMC) e tabagismo, também não se observa diferença estatística entre os pacientes com pH-metria positiva e negativa, com p - valor de 0,6380 e 0,9691 respectivamente (tabela 16).

Tabela 16 - IMC e tabagismo segundo resultado de pH-metria nos pacientes com persistência de sintomas típicos de DRGE, na vigência de IBP

Faixa IMC	pH-metria		Total	p - valor
	Negativo	Positivo		
18 - 25	38 (45,8%)	11 (40,7%)	49 (44,5%)	0,638
>25 - 30	25 (30,1%)	7 (25,9%)	32 (29,1%)	
>30	20 (24,1%)	9 (33,3%)	29 (26,4%)	

Tabagismo	pH-metria		Total	p - valor
	Negativo	Positivo		
Ausente	74 (89,2%)	24 (88,9%)	98 (89,1%)	0,9691
Presente	9 (10,8%)	3 (11,1%)	12 (10,9%)	
Total	83	27	110	

Os resultados da associação dos sintomas com o resultado de pH-metria podem ser vistos nas tabelas abaixo (tabelas 17, 18 e 19). Os sintomas analisados foram os mesmos citados durante a entrevista clínica, e não os referidos durante o exame de pH-metria.

No caso de sintomas típicos, expostos na tabela 18, não se observou diferença estatística. Porém, se analisarmos a presença simultânea de pirose e regurgitação, há tendência à associação com pH-metria positiva (p -valor: 0,0726; OR: 2.32 (0,84 – 6,55)). Quando se analisa a presença isolada de regurgitação, há tendência de encontrar-se pH-metria negativa [(p – valor: 0,0943; OR: 0,38 (0,10 – 1,33)], sem diferença estatística significativa.

Tabela 17 - Presença de sintoma típicos segundo resultado da pH-metria de 24h em pacientes com DRGE na vigência de IBP

Sintomas	pH-metria		Total	p-valor
	positiva	negativa		
Só pirose	4 (14,8%)	15 (18,1%)	19 (17,2%)	0,4753 [□]
Pirose e regurgitação	19 (70,3%)	42 (50,6%)	61 (55,5%)	0,0726
Só regurgitação	4 (14,8%)	26 (31,3%)	30 (27,3%)	0,0943
Total	27	83	110	

Teste qui-quadrado Teste exato de Fisher[□]

Analisando os sintomas atípicos de DRGE em relação à pH-metria positiva ou negativa, também não se observou diferença estatística, como mostra a tabela 18.

Tabela 18 - Sintomas atípicos de DRGE segundo resultado da pH-metria nos pacientes com DRGE refratária, na vigência de IBP

Sintomas	pH-metria		Total	p-valor
	Positivo	Negativa		
Disfagia	16 (59,3%)	51 (61,4%)	67 (60,9%)	0,8397
Pigarro	18 (66,7%)	48 (57,8%)	66 (60,0%)	0,4156
Tosse	9 (33,3%)	32 (38,6%)	41 (37,3%)	0,6260
Globus	10 (37,0%)	31 (37,3%)	41 (37,3%)	0,9767
Dor torácica	11 (40,7%)	23 (27,7%)	34 (30,9%)	0,2031
Total	27	83	110	

Teste qui-quadrado

No entanto, ao separarmos o grupo de pH-metria positiva por resultado do canal proximal e distal, observamos que a presença do sintoma *globus* aumenta o risco de pH-metria positiva no canal proximal em 2,19 (1,19 – 4,0), valor estatisticamente significativo (p – valor: 0,0159). O único sintoma

atípico que foi mais freqüente entre o pH-metria positiva no canal distal foi a dor torácica, porém sem diferença estatística (tabela 19).

Tabela 19 - Sintomas atípicos entre pacientes com pH-metria positiva na vigência de IBP

Sintomas	pH-metria Positiva		Total	p-valor
	Proximal	Distal		
Disfagia	11 (61,0%)	5 (55,5%)	16	0,3441
Pigarro	13 (72,0%)	5 (55,5%)	18	0,3400
Tosse	7 (38,9%)	2 (22,2%)	9	0,1661
Globus	9 (50,0%)	1 (11,0%)	10	0,0159
Dor torácica	7 (38,9%)	4 (44,4%)	11	0,9016
Total	18	9	27	

Teste exato de Fisher

Analisando agora os sintomas dispépticos, como citado anteriormente, a plenitude pós-prandial e a epigastralgia estão entre os sintomas mais freqüentes, porém não há diferença estatística quanto aos grupos de pH-metria (tabela 20).

Tabela 20 - Sintomas dispépticos segundo resultado de pH-metria, em pacientes com persistência dos sintomas típicos na vigência de IBP

Sintomas	pH-metria		Total	p-valor
	Positiva	Negativa		
Plenitude	20 (74,1%)	57 (68,7%)	77 (70,0%)	0,5949
Epigastralgia	21 (77,8%)	56 (67,5%)	77 (70,0%)	0,3100
Náusea	15 (56,6%)	46 (55,4%)	61 (56,5%)	0,9903
Vômito	8 (29,6%)	17 (20,5%)	25 (22,7%)	0,3245
Total	27	83	110	

Teste exato de Fisher

5.11.3 Comorbidades segundo pH-metria

Considerando os resultados da pH-metria, não se observa diferença estatística quanto à frequência das comorbidades segundo os resultados, ou seja, não há, entre as comorbidades, alguma que sugira maior risco de presença de persistência de refluxo ácido. No caso da asma, o p – valor é de 0,0771, isto é, não há diferença significativa, porém há uma tendência a associação da asma com pH-metria positiva (Tabela 21).

Tabela 21- Comorbidades segundo resultado de pH-metria de 24h

Comorbidades	pH-metria		Total	p – valor	OR (IC de 95%)
	Negativo	Positivo			
HAS	29	9	38	0,0879	0,93 (0,34 – 2,55)
Alergia	60	20	80	0,8570	1,10 (0,37 – 3,30)
Depressão	24	8	32	0,9436	1,04 (0,36 – 2,94)
Fibromialgia	6	3	9	0,3067	1,95 (0,34 – 10,4)
Asma/DPOC	12	8	20	0,0771	2,49 (0,79 – 7,80)
DM	2	1	3	0,7211	1,37 (0,27 – 7,04)
Tireoidopatia	8	1	9	0,3306	0,36 (0,02 – 3,10)

HAS: hipertensão arterial sistêmica; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica;
DM: *diabetes mellitus*

5.11.4 Aspectos endoscópicos segundo resultado da pH-metria

Pacientes com DRGE que persistem com sintomas típicos em uso de IBP e apresentam lesões em corpo esofágico à EDA apresentam maior

positividade à pH-metria, sendo o valor estatisticamente significativo (p -valor: 0,0061 OR:4,11 [1,43 - 11,84].

A tabela 22 mostra a freqüência da presença de erosão, ou outras alterações (já descritas previamente), bem como a freqüência da hérnia de hiato segundo resultado da pH-metria.

Tabela 22 - Endoscopia digestiva alta (EDA) segundo resultado da pH-metria de 24h

EDA	pH-metria		Total	<i>p</i> -valor
	Positivo	Negativo		
Normal	18 (66,7%)	74 (89,2%)	92 (83,6%)	
Erosiva/ Outras	9 (33,3%)	9 (10,8%)	18 (16,4%)	
Total	27	83	110	0,0061

Hérnia Hiato	pH-metria		Total	<i>p</i> -valor
	Positivo	Negativo		
Ausente	17 (63,0%)	67 (80,7%)	84 (76,4%)	
Presente	10 (37,0%)	16 (19,3%)	26 (23,6%)	
Total	27	83	110	0,0592

Outras: lesão granular, traqueização, lesão de submucosa

Apesar da presença de hérnia de hiato não ter mostrado valor de p significativo, ao analisarmos *OR* e intervalo de confiança, observa-se que, para esse tamanho de amostra, não é possível chegar a uma conclusão se há ou não essa associação (*OR*: 2,46 [0,95 - 6,39]).

Quando cruzados os dados de presença de esofagite erosiva com presença de hérnia de hiato, observa-se que, dos 13 pacientes com esofagite grau A de LA, apenas cinco (38,5%) apresentavam hérnia de hiato, porém 80% tinham pH-metria positiva. Ao contrário, dos pacientes com erosão (grau A de LA) que não apresentavam hérnia de hiato (8 / 61,5%),

apenas três (37,5%) apresentavam pH-metria positiva. Entretanto, não há diferença estatística entre os grupos (p-valor: 0,1795).

Quanto aos dois pacientes com esofagite erosiva grau B de LA, um deles apresentava hérnia de hiato e pH-metria positiva, e o outro não tinha hérnia de hiato e apresentava pH-metria negativa.

5.11.5 Aspectos manométricos do esôfago, segundo resultado da pH-metria

Não se observa diferença estatística quanto às alterações da manometria esofágica encontradas em pacientes com pH-metria positiva ou negativa. No corpo esofágico, no entanto, observa-se uma maior proporção de DMI entre os pacientes com pH-metria negativa; e, em pacientes com pH-metria positiva, observa-se uma maior proporção de motilidade ineficaz. As demais alterações apresentam proporções semelhantes entre os resultados da pH-metria. Os dados estão expostos na tabela 23.

Tabela 23 - Alterações da manometria esofágica segundo resultado da pH-metria de 24h

Manometria	pH-metria		p - valor
	Positiva	Negativa	
Hipotonia EIE	8 (29,6%)	22 (26,5%)	0,8137 ^{‡ ‡}
Hipertonia ESE	2 (7,40%)	6 (7,20%)	1,0000 [‡]
EQN	1 (3,70%)	7 (8,40%)	0,4110 [‡]
EED	2 (7,40%)	4 (4,80%)	0,6069 [‡]
MEI	6 (22,2%)	11 (13,2%)	0,1057 [‡]
DMI	1 (3,70%)	31 (37,3%)	0,3001 [‡]
Normal	11 (40,7%)	31 (37,3%)	0,8884 ^{‡ ‡}
TOTAL	27	83	

EQN:esôfago em quebra nozes; EED: espasmo esofageano difuso;
DMI: distúrbios motores inespecíficos; Teste qui-quadrado^{‡ ‡ †}
Teste exato de fisher[‡]

5.11.6 Distribuição de alergia, IgE e eosinófilos plasmáticos e verminose segundo resultado de pH-metria de 24h

Como se pode observar na tabela abaixo (tabela 24), não há diferença entre a presença de quadros alérgicos, dosagem de IgE ou eosinófilos plasmáticos quando comparados com os resultados de pH-metria. O mesmo foi observado quando se compara a presença de verminose.

Tabela 24 - Avaliação da alergia, verminose e dosagem de IgE e eosinófilos plasmáticos segundo pH-metria de 24h

Variáveis	pH-metria		p-valor
	Positiva	Negativa	
Alergia	20 (74,1%)	60 (72,3%)	0,8564
IgE (>100)	7 (28,0%)	27 (34,6%)	0,5405
Eosinófilos (≥400)	4 (14,8%)	12 (14,5%)	1,0000
Verminose	3 (11,1%)	7 (8,40%)	0,7048
Total	27	83	

5.11.7 Regressão logística

Para verificar qual fator tem maior influência na positividade do pH, foi utilizada a regressão logística.

Pela regressão logística simples, observou-se que as variáveis escolaridade e EDA apresentam relação com a positividade do pH (Tabela 25).

Tabela 25 - Regressão logística das variáveis estudadas

Fator	Estimativa	EP	p-valor	OR	IC de 95% para OR
IMC: >25-30 vs 18-25	-0,03	0,55	0,9516	0,97	[0,33; 2,83]
IMC: >30 vs 18-25	0,44	0,53	0,4030	1,55	[0,55; 4,37]
Sexo: M vs F	0,23	0,51	0,6484	1,26	[0,46; 3,46]
Tabagismo: Presente vs Ausente	0,03	0,71	0,9691	1,03	[0,26; 4,11]
Escolaridade: M/S vs A/F	1,01	0,45	0,0263	2,74	[1,13; 6,67]
EDA: Erosiva/Outras vs Normal	1,41	0,54	0,0088	4,11	[1,43; 11,84]
Hérnia de hiato: Presente vs Ausente	0,90	0,49	0,0636	2,46	[0,95; 6,39]
Verminose: Presente vs Ausente	0,31	0,73	0,6752	1,36	[0,33; 5,66]
Número de comorbidades	0,03	0,18	0,8745	1,03	[0,72; 1,46]
Pirose: Sim vs Não	0,67	0,60	0,2647	1,95	[0,60; 6,28]
Regurgitação: Sim vs Não	-0,46	0,52	0,3780	0,63	[0,23; 1,76]
Disfagia: Sim vs Não	-0,09	0,45	0,8397	0,91	[0,38; 2,21]
Pigarro: Sim vs Não	0,38	0,46	0,4170	1,46	[0,59; 3,63]
Tosse: Sim vs Não	-0,23	0,47	0,6264	0,80	[0,32; 1,99]
Globus: Sim vs Não	-0,01	0,46	0,9767	0,99	[0,40; 2,42]
Dor torácica: Sim vs Não	0,58	0,46	0,2062	1,79	[0,73; 4,44]

Excluído: Fator ... [5]

Tabela formatada

Formatado: Fonte: Itálico

Formatado: Fonte: Itálico

Pacientes com maior nível de escolaridade (ensino médio e superior) apresentam chance 2,74 vezes maior, em relação a pacientes de menor grau de escolaridade (analfabeto/fundamental), em ter pH-metria positiva.

Pacientes com presença de lesão em corpo esofágico à EDA apresentam chance 4,11 vezes maior, em relação a pacientes com EDA normal, em ter pH-metria positiva.

Para a regressão logística múltipla, utilizaram-se apenas as variáveis que apresentaram p-valor inferior a 0,20. Segundo esse critério, as variáveis que entraram para o modelo múltiplo foram: escolaridade, EDA e hérnia de hiato.

Utilizando o método de seleção *forward*, a variável EDA foi selecionada como a que tem maior relação com o pH.

Se analisarmos o grau de escolaridade, o que se observou foi maior proporção de pacientes com esofagite erosiva e conseqüentemente maior associação com pH-metria positiva.

5.12 CONTAGEM DE EOSINÓFILOS INTRAEPITELIAIS NA MUCOSA ESOFÁGICA E FREQUÊNCIA DA ESOFAGITE EOSINOFÍLICA

Analisando a biópsia esofágica e a contagem de eosinófilos, observamos uma baixa frequência destes entre os pacientes com DRGE refratária. Apenas dois pacientes tinham eosinófilos presentes, entre os pacientes com pH-metria positiva. Um desses pacientes apresentava 32 Eo por campo de grande aumento, e à EDA, aspectos de corrugações na parede esofágica, além de lesão de aspecto granular com traqueização, em que se concentravam os eosinófilos. Nesse paciente se excluiu presença de virose ou fungos nas amostras, e a presença de eosinófilos no corpo esofágico médio acima de 20 Eo/CGA ajudou a fechar o diagnóstico de esofagite eosinofílica.

Entre os pacientes com pH-metria negativa, observou-se presença de dois pacientes com um Eo/CGA na mucosa esofágica, ambos em uso de corticóide inalatório por asma; dois pacientes com dois Eo/CGA, ambos com história de alergia, porém sem uso de corticóide; e por fim, um paciente com três Eo/campo de grande aumento, que também vinha em uso de budesonida inalatória devido à presença de asma.

5.12.1 Caso de esofagite eosinofílica

Sexo masculino, 23 anos, com antecedente pessoal e familiar de alergias, IMC 23, ensino médio completo.

Evoluía com sintomas prévios de pirose e regurgitação, que melhoraram parcialmente com IBP, persistindo com episódios esporádicos (pelo menos duas vezes por semana), associados à disfagia diária no terço proximal do esôfago, por sua vez associada a episódios recorrentes de dor torácica durante a alimentação.

Vinha em uso de Omeprazol 80mg por oito semanas, porém em uso de IBP em doses menores há mais de três anos, mantendo os sintomas descritos anteriormente. Sua endoscopia evidenciou pequena lesão granular do esôfago distal e, em corpo esofágico, aspecto de traqueização. As demais porções estavam normais.

Sua manometria esofágica inicial, em uso do IBP, evidenciou motilidade esofageana ineficaz, e a pH-metria de 24h revelou persistência do refluxo ácido no canal proximal.

O anátomo-patológico (figura 2,3 e 4) evidenciou, na lesão granular, 32 eosinófilos por campo de grande aumento (32 Eo/CGA) e, em corpo esofágico médio, presença de 23 Eo/CGA. Na ocasião paciente estava em uso de 80mg de IBP.

Figura 2 - Biópsia esofágica (HE) antes do tratamento

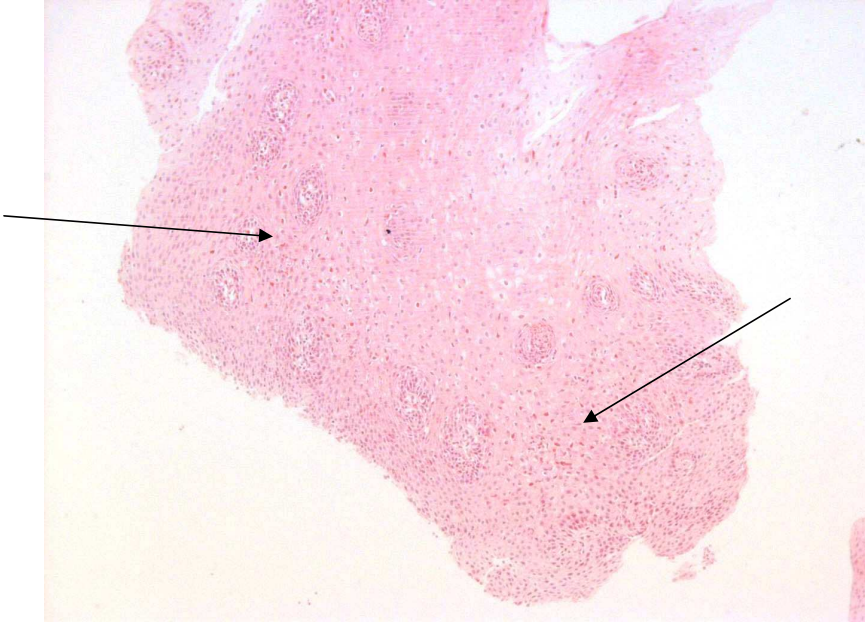


Figura 3 - Mucosa esofágica antes do tratamento, maior aumento

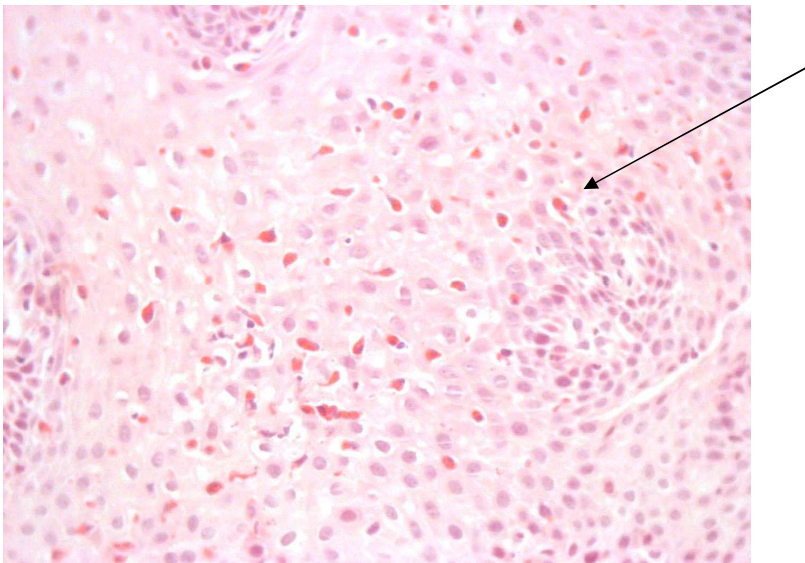
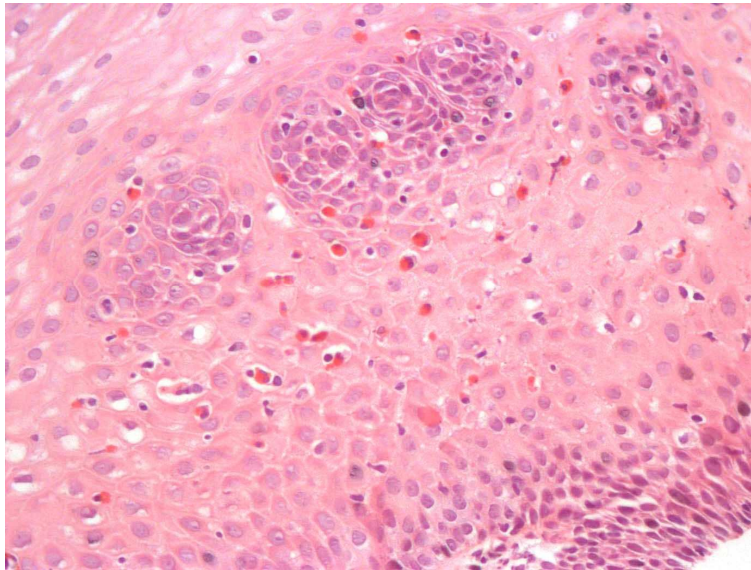


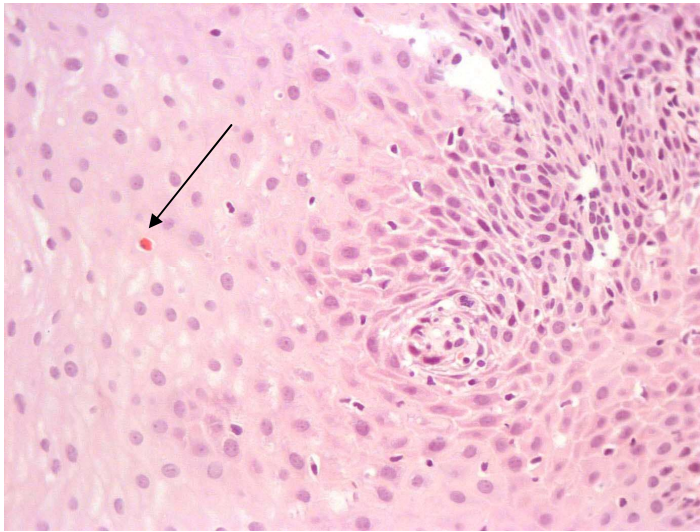
Figura 4 - Mucosa esofágica, antes do tratamento, em campo de grande aumento (400x): elevada concentração de eosinófilos



O paciente foi submetido a testes cutâneos (*prick* e *patch*), que foram positivos para berinjela. A dosagem de eosinófilos plasmáticos e IgE foi normal, e a pesquisa de vírus e fungos resultou negativa.

Foi retirada da alimentação berinjela, e introduzido inibidor de leucotrienos, inicialmente na dose de 10mg e posteriormente com dose aumentada para 20mg. Após três meses de tratamento, o paciente foi re-biopsiado, e o anátomo-patológico evidenciou de um a dois Eo/CGA (figura 5).

Figura 5 - Contagem de eosinófilos (400x), após tratamento: 1Eo/CGA



Em seguimento posterior, foi confirmada melhora da endoscopia e da manometria, tendo esta alterações inespecíficas com melhora do padrão de contratilidade.

6 DISCUSSÃO

A doença do refluxo gastroesofágico refratária, com persistência de sintomas típicos, tem sido um desafio para os gastroenterologistas. Todavia, apesar de vários artigos citarem as possíveis causas dessa refratariedade, poucos trabalhos de fato caracterizam essa população. Este trabalho visou então caracterizá-la.

A questão inicial mais difícil foi definir quem é o paciente com DRGE refratária, devido à falta de um consenso na literatura.

Partindo da premissa que a presença de pirose e/ou regurgitação tem 90% de sensibilidade para definir DRGE ⁽³⁾, optou-se considerar a DRGE refratária quando esses sintomas estivessem presentes por pelo menos 2 vezes por semana, em paciente em uso de IBP.

Em relação à pirose funcional, não foi possível afastar essa entidade na seleção do paciente, o que poderia criar *viés* de seleção. Para diagnóstico desse quadro funcional, é necessário descartar a presença de lesão esofágica à endoscopia. Nos nossos casos, isso não foi possível, pois os pacientes já usavam IBP, e muitos não possuíam EDA prévia. Como sugerido por alguns autores ⁽¹⁵⁾, a própria definição de pirose funcional é inconsistente, pois pacientes com persistência de pirose podem ainda ter DRGE, porém com patogênese ainda não esclarecida.

O cálculo do tamanho amostral estava de acordo com a proposta do estudo, pois partiu de dados da literatura que evidenciassem uma resposta inadequada ao IBP, em especial o Omeprazol, droga utilizada no estudo ⁽¹⁵⁾.

Baseando-se na proposta de escalonamento da dose do IBP ⁽¹⁵⁾, as doses usadas pelos pacientes eram mais altas do que as rotineiras, com intuito de tratar os pacientes com refluxo levemente ácido e os escapes noturnos. É necessário esclarecer que nosso serviço não dispunha de impedâncio-pH-metria (método que permite diagnóstico de refluxo ácido, levemente ácido ou não ácido) na ocasião da elaboração do estudo.

Para seleção do paciente, optou-se por afastar possíveis erros na administração da medicação e a má aderência ao tratamento. No entanto, como citado por grandes pesquisadores: "infelizmente, durante uma visita clínica, os pacientes podem não confirmar que eles não aderem adequadamente ao tratamento" ⁽³⁰⁾.

Para discutir os diversos pontos deste trabalho, foi analisado em separado cada resultado, de cada variável. Inicialmente com uma visão geral das características da população estudada e depois tentando definir variáveis que permitissem diferenciar essa população segundo a persistência ou não de refluxo ácido, em vigência do uso de pelo menos 40mg de IBP.

6.1 Dados demográficos e características da amostra: idade, sexo, tabagismo e IMC

Em dois grandes estudos populacionais brasileiros de pacientes com DRGE, observa-se uma maior prevalência no sexo feminino, que variou de 57 a 65,6% ^(31; 2). Outros estudos mostraram prevalência de 66% a 70,6% entre as mulheres ^(32; 33).

Da mesma forma que o encontrado na população de DRGE em outros trabalhos, quando analisados os pacientes do nosso estudo, a frequência entre as mulheres chegou a 77,3%, com relação de 3,4 mulheres para cada homem. É importante salientar que essa elevada frequência está relacionada aos sintomas de pirose e regurgitação. Esse dado é compatível com o observado quando se analisam essas frequências segundo a presença só dos sintomas, e não na presença de esofagite erosiva ^(2; 34).

A idade média do grupo estudado (46 anos) também não mostrou ser diferente quando analisada a DRGE segundo dados de literatura, cuja média de idade varia de 40 a 59 anos ^(2; 31; 33; 34). Assim, quanto a sexo e idade, a população de refratários no nosso estudo foi semelhante à população de DRGE descrita na literatura ^(2; 31; 33; 34).

Quanto ao grau de escolaridade no nosso estudo, observou-se maior proporção de indivíduos de baixa escolaridade (ensino fundamental). Esse dado está de acordo com o obtido por Oliveira *et al* em Pelotas, RS, que mostrou maior prevalência de DRGE entre os indivíduos com menor

escolaridade (até 8 anos). O mesmo também foi observado em outros estudos ^(31; 33).

Analisando a freqüência do tabagismo na população estudada, observa-se semelhança com a prevalência do tabagismo citada por Moraes-Filho *et al* na população urbana brasileira com DRGE ⁽²⁾. Porém, comparando-se a freqüência de tabagismo obtido no nosso estudo com a população geral da cidade de São Paulo, cuja prevalência de tabagismo é de 20%, a obtida nesse estudo foi quase a metade (10,9%) ⁽³⁵⁾. Logo, não há possivelmente associação da persistência dos sintomas com o hábito de fumar.

Em relação ao peso corporal, comparando-se o IMC médio encontrado no nosso estudo (27,3 Kg/mm²), não há diferença com a população de DRGE descrita na literatura (25,3 e 27,5 Kg/m²) ^(2; 36). Também não existe diferença na freqüência de indivíduos com sobrepeso, entre os pacientes com DRGE refratária, quando comparados com a população de São Paulo (29,4%) ⁽³⁵⁾.

Contudo, há evidências na literatura que o IMC influencie a presença de sintomas de DRGE, com possível tendência linear, ou seja, quanto maior o IMC, mais sintomas de DRGE ⁽³¹⁾. Na nossa amostra, a freqüência de obesos, incluindo os obesos mórbidos, é duas vezes maior que a da população de São Paulo (26,3% VS 11,7%) ⁽³⁵⁾. Isso corrobora o citado previamente por Oliveira *et al*. Embora não se possa confirmar a relação causal devido ao desenho do estudo, pode-se apenas inferir que a presença de obesidade na DRGE possa ser um fator de risco, até mesmo para os que persistem com sintomas, mesmo em uso do IBP.

6.2 Comorbidades

Procurou-se estudar as comorbidades mais freqüentes, porém sem deixar de observar possíveis outros diagnósticos que porventura viessem a se apresentar com elevada freqüência. No caso da fibromialgia, esta se apresentou duas vezes maior na amostra estudada do que a observada na população geral (8,2% e 4,4% respectivamente) ⁽³⁷⁾.

A freqüência de depressão na amostra estudada (29,1%) foi três vezes maior que a prevalência na população geral (11%) ⁽³⁸⁾.

Há várias possíveis explicações para a associação dos quadros psiquiátricos aos sintomas de refluxo gastroesofágico. Uma delas seria a presença de quadros depressivos associados à cronicidade dos sintomas de DRGE e conseqüente comprometimento da qualidade de vida; outra explicação seria que as doenças psiquiátricas levam a redução do limiar de percepção de sintomas gastrointestinais com conseqüente maior percepção dos episódios de refluxo ⁽³⁹⁾.

Há ainda possibilidade de comportamento inadequado quanto aos cuidados de saúde por parte desses pacientes com depressão ou ansiedade, tais como distúrbios alimentares que levam à obesidade e ao tabagismo, podendo contribuir para a presença dos sintomas de DRGE ⁽³⁹⁾.

A elevada prevalência de depressão e fibromialgia entre os pacientes com persistência de sintomas típicos de DRGE nos remetem à possível associação desse quadro com a hipersensibilidade não só visceral, como

também somática, caracterizada pela maior resposta afetiva aos estímulos de distensão esofágica e à presença de pH ácido, mesmo que em níveis fisiológicos, ou ainda à presença de pH levemente ácido ^(30; 40; 41).

Alguns estudos mais recentes têm demonstrado a associação de síndrome do intestino irritável (SII) com a DRGE ⁽⁴²⁾. Há evidências de que tal associação, bem como com a dispepsia funcional, leva à piora da qualidade de vida e à piora na resposta da DRGE ao tratamento com IBP. Esses dados sugerem, portanto, que a persistência dos sintomas está na realidade associada a essas outras comorbidades, e não só à DRGE propriamente dita ^(43; 44). Embora nosso estudo não tenha avaliado tal associação, não é possível descartar a presença de quadros funcionais entre os pacientes estudados, nem descartar a possível associação deles com a presença de sintomas dispépticos. No entanto, essa associação não explica a persistência dos sintomas típicos pirose e/ou regurgitação, exceto pela associação com síndrome de hipersensibilidade visceral e somática, como já citado. Além disso, o fato de não haver diferença entre os grupos, segundo os resultados da pH-metria, leva-nos a inferir que a presença dos sintomas dispépticos não descarta, na verdade, a presença da DRGE.

Outro dado verificado entre os pacientes refratários foi a elevada história de alergia (72,7%). Estão incluídos pacientes com diagnóstico de alergia, principalmente de rinofaringe, e pacientes com hipersensibilidade. Considerando que é descrito prevalência de rinite em 29,6% no Brasil, os nossos resultados sugerem que exista uma maior prevalência de alergia/sensibilização entre os pacientes com DRGE refratário ⁽⁴⁵⁾.

Corroborando esse dado, um trabalho realizado pelo serviço de Imunologia do Hospital das Clínicas (*), que submeteu amostra aleatória de pacientes do nosso estudo a testes alérgicos, evidenciou taxa de positividade, incluindo a alimentos, maior que a encontrada na população geral. Isso indica a elevada taxa de sensibilização nessa população de refratário. No caso da asma, a sua freqüência entre os pacientes refratários (18,6%) estudados foi semelhante à sua prevalência na população brasileira (19 a 24%)⁽⁴⁶⁾.

* Fabiane Pomiecinski e Fábio Fernandes Morato Castro – Sensibilização a alérgenos alimentares em pacientes com DRGE refratário ao tratamento convencional. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- Hospital das Clínicas. Imunologia 2008 (em elaboração).

6.3 Sintomatologia

Entre os pacientes estudados com DRGE refratária, 82% dos indivíduos apresentam pelo menos um sintoma dispéptico. Entre estes, os mais freqüentes foram plenitude pós-prandial e epigastralgia, que estavam presentes em 70% dos pacientes. Esse dado leva a crer na possibilidade da presença de quadro de dispepsia funcional (DF) entre os pacientes estudados ⁽¹⁹⁾. Como já citado, há a possibilidade de essa associação levar a piora na qualidade de vida do paciente e persistência de sintomas de DRGE apesar do tratamento com IBP ⁽⁴³⁾.

Por outro lado, sabe-se que o retardo no esvaziamento gástrico pode estar presente em até 40% dos pacientes com DRGE ⁽⁶⁾. Portanto é possível que a presença de alterações motoras do trato gastrointestinal (retardo do esvaziamento gástrico e alteração na acomodação do bolo no fundo gástrico) possa levar não só aos sintomas dispépticos, mas também à persistência dos sintomas de DRGE.

6.4 Endoscopia digestiva alta

Os resultados obtidos na endoscopia digestiva alta são compatíveis com os dados obtidos em estudo realizado por Karamanolis *et al*, em pacientes com DRGE na vigência de 40mg de IBP⁽⁴⁷⁾. Os autores referem 72,3% dos pacientes com EDA normal e presença de erosão em até 27,7% dos pacientes, sendo 17,6% grau um de Savary-Miller. No nosso estudo, 83,6% das endoscopias apresentavam esôfago normal, e 13,6%, esofagite erosiva grau A. Apenas dois pacientes eram grau B (graus A e B segundo critérios de Los Angeles). É possível que essa diferença em relação ao trabalho de Karamanolis *et al* seja devido às doses utilizadas em nosso serviço, que em média foram mais altas. Isso deve ter permitido ação medicamentosa sobre os episódios de refluxo levemente ácido, bem como sobre os escapes noturnos, que porventura pudessem agir sobre a mucosa já sensibilizada.

O diagnóstico de hérnia de hiato (HH) não era objetivo inicial deste estudo. A acurácia da EDA como método diagnóstico de HH é variável⁽⁴⁸⁾. A incidência da HH, diagnosticada por endoscopia, em pacientes com DRGE, chega ao redor de 56%. No nosso estudo, encontrou-se uma frequência de HH, entre os pacientes com DRGE refratária, de 23,6%, porcentagem que também está de acordo com o encontrado por Karamanolis *et al* (24%)⁽⁴⁷⁾.

6.5 Manometria e pH-metria esofágica de dois canais e comparação das variáveis quanto ao resultado da pH-metria

Os achados mais freqüentes observados na manometria do esôfago, neste estudo, foram esfíncter esofágico inferior normal e presença de alterações no corpo esofágico. No entanto, entre os pacientes com alterações manométricas de corpo esofágico, não se observa diferença estatística quando comparados os resultados de pH-metria. Esses dados sugerem que a presença de alterações na manometria não prediz a persistência de pH-metria positiva. Os dados são compatíveis com os observados na literatura: ^(29; 49).

Os resultados de persistência de refluxo ácido, quando considerado somente o canal distal, são semelhantes aos descritos previamente ^(7; 8). No entanto, devido aos critérios definidos inicialmente, observou-se uma maior freqüência de refluxo ácido proximal (16,4%), ou seja, a freqüência de pH-metria positiva, em vigência de IBP, foi de 24%. Esse dado foi compatível com o encontrado por Karamanolis *et al*, que também utilizaram 40mg de IBP e encontraram 30% de positividade na pH-metria ⁽⁴⁷⁾. Fass *et al* também sugerem que a prevalência de falha ao IBP em diferentes fenótipos da DRGE (erosiva ou não erosiva) seja de aproximadamente 30% ⁽⁶⁾.

Pode-se concluir que a freqüência de persistência de refluxo ácido na população estudada é alta, principalmente se levarmos em consideração as doses utilizadas neste serviço. Com esses dados, podemos inferir que a

causa disso possa ser a má aderência ao tratamento, ou a variação individual da capacidade de metabolização do IBP.

Comparando-se as variáveis estudadas com os resultados obtidos na pH-metria, observa-se que apenas o elevado grau de escolaridade e a presença de esofagite erosiva à EDA mostraram ser significantes em prever a positividade na pH-metria.

Os pacientes com maior grau de escolaridade (mais de 8 anos de estudo) apresentaram maior frequência de pH-metria positiva, sendo a diferença estatisticamente significativa, com risco de pH-metria positiva 2,74 vezes maior quando esses indivíduos foram comparados com os pacientes de menor escolaridade. Comparando-se esses resultados obtidos com trabalhos populacionais baseados nos sintomas de DRGE, o que se observa é maior prevalência da DRGE entre população de baixo grau de escolaridade (32; 33; 39; 50).

No entanto, os nossos achados foram compatíveis com estudo realizado por Ford *et al* (34) em pacientes com esofagite erosiva, que mostrou maior relação da DRGE na população com maior escolaridade. É possível que isso não tenha ocorrido por acaso, mas haja na verdade outras variáveis de confusão interferindo nesses resultados, como, por exemplo, fatores ambientais ou de hábitos (dieta, medicamentos) que tornam essas populações mais suscetíveis (34).

Apesar de não ser o objetivo inicial, ao analisarmos exclusivamente os pacientes pelo grau de escolaridade, observamos proporção de indivíduos com depressão quase duas vezes maior entre o grupo de alta escolaridade

(40%) quando comparado com o de menor escolaridade (21,5%), enquanto, com a fibromialgia, sua freqüência foi três vezes maior entre os pacientes de alta escolaridade (15%) quando comparados com os de baixa escolaridade (4,6%). Nos dois casos, não se observou diferença estatística. Esses dados, apesar de não permitirem uma conclusão definitiva, nos levam a crer na interferência de outros fatores, aumentando a importância da escolaridade como um fator de risco para persistência da pH-metria positiva.

Outra possível associação com nível maior de escolaridade seria exposição maior a alérgenos, até mesmo alimentares (produtos industrializados), responsáveis pela sensibilização dos pacientes; ou ainda, exposição a outros fatores que poderiam alterar a permeabilidade do trato gastrointestinal, culminando na maior hipersensibilidade visceral e somática, o que vem sendo sugerido recentemente por alguns autores^(51; 52; 53). Essas possíveis associações requerem ainda mais estudos para serem comprovadas.

Quando comparados tabagismo e IMC quanto ao resultado da pH-metria, não se observou diferença estatística, não havendo, portanto, influência do tabagismo e do IMC para a persistência de refluxo ácido. É possível também que a ausência dessa associação nos permita inferir que essa não é uma possível variável de confusão quanto à escolaridade.

Os sintomas pirose e/ou regurgitação estavam presentes em todos os pacientes, e, quando comparados os resultados da pH-metria com os sintomas em conjunto ou em separado, não se encontrou diferença estatística. No entanto, a presença conjunta de pirose e regurgitação

apresentou proporção maior entre os pacientes com pH-metria positiva, sendo esse dado compatível com o encontrado por Karamanolis e Vela, MF (47; 54).

A avaliação isolada do sintoma regurgitação, da mesma forma, não apresentou diferença estatística entre os grupos de pH-metria, porém apresentou maior proporção de indivíduos sem confirmação de refluxo ácido. Em trabalhos recentes com impedância-pH-metria, a presença de regurgitação é mais freqüente em pacientes com refluxo não ácido (55), ou seja, em pacientes com pH-metria negativa. Portanto, os dados obtidos, apesar de não mostrarem significância estatística, são compatíveis com estudos similares (47; 54).

O aumento na sensibilidade de detecção de refluxo ácido no canal proximal pela pH-metria, usando-se os critérios adotados, mostrou relação do sintoma globus (sintoma atípico) com a positividade da pH-metria proximal. Em outras palavras, o sintoma globus, quando referido pelos pacientes, aumenta a chance de pH-metria positiva no canal proximal em 2,9 vezes. Os demais sintomas atípicos não mostraram diferença estatística.

Ainda são controversos os critérios utilizados para o diagnóstico de refluxo ácido no canal proximal (29; 56). Alguns autores sugerem que não existe correlação dos sintomas atípicos com refluxo ácido, bem como não há resposta terapêutica a doses dobradas de IBP (55). Por outro lado, um estudo que realizou distensão do esôfago com balão em um grupo de pacientes com globus mostrou ser possível desencadear os mesmos sintomas. Concluiu-se

que esses pacientes apresentam menor limiar para percepção aos estímulos, o que também sugere algum grau de hipersensibilidade esofágica ⁽⁴¹⁾.

Assim ainda há controversas quanto à associação dos sintomas atípicos e possível refluxo ácido proximal, bem como quanto aos critérios a serem utilizados para tal diagnóstico no exame de pH-metria. No entanto, em paciente com DRGE refratária, o nosso trabalho foi o primeiro a mostrar essa associação. Mas precisamos de mais estudos que avaliem os valores de normalidade de refluxo ácido no esfíncter esofágico superior e na hipofaringe para podermos uniformizar os diagnósticos e seus fatores associados.

Quando analisamos a elevada frequência de sintomas dispépticos e a comparamos com os grupos segundo resultados da pH-metria, não se observa diferença estatística na frequência desses sintomas, refletindo a grande dificuldade de diferenciação entre esses diagnósticos, ditos funcionais, principalmente nos pacientes com DRGE refratária com persistência de pirose e/ou regurgitação.

Avaliando-se os achados no exame de endoscopia digestiva alta, a presença de esofagite erosiva mostrou-se estatisticamente significativa entre os pacientes com pH-metria positiva. O risco de encontrarmos pH-metria positiva é de 4,11 vezes maior quando se encontra esofagite erosiva à endoscopia digestiva alta. Vários trabalhos evidenciam tal correlação, entre persistência de esofagite erosiva e resultado positivo de pH-metria, mesmo em uso de IBP ^(36, 48, 44). Entretanto, esse resultado não está associado à presença de hérnia de hiato ou de alterações manométricas, podendo ser

conseqüência de outros fatores não analisados neste estudo, que levam à persistência do refluxo gastroesofágico.

Quando analisada a presença da HH segundo resultado da pH-metria, o que se observa é uma tendência a associação com pH-metria positiva, embora não haja diferença estatística, provavelmente pela pequena amostra de pacientes com HH. Esse dado, porém, tem respaldo na literatura, que descreve a presença da HH como uma variável de risco para maior exposição ácida e lesão tecidual, com presença de esofagite erosiva ^(48; 47; 57).

6.6 Biópsia esofágica e esofagite eosinofílica

A realização de biópsias seriadas no corpo esofágico médio e distal visava encontrar possíveis casos de esofagite eosinofílica. A sobreposição de sintomas da DRGE com a esofagite eosinofílica poderia retardar o diagnóstico desta e levaria a necessidade de biopsiar todos os pacientes com má resposta ao IBP. Todavia, após vários trabalhos realizados por outros grupos, observou-se maior prevalência da EE entre pacientes com sintomas de disfagia e impactação de alimentos, chegando a 12% entre esses pacientes ⁽⁵⁸⁾. Mais recentemente, Foroutan *et al* descreve prevalência de 8,8% de EE entre pacientes com DRGE refratária ao IBP. No entanto, o trabalho não fora publicado, e a metodologia quanto aos critérios de diagnóstico da DRGE não foi descrita no resumo. Mas concluiu-se que a “esofagite eosinofílica deve ser considerada diagnóstico diferencial de qualquer caso de refluxo refratário cuja queixa seja de disfagia inexplicável, com história de impactação recorrente, atopia ou achados endoscópicos anormais” ⁽⁵⁹⁾. Essa citação sugere que a disfagia tenha sido uma queixa importante entre os refratários encaminhados ao serviço de motilidade em uso de IBP naquele trabalho.

Considerando os critérios adotados no presente estudo e a baixa frequência de esofagite eosinofílica encontrada, pode-se afirmar que, nos pacientes com persistência de pirose e/ou regurgitação, com ou sem outros sintomas associados, em uso de IBP, é baixa a frequência da esofagite eosinofílica. Além disso, o único paciente com EE apresentava na verdade

sobreposição da EE com a DRGE, com persistência da pH-metria no canal proximal associada a alterações motoras que melhoraram após tratamento específico para esofagite eosinofílica.

Para minimizar os custos da investigação desses pacientes com DRGE refratária ao tratamento clínico, a biópsia deve ser realizada depois de descartada a má resposta clínica ao IBP, quando existe persistência de lesão à EDA, ou persistência da disfagia como sintoma principal.

6.7 Comentários finais

A complexidade do diagnóstico da DRGE refratária não está baseada apenas na falta de definição precisa. De forma mais ampla, está baseada no pouco conhecimento quanto às suas características etiopatogênicas, na amplitude do acometimento, não só local como sistêmico. Não é possível crer em diagnósticos estanques, baseados apenas no sintoma, na presença ou na ausência de lesão tecidual no esôfago.

É interessante citar que há algumas evidências atuais da relação do aumento da permeabilidade intestinal com distúrbios funcionais do trato gastrointestinal e condições sistêmicas, tais como fibromialgia, síndrome das pernas inquietas ⁽⁵²⁾ e síndrome da dor crônica visceral. Além disso, há evidências de associação do supercrescimento bacteriano com inflamação sistêmica e alterações neurológicas viscerais. Essas evidências sugerem possíveis relações etiopatogênicas alternativas para o desenvolvimento de síndromes de hipersensibilidade ⁽⁵²⁾.

Pensando nisso e na elevada prevalência de alergia — até mesmo alergia alimentar —, depressão e fibromialgia nos pacientes estudados no nosso trabalho, não se pode descartar a associação etiopatogênica da DRGE refratária com os quadros ditos funcionais e conseqüente associação com a hipersensibilidade visceral.

É claro que não se pode esquecer de citar a possibilidade de outras variáveis, não estudadas aqui, que poderiam mostrar evidências do porquê da persistência do refluxo ácido. Entre elas podemos citar estudo de aderência ao tratamento e pesquisa da resposta metabólica ao IBP.

A elevada frequência de sintomas dispépticos, depressão e fibromialgia entre os pacientes estudados, sem diferença quanto à presença ou não de refluxo ácido, nos leva a crer que a doença do refluxo gastroesofágico refratário possa ser, na verdade, um quadro sindrômico. Este, por sua vez, estaria associado à possível hiperativação do sistema nervoso central e à conseqüente hipersensibilidade somática e visceral. O resultado final seria prejuízo da qualidade de vida.

7 CONCLUSÕES

1. Não se observou diferença estatística entre os grupos de pH-metria positiva ou normal, quanto às variáveis: idade, sexo, tabagismo, IMC, comorbidades e alterações à manometria.

2. Os pacientes com maior escolaridade (mais de oito anos) apresentam maior probabilidade de persistência do refluxo ácido quando comparado aos de menor escolaridade.

3. A frequência de pH-metria positiva entre os pacientes com persistência de pirose e regurgitação é maior no canal proximal.

4. A persistência de refluxo ácido no esôfago distal e/ou proximal ocorre em cerca de um quarto dos pacientes.

5. O sintoma globus, quando referido, aumenta em mais de duas vezes a chance de se detectar refluxo ácido no esôfago proximal.

6. A presença de lesão em corpo esofágico, ao exame de EDA, aumenta o risco de persistência de pH-metria positiva em mais de quatro vezes.

7. É baixa a frequência de esofagite eosinofílica em pacientes com sintomas persistentes de pirose e regurgitação na vigência de altas doses de IBP, sendo menor de um por cento.

Outras observações:

1. A presença de depressão e fibromialgia entre os pacientes com DRGE refratário foi maior que na população geral, porém não evidenciou diferença estatística quanto ao resultado de pH-metria.

2. A presença de sintomas dispépticos foi elevada, porém também não evidenciou diferença estatística quanto ao resultado de pH-metria.

3. A presença de hérnia de hiato mostrou tendência à associação com persistência de refluxo ácido.

4. Não é possível descartar baixa aderência ao tratamento com IBP, principalmente entre os pacientes com nível de escolaridade maior, no qual se viu uma maior prevalência de depressão.

8 ANEXO

FICHA DE ATENDIMENTO

Nome do Paciente _____ N
 REGHC: _____ Sexo: F _____ idade: _____
 Telefone para contato: _____
 Endereço de correspondência: _____

PRIMEIRA CONSULTA: _____ data: _____

I -Antecedentes pessoais:

- a) CV: () HAS () ICC () Angina () ICO () IAM
 () Revascularização miocárdica (Quando _____) () arritmias
 b) Pulmonares: () Asma/Bronquite () DPOC () Tosse
 Outros: _____ () Tabagismo
 c) Endócrinas: () DM () Tireoidopatias, Qual _____
 Outras: _____
 d) Psiquiátricas: () Depressão () pânico () Esquizofrenia () insônia
 Outros: _____
 e) Alergias:
 () Rinite () urticária () alimentares () outras lesões de pele
 () Bronquite alérgica.
 Outras: _____
 f) Reumatológicas: () Lupus () Artrite reumatóide () DMTC
 () esclerodermia ()polimiosite/dermatomiosite () Sd Sicca () artrose
 () fibromialgia
 g) Outros _____
 h) medicações em Uso: _____

II- História Familiar de alergias () sim () não

III- SINTOMAS GÁSTROENTEROLÓGICOS:

- () Disfagia
 () Regurgitação ácida
 () Empachamento pós prandial
 () Náuseas
 () Vômito
 () Azia
 () dor epigástrica (cólica, aperto, peso, queimação)
 () dor torácica de origem não cardíaca 3
 () Pigarro
 () Tosse crônica
 () globus

OBS: Escala de sintomas: frequência

(D): diária (S) semanal (+2x/semana, < 5x/sem) (M) mensal

OBS: Sintomas de alergia: () espirros () tosse () BCE

() dermatites () prurido nasal () sinusite de repetição () conjuntivites de repetição

III- MEDICAÇÕES EM USO E DOSE (qual,dose e tempo)

IBP :

Bloqueador H2 mg _

Antiácido mg

Pró-cinéticos

IV- Exame Físico:

PA: _____ mmHg FC: _____ bpm FR: _____ ipm

Altura: _____ Peso: Kg IMC: _____

Geral: _____

AR: _____

ACV: _____

Abd: _____

MMII: _____

IV- Assinatura do Termo de consentimento () apto () excluído

V- Exames solicitados:

() Hemograma completo

() Dosagem de IgE sérica (Eletroforese de Imunoglobulinas)

() Protoparasitológico de fezes (3 amostras)

() EDA com biópsia de terço médio e distal,

() Manometria Esofágica

() pHmetria Esofágica

() encaminhamento para Imunologia

SEGUNDA CONSULTA

DATA:

a)Resultado da EDA (descrição da lesão) ()

Esôfago:

Estômago:

Duodeno:

HP: () positivo () Negativo () não pesquisado

b) Resultado do Hemograma: (28/12/07)

Hb: g/dl% HT: % Leuco:

% Eosinófilo: Total de Eosinófilo: Linfócitos:

RDW: plaquetas:

c) Resultado da Eletroforese de Imunoglobulinas:

IgE: (<100UI/mL) IgG (952 a 1538 mg/dL) IgM (73 a 171 mg/dL)

IgA (69 a 382mg/dL)

d) PPF:

e) Manometria

f) pHmetria :

g) Biópsia de Esófago: Contagem de Eosinófilos

corpo médio:

corpo distal

antro/fundo:

h) Escolaridade:

() Fundamental ()incompleto; () completo;

() Médio () incompleto; () Completo;

() Superior.

9 REFERÊNCIAS

- 1 Locke GR, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton J. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population based study in Omsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; 112: 1448-1456.
- 2 Moraes-Filho, JPP; Chinzon D; Eisig, JN; Hashimoto CL; Zaterka, Schilioma. Prevalence of Heartburn and Gastroesophageal reflux disease in the urban Brazilian population. *Arq Gastroenterol*. 2005; 42:122 - 126.
- 3 Nasi A, Moraes-Filho JPP, Cecconello I. Doença de refluxo gastroesofágico: revisão ampliada. *Arq Gastroenterol* 2006 43: 334-41.
- 4 Moraes-Filho JP, Cecconello I, Gama-Rodrigues J, Castro LP, Henry MA, Meneghelli UG, Quigley E and Brazilian Consensus Group. Brazilian Consensus on gastroesophageal reflux disease: proposals for assessment, classification, and management. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 241-8.
- 5 Cheung, TK; Wong BCY. Proton-pump inhibitor failure/resistance: Proposed mechanisms and therapeutic algorithm. *J Gastroenterol hepatol* 2006; 21:S119-S24.
- 6 Fass, R.; Shapiro, R.; Dekel, R.; Sewell, J. Systematic review: próton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease-where next? *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:79-94.
- 7 Richter J.E. How to manage refractory GERD. *Nature Clinical practice Gastroenterol & Hepatol* 2007; 12: 658-64.
- 8 Vaezi, MF. Editorial: "Refractory GERD: Acid, Nonacid or not GER?" *Am J Gastroenterol* 2004; 12: 989 – 90.
- 9 Sgouros, SN. Refractory heartburn to proton pump inhibitors: epidemiology, etiology and management. *Digestion* 2006; 73: 218-27.

- 10 Barrison AF, Jarboe LA, Weinberg BM, Nimmagadda K, Sullivan L, Wolfe M. Patterns of proton pump inhibitors in clinical practice. *Am. J. Med* 2001; 111:469-473.
- 11 Becker, V; Bajbouj, M; Waller, K.; Schmid R.M.; Meining A. Clinical Trial: persistent gastro-oesophageal reflux symptoms despite standar therapy with proton pump inhibitors- a follow-up study of intraluminal-impedance guide therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007, 26: 1355-60.
- 12 Sifrim, D; Mittal,R; Fass,R, Smout,A; Castell,D; Tack, J; Gregersen, H. Review article: acidity and volume of the refluxate in the genesis of gastro-oesophageal reflux disease symptoms. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 25:1003-1015.
- 13 Fass R, Gasiorowska, A. Refractory GERD: Whats is it?. *Current Gastroenterology Reports* 2008; 10:252-7.
- 14 Sgouros SN, Bergele C, Mantides A. Eosinophilic esophagitis in adults: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006, 18:211–217.
- 15 Ahlawat SK, Mohi-UD-Din R, Willians DC, Maher KA, Benjamin SB. A prospective study of gastric acid analysis and esophageal acid exposure in patients with gastroesophageal reflux refractory to medical therapy. *Dig Dis Sci* 2005 ; 50 :2019-24.
- 16 Furtado GB e Herculano Jr, JR. Esofagite eosinofílica: aspectos clínicos, endoscópicos e terapêuticos em 10 casos. *GED* 2004; 23:249-253.
- 17 Gupte, AR; Draganov PV. Eosinophilic esophagitis. *World J Gastroenterol* 2009; 7: 1517-24.
- 18 Maine,I; Tutuian, R; Shay S; Vela M; Zhang X; Sifrim D; Castell DO. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pHmonitoring. *GUT* 2006; 55: 1398-1402
- 19 Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, Stanghellini V. Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1466-79.

- 20 Feldman M, Friedmana LS, Sleisenger MH. Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 7^a Ed. *Pensylvania: Saunders; 2002. 1V*
- 21 Leite,MD. Dicionário digital de termos médicos. 2007 PDAMED. Disponível em *WW.pdamed.com.br/diciomed/pdmamed*.
- 22 Rossini ARAL, Moraes-Filho JPP. Sintomas associados às Doenças esofageanas – Visão geral. In: Gerson Domingues. *Esôfago*. Rio de Janeiro. Ed Rubio; 2005.13-20.
- 23 Navarro-Rodriguez T; Moraes-Filho JP; Arakaki E; Chinzon D; Zaterka S; Iriya K; Laudana AA. The screening sensitivity of endoscopy, acid perfusion test and 24 hour pH monitoring to evaluate esophagitis in patients with heartburn and histological esophagitis. *Arq Gastroenterol* 1997; 34: 148-156.
- 24 Moraes-Filho, JPP; Eisig, JN; Hashimoto CL; Camacho-Lobato Luciana; Ceconelo I; Suraia AB. I Consenso Brasileiro da Doença do Refluxo Gastroesofágico. *Material distribuído durante a IV semana do aparelho digestivo 2000*; Foz do Iguaçu, Brasil.
- 25 Steiner SJ, Gupta SK, Croffie JM, Fitzgerald JF. Correlation Between number of eosinophils and reflux index on same day esophageal biopsy and 24 hour esophageal pH monitoring. *Am. J. Gastroenterol* 2004; 99:801-5.
- 26 Flores PP, Lemme EMO, Moraes-Coelho HE. Alterações da Motilidade Esofageana em pacientes cirróticos com varizes de esôfago não submetidos a Tratamento endoscópico. *Arq Gastroenterol* 2005, 42: 213-20.
- 27 Nasi A, Michelsohn N H. Avaliação funcional do Esôfago. Manometria e pHmetria esofágica. São Paulo : *Roca*; 2001.
- 28 Ravi N, Stuart RC, Byrne PJ, Reynolds JV. Effect of physical exercise on esophageal motility in patients with esophageal disease. *Dis esophagus* 2005, 18: 374-377.
- 29 Merati AL, Lim HJ; Ulualp SO; Lim HJ, Toohill RJ. Meta-analysis of upper probe measurements in normal subjects and patients with laryngopharyngeal reflux. *Ann Otol Rhinol Laringol* 2005; 114: 177-82.

- 30 Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut* 2009, 58: 295 – 309.
- 31 Oliveira SS, Santos IS, Silva JFP, Machado EC. Prevalência e fatores associados à doença do refluxo gastroesofágico. *Arq Gastroenterol* 2005; 42: 116-21.
- 32 Dore MP, Maragkoudakis E, Fraley K, Pedroni A, Tadeu V, Realdi G, Graham DY, Delitala G, Malaty HM. Diet, lifestyle and Gender in Gastro-Esophageal Reflux Disease. *Dig Dis Sci* 2008; 53:2027–2032
- 33 Saberi-Firoozi M, Khademolhosseini F, Yousefi M, Mehrabani D, Zare N, Heydari ST. Risk factors of gastroesophageal reflux disease in Shiraz, southern Iran. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5486-5491.
- 34 Ford AC, Forman D, Reynolds PD, Cooper BT, Moayyedi P. Ethnicity, Gender, and Socioeconomic Status as Risk factors for esophagitis and Barrett’s Esophagus. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 454 – 460.
- 35 Instituto Nacional do Câncer (INCA). *Inquérito domiciliar sobre comportamento de risco e morbidade referida de doenças e agravos não transmissíveis* [base de dados na Internet]. Rio de Janeiro: Inca, 2005 [acesso 2008 Feb 25, informações em publicação sobre o inquérito]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/inquerito/sobrepesoobesidade.pdf>.
- 36 Corsi PR, Gagliardi D, Horn M, Pochini CC, Oliveira-Neto RM. Presença de refluxo em pacientes com sintomas típicos de Doença do Refluxo gastroesofágico. *Rev Assoc Med Bras* 2007; 55 : 152-7.
- 37 Cavalcante AB. Prevalência da Fibromialgia. *Rev Bras Reumatol* 2006 46: 40-48.
- 38 Fleck MPA *Projeto diretrizes*. Associação médica brasileira e conselho federal de medicina – Diagnóstico e prevalência da Depressão 8 março 2001.
- 39 Jansson C, Nordenstedt H, Wallander MA, Johansson S, Johnsen R, Hveem K, Lagergren J. Severe gastro-oesophageal reflux symptoms in relation to anxiety, depression and coping in a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007, 26: 683–691.

- 40 Rubenstein JH, Nojkov B, Korsnes S, Adlist AS, Shaw MJ, Weinman B, Inadomi JM, Saad R, Chey WD. Oesophageal hypersensitivity is associated with feature of psychiatric disorders and the irritable syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007, 26: 443-52.
- 41 Galmiche JP, Clouse RE, Bálint A, Cook IJ, Kahrilas PJ, Paterson WG, Smout AJPM. Functional esophageal Disorders.. *Gastroenterology* 2006; 130: 1459-65.
- 42 Cheung T K, Lam KF, Hu WHC*, Lam CLK*, Wong WM*,. Hui WM, Lai KC, Lam SK & B. Wong CY. Positive association between gastro-oesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome in a Chinese population. *Aliment Pharmacol Ther* 2005, 1099–1104
- 43 De Vries DR, Van Herwaarden MA, Baron Astrid, Smout AJPM, Samsom Melvin. Concomitant functional dyspepsia and irritable bowel syndrome decrease health – related quality of life in gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 951 – 56.
- 44 Nojkov B, Rubenstein JH, Adis SA , Shaw MJ, Saad R, Rai J, .Weinman B, Chey WD. The influence of co-morbid IBS and psychological distress on outcomes and quality of life following PPI therapy in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 473–482
- 45 Ibiapina CC, Sarinho ESC, Camargos PAM, Andrade CR, Souza da Cruz Filho AA. Rinite alérgica: aspectos epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos. *J Bras Pneumol* 2008; 34: 230-240.
- 46 Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK; ISAAC - Grupo Brasileiro. Prevalência de sintomas de asma, rinite e eczema atópico entre crianças e adolescentes brasileiros identificados pelo International Study of Asthma and Allergies (ISAAC) . Fase 3. *J Pediatría Rio de Janeiro* 2006; 82: 341 – 46.
- 47 Karamanolis G, Vanuytsei T, Sifrim D, Bisschops R, Arts J, Caeneoel P, Dewulf D, Tack J. Yield of 24-Hour esophageal pH Bilitec monitoring in Patients with persisting symptoms on PPI Therapy. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2387 – 93.

- 48 Savas N, Dagli U, Sahin B. The effect of Hiatal Hernia on Gastroesophageal reflux disease and influence on proximal and distal esophageal reflux. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2380 – 86.
- 49 Poelmans J, Feenstra L, Tack J. Determinants of long-term outcome of patients with reflux-related ear, nose and throat symptoms. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 282-288.
- 50 Van Boxel OS, Hagens MP, Smout AJPM, Siersema PD. Socio-demographic factors influence chronic proton pump inhibitor use by a large population in the Netherlands. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 29: 571–579.
- 51 Goebel A, Buhner S, Schedel R, Lochs H , Sprotte G. Altered intestinal permeability in patients with primary fibromyalgia and in patients with complex regional pain syndrome. *Rheumatology* 2008;47:1223–1227
- 52 Weinstock LB, Fern SE, Duntley SP. Restless legs Syndrome in Patients with Irritable Bowel Syndrome: Response to Small Intestinal Bacterial OvergrowthTherapy. *Dig Dis Sci* 2008; 53:1252–1256
- 53 Wallace DJ, Hallegua DS. Fibromyalgia: The gastrointestinal Link. *Curr Pain Headache Rep* 2004; 8: 364-8
- 54 Vela MF, Camacho-Lobato, Srinivasan R, Tutuian R, Katz PO, Castell, DO. Simultaneous intraesophageal impedance and ph measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole. *Gastroenterology* 2001; 120: 1599-1606
- 55 Zerbib F, Roman S, Ropert A, Varannes SBd, Poudroux P, Chaput U, Mion F, Vérin E, Galmiche JP, Sifrim D. Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a Study in patients off and on Therapy. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1956-63.
- 56 Mahieu HF. Review article: the laryngological manifestations of reflux disease; why the scepticism? *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 17–24

- 57 Lord RV, Demeester SR, Peters JH, Hagen JA, Elyssnia D, Sheth CT, Demeester TR. Hiatal Hernia, Lower Esophageal Sphincter Incompetence, and Effectiveness of Nissen Fundoplication in the Spectrum of Gastroesophageal Reflux Disease (abstract). *J Gastrointestinal Surg* [In Press 2009].
- 58 Mackenzie, S.H.; Go, M; Chadwick, B.; K. Thomas, K.; Fang, J.; Kuwada, S.; Lamphier, S.; Hilden, K.; Peterson, K. Eosinophilic oesophagitis in patients presenting with dysphagia – a prospective analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1140–1146.
- 59 Foroutam M; Norouzi A; Molaei M; Mirbagheri SA; Irvani S; Sadeghi A; Derakhshan F; Tavassoli S; Besharat S; Zali M. Eosinophilic esophagitis in patients refractory gastroesophageal reflux disease (abstract). *Dig Dis Sci* [In Press 2009].

Página 35: [1] Excluído	Cláudia e Sérgio	7/6/2009 13:35:00
Página 35: [2] Excluído	Cláudia e Sérgio	7/6/2009 13:37:00
Página 37: [3] Excluído	Cláudia e Sérgio	7/6/2009 13:38:00
Página 48: [4] Excluído	Cláudia Sá	2/6/2009 22:43:00

Comorbidades	TOTAL
HAS	
Ausente	72 (65,5%)
Presente	38 (34,5%)
Total	110
Depressão	
Ausente	78 (70,9%)
Presente	32 (29,1%)
Total	110
VARIÁVEL	
TOTAL	
Alergia ALERGIA	80 (72,7%)
Ausente	30 (27,3%)
Presente	50 (45,5%)
Total	80 (72,7%)
Media ± DP	258,4 ± 81,35
Mediana	110,58
Minimo - Máximo	4 - 6090
Fibromialgia	
Ausente	101 (91,8%)
Presente	9 (8,2%)
Total	110
Asma/Doença pulmonar obstrutiva crônica	
Ausente	90 (81,8%)
Presente	20 (18,2%)
Total	110
Diabetes mMellitos	
Ausente	107 (97,3%)
Presente	3 (2,7%)
Total	110
Tireoidopatia	
Ausente	101 (91,8%)
Presente	9 (8,2%)
Total	110
Comorbidades (número)	
Ausente	11 (10,0%)
1	43 (39,1%)
2	34 (30,9%)
3	13 (11,8%)
4	5 (4,5%)
5	3 (2,7%)
7	1 (0,9%)
Total	110
100	2 (1,8%)
120	3 (2,7%)
Total	110
120	3 (2,7%)
Total	110

Total	103
IgE - Categoria	
Normal (<100)	69 (67%)
Alterado	34 (33%)
Total	103

**Eosinófilos plasmáticos
(n^o células /mm³)**

Média ± DP 217,14 ± 230,95

IC de 95%					
Fator	Estimativa	EP	p-valor	OR	para OR
IMC: >25-30 vs 18-25	-0,03	0,55	0,9516	0,97	[0,33; 2,83]

Normal (<400/mm ³)	94 (85,5%)
Alterado	16 (14,5%)
Total	110

VERMINOSE 10 (9,1%)

VARIÁVEL	TOTAL
----------	-------

ALERGIA 80 (72,7%)

IgE (UI/mL)

Média ± DP 258,4 ± 813,35

Mediana 58

Mínimo - Máximo 4 - 6090

Total 103

IgE - Categoria

Normal (<100) 69 (67%)

Alterado 34 (33%)

Total 103

**Eosinófilos plasmáticos
(n^o células /mm³)**

Média ± DP 217,14 ± 230,95

Mediana 200

Mínimo - Máximo 0 - 1453

Total 110

**Eosinófilos plasmáticos
(n^o células /mm³) - categoria**

Normal (<400/mm³) 94 (85,5%)

Alterado 16 (14,5%)

Total 110

VERMINOSE 10 (9,1%)