

RAFAEL BANDEIRA LAGES

Importância da avaliação da impedância da mucosa
esofágica para o diagnóstico de doença do refluxo
gastroesofágico

São Paulo

2024

RAFAEL BANDEIRA LAGES

Importância da avaliação da impedância da mucosa esofágica para o diagnóstico de doença do refluxo gastroesofágico

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Tomás Navarro Rodriguez

São Paulo

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Lages, Rafael Bandeira

Importância da avaliação da impedância da mucosa
esofágica para o diagnóstico de doença do refluxo
gastroesofágico / Rafael Bandeira Lages. -- São
Paulo, 2024.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências em Gastroenterologia.

Orientador: Tomás Navarro Rodriguez.

Descritores: 1.Refluxo gastroesofágico
2.Impedância elétrica 3.Mucosa esofágica 4.Azia
5.Equipamentos para diagnóstico 6.Doenças do esôfago

USP/FM/DBD-001/24

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

À minha esposa, **Flávia**, pelo apoio total e paciência a todos os meus projetos profissionais.

Aos meus pais, **Ivonete** e **Manuel**, um especial agradecimento pelas oportunidades e pelos bons exemplos.

À minha irmã, **Renata**, pelo constante incentivo.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Tomás Navarro-Rodriguez, pela dedicação e ensinamentos durante a orientação desta tese de doutorado.

Ao Dr. Ricardo Correa Barbuti, que ajudou na idealização e realização deste projeto.

Ao Dr. Luiz Henrique de Souza Fontes, por todos os ensinamentos sobre motilidade e pela enorme contribuição na realização dos exames.

Aos funcionários do setor de endoscopia do Centro de Diagnóstico em Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em especial à Maria de Fátima Dias de Oliveira da Silva, pelo auxílio durante a execução deste estudo e dedicada cooperação.

Aos pacientes envolvidos neste projeto de pesquisa, pelo tempo e paciência concedidos nos exames.

RESUMO

Lages, RB. Importância da avaliação da impedância da mucosa esofágica para o diagnóstico de doença do refluxo gastroesofágico. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

Introdução: diagnóstico de certeza da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) pode ser desafiador, uma vez que o rendimento dos testes disponíveis não é tão satisfatório. O desenvolvimento de novos dispositivos para avaliar a integridade da mucosa é necessário para a evolução no diagnóstico de DRGE. Quando há dano à mucosa, ocorre dilatação dos espaços intercelulares, com maior concentração iônica e, conseqüentemente, maior facilidade de condução elétrica. Se a corrente elétrica é conduzida com maior facilidade, há menor impedância (resistência). A elaboração de um método capaz de medir a impedância da mucosa (IM) esofágica permitiria, portanto, inferir a sua integridade e os efeitos da exposição crônica do epitélio ao refluxo. **Métodos:** Sessenta indivíduos com sintomas típicos de DRGE (pirose e/ou regurgitação) foram submetidos a manometria esofágica de alta resolução, impedância-pHmetria de 24 horas (z pH), endoscopia digestiva alta (EDA) e medida de IM. A medida da IM foi realizada a 2, 5, 10 e 18 cm acima da junção esofagogástrica (JEG) durante o exame endoscópico, utilizando-se cateter específico desenvolvido com base em dispositivos descritos na literatura durante a última década. Durante a z pH, foram avaliadas também duas novas métricas que têm ganhado relevância, mas que ainda não foram validadas com o cateter nacional de z pH: a média noturna basal da impedância (MNBI) e o índice de onda peristáltica induzida por deglutição pós-refluxo (índice PSPW). Conforme o tempo de exposição ácida total (AET) em z pH, os participantes foram divididos em grupo A (AET < 4%, diagnóstico de DRGE excluído) e em grupo B (AET ≥ 4%, sugere ou confirme diagnóstico de DRGE). Posteriormente, os participantes receberam inibidor de bombas de prótons (IBP) em dose padrão por oito semanas e realizaram nova EDA com medida de IM. **Resultados:** Os grupos A (n = 28) e B (n = 32) apresentaram distribuição homogênea de características demográficas e clínicas. A IM foi significativamente menor no grupo B nas posições 2 cm (2.264,4 Ω ± 1.099,0 contra 4.575,0 Ω ± 1.407,6 no grupo A; p < 0,001) e 5 cm acima da JEG (4.221,2 Ω ± 2.623,7 contra 5.888,2 Ω ± 2.529,4 no grupo A; p = 0,001). Já nas posições 10 e 18 cm acima da JEG, não houve diferença entre os dois grupos.

O valor de IM a 2 cm maior que 2.970 Ω resultou em sensibilidade de 96,4% e especificidade de 87,5% para excluir DRGE. Os valores de IM a 2 e 5 cm aumentaram após oito semanas de IBP, inferindo uma melhora da integridade da mucosa. A MNBI foi significativamente menor no grupo B (3.702,2 $\Omega \pm 2.264,9$ contra 5.544,3 $\Omega \pm 2.558,5$; $p < 0,001$), assim como o índice PSPW (33,4% $\pm 21,4$ contra 59,9% $\pm 16,6$; $p < 0,001$). O ponto de corte para determinar AET $\geq 4\%$ foi MNBI abaixo de 3.025 Ω (AUC 0,712), com sensibilidade 89,3% e especificidade 45,2%. **Conclusão:** A medida direta da IM durante a endoscopia é um método simples e promissor para o diagnóstico de DRGE. Indivíduos com AET anormal apresentam medidas mais baixas de IM. Além disso, as novas variáveis da zpH (índice PSPW e MNBI) apresentam valores significativamente menores em pacientes com AET anormal.

Palavras-chave: Refluxo gastroesofágico. Impedância elétrica. Mucosa esofágica. Azia. Equipamentos para diagnóstico. Doenças do esôfago.

ABSTRACT

Lages, RB. Importance of esophageal mucosal impedance assessment for the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo", 2024.

Introduction: The diagnosis of gastroesophageal reflux disease (GERD) is sometimes challenging because the performance of available tests is not completely satisfactory. The development of new devices to assess the integrity of the mucosa is one of the main targets for the evolution in GERD diagnosis. Damage to the mucosa increases the dilation of intercellular spaces, with higher ionic concentration and consequently greater electrical conduction. If electric current is conducted more easily, the impedance (resistance) decreases. The development of a method capable of measuring the esophageal mucosal impedance (MI) would allow, therefore, to infer its integrity and the effects of chronic exposure of the epithelium to reflux. **Methods:** Sixty participants with typical symptoms of GERD (heartburn and/or regurgitation) underwent high-resolution esophageal manometry, 24-hour multichannel intraluminal impedance-pH monitoring (z-pH), upper gastrointestinal endoscopy (UGE) and MI measurement. The MI measurement was performed at 2, 5, 10 and 18 cm above the esophagogastric junction (EGJ) during the UGE using a specific catheter developed based on devices described in the literature over the last decade. During z-pH, two new metrics that have gained relevance, but which have not yet been validated with the national z-pH catheter, were also evaluated: the baseline nocturnal mean impedance (MNBI) and the peristaltic wave index induced by post-reflux swallowing (PSPW index). According to total acid exposure time (AET) in z-pH, participants were divided into group A (AET < 4%, diagnosis of GERD excluded) and group B (AET ≥ 4%, suggests or confirms diagnosis of GERD). Subsequently, participants received a standard-dose proton pump inhibitor (PPI) for eight weeks and underwent a new UGE with MI measurement. **Results:** Groups A (n = 28) and B (n = 32) showed a homogeneous distribution of demographic and clinical characteristics. The MI was significantly lower in group B at 2 cm ($2,264.4 \Omega \pm 1,099.0$ vs. $4,575.0 \Omega \pm 1,407.6$ in group A; $p < 0.001$) and 5 cm above the EGJ ($4,221.2 \Omega \pm 2,623.7$ vs. $5,888.2 \Omega \pm 2,529.4$ in group A; $p = 0.001$). There was no significant difference in the MI between the two groups at 10 and 18 cm above the EGJ, there. The MI value at 2 cm greater

than 2,970 Ω resulted in a sensitivity of 96.4% and a specificity of 87.5% to exclude GERD. MI values increased after eight weeks of PPI, inferring an improvement in mucosal integrity. The MNBI was significantly lower in group B (3,702.2 $\Omega \pm 2,264.9$ vs. 5,544.3 $\Omega \pm 2,558.5$; $p < 0.001$), as was the PSPW index (33.4% ± 21.4 vs. 59.9% ± 16.6 ; $p < 0.001$). The cut-off to determine AET $\geq 4\%$ was MNBI below 3,025 Ω (AUC 0.712), with sensitivity 89.3% and specificity 45.2%. **Conclusion:** Direct measurement of MI during endoscopy is a simple and promising method for diagnosing GERD. Individuals with abnormal AET have lower MI measurements than those with a normal AET. In addition, the new zpH variables (PSPW and MNBI index) present significantly lower values in patients with abnormal AET.

Keywords: Gastroesophageal reflux. Electric impedance. Esophageal mucosa. Heartburn. Diagnostic equipment. Esophageal diseases.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Ciclo vicioso de aumento da exposição ácida esofágica na doença do refluxo gastroesofágico (DRGE).....	24
Figura 2 – Interpretação de exames complementares no contexto de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)	25
Figura 3 – Registro de uma deglutição captada por aparelho de manometria de alta resolução com sistema de perfusão mostrando as marcações dos parâmetros tradicionais da Classificação de Chicago	30
Figura 4 – Tipos manométricos de morfologia da junção esofagogástrica (JEG)	31
Figura 5 – Representação da estrutura do cateter de impedância-pHmetria composto por 8 eletrodos que determinam 6 canais de impedância	35
Figura 6 – Identificação de refluxo ácido em exame de impedância-pHmetria	36
Figura 7 – Identificação de refluxo não-ácido em exame de impedância-pHmetria ..	36
Figura 8 – Representação esquemática de traçado de pHmetria para cálculo de Probabilidade de Associação de Sintomas (PAS).....	38
Figura 9 – Mecanismo proposto para redução da impedância basal da mucosa esofágica em pacientes com doença do refluxo gastroesofágico (DRGE).....	39
Figura 10 – Avaliação média noturna basal da impedância (MNBI) em exame de impedância-pHmetria.....	40
Figura 11 – Identificação de onda peristáltica induzida por deglutição após refluxo (<i>post-reflux swallow-induced peristaltic wave</i> - PSPW) em exame de impedância-pHmetria.	41
Figura 12 – Achados endoscópicos na transição esofagogástrica conforme a classificação de Los Angeles.....	49
Figura 13 – Cateter para medida direta da impedância da mucosa (IM).....	50
Figura 14 – Representação esquemática de cateter para medida direta da impedância da mucosa durante a EDA.....	51

Figura 15 – Representação esquemática da conexão do cateter com o computador para registro das medidas de impedância da mucosa em tempo real	52
Figura 16 – Traçado de medidas de Impedância de Mucosa (IM) a 2 cm da junção esofagogástrica no programa de análise pH-Impedanciometria	53
Figura 17 – Traçado de medidas de Impedância de Mucosa (IM) a 2 cm da junção esofagogástrica no programa de análise pH-Impedanciometria	54
Figura 18 – Fluxograma dos participantes incluídos no estudo.....	58
Figura 19 – <i>Box Plot</i> da média noturna basal de impedância (MNBI) conforme tempo de exposição ácida (AET < 4% vs ≥ 4%).....	63
Figura 20 – <i>Box Plot</i> do índice PSPW (onda peristáltica induzida por deglutição pós-refluxo) conforme tempo de exposição ácida (AET < 4% vs ≥ 4%).....	64
Figura 21 – Curva ROC da média noturna basal de impedância (MNBI) para identificação de tempo de exposição ácida (AET) ≥ 4%.....	64
Figura 22 – Curva ROC do índice PSPW (onda peristáltica induzida por deglutição pós-refluxo) para identificação de tempo de exposição ácida (AET) ≥ 4%	65
Figura 23 – <i>Box Plot</i> da impedância da mucosa antes do uso de inibidor de bombas de prótons (IM Pré) avaliada em diferentes posições acima da junção esofagogástrica (2,5, 10 e 18 cm), conforme tempo de exposição ácida (AET < 4% vs ≥ 4%).....	69
Figura 24 – <i>Box Plot</i> da impedância da mucosa antes do uso de inibidor de bombas de prótons (IM Pré) avaliada em diferentes posições acima da junção esofagogástrica (2,5, 10 e 18 cm), conforme tempo de exposição ácida (AET < 4% vs 4-6% vs ≥ 6%)	70
Figura 25 – Correlação de Spearman entre as variáveis média noturna basal de impedância (MNBI) e impedância da mucosa antes do uso de inibidor de bombas de prótons a 2 cm acima da junção esofagogástrica (IM Pré 2 cm).....	71
Figura 26 – Curva ROC da impedância da mucosa (IM) antes do uso de inibidor de bombas de prótons (IM Pré) avaliada em diferentes posições acima da junção esofagogástrica (2,5, 10 e 18 cm) para identificar tempo de exposição ácida (AET) ≥ 4%.....	73

Figura 27 – *Box Plot* da impedância da mucosa antes (IM Pré) e após uso de inibidor de bombas de prótons (IM Pós) avaliada em diferentes posições acima da junção esofagogástrica (2,5, 10 e 18 cm), em ohms (Ω), conforme tempo de exposição (AET < 4% vs \geq 4%)..... 77

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Fatores envolvidos na fisiopatologia da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)	21
Tabela 2 – Vantagens e desvantagens dos principais métodos diagnósticos utilizados em doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) (Continua)	26
Tabela 3 – Tabela 2x2 para cálculo da Probabilidade de Associação de Sintomas .	38
Tabela 4 – Características demográficas e clínicas dos pacientes incluídos, conforme tempo de exposição ácida (AET < 4% vs ≥ 4%).....	59
Tabela 5 – Características manométricas dos pacientes incluídos, conforme tempo de exposição ácida (AET < 4% vs ≥ 4%).....	60
Tabela 6 – Características manométricas dos pacientes incluídos, conforme tempo de exposição ácida (AET < 4% vs 4-6% vs ≥ 6%).....	61
Tabela 7 – Características dos pacientes conforme diagnóstico de motilidade esofágica ineficaz (MEI) segundo critérios de Chicago 3.0	62
Tabela 8 – Parâmetros da impedância-pHmetria de 24 horas dos pacientes incluídos, conforme tempo de exposição ácida (AET < 4% vs ≥ 4%).....	63
Tabela 9 – Estimativas diagnósticas de Média Noturna Basal de Impedância (MNBI) para AET ≥ 4%.....	65
Tabela 10 – Estimativas diagnósticas de índice PSPW (onda peristáltica induzida por deglutição pós-refluxo) para tempo de exposição ácida (AET) ≥ 4%	66
Tabela 11 – Estatística descritiva da variável que combina os parâmetros da curva ROC MNBI (média noturna basal de impedância) e da curva ROC Índice PSPW (onda peristáltica induzida por deglutição pós-refluxo) conforme tempo de exposição ácida (AET < 4% vs ≥ 4%).....	66
Tabela 12 – Características endoscópicas dos pacientes incluídos, conforme tempo de exposição ácida (AET < 4% vs ≥ 4%).....	67
Tabela 13 – Estatística descritiva das medidas da impedância da mucosa antes do uso de inibidor de bombas de prótons (IM Pré) em ohms (Ω), conforme tempo de exposição ácida (AET < 4% vs ≥ 4%).....	68

Tabela 14 – Média \pm desvio padrão das medidas da impedância da mucosa antes do uso de inibidor de bombas de prótons (IM Pré) em ohms (Ω), conforme tempo de exposição ácida (AET < 4% vs 4-6% vs \geq 6%).....	70
Tabela 15 – Correlação de Spearman entre as variáveis média noturna basal de impedância (MNBI) e impedância da mucosa antes do uso de inibidor de bombas de prótons a 2 cm acima da junção esofagogástrica (IM Pré 2 cm) e entre MNBI e impedância da mucosa antes do uso de inibidor de bomba de prótons a 5 cm acima da junção esofagogástrica (IM Pré 5 cm)	71
Tabela 16 – Estimativas diagnósticas de impedância da mucosa antes do uso de inibidor de bombas de prótons (IM Pré) avaliada em diferentes posições acima da junção esofagogástrica (2,5, 10 e 18 cm) para tempo de exposição ácida (AET) \geq 4%	72
Tabela 17 – Características de sintomas de 46 pacientes após 8 semanas de inibidor de bombas de prótons (IBP) em dose padrão, conforme tempo de exposição ácida (AET < 4% vs \geq 4%).....	74
Tabela 18 – Características dos pacientes conforme resposta ou não (respondedores se queda do escore GERD-HRQL maior ou igual a 50%) ao uso de inibidor de bombas de prótons (IBP) por oito semanas	75
Tabela 19 – Média \pm Desvio padrão (DP) da impedância da mucosa antes (IM Pré) e após uso de inibidor de bombas de prótons (IM Pós) avaliada em diferentes posições acima da junção esofagogástrica (2,5, 10 e 18 cm), em ohms (Ω), conforme tempo de exposição (AET < 4% vs \geq 4).....	76
Tabela 20 – Resultados da análise de ANOVA não paramétrica para avaliar as mudanças da impedância da mucosa (IM) pré e pós tratamento com inibidor de bombas de prótons (IBP)	77
Tabela 21 – Média \pm Desvio padrão (DP) das medidas da IM Pré, IM Pós e Δ IM (variação entre IM Pré e Pós) avaliadas em diferentes posições acima da junção esofagogástrica (2,5, 10 e 18 cm), em ohms (Ω), conforme resposta ou não ao uso de inibidor de bombas de prótons (IBP) por oito semanas.....	78

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AET	<i>Acid Exposure Time</i> (Tempo de exposição ácida total)
AUC	<i>Area under curve</i> (Área sob a curva)
BK	<i>Break</i> (Quebra)
C	Corrente
DCI	<i>Distal contractile integral</i> (Integral de contratilidade distal)
DIS	<i>Dilated intercellular spaces</i> (Espaços intercelulares dilatados)
DL	<i>Distal latency</i> (Latência distal)
DRGE	Doença do refluxo gastroesofágico
EDA	Endoscopia digestiva alta
EE	Esofagite erosiva
EIE	Esfíncter inferior do esôfago
EIET	Espectroscopia de impedância elétrica do tecido
EP	Erro padrão
ESE	Esfíncter superior do esôfago
GERD-HRQL	<i>Gastroesophageal Reflux Disease – Health Related Quality of Life</i> (Escala de Qualidade de Vida Relacionada a Saúde para DRGE)
I	Impedância
IBP	Inibidor de bombas de prótons
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
IC-JEG	Índice de contratilidade da Junção Esofagogástrica
IM	Impedância da mucosa
IM Pós	Impedância da mucosa após uso de IBP
IM Pré	Impedância da mucosa antes do uso de IBP
IMAR	Impedância-manometria esofágica de alta resolução
IMC	Índice de massa corpórea
IRP	<i>Integrative relaxation pressure</i> (Pressão integral de relaxamento)
IS	Índice de Sintomas
JEG	Junção esofagogástrica
MAR	Manometria esofágica de alta resolução
MEI	Motilidade esofágica ineficaz
MNBI	Média noturna basal de impedância

OR	<i>Odds ratio</i> (Razão de chance)
PAS	Probabilidade de Associação de Sintomas
PIP	Ponto de inversão da pressão
PSPW	<i>Post-reflux swallow-induced peristaltic wave</i> (Onda peristáltica induzida por deglutição pós-refluxo)
ROC	<i>Receiver operating characteristic</i> (Curva de características operacionais)
RTEIE	Relaxamentos transitórios do esfíncter inferior do esôfago
T	Tensão
z _{pH}	Impedância-pHmetria de 24 horas

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
±	Mais ou menos
<	Menor que
=	Igual
>	Maior que
≥	Maior ou igual que
cm	Centímetros
h	Horas
kHz	Kilohertz
mL	Militro
mL/min/canal	Mililitro por minuto por canal
mm	Milímetros
mmHg	Milímetros de mercúrio
mmHg.s.cm	Milímetros de mercúrio x segundos x centímetros
s	Segundos
μA	Microampère
Ω	Ohms

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação.

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias / elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. - São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação DBD/FMUSP. 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	20
1.1 Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)	20
1.1.1 Epidemiologia	20
1.1.2 Fisiopatologia	21
1.1.3 Diagnóstico	24
1.1.3.1 Diagnóstico clínico	28
1.1.3.2 Endoscopia digestiva alta	28
1.1.3.3 Manometria esofágica	29
1.1.3.4 pHmetria esofágica prolongada	33
1.1.3.5 Impedâncio-pHmetria esofágica	34
1.1.3.6 Impedância da mucosa	41
1.2 Hipótese	42
2 OBJETIVOS	43
2.1 Objetivo principal	43
2.2 Objetivos secundários	43
3 MÉTODOS	44
3.1 População e delineamento do estudo	44
3.2 Critérios de elegibilidade	44
3.2.1 Inclusão	44
3.2.2 Exclusão	44
3.3 Coleta de dados	45
3.4 Manometria esofágica de alta resolução	46
3.5 Impedâncio-pHmetria de 24 horas	47
3.6 Endoscopia digestiva alta	48
3.7 Medida da Impedância da Mucosa (IM)	50
3.8 Reavaliação após tratamento	55
3.9 Análise estatística	55
3.10 Aspectos éticos	56
4 RESULTADOS	57
4.1 Características dos participantes	57
4.2 Parâmetros em exame manométricos	60
4.3 Parâmetros em Impedâncio-pHmetria de 24 horas	62
4.4 Parâmetros endoscópicos	66
4.5 Medida da Impedância da Mucosa (IM)	67

4.6 Reavaliação após tratamento.....	73
5 DISCUSSÃO.....	79
6 CONCLUSÕES.....	88
REFERÊNCIAS.....	89
ANEXOS.....	99

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)

1.1.1 Epidemiologia

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é enfermidade crônica que acomete até 20% da população ocidental.¹⁻³ De acordo com a classificação de Montreal publicada em 2006, ocorre quando o refluxo de conteúdo gástrico para o esôfago gera sintomas incômodos ou complicações.⁴ Tais sintomas podem ser típicos (pirose e/ou regurgitação), esofágicos atípicos (dor torácica) ou extraesofágicos (tosse, disfonia, pigarro e *globus*, por exemplo).^{4,5} Por definição, estes sintomas são considerados relevantes se forem leves pelo menos dois dias por semana ou moderados a intensos pelo menos um dia por semana.⁴

No Brasil, o maior estudo de base populacional sobre prevalência de DRGE foi realizado em 2005 e identificou que 11,9% de 13.959 entrevistados em 22 cidades sentiam pirose ao menos semanalmente, ao passo que em 7,3% o sintoma estava presente pelo menos duas vezes por semana.⁶

Observa-se, porém, que há tendência de ascensão global desta prevalência, associada principalmente à mudança de hábitos alimentares e ao aumento da obesidade.^{7,8} Em novo estudo epidemiológico realizado em São Paulo em 2014, avaliou-se que 10,2% de 3.050 participantes apresentavam pirose pelo menos duas vezes por semana e 18,2% relatavam essa queixa pelo menos uma vez ao mês.⁹

A facilidade ao acesso de inibidores de bombas de prótons (IBPs), tem permitido a redução de algumas complicações por DRGE, tais como sangramento e estenose.⁵ Apesar disso, é patologia que piora bastante a qualidade de vida e que tem altos custos, tornando-se de grande importância do ponto de vista de saúde pública.^{10,11} O custo direto associado à DRGE é estimado em mais de 12 bilhões de dólares anuais nos Estados Unidos, sendo que mais de 60% deste gasto é por medicações.¹¹ Os custos indiretos também são altos, com redução de até 10% da produtividade no trabalho devido aos sintomas de DRGE e absenteísmo de 1 a 2%.^{12,13}

1.1.2 Fisiopatologia

A fisiopatologia da DRGE depende de complexa interação entre múltiplos fatores de agressão e de defesa, conforme descrito na Tabela 1. Um defeito significativo em qualquer uma dessas forças pode alterar o equilíbrio e contribuir para o refluxo gastroesofágico patológico.^{14,15}

Tabela 1 – Fatores envolvidos na fisiopatologia da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)

Fatores contribuintes para DRGE
Relaxamentos transitórios do esfíncter inferior do esôfago
Hipotonia do esfíncter inferior do esôfago
Hérnia de hiato
Aumento da pressão intra-abdominal
Anormalidades da peristalse esofágica (prejuízo da depuração esofágica)
Redução da salivação
Agressividade do material refluído (acidez, pepsina e outras enzimas digestivas, bile)
Dilatação dos espaços intercelulares (redução da resistência do tecido)
Sensibilidade esofágica
Bolsão ácido
Retardo do esvaziamento gástrico
Medicamentos
Álcool e tabagismo

Fonte: Adaptado de Tack e Pandolfino (2018)¹⁴, Kahrilas (2003)¹⁶, Diamant (2006)¹⁷

A primeira linha de defesa contra o refluxo é a junção esofagogástrica (JEG), que é composta prioritariamente pelo esfíncter inferior do esôfago (EIE), e pela crura diafragmática mas, também, é influenciada pela integridade do ligamento frenoesofágico e pelo ângulo de His.^{18,19} O EIE é segmento de musculatura lisa de 2 a 4 cm de extensão, que se mantém contraído durante o repouso com pressão 15 a 30 mmHg acima da pressão intra-abdominal.^{16,18,20} O ligamento frenoesofágico, por sua vez, conecta anatomicamente este EIE aos músculos crurais, que contribuem para o tônus pressórico por compressão extrínseca.²⁰

A redução do tônus do EIE e principalmente os relaxamentos transitórios do EIE (RTEIE) são os principais mecanismos que resultam em prejuízo da barreira antirrefluxo.¹⁴ Por definição, os RTEIE não são relacionados com deglutição e persistem por períodos mais longos do que os relaxamentos do EEI induzidos pela deglutição (> 10 segundos). É um mecanismo fisiológico desencadeado por reflexo vagal por distensão do estômago proximal, atuando como mecanismo protetor que previne o acúmulo de ar intragástrico.^{14,18}

Pacientes com DRGE têm igual frequência de RTEIE em comparação a indivíduos normais, mas apresentam maior porcentagem de RTEIE associados a episódios de refluxo ácido.^{16,21,22} Até 75% dos eventos de refluxo ocorrem durante RTEIE naqueles que apresentam DRGE. Contudo, essa proporção de refluxos atribuídos ao RTEIE reduz em casos de esofagite mais grave ou complicações, pois nestes casos há, em geral, maior prevalência e relevância de hipotonia do EIE.^{16,23} Em pacientes com DRGE sem esôfago de Barrett, por exemplo, 34,7% apresentam EIE hipotônico, ao passo que essa proporção sobe para 72,0% em pacientes com esôfago de Barrett.²⁴

A redução da pressão do EIE pode ser decorrente, por exemplo, de hérnia de hiato, incompetência da crura diafragmática, perda da integridade do ligamento frenoesofágico ou alterações na parede muscular do EEI.²³ No caso de hérnias hiatais, o EIE e a crura são separados, o que reduz o comprimento e pressão do EIE, além de poder prejudicar o peristaltismo esofágico, resultando em aumento da exposição ácida em esôfago distal.²⁰

O consumo de álcool, o tabagismo e diversos medicamentos e alimentos também podem reduzir o tônus do EIE, contribuindo para DRGE.²⁰ Além disso, em situações como obesidade e gestação, o aumento da pressão intra-abdominal pode superar a pressão da barreira antirrefluxo e gerar assim exposição excessiva ao refluxo.²⁰

Uma vez que o refluxo ocorre, a depuração esofágica passa a ser a principal linha de defesa. O objetivo é remover o agente nocivo o mais rápido possível, uma vez que a lesão esofágica é regulada pela duração da exposição ao refluxo.²¹ Isso é alcançado por depuração mecânica pelo peristaltismo esofágico, que remove cerca de 90% do volume de refluxo, e também por depuração química pela deglutição de bicarbonato salivar (pH de 7,8 a 8,0), que neutraliza o ácido remanescente.^{16,21} O peristaltismo esofágico pode ser primário, isto é, induzido voluntariamente por

deglutição, ou secundário, que é geralmente desencadeado por distensão ou acidificação pelo refluxo.²¹ Anormalidades da peristalse esofágica e redução da salivação associam-se, portanto, a DRGE mais grave.¹⁶

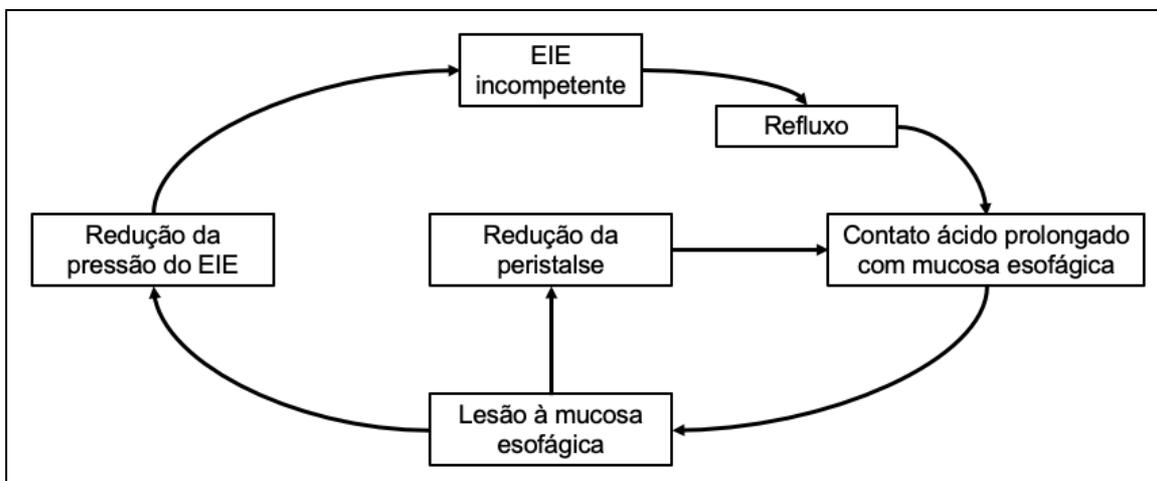
O desenvolvimento de lesão esofágica e de sintomas também depende do material refluído. O conteúdo gástrico inclui ácido, pepsina, bile e outras enzimas digestivas.¹⁷ Embora todos estes componentes possam gerar danos à mucosa esofágica, o ácido é o principal fator contribuinte. Estudos demonstraram que pH < 4 está mais associado com desenvolvimento de sintomas e, portanto, utiliza-se esse valor como limiar para refluxo ácido.^{25,26}

Quanto à pepsina, apesar da sua ativação ocorrer em pH < 4,5, ela mantém atividade proteolítica até pH 5,5 e apresenta desnaturação apenas em pH > 7,0. Desta forma, a pepsina pode ter papel relevante tanto no refluxo ácido (pH < 4,0) como no fracamente ácido (pH entre 4,0 e 7,0).^{27,28} Os ácidos biliares, por sua vez, podem interferir na função celular epitelial e, com isso, alterar a integridade da barreira mucosa, principalmente quando associados a conteúdo mais ácido.¹⁴

É importante destacar que, mesmo na ausência de dano tecidual, os fatores agressores causam dano à integridade da mucosa, com espaços intercelulares dilatados (DIS, sigla já consagrada de *Dilated intercelular spaces*).^{29,30} Estudos demonstraram que, de fato, quanto maior a exposição ácida em esôfago distal, maior a DIS.^{31,32} Postula-se que a DIS aumente a permeabilidade celular, tornando a mucosa mais vulnerável à agressão ácida e resultando também em maior sensibilização de terminações nervosas.²⁹

Uma vez que há lesão da mucosa esofágica, pode ocorrer um ciclo vicioso que acentua e mantém a DRGE, conforme demonstrado na Figura 1.¹⁷ A redução da peristalse esofágica pode ser causa ou consequência do dano esofágico repetitivo.²¹

Figura 1 – Ciclo vicioso de aumento da exposição ácida esofágica na doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)



Fonte: Adaptado de Diamant (2006) ¹⁷
 Legenda: EIE: Esfíncter inferior do esôfago.

Outro mecanismo envolvido com a DRGE é o bolsão ácido (ou *acid pocket*). Apesar da secreção ácida estimulada pela refeição, o pH intragástrico é mais alto (menos ácido) após refeição, pois há efeito tamponante dos alimentos.³³ No entanto, sabe-se que a maioria dos refluxos ácidos e sintomas ocorrem durante o período pós-prandial. Esse paradoxo pode ser explicado pela presença de bolsão ácido que se forma acima do bolo alimentar, na porção mais proximal do estômago e que não é neutralizado pelo alimento, mantendo-se altamente acidificado no período pós-prandial.^{18,34,35} Observa-se que, em pacientes com DRGE, há maior migração desse bolsão ácido para a mucosa esofágica, particularmente quando em decúbito dorsal.³³

O retardo do esvaziamento gástrico em pacientes com gastroparesia ou obstruções também pode contribuir para DRGE, pois teoricamente aumenta tanto o conteúdo disponível para refluir como também a distensão gástrica, ocasionando maior frequência de RTEIE.³⁰ A literatura, contudo, é bastante variável quanto ao potencial de contribuição desse mecanismo.²¹

1.1.3 Diagnóstico

Embora a DRGE seja patologia comum, o seu diagnóstico pode ser desafiador, uma vez que os sintomas são inespecíficos, a apresentação clínica é heterogênea e há sobreposição com outros distúrbios gastrointestinais.^{36,37} Como para muitos autores não há padrão-ouro, o diagnóstico deve ser baseado em uma combinação de

diversos fatores, tais como apresentação clínica, resposta terapêutica, avaliação endoscópica e monitoramento prolongado do refluxo.^{15,38}

O consenso de Lyon (publicado em 2018 e posteriormente atualizado em 2023) buscou orientar sobre as indicações de exames complementares, de modo a definir critérios conclusivos para diagnóstico de DRGE, conforme resumido na Figura 2.^{39,40} A Tabela 2 descreve ainda as vantagens e desvantagens dos principais métodos diagnósticos disponíveis.

Figura 2 – Interpretação de exames complementares no contexto de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)

	Endoscopia	pH ou Impedância-pH	Manometria esofágica
Evidência conclusiva para refluxo patológico	Los Angeles B, C e D Barrett confirmado (biópsia) Estenose péptica	AET > 6% em estudo de 24h OU em ≥ 2 dias em estudo sem fio	
Evidência limítrofe ou inconclusiva	Esofagite Los Angeles A	AET 4-6% em estudo de 24h OU em ≥ 2 dias em estudo sem fio 40-80 episódios de refluxo/dia	
Evidência adjuvante *	Hérnia de hiato Escores histopatológicos ** Microscopia eletrônica (DIS)	Associação refluxo-sintomas > 80 episódios de refluxo/dia MNBI < 1500 Ω	Hipotonia da JEG Hérnia de hiato MEI / Ausência de contratilidade
Evidência contra refluxo patológico		AET < 4%*** < 40 episódios de refluxo/dia MNBI > 2500 Ω	

Fonte: Adaptado do consenso de Lyon 2.0 (2023)⁴⁰

Legenda: AET: Tempo de exposição ácida total; DIS: Espaços intercelulares dilatados; MNBI: Média noturna basal da impedância; MEI: Motilidade esofágica ineficaz; JEG: Junção esofagogástrica

*Fatores que aumentam a chance de refluxo patológico quando a evidência é limítrofe ou inconclusiva. Evidências adjuvantes isoladas, contudo, não são suficientes para diagnóstico de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE).

**A histopatologia como evidência auxiliar requer sistema de escore (incorporando alongamento papilar, hiperplasia de células basais, DIS, células inflamatórias intraepiteliais, necrose e erosões) ou evidência de DIS na microscopia eletrônica.

*** A pHmetria sem fio deve apresentar AET <4% em todos os dias. A impedância-pHmetria deve atender a todos os critérios.

Tabela 2 – Vantagens e desvantagens dos principais métodos diagnósticos utilizados em doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) (Continua)

Teste diagnóstico	Comentários	Vantagens	Desvantagens
História clínica	Diagnóstico clínico presuntivo de DRGE pode ser estabelecido se sintomas típicos em pacientes sem sinais de alarme.	<ul style="list-style-type: none"> - Fácil utilização na atenção primária - Sem custos 	<ul style="list-style-type: none"> - Sensibilidade e especificidade limitadas - Sobreposição de queixas com outras afecções esofagogástricas
Teste empírico de supressão ácida	Conduza possível dos pontos de vista terapêutico e diagnóstico. Positivo se sintomas melhoram com uso de inibidor de bombas de prótons	<ul style="list-style-type: none"> - Fácil utilização na atenção primária - Baixos custos 	<ul style="list-style-type: none"> - Sensibilidade e especificidade limitadas - Outras afecções esofagogástricas também melhoram com supressão ácida
Endoscopia digestiva alta (EDA)	Deve ser realizada em pacientes com sinais de alarme ou sintomas refratários	<ul style="list-style-type: none"> - Possibilita diagnóstico de esofagite, hérnia de hiato e complicações da DRGE (sangramento, úlceras, estenose, esôfago de Barrett) - Permite diagnóstico diferencial - Elevada especificidade 	<ul style="list-style-type: none"> - Baixa sensibilidade: 70% dos pacientes com DRGE sem tratamento apresentam mucosa normal (não-erosiva) - Exame invasivo - Custo elevado
pHmetria esofágica	Utiliza cateter transnasal (24h). Não é necessária de rotina. Importante em pacientes com sintomas refratários ou avaliação pré-operatória.	<ul style="list-style-type: none"> - Permite determinar exposição ácida esofágica anormal, frequência do refluxo e associação entre sintomas e episódios de refluxo - Fácil de realizar - Análise automática acurada 	<ul style="list-style-type: none"> - Desconfortável para o paciente, que modifica o comportamento do dia-a-dia - Não se considera variação diária - Requer manometria esofágica

Tabela 2 – Vantagens e desvantagens dos principais métodos diagnósticos utilizados em doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) (Término)

Teste diagnóstico	Comentários	Vantagens	Desvantagens
pHmetria esofágica sem fio	Utiliza cápsula sem fio	<ul style="list-style-type: none"> - Não necessita do uso de cateter transnasal (mais confortável e com isso não modifica comportamentos do dia-a-dia) - Permite monitorização mais prolongada (48-96h) - Análise automática acurada 	<ul style="list-style-type: none"> - Requer EDA para colocação da cápsula - Alguns pacientes podem apresentar disfagia, necessitando da retirada - Cápsula pode se deslocar precocemente - Alto custo e pouca disponibilidade
Impedâncio-pHmetria esofágica	Utiliza cateter transnasal (24h)	<ul style="list-style-type: none"> - Permite detecção de refluxo não-ácido e aerofagia 	<ul style="list-style-type: none"> - Desconfortável para o paciente - Não se considera variação diária - Requer manometria esofágica - Alto custo e pouca disponibilidade - Análise automática limitada
Manometria esofágica	Recomendada na avaliação pré-operatória da DRGE	<ul style="list-style-type: none"> - Identifica hipotonia da junção esofagogástrica, hérnia de hiato e hipomotilidade esofágica - Permite descartar outros distúrbios motores do esôfago, como acalásia 	<ul style="list-style-type: none"> - Desconfortável para o paciente - Não confirma o diagnóstico de DRGE

Fonte: Adaptado de Vaezi e Sifrim (2018)³⁷, Gyawali et al. (2018)³⁹, Fisichella et al. (2017)⁴¹, Yadlapati et al (2022)⁴², Kavitt e Vaezi (2021)⁴³ e Zerbib (2021)⁴⁴

1.1.3.1 Diagnóstico clínico

Pirose e/ou regurgitação são rotineiramente os sintomas mais confiáveis para o diagnóstico clínico presuntivo de DRGE. Contudo, pode existir sobreposição de queixas com outras afecções esofagogástricas, como gastroparesia, acalasia, pirose funcional e esofagite eosinofílica.^{37,38} Uma revisão sistemática identificou que tais sintomas apresentavam sensibilidade e especificidade, respectivamente, de 30-76% e 62-96% para a presença de esofagite erosiva.⁴⁵

Por sua vez, a terapia empírica com IBP para pacientes com sintomas de DRGE sem sinais de alarme é conduta possível tanto do ponto de vista terapêutico como ferramenta diagnóstica. Uma resposta positiva à terapia de supressão ácida confirmaria a suspeita.^{38,46} Entretanto, uma metanálise prévia sugeriu limitações desta abordagem, com sensibilidade de 78% e especificidade de 54%.⁴⁷

1.1.3.2 Endoscopia digestiva alta

A endoscopia digestiva alta (EDA) é geralmente o primeiro exame para investigação de DRGE, principalmente em pacientes com sinais de alarme (disfagia, vômitos, perda ponderal, idade maior que 50 anos, anemia) ou sintomas refratários.^{8,42} Contudo, apesar de apresentar alta especificidade, a endoscopia tem baixa sensibilidade, podendo ser normal em dois terços dos casos sem tratamento.^{37,48}

A EDA contribui para diagnóstico de DRGE ao identificar esofagite, hérnia de hiato e complicações (sangramento, úlceras, estenose, esôfago de Barrett), além de permitir afastar outros diagnósticos diferenciais, tais como malignidades, esofagite eosinofílica e esofagite infecciosa.⁴¹ A principal padronização utilizada para definição de esofagite erosiva (EE) é a classificação de Los Angeles, que avalia a extensão de erosões em esôfago distal utilizando os seguintes critérios:⁴⁹

- Grau A: Erosões lineares não confluentes e menores que 5 mm;
- Grau B: Erosões lineares não confluentes e maiores que 5 mm;
- Grau C: Erosões confluentes que ocupam menos de 75% da circunferência esofágica;
- Grau D: Erosões confluentes que ocupam mais de 75% da circunferência esofágica;

No entanto, a esofagite erosiva está presente em apenas 30 a 40% dos pacientes com pirose.³⁹ Em indivíduos em uso de IBP, esse achado passa a ser descrito em menos de 10% das endoscopias.^{39,50} Um grande estudo de banco de dados identificou esofagite em apenas 17,3% de 280.075 endoscopias, sendo que 79% delas eram graus A ou B de Los Angeles.⁵¹ Além disso, existe variação interobservador nos casos de esofagite erosiva grau A de Los Angeles e este achado pode estar presente em até 5,0 a 7,5% de indivíduos assintomáticos.^{2,39}

Segundo o consenso de Lyon publicado inicialmente em 2018, apenas esofagites graus C e D de Los Angeles, estenose péptica e esôfago de Barrett seriam achados confirmatórios de DRGE na EDA.³⁹ Posteriormente em 2022, tanto o consenso sobre DRGE da *American Gastroenterological Association* (AGA) como do *American College of Gastroenterology* (ACG) sugeriram que esofagite erosiva grau B de Los Angeles associada a sintomas típicos deveria ser também considerada como achado confirmatório de DRGE.^{38,42} Nesta mesma direção, a atualização 2.0 do consenso de Lyon (2023) também passou a incluir pacientes com esofagite erosiva grau B como evidência conclusiva para diagnóstico de DRGE, pois estudos de validação evidenciaram que estes casos apresentam AET similar àqueles com esofagite grau C.^{40,52} Como foi exposto, porém, estas alterações endoscópicas não são frequentes e, por isso, a sensibilidade da EDA é considerada baixa.^{37,51}

1.1.3.3 Manometria esofágica

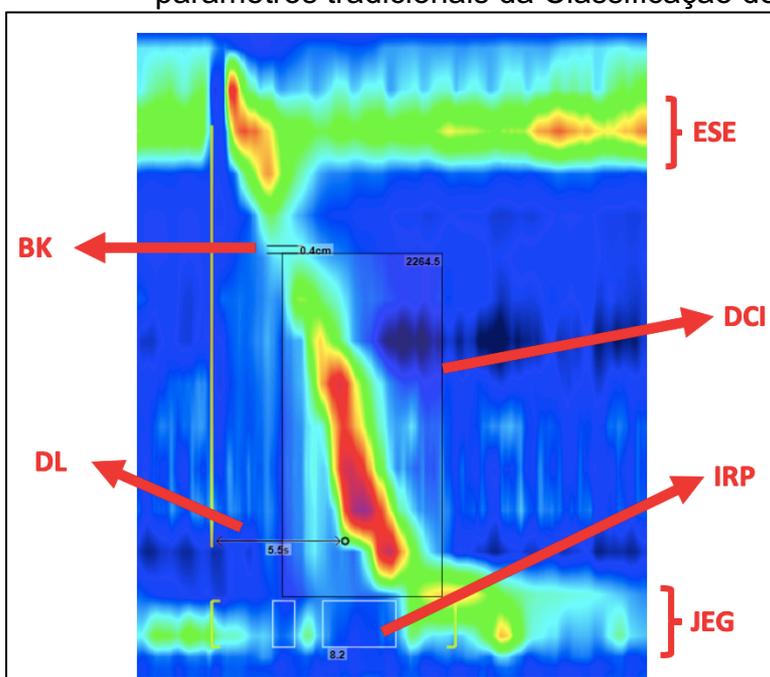
Embora a manometria esofágica não diagnostique DRGE, tem papel central na avaliação desta patologia, uma vez que avalia a função motora da JEG e a peristalse de corpo esofágico, permitindo descartar distúrbios primários da motilidade esofágica.^{18,41} Além disso, permite localização da borda superior do EIE para orientar posicionamento adequado do cateter de pHmetria.⁴¹

Na última década, a manometria de alta resolução (MAR) tornou-se mais disponível em nosso país.^{53,54} O cateter da MAR apresenta mais sensores do que a manometria convencional, registrando a pressão esofágica sem lacunas significativas dos dados ao longo do comprimento de todo o esôfago.^{18,55,56} As pressões obtidas são apresentadas em imagens espaço-temporais das pressões esofágicas

codificadas por cores (*clouse plots*), com análise visualmente intuitiva e simultânea da faringe ao estômago, conforme apresentado na Figura 3.⁵⁶

Em relação à manometria convencional, a MAR permite a localização mais fácil e imediata dos marcos anatômicos, tornando o teste mais rápido, menos desconfortável para o paciente pelo tempo reduzido de exame, menos susceptível à variabilidade interobservador e mais fácil de interpretar e compensar os artefatos de movimentos.^{54,57}

Figura 3 – Registro de uma deglutição captada por aparelho de manometria de alta resolução com sistema de perfusão mostrando as marcações dos parâmetros tradicionais da Classificação de Chicago



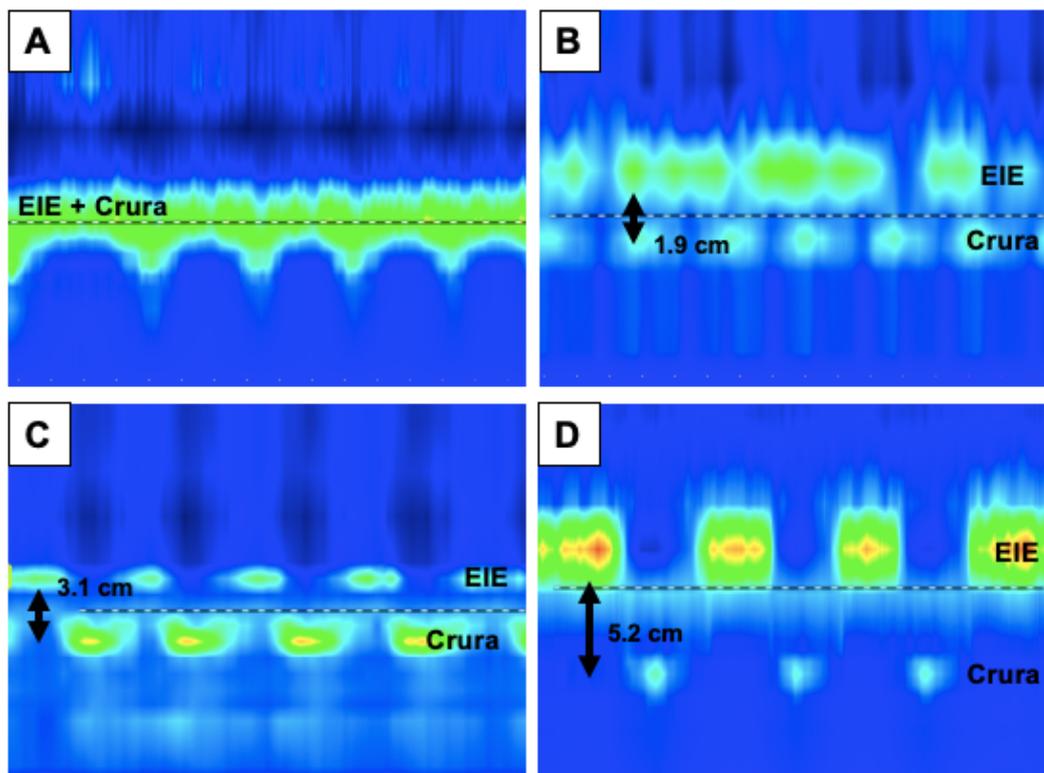
Fonte: Dados originais da pesquisa.

Legenda: ESE: Esfíncter superior do esôfago; BK: Quebra (*Break*); DCI: Integral de contratilidade distal (*Distal Contractile Integral*); DL: Latência distal (*Distal latency*); IRP: Pressão integral de relaxamento (*Integrative Relaxation Pressure*); JEG: Junção esofagogástrica.

O consenso de Lyon sugere a adoção das seguintes métricas na MAR para avaliar a competência da JEG como barreira antirrefluxo:³⁹

- A. Avaliação da morfologia da JEG (Figura 4), que descreve a sua anatomia e a relação entre o EIE e o crura diafragmática.³⁹ No decorrer dos anos, foram propostas diversas classificações para esta avaliação, tais como:

Figura 4 – Tipos manométricos de morfologia da junção esofagogastrica (JEG)



Fonte: Dados originais da pesquisa.

Legenda: Os dois componentes principais da JEG são o esfíncter inferior do esôfago (EIE) e a crura diafragmática, cuja separação deve ser pontuada como distância entre o EIE e o centro da crura. (A) Tipo 1, com crura e EIE sobrepostos; (B) Tipo 2, com EIE e crura separados axialmente por < 3 cm (valor limite definido pelo consenso de Lyon, mas que classicamente era considerado < 2 cm na classificação de Chicago 3.0); (C) Tipo 3a, com separação ≥ 3 cm entre pressão de EIE e crura, sendo que o ponto de inversão da pressão (PIP, representado pela linha tracejada) está próximo à crura; (D) Tipo 3b, com separação ≥ 3 cm, mas com PIP próximo ao EIE.³⁹

a. Conforme consenso de Lyon:³⁹

- i. Tipo 1: EIE e crura sobrepostos;
- ii. Tipo 2: sinais de pressão de EIE e crura separados axialmente por < 3 cm. Apesar de Lyon trazer esse limite de 3 cm, classicamente essa separação era considerada < 2 cm na classificação de Chicago 3.0.⁵⁸ Na publicação de Chicago 4.0, destaca-se que não há um consenso sobre o valor limite preciso. A separação deve ser pontuada como a distância entre o centro da crura e o EIE preferencialmente durante a inspiração;^{56,59}

- iii. Tipo 3: separação ≥ 3 cm entre pressão de EIE e crura. O 3a é aquele onde o ponto de inversão da pressão (PIP, onde há uma inversão de aumento para redução da pressão durante a inspiração) está próximo à crura, ao passo que no 3b o PIP está próximo ao EIE.

b. Conforme revisão técnica da classificação de Chicago 4.0:⁶⁰

- i. Subtipo 1: sem hérnia de hiato, com separação entre EIE e crura < 1 cm;
- ii. Subtipo 2: hérnia de hiato indeterminada, com separação entre EIE e crura > 1 cm e PIP próximo à crura;
- iii. Subtipo 3: hérnia de hiato com completa separação entre EIE e crura e PIP próximo ao EIE.

B. Avaliação do vigor contrátil, sendo sugerido o Índice de contratilidade da Junção Esofagogástrica (IC-JEG). O IC-JEG é calculado usando metodologia análoga àquela para calcular a integral de contratilidade distal (DCI, *Distal contractile integral*), englobando a JEG durante período de três ciclos respiratórios. No caso de separação da JEG e da crura maior que 2 cm, sugere-se excluir o componente da crura do cálculo.^{18,39}

Além da descrição da JEG, a manometria permite também a avaliação da peristalse esofágica. A DCI é a métrica na MAR que melhor resume o vigor de contração de corpo esofágico.⁵⁶ Valores de DCI abaixo de 450 mmHg.cm.s correlacionam-se com amplitude peristáltica distal média de 30 mmHg, o valor que definia deglutições ineficazes na manometria convencional.⁶¹ Um estudo brasileiro realizou MAR com sistema de perfusão em 92 voluntários saudáveis e concluiu que contrações com DCI abaixo de 700 mmHg.cm.s eram ineficazes.⁵³

A motilidade esofágica ineficaz (MEI) é o distúrbio motor mais comum na DRGE, sendo mais prevalente em pacientes com esofagite erosiva mais grave.⁶² Segundo a classificação de Chicago 3.0 de 2015, o diagnóstico de MEI era feito quando pelo menos 50% das contrações esofágicas eram ineficazes.⁵⁸ Já na classificação de Chicago 4.0 de 2021, a definição de MEI é mais rigorosa, exigindo

mais de 70% das contrações como ineficazes (fracas, falhas ou fragmentadas) ou \geq 50% das contrações falhas (DCI < 100 mmHg.s.cm).⁵⁶ Em pacientes com ausência de contratilidade esofágica (100% das deglutições falhas), o refluxo costuma ser mais intenso.³⁹

1.1.3.4 pHmetria esofágica prolongada

A pHmetria esofágica prolongada permite a comprovação da presença de refluxo gastroesofágico patológico.²⁶ Apesar de sua utilidade, é exame desconfortável e deve ser reservado para casos em que os sintomas não respondem adequadamente à terapia empírica com IBP. Quando ainda não houver confirmação diagnóstica pelos achados da EDA (EE graus B, C e D de Los Angeles, Barrett longo ou estenose péptica), deve ser realizado após a suspensão de terapia supressora ácida por pelo menos 7 dias.^{39,42} Também deve ser realizado antes de procedimentos cirúrgicos, pois é importante preditor de boa resposta terapêutica.³⁸

Classicamente, é realizada por meio de cateter introduzido via transnasal com um ou mais sensores de pH. Posiciona-se sensor distal 5 cm acima da borda superior do EIE, previamente identificado por manometria. O refluxo ácido é definido como queda de pH esofágico abaixo de 4.^{26,63,64} A percentagem de tempo de pH < 4 durante o tempo total é denominada de tempo de exposição ácida total (AET, sigla já consagrada para *acid exposure time*) e é a medida mais confiável para diagnóstico de DRGE.³⁹

A depender da referência utilizada, o limite superior de normalidade do AET é considerado entre 3,7 e 5,8%.⁶³ Buscando maior padronização, o consenso de Lyon convencionou em 2018 que valores de AET acima de 6% são confirmatórios para DRGE e abaixo de 4% excluem esse diagnóstico. Definiu-se, portanto, o intervalo de 4 a 6% como uma “zona cinzenta” que depende de evidências auxiliares para confirmação de DRGE (Figura 2).^{39,44}

A pHmetria também pode ser realizada sem cateter, utilizando-se cápsula sem fio que é fixada à mucosa esofágica durante endoscopia, 6 cm acima da JEG.⁶⁵ Desta forma, o paciente não tem desconforto do cateter transnasal e passa a tolerar melhor o exame, permitindo um período mais prolongado de monitorização (até 96 horas).⁴² No entanto, além do custo elevado desta técnica, estudo brasileiro de 2012 mostrou que, embora a pHmetria sem cateter por 48 horas tenha revelado maior percentual de

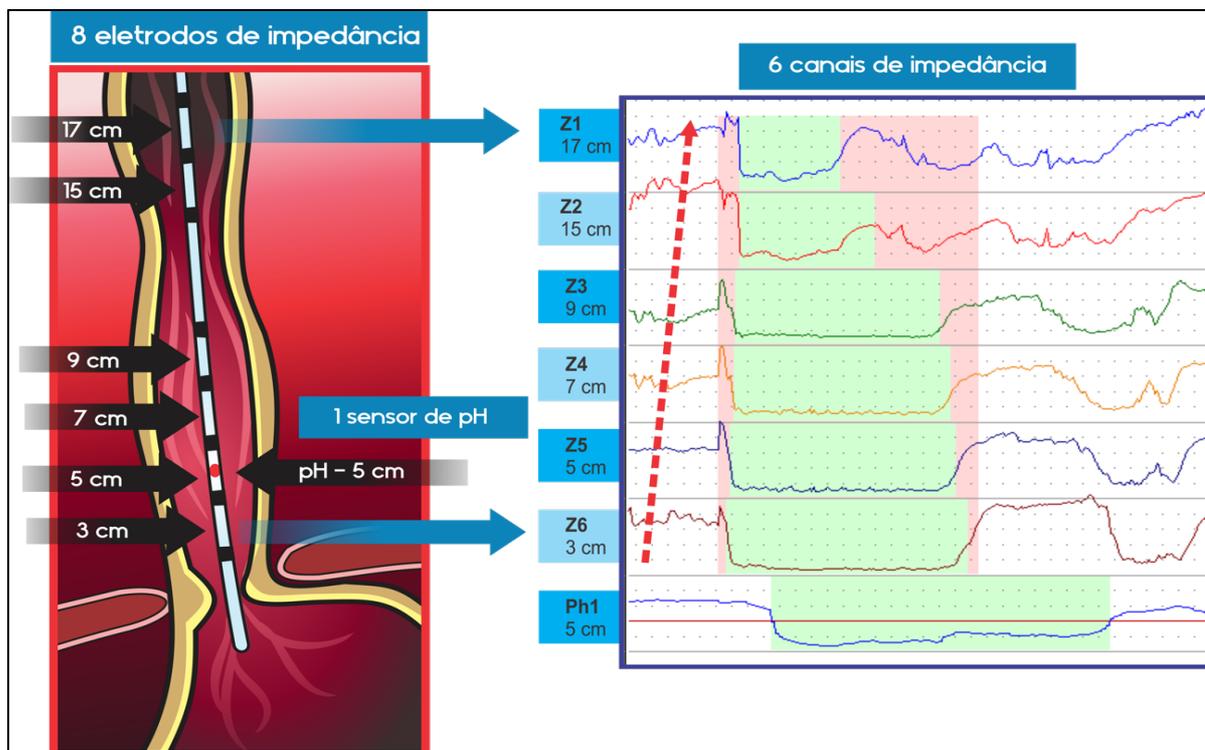
tempo de refluxo do que a pHmetria convencional, ambos os métodos foram comparáveis no diagnóstico de refluxo patológico e na correlação com os sintomas. Dentre os 25 pacientes estudados, 64% tiveram diagnóstico de refluxo patológico com pHmetria tradicional e 76% com pHmetria sem cateter ($p = 0.355$).⁶⁶

1.1.3.5 Impedância-pHmetria esofágica

Em 1991, Silny descreveu técnica para medida da impedância intraluminal esofágica, que permitiu posteriormente o desenvolvimento do cateter de impedância-pHmetria.⁶⁷ Para a compreensão deste exame, é necessário lembrar que impedância é a medida de resistência ao fluxo de uma corrente entre dois eletrodos. Logo, quanto maior é a condutividade do material pelo qual a corrente passa, menor será a resistência e, conseqüentemente, menor será a impedância.⁶⁸

O cateter de impedância-pHmetria tem o mesmo diâmetro que o cateter convencional de pHmetria (2 mm) e apresenta, além do sensor de pH, anéis metálicos (eletrodos) que são capazes de registrar a resistência ao fluxo (impedância) à corrente entre eles. Desta forma, em cateter padrão, observam-se 6 canais (Z1 a Z6, de proximal a distal), sendo que cada um representa um segmento de impedância elétrica ao redor do cateter no trecho compreendido entre um par de eletrodos, conforme representado na Figura 5.^{68,69}

Figura 5 – Representação da estrutura do cateter de impedância-pHmetria composto por 8 eletrodos que determinam 6 canais de impedância



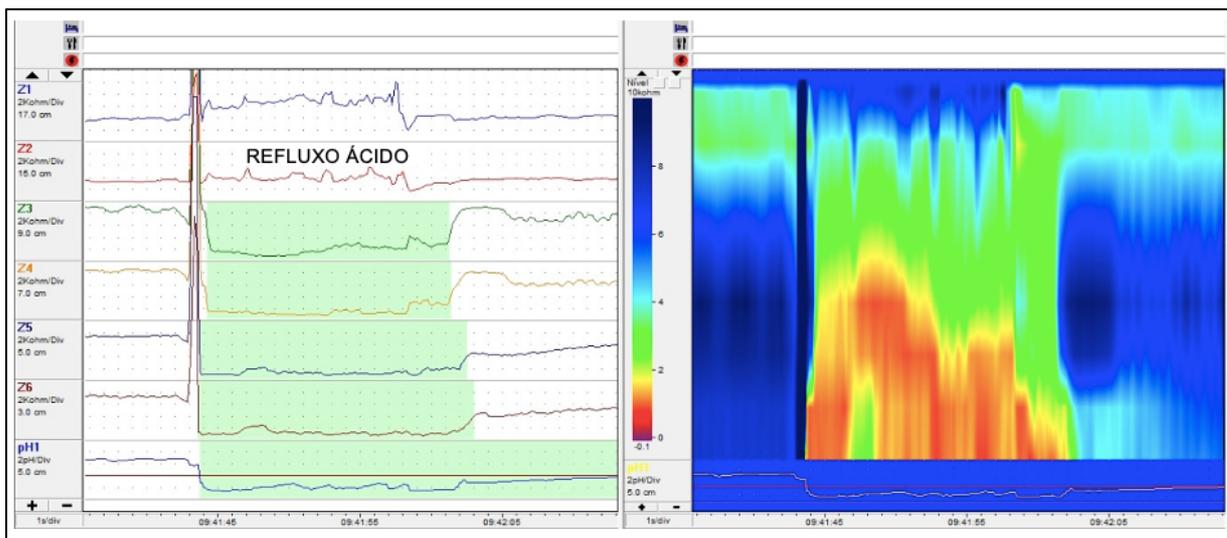
Fonte: Dados originais da pesquisa.

Legenda: À direita, observa-se a representação gráfica de um episódio de refluxo líquido ácido

A impedância intraluminal esofágica é baseada na medida das variações de resistência elétrica (em Ohms) nestes canais durante a passagem do bolo alimentar. Os líquidos apresentam alta condutividade e, portanto, baixa resistência, sendo detectados pelo decréscimo de 50% da impedância basal. O oposto ocorre com conteúdos gasosos, que são identificados pela elevação da impedância basal em 50%.^{70,71}

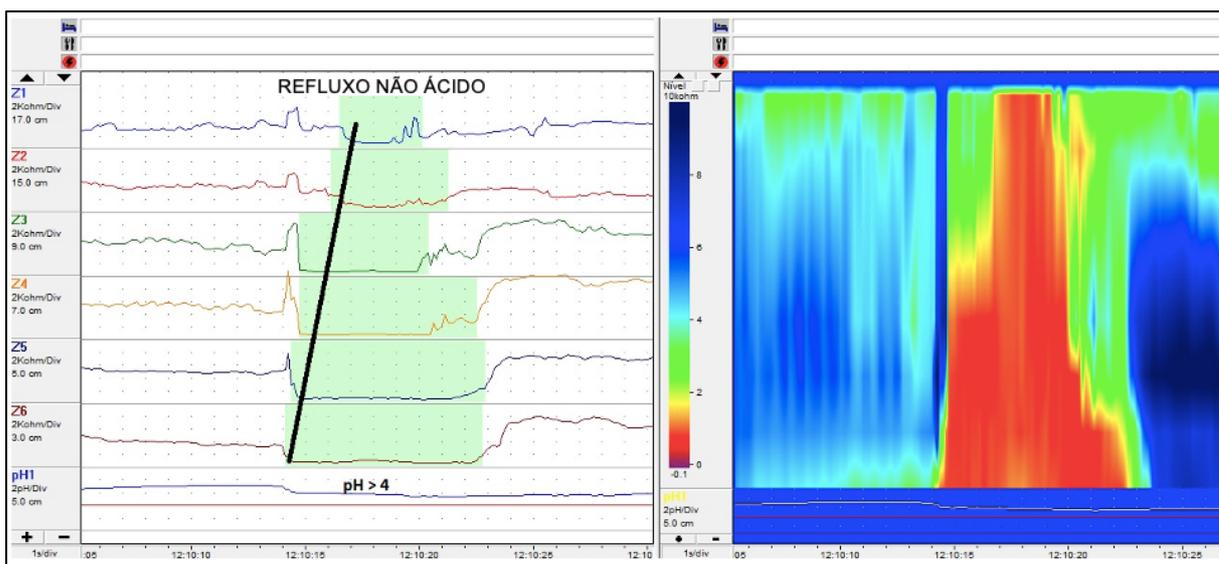
A monitorização dessa impedância intraluminal esofágica possibilita a avaliação do transporte do bolo alimentar e de todos os tipos de refluxo, seja ácido ou não.^{70,72} Na deglutição, observa-se a variação de impedância primeiro em sensores proximais e posteriormente nos distais, ao passo que no caso do refluxo é verificado o oposto devido ao movimento retrógrado do bolo alimentar. Quando a impedância é associada à pHmetria, é possível avaliar se o material refluído é ácido ($\text{pH} < 4$), fracamente ácido (pH entre 4 e 7) ou não-ácido ($\text{pH} > 7$), conforme está representado nas Figuras 6 e 7.⁶⁹⁻⁷¹

Figura 6 – Identificação de refluxo ácido em exame de impedância-pHmetria



Fonte: Dados originais da pesquisa.

Figura 7 – Identificação de refluxo não-ácido em exame de impedância-pHmetria



Fonte: Dados originais da pesquisa.

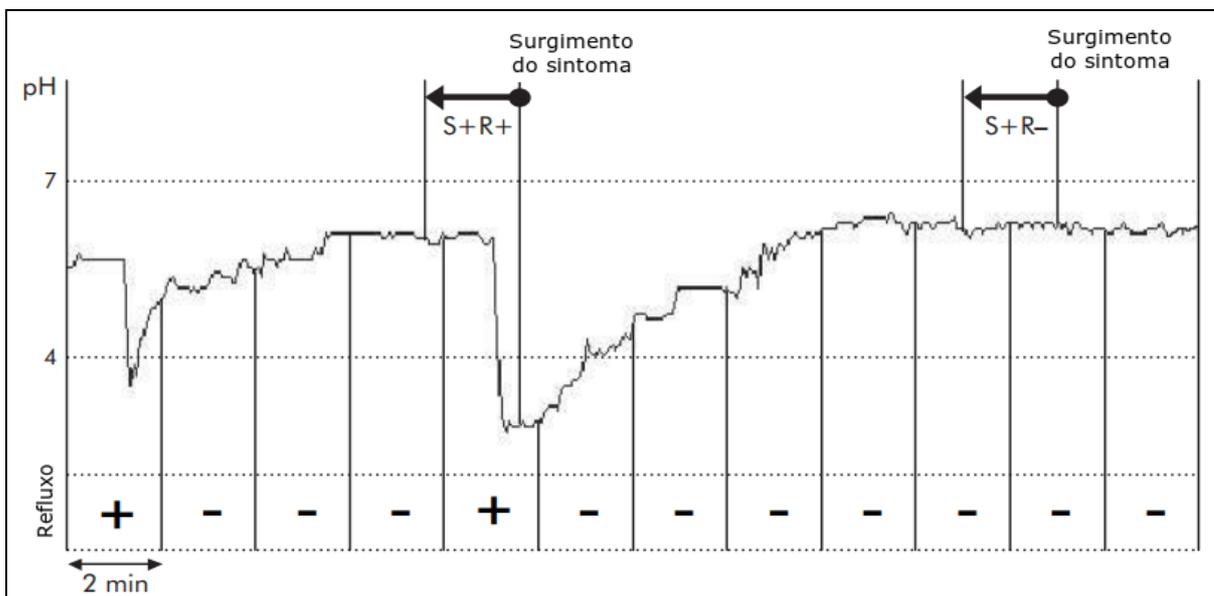
A avaliação da correlação de sintomas com refluxo é semelhante à utilizada na pHmetria convencional. Um sintoma está associado ao refluxo quando for descrito até 2 minutos após este refluxo.⁷³ Os principais índices utilizados são:

- a) Índice de sintomas (IS): calcula o percentual de episódios de sintomas relacionados a refluxos durante o estudo ($= [\text{Número de sintomas relacionados ao refluxo} \times 100] / \text{Número total de sintomas}$). Um IS acima de 50% é considerado uma associação positiva entre sintomas e refluxo;⁶⁹

b) Probabilidade de Associação de Sintomas (PAS): É calculado dividindo os dados da monitorização de pH de 24 horas em segmentos consecutivos de 2 minutos. Para cada um desses 2 minutos, é determinado se ocorreu refluxo, fornecendo o número total de segmentos de 2 minutos com (R+) ou sem (R-) refluxo. Então, para cada episódio de sintoma, é determinado se ocorreu (S+R+) ou não (S+R-) refluxo no período de dois minutos precedente (Figura 8). A subtração de S+R+ do total R+ resulta em S-R+ e a subtração de S+R- do total de R- resulta em S-R-. Uma tabela 2x2 é então montada, tabulando-se nas colunas o número de segmentos com e sem sintomas e nas linhas o número de segmentos com e sem refluxo (Tabela 3). O teste exato de Fisher é usado para calcular a probabilidade (p) da distribuição ser ao acaso. A PAS é calculada por $(1 - p) \times 100\%$. Por convenção estatística, PAS maior ou igual a 95% significa que há uma associação positiva entre sintomas e refluxo.^{73,74}

Segundo o Roma IV, estes índices têm utilidade na determinação de pacientes com hipersensibilidade esofágica, que seriam aqueles com exposição ácida normal mas associação de sintomas positiva.⁷⁵ O uso destes escores é, contudo, limitado, pela baixa quantidade de sintomas reportados durante a monitorização ambulatorial e pela variação diária.³⁷

Figura 8 – Representação esquemática de traçado de pHmetria para cálculo de Probabilidade de Associação de Sintomas (PAS).



Fonte: Adaptado de Bredenoord et al., 2005.⁷³

Neste exemplo, existem dois momentos em que o paciente pressionou o botão de sintomas. O primeiro deles é precedido de refluxo ácido (S+R+), ao passo que o segundo não tem associação com refluxo (S+R-).

Tabela 3 – Tabela 2x2 para cálculo da Probabilidade de Associação de Sintomas

		Sintomas (S)	
		+	-
Refluxo (R)	+	S+R+	S-R+
	-	S+R-	S-R-

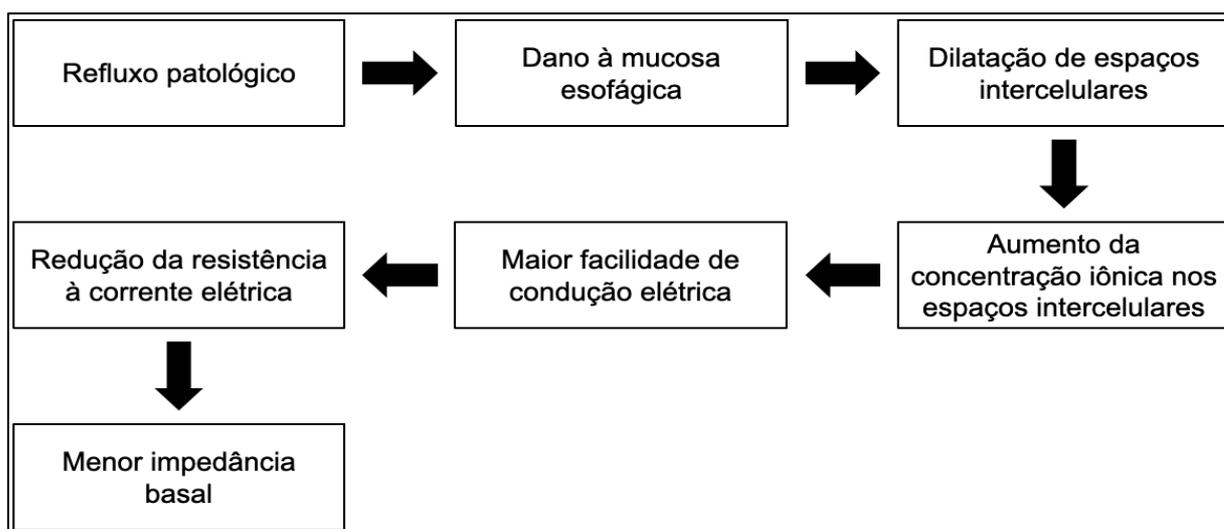
Fonte: Adaptado de Bredenoord et al, 2005.⁷³

Legenda: S+R+: Sintoma precedido por refluxo; S+R-: Sintoma não precedido por refluxo; S-R+: Refluxo sem presença de sintomas; S-R-: Ausência de refluxo ou de sintoma.

Uma nova métrica que vem ganhando relevância é a média noturna basal da impedância (MNBI). Durante o repouso do período noturno, não há refluxos ou deglutições e, por isso, a luz esofágica colaba, deixando os anéis metálicos em contato próximo à mucosa. Desta forma, é possível estimar a condutividade elétrica da mucosa, que é considerada a impedância basal.²⁹ Estudos prévios demonstraram que a impedância basal cai e se mantém baixa após infusão de solução ácida em esôfago de indivíduos saudáveis, sugerindo que a medida da impedância basal pode ser usada para avaliar a integridade da mucosa esofágica.³²

Postula-se que, quando há dano à mucosa, há aumento da permeabilidade iônica e, com isso, menor resistência à condução elétrica, conforme descrito na Figura 9.^{32,76,77} Assim, baixos valores de impedância basal estão associados ao aumento da exposição ácida e à sensibilidade ao ácido, ao passo que valores normais são encontrados, por exemplo, em pacientes com pirose funcional.^{37,78-80}

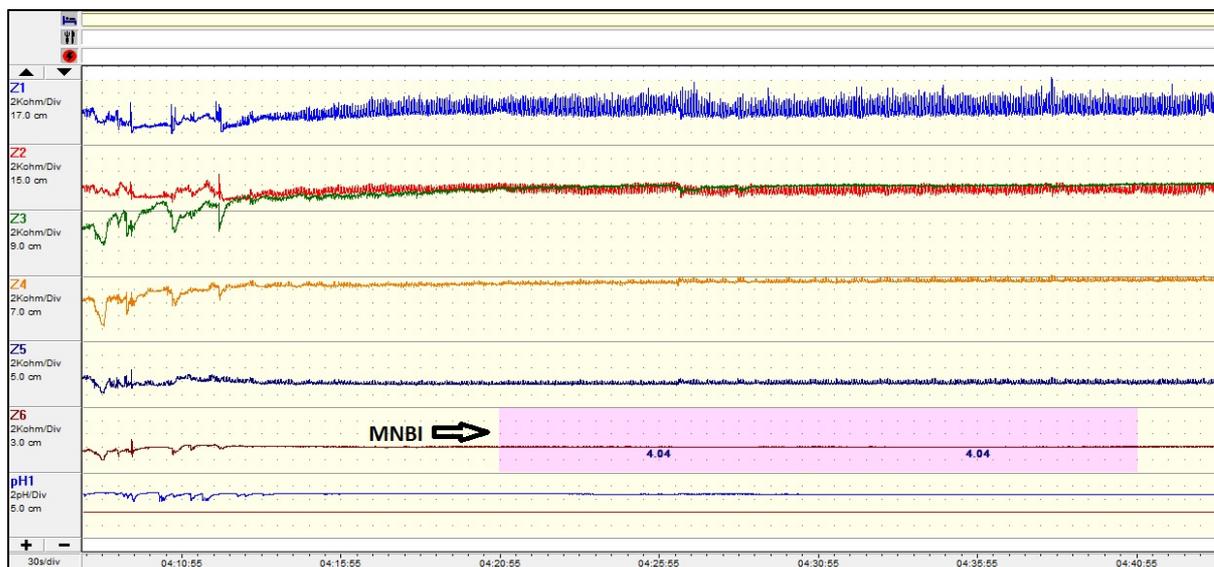
Figura 9 – Mecanismo proposto para redução da impedância basal da mucosa esofágica em pacientes com doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)



Fonte: Dados originais da pesquisa.

Como as deglutições e refluxos impactam nos valores obtidos, a MNBI é medida durante o sono, avaliando-se média de 3 períodos de 10 minutos que apresentem valores estáveis e com intervalos de uma hora entre si nos canais Z5 ou Z6 (Figura 10).²⁹ Valores baixos de MNBI (<2292 ohms) predizem resposta favorável à terapia antirrefluxo.^{81,82}

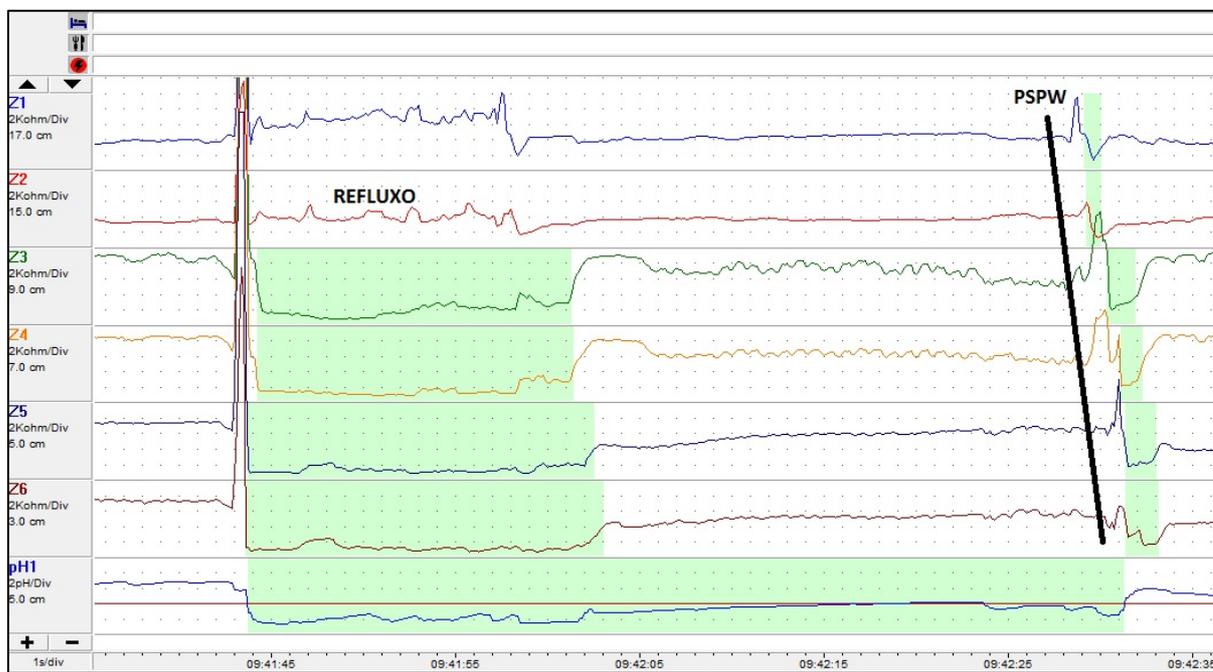
Figura 10 – Avaliação média noturna basal da impedância (MNBI) em exame de impedância-pHmetria



Fonte: Dados originais da pesquisa.

Outra variável que vem ganhando destaque é o índice de onda peristáltica induzida por deglutição pós-refluxo (índice PSPW, sigla já consagrada de *post-reflux swallow-induced peristaltic wave*). Fisiologicamente, o refluxo é seguido por reflexo vagal de deglutição para neutralizar a mucosa esofágica acidificada com saliva. Esta deglutição após refluxo é definida como PSPW e pode ser verificada na impedância pela queda anterógrada de 50% dos valores pré-deglutição dentro de 30 segundos após o refluxo (Figura 11).^{81,83}

Figura 11 – Identificação de onda peristáltica induzida por deglutição após refluxo (*post-reflux swallow-induced peristaltic wave - PSPW*) em exame de impedância-pHmetria.



Fonte: Dados originais da pesquisa.

O índice PSPW é calculado manualmente pela proporção entre número de refluxos seguidos por PSPW e número total de refluxos, refletindo a capacidade de depuração esofágica.⁸¹ Em estudo multicêntrico em pacientes sem uso de IBP, o índice de PSPW menor que 61% foi útil para diferenciar pacientes com DRGE de controles saudáveis, com área sob a curva (AUC) de 0.977.^{81,84}

Por fornecer mais informações sobre o refluxo, a impedância-pHmetria é considerada o método mais eficiente de monitorização prolongada em DRGE.^{65,85} No entanto, assim como na pHmetria tradicional, a necessidade de cateter nasal por 24 horas é desagradável para o paciente, acarretando por vezes mudanças nos seus hábitos diários. Existe ainda a possibilidade de variação diária de refluxos e sintomas, reduzindo a sensibilidade do método.^{68,69}

1.1.3.6 Impedância da mucosa

A medida da impedância basal por meio da MNBI correlaciona-se com a integridade da mucosa esofágica e, portanto, é método interessante para avaliar os efeitos da exposição crônica do epitélio ao refluxo. Para a sua aferição, contudo,

necessita da realização da impedanciometria ambulatorial e, conseqüentemente, também gera o desconforto da manutenção do cateter transnasal por tempo prolongado.⁸⁴

Com isso em mente, alguns autores propuseram a medida da impedância basal por 15 segundos de 2 a 3 cm acima do EIE no início da impedâncio-manometria esofágica de alta resolução (IMAR). Neste estudo, o valor de 1.582 ohms apresentou valor preditivo positivo de 89% e negativo de 85% para diferenciar DRGE de indivíduos controles.⁸⁶ Apesar de ser método mais tolerável entre os pacientes por não necessitar de monitorização prolongada, a IMAR é tecnologia cara e pouco disponível em nosso meio.

Yuksel e colaboradores, por sua vez, desenvolveram um cateter para medir a condutividade do epitélio esofágico diretamente, em questão de segundos, durante a EDA. O cateter é introduzido através do canal de trabalho do aparelho durante o exame, sendo obtida a medida da impedância da mucosa (IM) pelo contato direto, minimizando-se erros devido à presença de conteúdos intraluminais.⁸⁷ Posteriormente, o mesmo grupo desenvolveu tecnologia para utilizar um balão com vários sensores de impedância para avaliar as alterações epiteliais ao longo do comprimento do esôfago.⁴³

No maior estudo publicado utilizando a medida direta da IM durante a EDA, foram avaliados 61 pacientes com DRGE erosiva, 81 com DRGE não erosiva e 93 sem DRGE. O valor de 1.465 ohms 2 cm acima da transição esofagogástrica apresentou sensibilidade 70% e especificidade 91% para o diagnóstico de DRGE (erosiva ou não).⁸⁸

1.2 Hipótese

A medida da IM surge como método simples e promissor para diagnóstico de DRGE, sem necessidade de uso prolongado do desconfortável cateter transnasal. Além disso, o cateter utilizado é potencialmente mais barato que o de impedanciometria padrão, uma vez que apresenta apenas dois anéis metálicos. É necessária, contudo, validação deste método por outros grupos para determinar o seu real papel na investigação de DRGE.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal

- a. Avaliar a medida direta de impedância da mucosa esofágica durante endoscopia digestiva alta na distinção de pacientes com e sem evidência de DRGE à impedâncio-pHmetria esofágica.

2.2 Objetivos secundários

- a. Estabelecer valores de referência para impedância da mucosa esofágica no diagnóstico de DRGE;
- b. Avaliar o comportamento da impedância de mucosa esofágica após o tratamento com IBP;
- c. Avaliar novos parâmetros da impedâncio-pHmetria esofágica (MNBI e índice PSPW) na distinção de pacientes com e sem evidência de DRGE;
- d. Avaliar alterações manométricas de motilidade esofágica na distinção de pacientes com e sem evidência de DRGE.

3 MÉTODOS

3.1 População e delineamento do estudo

Estudo observacional, descritivo e longitudinal em pacientes com manifestações típicas (pirose e/ou regurgitação) de DRGE que foram encaminhados para realização de pHmetria esofágica de 24 horas pela Central de Regulação de Ofertas em Serviços de Saúde (CROSS) da Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo ao Centro de Diagnóstico em Gastroenterologia (CDG) da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Os grupos de estudo foram divididos conforme o tempo de exposição ácida em grupo A, cujo diagnóstico excluiu DRGE (AET < 4%) e grupo B, com sugestão ou confirmação de DRGE (AET ≥ 4%).

3.2 Critérios de elegibilidade

3.2.1 Inclusão

- Indicação para realizar pHmetria esofágica de 24 horas por conta de manifestações típicas de DRGE (pirose e/ou regurgitação);
- Endoscopia digestiva alta sem EE ou apresentando EE com Grau de Los Angeles A ou B;
- Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;
- Idade entre 18 e 70 anos.

3.2.2 Exclusão

- Ausência de queixa de pirose e/ou regurgitação;
- História de cirurgias prévias do trato digestivo superior ou colecistectomia;
- EE graus C ou D de Los Angeles;
- Esôfago de Barrett;

- Hérnia de hiato maior que 3 cm;
- Esofagite eosinofílica;
- Câncer gastrointestinal prévio ou atual;
- Doença ulcerosa péptica atual;
- Doenças que acometam a motilidade esofágica, como acalasia e esclerodermia.
- Não descontinuar o uso de inibidor de bombas de prótons ou antagonista do receptor de histamina H₂ 14 dias antes da realização da endoscopia digestiva alta;
- Gestantes.

3.3 Coleta de dados

Todos os participantes preencheram, com o auxílio do pesquisador, questionário sobre aspectos demográficos (idade, sexo, etnia, grau de instrução), presença de sintomas gastrointestinais altos e extraesofágicos, hábitos sociais (etilismo e tabagismo), medicações em uso e comorbidades (Anexo I). Para avaliação de qualidade de vida, foi utilizado versão traduzida e validada para língua portuguesa do questionário GERD-HRQL (*Gastroesophageal Reflux Disease – Health Related Quality of Life*), que pode ser visualizado no Anexo II.^{89,90}

Após preencher o questionário, os pacientes foram submetidos a MAR e impedância-pHmetria de 24 horas (zPH). No dia seguinte, após a retirada da sonda de zPH, os participantes foram submetidos à endoscopia digestiva alta, que foram realizadas pelo investigador Rafael Bandeira Lages, sem o conhecimento prévio do resultado dos demais exames.

Durante a endoscopia digestiva alta, foi aferida a impedância da mucosa por meio do contato direto de cateter de impedanciometria modificado introduzido pelo canal de trabalho do endoscópio. Foram realizadas medidas contínuas por pelo menos 10 segundos em parede lateral direita a 2, 5, 10 e 18 cm da junção esofagogástrica, obtendo-se o registro das medidas no programa pH-

Impedanciometria Versão 1.1.2.1 (Alacer Biomédica Ltda, São Paulo, Brasil). A média das medidas a cada distância foi calculada para a análise.

3.4 Manometria esofágica de alta resolução

O exame foi realizado com sonda de polivinil de 24 canais sob infusão capilar pneumohidráulica pelo método de perfusão em sistema de baixa complacência, ao fluxo contínuo de 0,6 mL/min/canal. Os canais são ligados a transdutores externos e os sinais gerados foram captados por polígrafo Alacer e posteriormente convertidos em informações digitais para análise em computador.

Os procedimentos foram realizados com os pacientes em jejum de pelo menos 6 horas e sem uso de procinéticos nas últimas 48 horas. A sonda foi introduzida através da narina após aplicação de lidocaína gel 2% tópica. Após confirmar que os canais se encontravam em posição intragástrica, tracionou-se a sonda a cada 1 cm até identificação do esfíncter inferior do esôfago. Para análise do corpo, foram realizadas 10 deglutições úmidas (3 a 5 mL), com intervalos de 20 segundos cada. Todos os traçados foram cuidadosamente avaliados por dois investigadores (Rafael Bandeira Lages e Luiz Henrique de Souza Fontes), utilizando-se o programa de análise Multiplex Manometria Esofágica versão 1.6.1.6 (Alacer Biomédica Ltda, São Paulo, Brasil) de acordo com o procedimento padrão preconizado pela Classificação de Chicago 4.0.⁵⁶

Os seguintes parâmetros quantitativos foram avaliados:^{56,60}

- Índice de contratilidade da junção esofagogástrica (IC-JEG) - mmHg.cm: Avalia a função da contratilidade da JEG durante três ciclos respiratórios, calculado com uso da integral de contratilidade da JEG dividida pelo tempo de deslocamento (duração em segundos dos três ciclos respiratórios). Reflete o vigor da JEG. Foi considerada JEG hipotônica quando valores abaixo de 25 mmHg.cm;^{56,91}
- Pressão integral de relaxamento (IRP) - mmHg: reflete o relaxamento da JEG e refere-se à média das menores pressões da JEG durante quatro segundos, contíguos ou não, dentro de uma janela de observação de 10 segundos durante o relaxamento após a deglutição;

- Integral de contratilidade distal (DCI) - mmHg.s.cm: reflete o vigor da contração do corpo esofágico e refere-se à integral da pressão (amplitude - mmHg) pela altura (comprimento - cm) da área selecionada, durante o tempo (duração - s).

3.5 Impedância-pHmetria de 24 horas

A monitorização prolongada de refluxo foi obtida por meio dos estudos de zpH sem uso de bloqueador ácido por 14 dias. O exame foi realizado após a manometria esofágica, introduzindo-se via nasal um cateter padrão de impedância-pHmetria com um sensor de pH até a posição gástrica (pH <2). O sensor de pH foi, então, posicionado 5 cm acima da borda superior do esfíncter inferior do esôfago, determinada manometricamente. O cateter foi fixado no rosto do paciente e conectado ao aparelho gravador externo portátil para registro das medidas. Orientou-se manter a rotina normal e forneceu-se diário para registro das atividades (refeições, quando se deitar, quando dormir, sintomas). O período de monitorização foi de 24 horas, com registro de valores de pH a cada quatro segundos, isto é, 15 leituras por minuto.

O traçado foi exportado para o computador e avaliado de modo crítico utilizando-se o programa de análise pH-Impedanciometria Versão 1.1.2.1 (Alacer Biomédica Ltda, São Paulo, Brasil) pelo pesquisador Rafael Bandeira Lages, com posterior revisão do pesquisador Luiz Henrique de Sousa Fontes.

Os seguintes parâmetros quantitativos foram avaliados:⁶⁹

- Tempo de exposição ácida total (AET) %: percentual de tempo total do exame em que a medida de pH foi abaixo de 4,0. Segundo o Consenso de Lyon, valores > 6% são conclusivos para DRGE, valores entre 4 e 6% são limítrofes e valores < 4% são evidência contra o diagnóstico de DRGE;^{39,40}
- Número de refluxos ácidos distais: número de episódios de variação de impedância (queda de mais de 50% da linha basal) retrógrada nos dois canais mais distais (Z5 - 5,0 cm e Z6 - 3,0 cm acima da borda superior do EIE), temporalmente associados à queda de pH < 4,0 em sensor de pHmetria;

- Número de refluxos ácidos proximais: número de episódios de variação de impedância (queda de mais de 50% da linha basal) retrógrada que se estendem dos sensores mais distais até os proximais (Z1 - 17,0 cm e Z2 - 15,0 cm acima da borda superior do EIE), temporalmente associados à queda de pH < 4,0 em sensor de pHmetria;
- Número de refluxos não ácidos distais: número de episódios de variação de impedância (queda de mais de 50% da linha basal) retrógrada nos dois sensores mais distais (Z5 - 5,0 cm e Z6 - 3,0 cm acima da borda superior do EIE), não associados à queda de pH < 4,0 em sensor de pHmetria;
- Número de refluxos ácidos proximais: número de episódios de variação de impedância (queda de mais de 50% da linha basal) retrógrada que se estendem dos sensores mais distais até os proximais (Z1 - 17,0 cm e Z2 - 15,0 cm acima da borda superior do EIE), não associados à queda de pH < 4,0 em sensor de pHmetria;
- Número de refluxos distais: soma de refluxos ácidos e não ácidos distais;
- Número de refluxos proximais: soma de refluxos ácidos e não ácidos proximais;
- Média noturna basal da impedância (MNBI) – ohms (Ω): média de impedância basal em esôfago distal (no canal Z6 – 3,0 cm acima da borda superior do EIE) em três períodos de 10 minutos, com intervalos de pelo menos uma hora entre cada um, durante período estável de traçado no repouso do período noturno (sem refluxos ou deglutições);
- Índice de onda peristáltica induzida por deglutição pós-refluxo (Índice PSPW) - %: a onda peristáltica após o refluxo é definida como a queda anterógrada de pelo menos 50% dos valores de impedância pré-deglutição dentro de 30 segundos após o refluxo. O índice PSPW é a razão entre o número de deglutições peristálticas pós refluxo e o número total de refluxos, expressa em percentual;

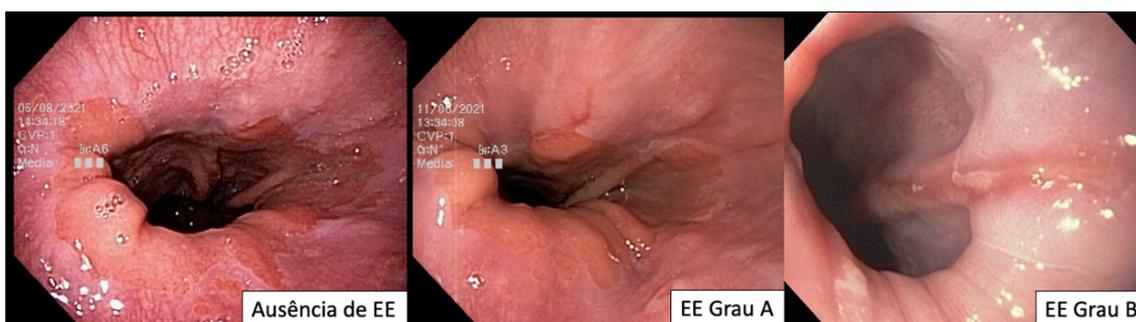
3.6 Endoscopia digestiva alta

Todos os exames foram realizados pelo pesquisador Rafael Bandeira Lages, após a retirada do cateter de zpH. Os participantes permaneceram em jejum de 8 horas para sólidos e 4 horas para líquidos claros antes da EDA. Foi realizada sedação convencional com xilocaína spray, midazolam, fentanil e/ou propofol, considerando-se sempre a individualidade de cada sujeito da investigação. O exame foi executado de forma completa, com avaliação até segunda porção duodenal. Optou-se pela realização de biópsias esofágicas (2 fragmentos de esôfago distal, 2 de médio e 2 de proximal para descartar esofagite eosinofílica) e biópsias gástricas (2 fragmentos de corpo e 2 fragmentos de antro para pesquisa de *Helicobacter pylori*).

Definiu-se esofagite erosiva conforme a classificação de Los Angeles.⁴⁹ A Figura 12 representa os achados endoscópicos de JEG sem esofagite, com EE Grau A e EE Grau B. Os pesquisadores optaram por excluir pacientes com EE Graus C e D porque, conforme consenso de Lyon (2018), estes achados já são confirmatórios de DRGE e, portanto, não são necessários outros exames para confirmação diagnóstica.³⁹

Antes da realização de biópsias, foram feitas medidas da impedância da mucosa, conforme descrito no item seguinte.

Figura 12 – Achados endoscópicos na transição esofagogástrica conforme a classificação de Los Angeles



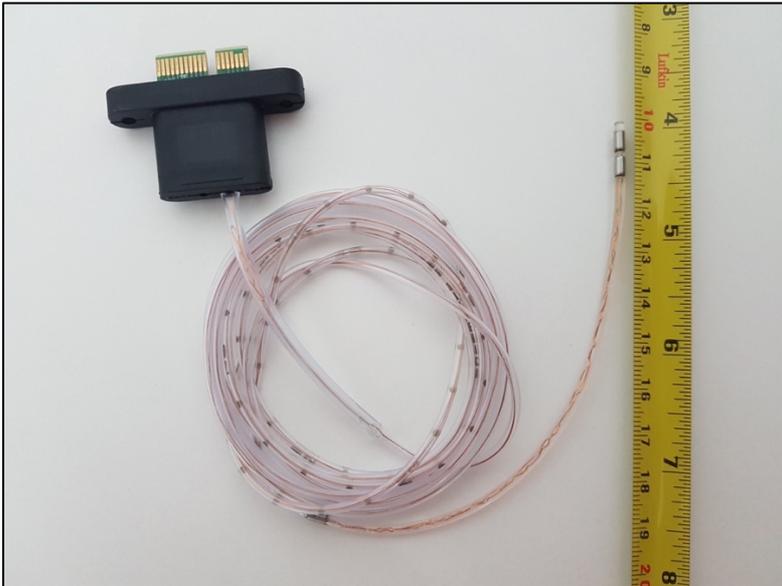
Fonte: Dados originais da pesquisa.

Legenda: EE = Esofagite erosiva

3.7 Medida da Impedância da Mucosa (IM)

Para este estudo foi desenvolvido cateter em conjunto com a Alacer Biomédica Ltda (São Paulo, Brasil), baseado em Yuksel et al.⁸⁷ O dispositivo supracitado originalmente apresenta 2 mm de diâmetro e dispõe de dois sensores anelares circunferenciais. Cada um desses sensores apresenta 2 mm de comprimento, sendo o mais distal localizado 1 mm acima da ponta do cateter e a distância entre ambos de 2 mm. Adaptou-se esta disposição para sensores de aço inox de 4 mm de comprimento em cateter de polivinil, distando 2 mm da ponta do cateter e 1 mm entre ambos (Figuras 13 e 14).

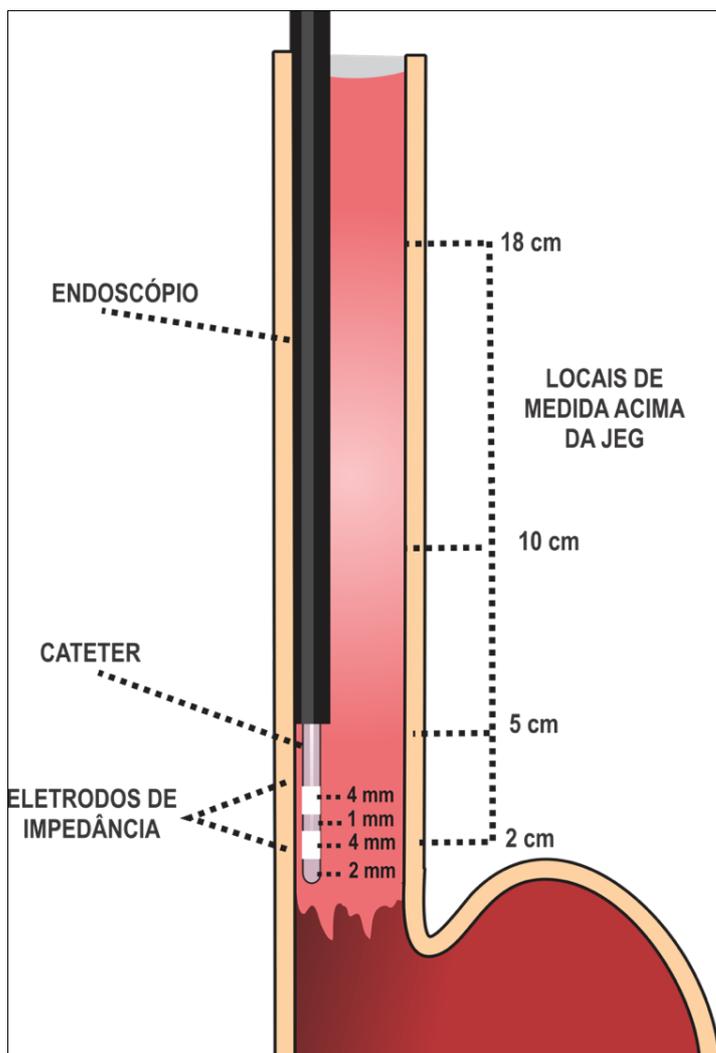
Figura 13 – Cateter para medida direta da impedância da mucosa (IM)



Fonte: Dados originais da pesquisa.

Os eletrodos foram conectados a transdutor de impedância localizado à beira-leito por fios de cobre que percorrem internamente toda a extensão do cateter. A tensão gerada pelo transdutor foi limitada a uma corrente de no máximo 50 μA , ao passo que a frequência para o circuito de medição foi ajustada para 1 kHz. A medida da impedância (I) é expressa em ohms (Ω) como razão entre tensão (T) e corrente (C), isto é, $I = T/C$.

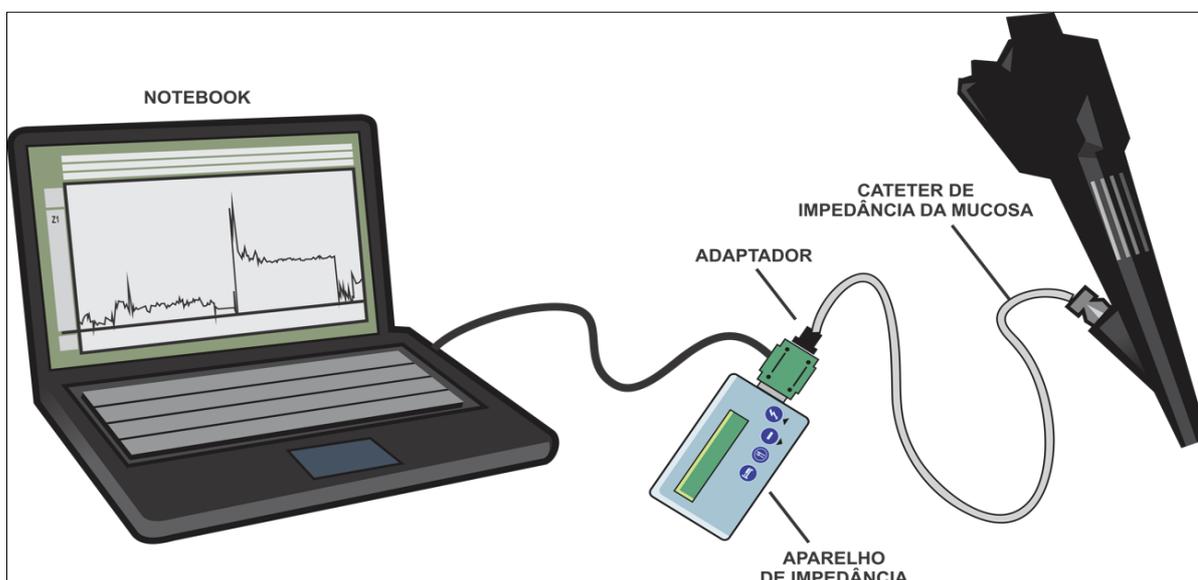
Figura 14 – Representação esquemática de cateter para medida direta da impedância da mucosa durante a EDA



Fonte: Dados originais da pesquisa.

Durante a endoscopia digestiva alta, o cateter de impedância de mucosa foi introduzido pelo canal de trabalho do endoscópio, sendo realizadas medidas contínuas por pelo menos 10 segundos em parede lateral direita a 2, 5, 10 e 18 cm da JEG (Figura 14). Foi utilizado adaptador para conectar por cabo USB o aparelho de impedância diretamente a um computador e, com isso, foi possível o registro das medidas de impedância em tempo real no programa de análise pH-Impedanciometria Versão 1.1.2.1 (Alacer Biomédica Ltda, São Paulo, Brasil) (Figura 15).

Figura 15 – Representação esquemática da conexão do cateter com o computador para registro das medidas de impedância da mucosa em tempo real

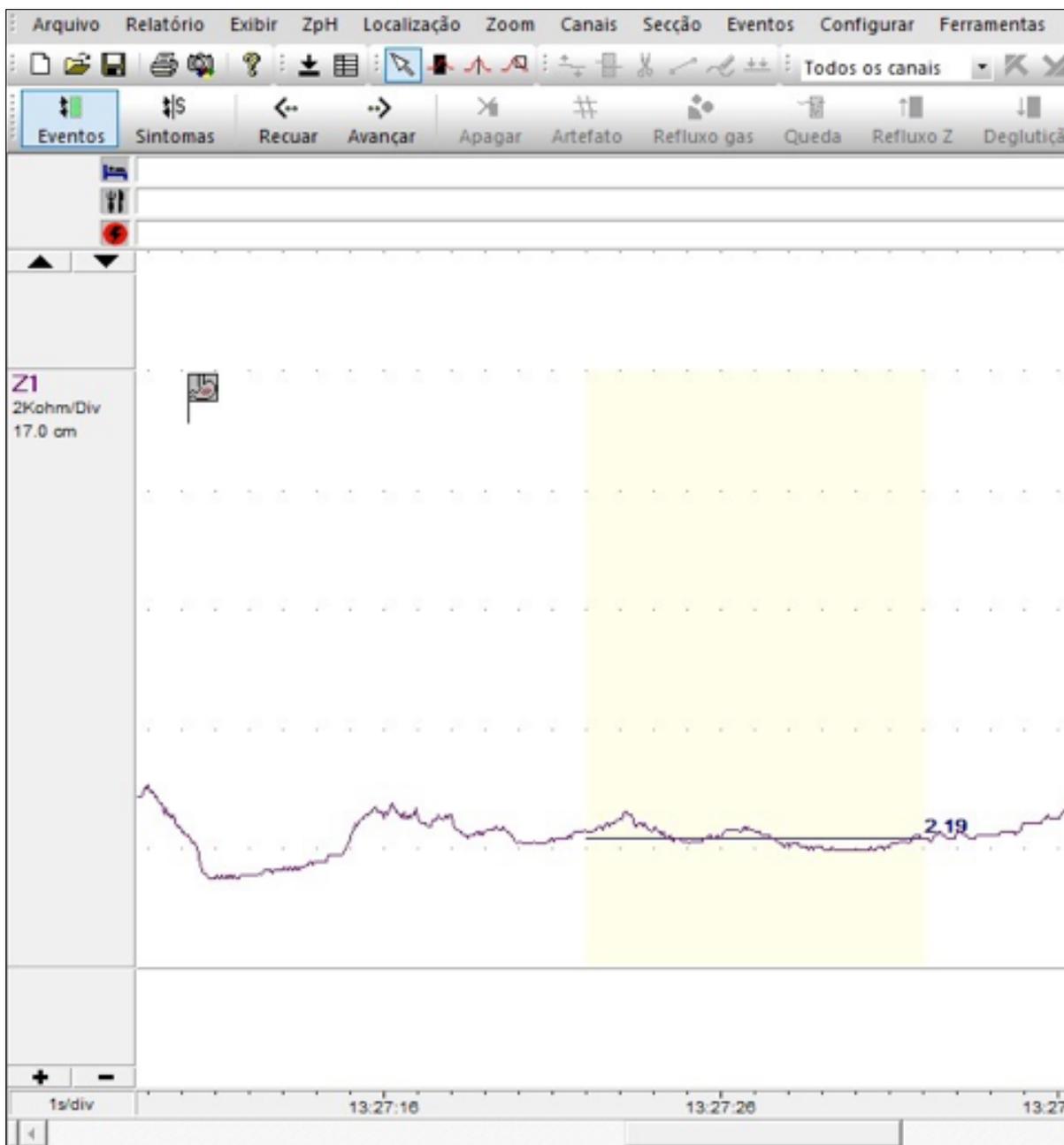


Fonte: Dados originais da pesquisa.

Posteriormente, foram identificados os 10 segundos contínuos de traçado mais estáveis em cada posição para cálculo de média. Estas variáveis foram nomeadas de IM Pré (impedância da mucosa antes do uso de IBP) 2 cm, 5 cm, 10 cm e 18 cm, conforme o local da medida. As Figuras 16 e 17 mostram exemplos de traçados obtidos nesta etapa.

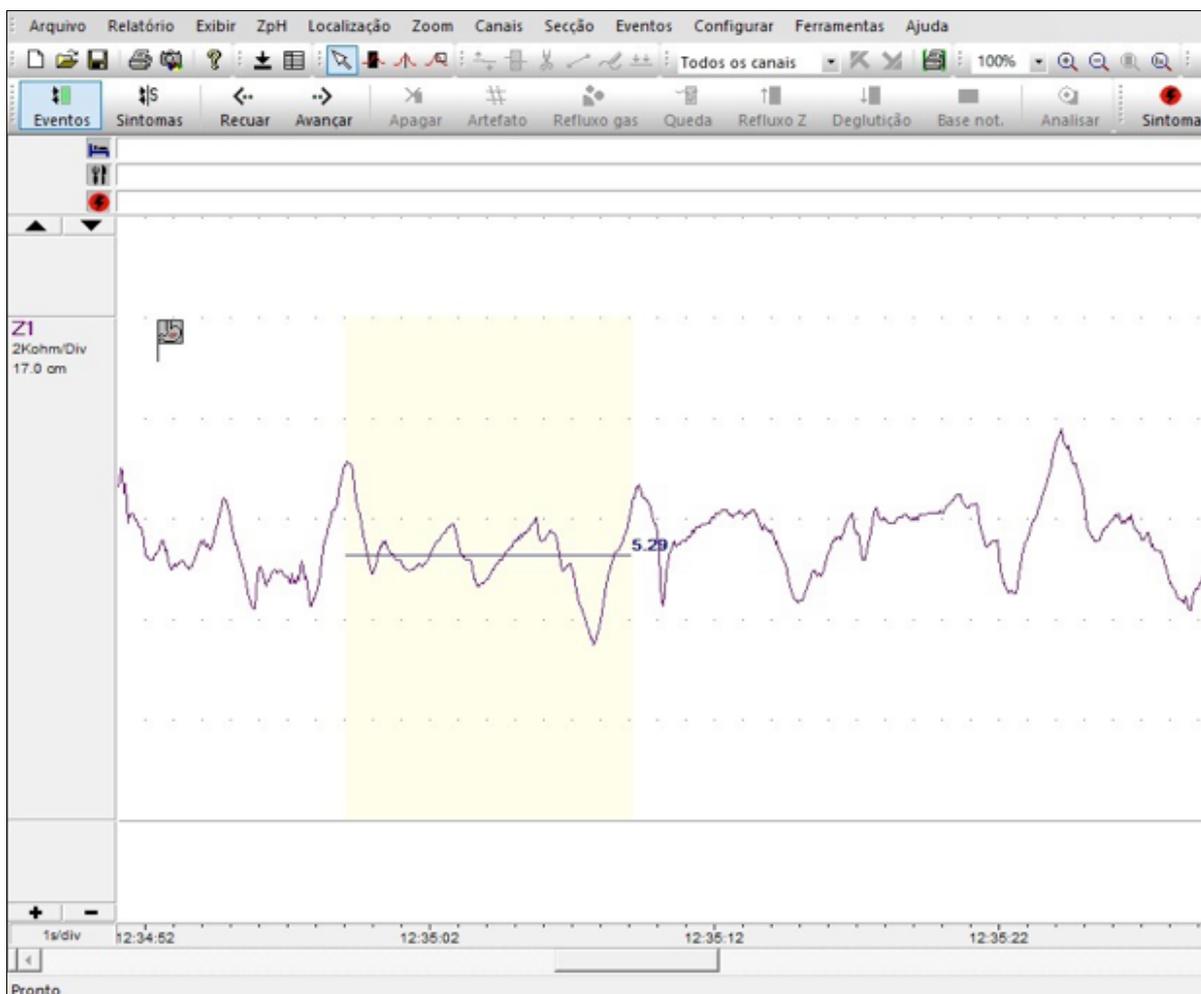
Na Figura 16 é possível verificar o trecho em amarelo que representa o intervalo de 10 segundos onde foi calculada a média das medidas de impedanciometria (2.190 Ω). O trecho em amarelo na Figura 17 também representa o intervalo de 10 segundos onde foi calculada a média das medidas (5.290 Ω). Observam-se alguns artefatos neste traçado, seja por contratilidade esofágica, por movimentos respiratórios ou por batimentos cardíacos, o que revela a ineficiência de única medida do parâmetro e aponta a necessidade do cálculo da média de registros.

Figura 16 – Traçado de medidas de Impedância de Mucosa (IM) a 2 cm da junção esofagogástrica no programa de análise pH-Impedanciometria



Fonte: Dados originais da pesquisa.

Figura 17 – Traçado de medidas de Impedância de Mucosa (IM) a 2 cm da junção esofagogástrica no programa de análise pH-Impedanciometria



Fonte: Dados originais da pesquisa.

Yuksel et al. realizaram as medidas de IM continuamente por apenas 5 segundos em cada localização.⁸⁷ Contudo, no presente estudo optou-se por estender o período de observação para 10 segundos, pois considerou-se que os movimentos respiratórios eram um dos principais fatores que influenciava a variabilidade das aferições. Assim, considerando-se uma frequência respiratória normal mínima de 12 incursões por minuto, cada movimento respiratório duraria em torno de cinco segundos e, portanto, um intervalo de 10 segundos seria suficiente para avaliar no mínimo dois ciclos respiratórios.

3.8 Reavaliação após tratamento

Na sequência da investigação, os pacientes receberam IBP em dose plena (esomeprazol 40 mg uma vez ao dia) por oito semanas e responderam novamente ao questionário GERD-HRQL. Os pacientes com redução maior ou igual a 50% do escore GERD-HRQL foram considerados respondedores, ao passo que os que não alcançaram este critério foram denominados de não respondedores.⁹⁰

Ademais, nova endoscopia digestiva alta foi realizada, durante a qual também foi avaliada impedância direta da mucosa nos mesmos moldes do primeiro exame. Estas variáveis foram nomeadas de IM Pós (impedância da mucosa após uso de IBP) 2 cm, 5 cm, 10 cm e 18 cm, conforme o local da medida.

3.9 Análise estatística

Inicialmente os dados foram descritos com frequência e intervalo de confiança para variáveis qualitativas e com medidas de tendência central (média e mediana) e medidas de dispersão (desvio padrão, intervalo interquartil, mínimo e máximo) para dados quantitativos. A escolha dos testes não paramétricos deveu-se ao fato de as variáveis quantitativas de interesse não apresentarem distribuição normal, hipótese que foi testada com a estatística de Kolmogorov-Sminov.

A existência de associação entre as variáveis qualitativas e o AET (Grupo A x Grupos B) foi avaliada com teste de qui-quadrado. A associação entre variáveis quantitativas e qualitativas foi avaliada com teste de Wilcoxon ou Kruskal-Wallis. Quando necessário, nas comparações entre grupos, foram utilizados testes post-hoc (qui-quadrado ou Dunn) com correção de bonferroni para localizar em quais grupos as diferenças estatísticas do teste inicial estavam localizadas.

A correlação entre variáveis quantitativas (IM e MNBI) foi testada com correlação de Spearman e a força da correlação classificada em muito fraca (0 a 0,19), fraca (0,20 a 0,39), moderada (0,40 a 0,69), forte (0,70 a 0,89) e muito forte (0,90 a 1).

A relação das variáveis IM 2cm, IM 5cm, IM 10cm e IM 18cm com a tendência temporal (Pré e Pós) entre os grupos foi avaliada através de teste estatístico

semelhante a ANOVA (ANOVA não paramétrica), implementada no pacote nparLD.^{92,93}

A medida de desempenho do teste diagnóstico foi calculada a partir do índice de Youden, implementado no pacote pROC. Esta análise, por meio de um método gráfico simples e robusto, permite estudar a variação da sensibilidade e especificidade, para diferentes valores de corte.⁹⁴

Todos os testes realizados levaram em consideração um α bidirecional (p-valor) de 0,05 e intervalo de confiança (IC) de 95%, realizados com apoio computacional dos softwares R ou IBM SPSS Statistics para Windows, versão 25 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA).⁹⁵

3.10 Aspectos éticos

A pesquisa seguiu os parâmetros éticos exigidos pela Resolução 466/2012 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Conselho Nacional de Saúde (CNS). A pesquisa foi aprovada (Anexo III) pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAE: 10041319.9.0000.0068; parecer 3.255.132 de 10 de abril de 2019). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi fornecido aos pacientes da pesquisa, com leitura, compreensão e assinatura do documento previamente à participação no estudo. Foi também assegurada a confidencialidade, sigilo e privacidade dos dados dos pacientes, utilizados única e exclusivamente em seu conjunto para fins estatísticos da pesquisa.

4 RESULTADOS

4.1 Características dos participantes

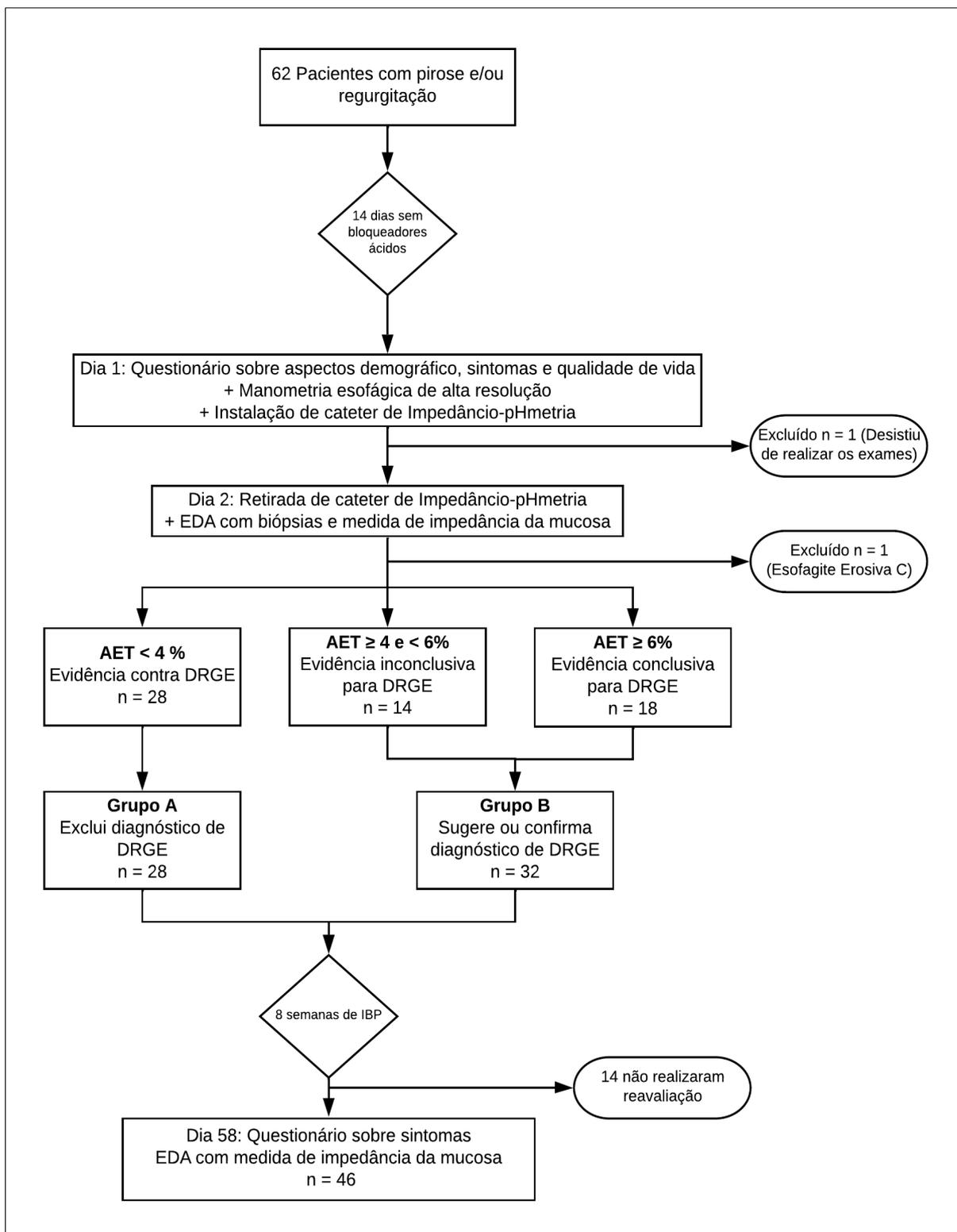
Após a triagem médica para verificar a presença dos critérios de elegibilidade, foram incluídos 62 participantes, entre os quais dois foram excluídos, um porque apresentou esofagite erosiva grau C na endoscopia inicial e outro porque se recusou a participar do estudo após realização de manometria esofágica.

Foi calculada a sensibilidade da amostra de 60 pacientes a fim de identificar qual seria a diferença mínima necessária entre os grupos de interesse a ser encontrada para a IM Pré 2 cm com os parâmetros de tamanho de efeito d de Cohen igual 0,755, poder de 80% e erro alfa bicaudal igual 0,05, resultando em diferença de 953,5.⁹⁴ Ao realizar a análise de dados, a diferença encontrada foi superior a este valor mínimo em 2,4 vezes (2.311), o que corrobora a adequação do número de pacientes incluídos no estudo para a detecção da diferença estudada no presente trabalho.

Devido às restrições impostas pela pandemia por COVID-19, apenas 46 dos 60 indivíduos iniciais conseguiram realizar a segunda etapa de reavaliação após oito semanas de uso de IBP.⁹⁶ Na Figura 18, é possível verificar o fluxograma de todas as etapas do estudo.

Entre os 60 pacientes incluídos, 28 foram classificados no grupo A (AET <4%) e 32 no grupo B (AET ≥ 4%). A maioria dos participantes era do sexo feminino, com distribuição similar nos dois grupos ($p=1.000$). Observou-se também que não houve diferença entre os grupos quanto ao índice de massa corpórea (IMC), às comorbidades (hipertensão e diabetes mellitus) e ao tabagismo (Tabela 4).

Figura 18 – Fluxograma dos participantes incluídos no estudo



Fonte: Dados originais da pesquisa.

Legenda: AET = Tempo de exposição ácida. DRGE = Doença do refluxo gastroesofágico. EDA = Endoscopia digestiva alta.

A distribuição de sintomas apresentados também foi semelhante entre os grupos estudados. Encontrou-se diferença com significativa estatística apenas para eructação, que ocorreu em 42,8% entre os pacientes do grupo A e 75,0% no caso do grupo B ($p=0,023$). Entre todos os pacientes incluídos, a pontuação do questionário GERD-HRQL teve média 12,6 (desvio padrão $\pm 6,3$) e mediana 12,0 (intervalo interquartil 7,8-17,0). Não houve diferença estatística desta pontuação entre os grupos (Tabela 4).

Tabela 4 – Características demográficas e clínicas dos pacientes incluídos, conforme tempo de exposição ácida (AET < 4% vs \geq 4%)

	Grupo A AET < 4% N = 28	Grupo B AET \geq 4% N = 32	p-valor
Idade - Anos (média \pm DP)	47,9 ($\pm 10,3$)	46,2 ($\pm 12,3$)	0,500
Sexo feminino – n (%)	21 (75,0)	25 (78,1)	1,000
IMC - kg/m ² (Média \pm DP)	28,3 ($\pm 4,6$)	25,8 ($\pm 4,5$)	0,060
Hipertensão – n (%)	8 (28,6)	6 (18,7)	0,554
Diabetes mellitus – n (%)	3 (10,7)	0 (0,0)	0,192
Tabagismo – n (%)	2 (7,1)	2 (6,2)	1,000
Sintomas			
Pirose – n (%)	24 (85,7)	29 (90,6)	0,851
Regurgitação – n (%)	23 (82,1)	27 (84,4)	1,000
Disfagia – n (%)	9 (32,1)	13 (40,6)	0,681
Dor torácica – n (%)	9 (32,1)	9 (28,1)	0,955
Dor epigástrica – n (%)	10 (35,7)	12 (37,5)	1,000
Náuseas – n (%)	12 (42,9)	12 (37,5)	0,874
Empachamento – n (%)	22 (78,6)	25 (78,1)	1,000
Eructação – n (%)	12 (42,9)	24 (75,0)	0,023
Pigarro – n (%)	12 (42,9)	17 (53,1)	0,593
Tosse crônica – n (%)	9 (32,1)	7 (21,9)	0,545
Rouquidão – n (%)	3 (10,7)	8 (25,0)	0,275
Pontuação GERD-HRQL (média \pm DP)	11,1 ($\pm 6,1$)	13,8 ($\pm 6,2$)	0,100

Fonte: Dados originais da pesquisa.

Legenda: DP = Desvio padrão; IMC = Índice de massa corpórea; GERD-HRQL = Questionário de qualidade de vida (*Gastroesophageal Reflux Disease - Health Related Quality of Life*).

4.2 Parâmetros em exame manométricos

As principais características manométricas estão detalhadas na Tabela 5. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao valor de IC-JEG, IRP e DCI. Além disso, apesar da proporção de hipotonia da JEG ser maior no Grupo B (37,5% contra 21,4% no grupo A), essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,283$).

Tabela 5 – Características manométricas dos pacientes incluídos, conforme tempo de exposição ácida (AET < 4% vs ≥ 4%)

	Grupo A AET < 4% N = 28	Grupo B AET ≥ 4% N = 32	p
IC-JEG – mmHg.cm (Média ± DP)	32,2 (±15,7)	30,8 (±17,7)	0,500
Hipotonia de JEG – n (%)	6 (21,4)	12 (37,5)	0,283
IRP – mmHg (Média ± DP)	5,6 (±3,1)	5,9 (±3,3)	1,000
DCI – mmHg.s.cm (Média ± DP)	1.699,7 (±1.195,5)	1.316,9 (±831,5)	0,300
MEI Critérios Chicago 3.0 – n (%)	5 (17,9)	9 (28,1)	0,527
MEI Critérios Chicago 4.0 – n (%)	3 (10,7)	6 (18,7)	0,612

Fonte: Dados originais da pesquisa.

Legenda: IC-JEG = Índice de contratilidade da Junção Esofagogástrica; IRP = Pressão integral de relaxamento (*Integrative Relaxation Pressure*); DCI = Integral de contratilidade distal (*Distal Contractile Integral*); MEI = Motilidade esofágica ineficaz; DP = Desvio padrão

De forma semelhante, a proporção de pacientes com MEI foi maior no grupo B tanto quando se utilizou os critérios de Chicago 3.0 (28,1% contra 17,9%) como quando se considerou o 4.0 (18,7% contra 10,7%), diferença esta que ocorreu ao acaso. Por outro lado, se o grupo B for subdividido em participantes com AET entre 4 e 6% e AET ≥ 6% (Tabela 6), a proporção de MEI passa a ser maior no grupo com AET ≥ 6%, com significância estatística.

Tabela 6 – Características manométricas dos pacientes incluídos, conforme tempo de exposição ácida (AET < 4% vs 4-6% vs ≥ 6%)

	AET < 4% N = 28	AET 4-6% N = 14	AET ≥ 6% N = 18	p
IC-JEG – mmHg.cm (Média ± DP)	32,2 (±15,7)	32,6 (±17,4)	29,4 (±18,3)	0,700
Hipotonia de JEG – n (%)	6 (21,4)	4 (28,6)	8 (44,4)	0,249
IRP – mmHg (Média ± DP)	5,6(±3,1)	6,1 (±3,5)	5,83 (±3,3)	0,900
DCI – mmHg.s.cm (Média ± DP)	1.699,7 (±1.195,5)	1.602,9 (±692,9)	1.094,5 (±879,8)	0,090
MEI Critérios Chicago 3.0 – n (%)	5 (17,8)	0 (0,0)	9 (50,0)	0,003^a
MEI Critérios Chicago 4.0 – n (%)	3 (10,7)	0 (0,0)	6 (33,3)	0,022^b

Fonte: Dados originais da pesquisa.

Legenda:^aPost-hoc: <4% x >6% p=0,038; >6% x 4-6% p=0,003. Outras combinações não significativas

^bPost-hoc: >6% x 4-6% p=0,028. Outras combinações não significativas

IC-JEG = Índice de contratilidade da Junção Esofagogástrica; IRP = Pressão integral de relaxamento (*Integrative Relaxation Pressure*); DCI = Integral de contratilidade distal (*Distal Contractile Integral*); MEI = Motilidade esofágica ineficaz; DP = Desvio padrão

Na Tabela 7, estão detalhadas as características dos pacientes conforme a presença de MEI segundo os critérios de Chicago 3.0. Não houve diferença na distribuição de sintomas entre os pacientes conforme este diagnóstico. Por outro lado, houve maior proporção de hipotonia em pacientes com MEI (64,3% contra 19,6%, p = 0.001). Além disso, ao se analisar dados da impedância-pHmetria de 24 horas, observou-se menores valores de MNBI e de Índice PSPW em pacientes com alteração da motilidade esofágica.

Tabela 7 – Características dos pacientes conforme diagnóstico de motilidade esofágica ineficaz (MEI) segundo critérios de Chicago 3.0

	MEI		p-valor
	Sim N = 14	Não N = 46	
Idade - Anos (média ± DP)	42,8 (±11,1)	48,3 (±11,3)	0,106
Sexo feminino – n (%)	10 (71,4)	36 (78,3)	0,597
Sintomas			
Pirose – n (%)	13 (92,9)	40 (86,9)	0,547
Regurgitação – n (%)	11 (78,6)	39 (84,7)	0,585
Disfagia – n (%)	6 (42,9)	16 (34,8)	0,583
Dor torácica – n (%)	3 (21,4)	15 (32,6)	0,424
Pontuação GERD-HRQL (média ± DP)	14,1 (±7,8)	12,1 (±5,7)	0,395
IC-JEG – mmHg.cm (Média ± DP)	20,4 (±11,1)	34,8 (±16,8)	0,003
Hipotonia de JEG – n (%)	9 (64,3)	9 (19,6)	0,001
Refluxo proximal (Média ± DP)	15,4 (±11,2)	14,3 (±16,8)	0,232
Refluxo distal (Média ± DP)	86,0 (±32,3)	50,5 (±28,6)	0,001
MNBI - Ω (Média ± DP)	3320,7 (±2652,2)	4967,0 (±2341,8)	0,011
Índice PSPW - % (Média ± DP)	31,9 (±22,4)	50,4 (±22,6)	0,010

Fonte: Dados originais da pesquisa.

GERD-HRQL = Questionário de qualidade de vida (*Gastroesophageal Reflux Disease - Health Related Quality of Life*); IC-JEG = Índice de contratilidade da Junção Esofagogástrica; JEG = Junção Esofagogástrica; MNBI = Média noturna basal da impedância; PSPW = Onda peristáltica induzida por deglutição pós-refluxo (*Post-reflux swallow-induced peristaltic wave*); DP = Desvio padrão

4.3 Parâmetros em Impedância-pHmetria de 24 horas

Na Tabela 8, estão detalhados os principais parâmetros da zpH. Houve artefatos no registro dos canais de impedância durante a monitorização de um dos pacientes do grupo B, sendo possível a análise apenas do AET neste caso. Por este motivo, o grupo B apresenta n = 31 nesta tabela.

A média do AET do grupo A foi de 1,7% (±1,1), ao passo que no grupo B foi de 7,8% (±4,2), diferença com significância estatística (p<0,001). A quantidade de refluxos proximais e distais também foi mais relevante no Grupo B (p<0,001).

Tabela 8 – Parâmetros da impedâncio-pHmetria de 24 horas dos pacientes incluídos, conforme tempo de exposição ácida (AET < 4% vs ≥ 4%)

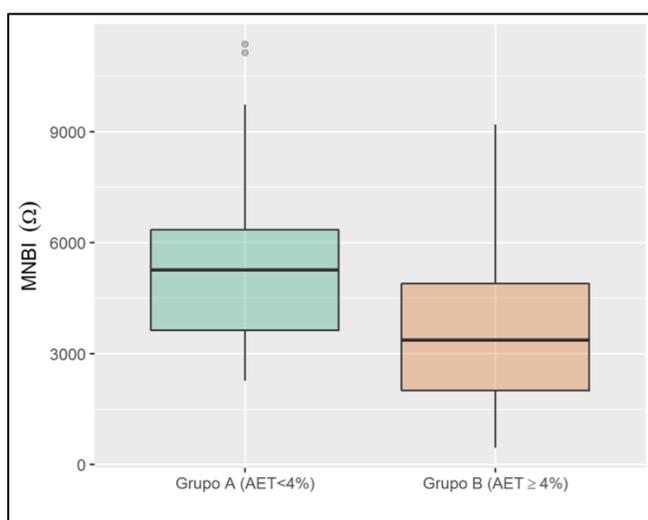
	Grupo A AET < 4% N = 28	Grupo B AET ≥ 4% N = 31	p-valor
AET - % (Média ± DP)	1,7 (±1,1)	7,8 (±4,2)	<0,001
Refluxo proximal (Média ± DP)	7,1 (±7,6)	21,2 (±17,9)	<0,001
Refluxo distal (Média ± DP)	37,7 (±23,9)	78,0 (±28,1)	<0,001
MNBI - Ω (Média ± DP)	5.544,3 (±2558,6)	3.702,2 (±2264,9)	<0,001
Índice PSPW - % (Média ± DP)	59,9 (±16,6)	33,4 (±21,4)	<0,001

Fonte: Dados originais da pesquisa.

Legenda: AET = Tempo de exposição ácida (*Acid Exposure Time*); MNBI = Média noturna basal da impedância; PSPW = Onda peristáltica induzida por deglutição pós-refluxo (*Post-reflux swallow-induced peristaltic wave*); DP = Desvio padrão

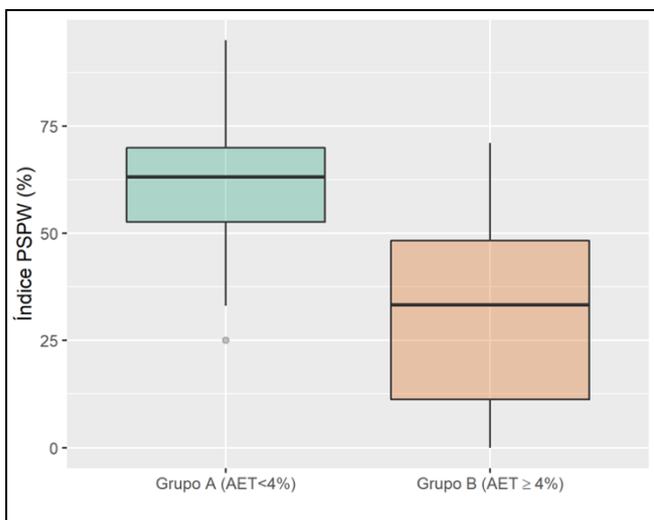
A MNBI foi significativamente menor no grupo B (3.702,2 Ω ± 2.264,9 contra 5.544,3 Ω ± 2.558,5; p<0,001), assim como o índice PSPW (33,4% ±21,4 contra 59,9% ±16,6; p < 0,001). Nas Figuras 19 e 20, é possível ver a distribuição destes indicadores de acordo com os grupos de estudo.

Figura 19 – *Box Plot* da média noturna basal de impedância (MNBI) conforme tempo de exposição ácida (AET < 4% vs ≥ 4%)



Fonte: Dados originais da pesquisa.

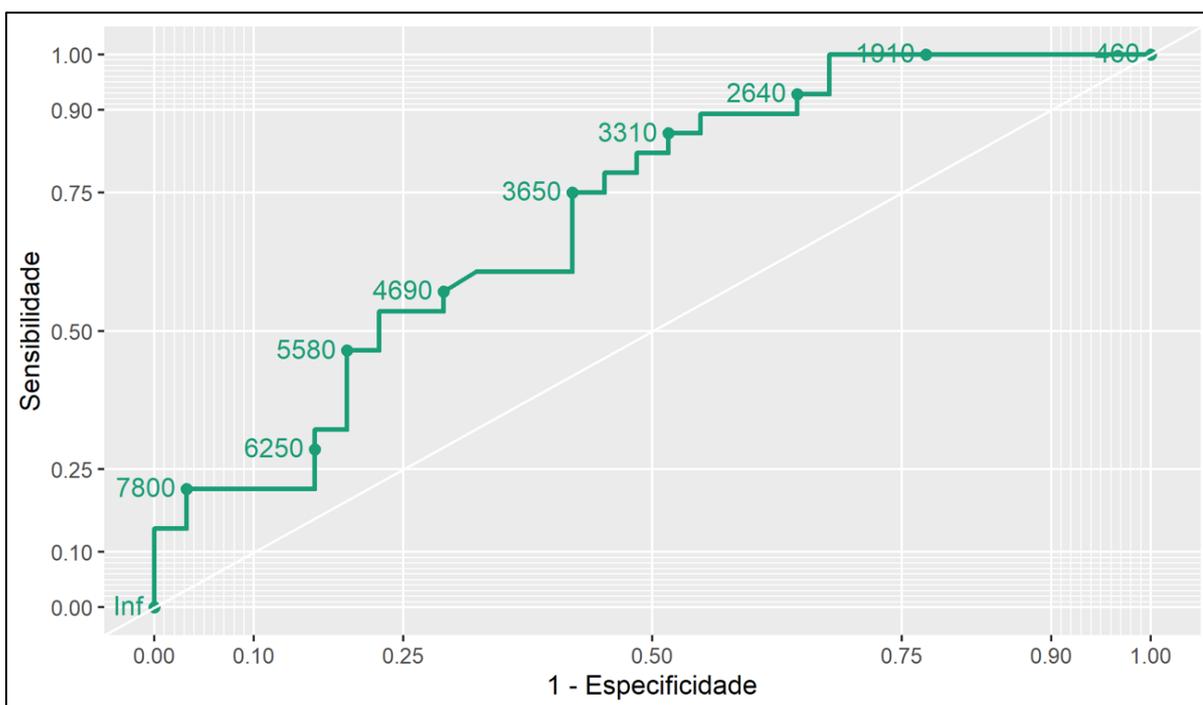
Figura 20 – Box Plot do índice PSPW (onda peristáltica induzida por deglutição pós-refluxo) conforme tempo de exposição ácida (AET < 4% vs ≥ 4%)



Fonte: Dados originais da pesquisa.

A Figura 21 e a Tabela 9 mostram resultados da análise da curva ROC para MNBI. A área sob a curva obtida na análise foi de 0,712, com significância estatística ($p=0,005$). O ponto de corte maior que 3.025 Ω apresentou sensibilidade de 89,3% e especificidade de 45,2% para definir que o paciente tinha AET < 4%.

Figura 21 – Curva ROC da média noturna basal de impedância (MNBI) para identificação de tempo de exposição ácida (AET) ≥ 4%



Fonte: Dados originais da pesquisa.

Tabela 9 – Estimativas diagnósticas de Média Noturna Basal de Impedância (MNBI) para AET \geq 4%

	Área	EP	p valor	IC 95%	
				Inferior	Superior
MNBI	0,712	0,067	0,005	0,582	0,843

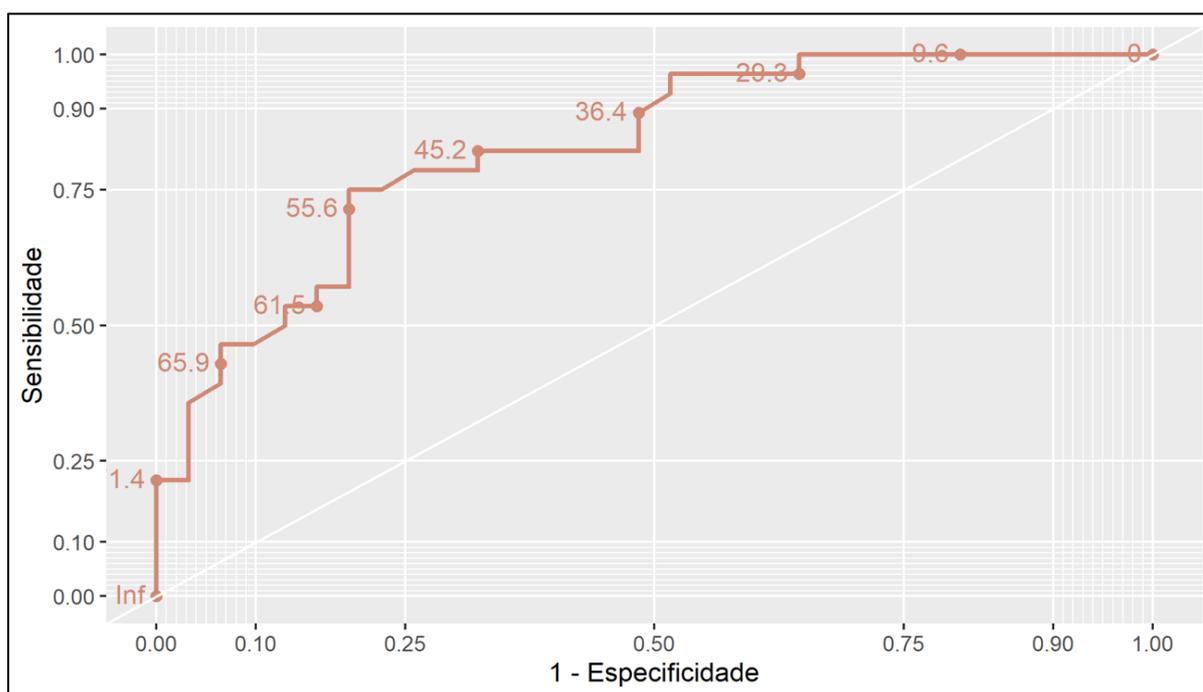
Fonte: Dados originais da pesquisa.

Legenda: A melhor sensibilidade é 0,893 e melhor especificidade 0,452 em 3.025 Ω .

EP = Erro padrão; IC 95% = Intervalo de confiança de 95%

Por sua vez, a Figura 22 e a Tabela 10 mostram resultados da análise da curva ROC para o índice PSPW. A área sob a curva obtida na análise foi de 0,826, com significância estatística ($p < 0,001$). O ponto de corte maior que 52,5% apresentou sensibilidade de 75,0% e especificidade de 80,6% para definir que o paciente tinha AET $<$ 4%.

Figura 22 – Curva ROC do índice PSPW (onda peristáltica induzida por deglutição pós-refluxo) para identificação de tempo de exposição ácida (AET) \geq 4%



Fonte: Dados originais da pesquisa.

Tabela 10 – Estimativas diagnósticas de índice PSPW (onda peristáltica induzida por deglutição pós-refluxo) para tempo de exposição ácida (AET) \geq 4%

	Área	EP	p valor	IC 95%	
				Inferior	Superior
Índice PSPW	0,826	0,0530	<0,001	0,7230	0,929

Fonte: Dados originais da pesquisa.

A melhor sensibilidade é 0,750 e melhor especificidade 0,806 em 52,5%. EP = Erro padrão; IC 95% = Intervalo de confiança de 95%

Com objetivo de alcançar melhor desempenho diagnóstico, optou-se por combinar os valores obtidos na análise curva ROC para MNBI e índice PSPW. Desta forma, conforme descrito na tabela 11, definiu-se como critério diagnóstico positivo se $MNBI > 3.025 \Omega$ e índice PSPW $> 52,5\%$, ao passo que ele foi considerado negativo se não contemplasse um destes pontos de corte. Este critério diagnóstico positivo teve sensibilidade de 71,4% e especificidade de 80,6% para descartar o diagnóstico de DRGE (AET $< 4\%$).

Tabela 11 – Estatística descritiva da variável que combina os parâmetros da curva ROC MNBI (média noturna basal de impedância) e da curva ROC Índice PSPW (onda peristáltica induzida por deglutição pós-refluxo) conforme tempo de exposição ácida (AET $< 4\%$ vs $\geq 4\%$)

	Grupo A AET $< 4\%$ N = 28	Grupo B AET $\geq 4\%$ N = 31
Critério combinado positivo (MNBI $> 3.025 \Omega$ + índice PSPW $> 52,5\%$) – n (%)	20 (71,4)	6 (19,4)
Critério combinado negativo (MNBI $\leq 3.025 \Omega$ OU índice PSPW $\leq 52,5\%$) – n (%)	8 (28,6)	25 (80,6)

Fonte: Dados originais da pesquisa.

Legenda: Sensibilidade: 71,4% (IC95% 52,9%-84,7%)

Especificidade: 80,6% (IC95% 63,7%-90,8%)

IC 95% = Intervalo de confiança de 95%

4.4 Parâmetros endoscópicos

As principais características da endoscopia digestiva alta estão detalhadas na Tabela 12. O grupo B apresentou maior frequência de esofagite erosiva (34,4% de esofagite erosiva grau A de Los Angeles e 21,9% de esofagite erosiva grau B de Los Angeles) que o grupo A (14,3% de esofagite erosiva grau A e 3,6% de esofagite erosiva grau B), com significância estatística ($p=0,008$). O único participante do grupo

A que apresentou esofagite erosiva grau B registrou AET de 2.9% na impedâncio-pHmetria de 24 horas.

A distribuição de infecção gástrica pelo *Helicobacter pylori*, por sua vez, foi semelhante entre os dois grupos estudados.

Tabela 12 – Características endoscópicas dos pacientes incluídos, conforme tempo de exposição ácida (AET < 4% vs ≥ 4%)

	Grupo A AET < 4% N = 28	Grupo B AET ≥ 4% N = 32	P
Esofagite erosiva (EE)			0,008
Sem EE - n (%)	23 (82,1)	14 (43,8)	
EE Grau A - n (%)	4 (14,3)	11 (34,4)	
EE Grau B - n (%)	1 (3,6)	7 (21,9)	
Esofagite em biópsia de esôfago distal - n (%)	14 (50,0)	21 (65,6)	0,336
<i>H. pylori</i> positivo - n (%)	5 (17,9)	6 (18,8)	1,000

Fonte: Dados originais da pesquisa.

4.5 Medida da Impedância da Mucosa (IM)

Considerando-se todas as 106 endoscopias digestivas altas realizadas (60 na fase pré-tratamento e 46 pós-tratamento), o tempo médio adicional gasto para a aferição da IM foi de 379,1 ± 157,0 segundos, isto é, seis minutos e 19 segundos ± dois minutos e 37 segundos.

As medidas da IM avaliadas pré-tratamento estão detalhadas na Tabela 13 e representadas também em gráfico Figura 23.

Tabela 13 – Estatística descritiva das medidas da impedância da mucosa antes do uso de inibidor de bombas de prótons (IM Pré) em ohms (Ω), conforme tempo de exposição ácida (AET < 4% vs \geq 4%)

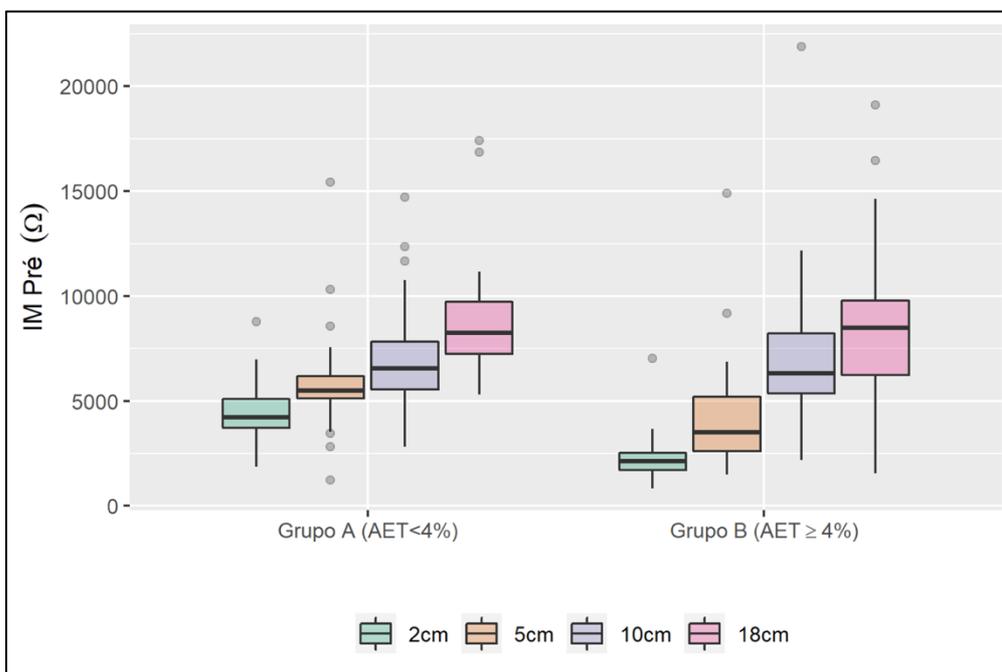
	Grupo A (AET < 4%) N = 28		Grupo B (AET \geq 4%) N = 32		p-valor
	Média (\pm DP)	Mediana (IIQ)	Média (\pm DP)	Mediana (IIQ)	
IM pré 2 cm	4.575,0 (\pm 1.407,6)	4.210 (3.695-5.150)	2.264,4 (\pm 1.099,0)	2.130 (1.685- 2.535)	<0,001
IM pré 5 cm	5.888,2 (\pm 2.529,4)	5.485 (5.115-6.265)	4.221,2 (\pm 2.623,7)	3.510 (2.495- 5.265)	0,001
IM pré 10 cm	7.181,4 (\pm 2.656,2)	6.545 (5.540-7.860)	7.079,1 (\pm 3.664,9)	6.325 (5.365- 8.515)	0,600
IM pré 18 cm	8.927,1 (\pm 2.798,8)	8.260 (7.220-9.765)	8.464,7 (\pm 3.709,3)	8.495 (6.205- 9.870)	0,600

Fonte: Dados originais da pesquisa.

Legenda: DP = Desvio padrão; IIQ = Intervalo interquartil

A IM Pré foi significativamente menor no grupo B nas posições 2 cm (2.264,4 $\Omega \pm$ 1.099,0 contra 4.575,0 $\Omega \pm$ 1.407,6 no grupo A; $p < 0,001$) e 5 cm acima da JEG (4.221,2 $\Omega \pm$ 2.623,7 contra 5.888,2 $\Omega \pm$ 2.529,4 no grupo A; $p = 0,001$). Já nas posições 10 e 18 cm acima da JEG, não houve diferença entre os dois grupos.

Figura 23 – Box Plot da impedância da mucosa antes do uso de inibidor de bombas de prótons (IM Pré) avaliada em diferentes posições acima da junção esofagogástrica (2,5, 10 e 18 cm), conforme tempo de exposição ácida (AET < 4% vs ≥ 4%)



Fonte: Dados originais da pesquisa.

Uma subanálise do grupo B foi proposta para avaliar indivíduos com AET entre 4 e 6% e AET ≥ 6% (Tabela 14 e Figura 24). Não se observou diferença com significância estatística entre as medidas de IM Pré em nenhuma posição nestes subgrupos (AET entre 4 e 6% contra AET ≥ 6%). A diferença com significância estatística foi notada quando se comparou AET <4% vs ≥6% ($p < 0,001$) e AET <4 vs 4-6% ($p < 0,001$) na posição 2 cm, bem como quando se comparou AET <4% vs ≥6% ($p = 0,004$) na posição 5 cm.

Tabela 14 – Média \pm desvio padrão das medidas da impedância da mucosa antes do uso de inibidor de bombas de prótons (IM Pré) em ohms (Ω), conforme tempo de exposição ácida (AET < 4% vs 4-6% vs \geq 6%)

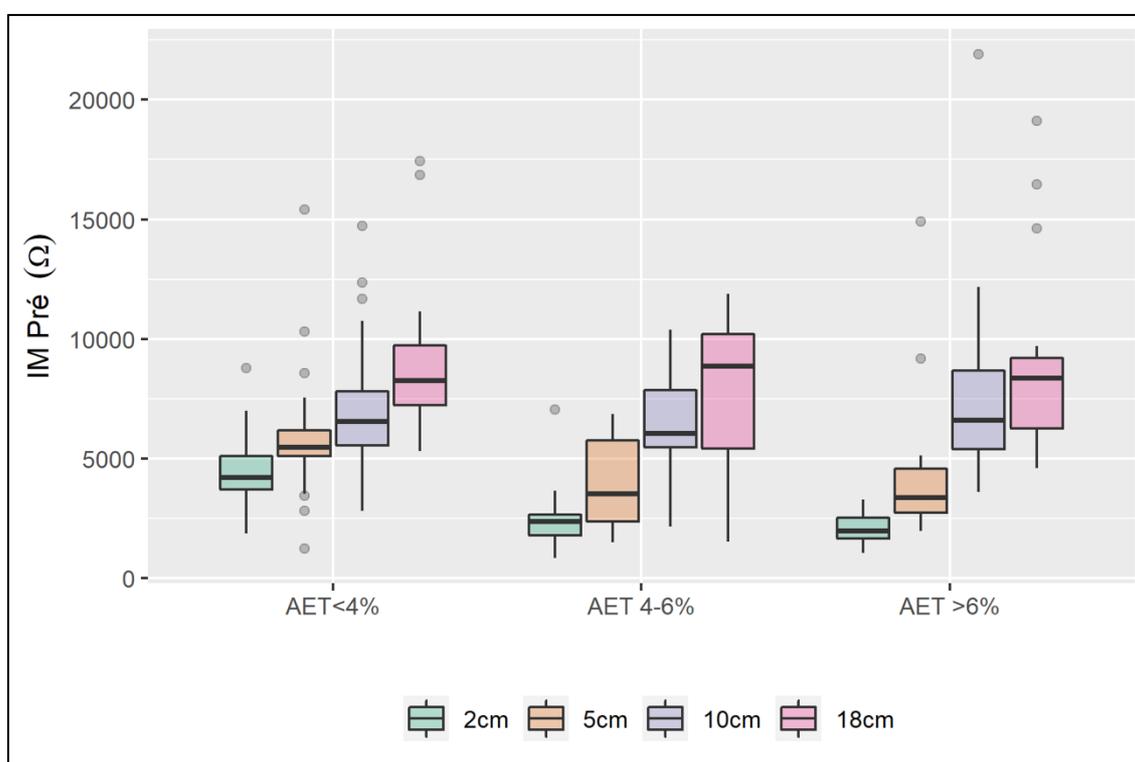
IM Pré \ AET	< 4% N = 28	4-6% N = 14	\geq 6% N = 18	p-valor
2 cm	4.575,0 (\pm 1.407,6)	2.479,3 (\pm 1.531,3)	2.097,2 (\pm 584,6)	<0,001 ^a
5 cm	5.888,2 (\pm 2.529,4)	4.064,3 (\pm 1.906,3)	4.343,3 (\pm 3.120,5)	0,003 ^b
10 cm	7.181,4 (\pm 2.656,2)	6.422,9 (\pm 2.755,7)	7.589,4 (\pm 4.249,1)	0,800
18 cm	8.927,1 (\pm 2.798,8)	7.817,1 (\pm 3.415,9)	8.968,3 (\pm 3.943,6)	0,800

Fonte: Dados originais da pesquisa.

Legenda: ^aPost-hoc: <4% x \geq 6% p<0,001; <4 x 4-6% p<0,001; \geq 6 x 4-6% p=1

^bPost-hoc: <4% x \geq 6% p=0,004; <4 x 4-6% p=0,8; \geq 6 x 4-6% p=1

Figura 24 – *Box Plot* da impedância da mucosa antes do uso de inibidor de bombas de prótons (IM Pré) avaliada em diferentes posições acima da junção esofagogástrica (2,5, 10 e 18 cm), conforme tempo de exposição ácida (AET < 4% vs 4-6% vs \geq 6%)



Fonte: Dados originais da pesquisa.

Ao se comparar as medidas de IM com os valores de MNBI obtidos durante a zpH, apenas a correlação entre MNBI (calculada a 3 cm) e IM Pré 2cm foi significativa

(Tabela 15 e Figura 25), com a força de correlação fraca ($r = 0,39$). A correlação entre MNBI e IM Pré 5 cm não foi significativa (Tabela 15).

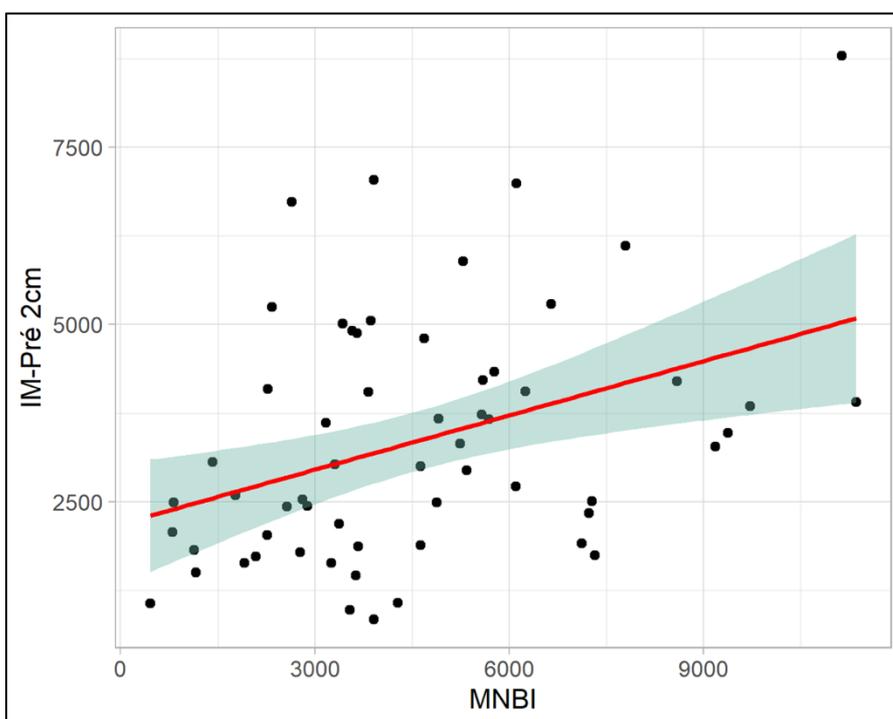
Tabela 15 – Correlação de Spearman entre as variáveis média noturna basal de impedância (MNBI) e impedância da mucosa antes do uso de inibidor de bombas de prótons a 2 cm acima da junção esofagogástrica (IM Pré 2 cm) e entre MNBI e impedância da mucosa antes do uso de inibidor de bomba de prótons a 5 cm acima da junção esofagogástrica (IM Pré 5 cm)

MNBI x IM Pré 2cm		MNBI x IM Pré 5cm	
p-valor	0,002	p-valor	0,075
r	0,39	r	0,23
Método	Spearman	Método	Spearman

Fonte: Dados originais da pesquisa.

Legenda: r = Coeficiente de correlação.

Figura 25 – Correlação de Spearman entre as variáveis média noturna basal de impedância (MNBI) e impedância da mucosa antes do uso de inibidor de bombas de prótons a 2 cm acima da junção esofagogástrica (IM Pré 2 cm).



Fonte: Dados originais da pesquisa.

Na Tabela 16 e Figura 26, é possível verificar que IM Pré 2 cm e IM Pré 5 cm apresentaram significativamente maiores valores de AUC. O valor de IM Pré 2 cm maior que 2.970 Ω resultou em sensibilidade de 96,4% e especificidade de 87,5% para definir que o paciente tinha AET < 4%. Já no caso do de IM Pré 5 cm, obteve-se sensibilidade de 82,1% e especificidade de 71,9% para valor maior que 4.825 Ω .

Tabela 16 – Estimativas diagnósticas de impedância da mucosa antes do uso de inibidor de bombas de prótons (IM Pré) avaliada em diferentes posições acima da junção esofagogástrica (2,5, 10 e 18 cm) para tempo de exposição ácida (AET) \geq 4%

	Área	EP	p valor	IC 95%	
				Inferior	Superior
IM pré 2 cm	0,937	0,037	<0,001	0,865	1,000
IM pré 5 cm	0,748	0,066	0,001	0,620	0,877
IM pré 10 cm	0,541	0,075	0,589	0,394	0,688
IM pré 18 cm	0,541	0,075	0,584	0,393	0,689

Fonte: Dados originais da pesquisa.

Legenda: EP = Erro padrão; IC 95% = Intervalo de confiança de 95%

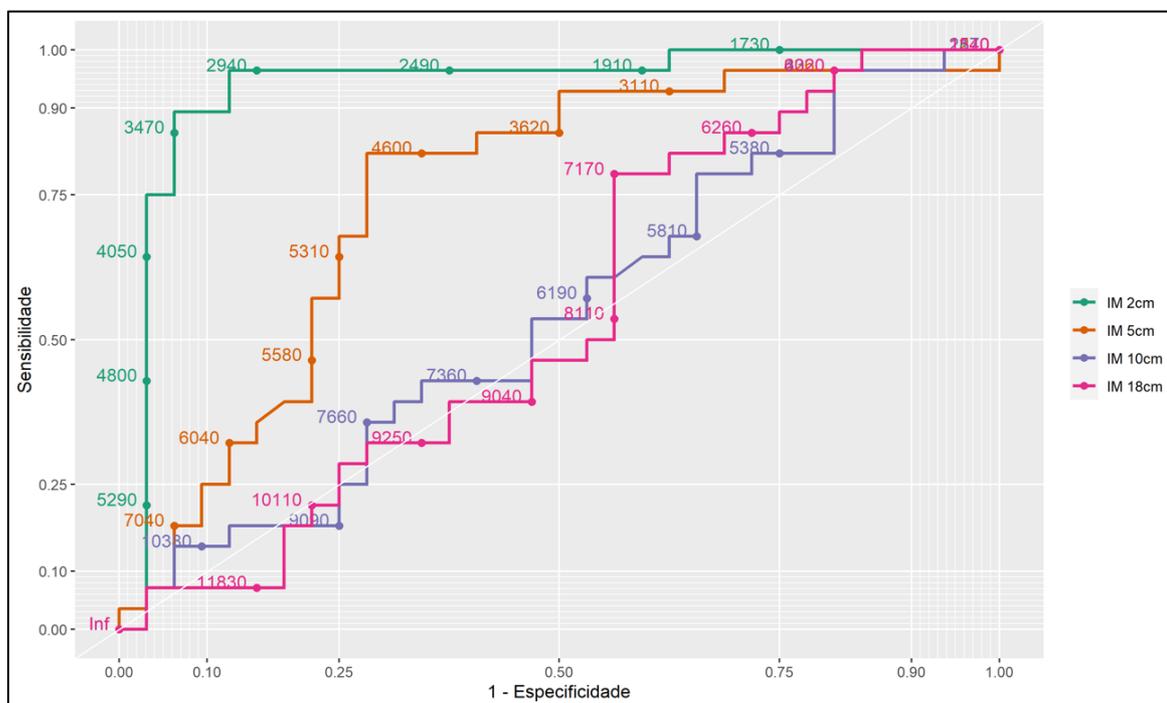
IM pré 2 cm: A melhor sensibilidade é 0,964 e melhor especificidade 0,875 em 2.970.

IM pré 5 cm: A melhor sensibilidade é 0,821 e melhor especificidade 0,719 em 4.825.

IM pré 10 cm: A melhor sensibilidade é 0,964 e melhor especificidade 0,188 em 4.210.

IM pré 18 cm: A melhor sensibilidade é 0,929 e melhor especificidade 0,188 em 11.285.

Figura 26 – Curva ROC da impedância da mucosa (IM) antes do uso de inibidor de bombas de prótons (IM Pré) avaliada em diferentes posições acima da junção esofagogástrica (2,5, 10 e 18 cm) para identificar tempo de exposição ácida (AET) \geq 4%



Fonte: Dados originais da pesquisa.

4.6 Reavaliação após tratamento

Dentre os 60 pacientes inicialmente estudados, 46 foram reavaliados após uso de esomeprazol 40 mg uma vez ao dia por oito semanas: 21 do grupo A e 25 do grupo B. Deste total, quatro do grupo A apresentaram esofagite erosiva grau A na EDA inicial do estudo, enquanto no grupo B sete tinham esofagite erosiva de grau A e sete de grau B. Destes 18 indivíduos com esofagite erosiva, todos apresentaram cicatrização após oito semanas de IBP.

Os participantes foram classificados, conforme a queda do escore do questionário GERD-HRQL, em respondedores (se queda do escore maior ou igual a 50%) ou não respondedores (se queda do escore menor que 50%). Além disso, uma das questões do GERD-HRQL (Anexo II) era “O quanto satisfeito você está com sua condição atual?”, com opções de resposta “Satisfeito”, “Neutro” e “Insatisfeito”. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto aos sintomas após uso de IBP. A Tabela 17 detalha as principais características quanto aos sintomas nesta reavaliação.

Tabela 17 – Características de sintomas de 46 pacientes após 8 semanas de inibidor de bombas de prótons (IBP) em dose padrão, conforme tempo de exposição ácida (AET < 4% vs ≥ 4%)

	Grupo A AET < 4% N = 21	Grupo B AET ≥ 4% N = 25	p-valor
Respondedores – n (%)	18 (85,7)	16 (64,0)	0,182
Pontuação GERD-HRQL (Média ± DP)	2,7 (±2,4)	5,08 (±5,4)	0,200
Satisfeito*			0,772
Satisfeito - n (%)	17 (80,9)	18 (72,0)	
Neutro - n (%)	3 (14,3)	5 (20,0)	
Insatisfeito - n (%)	1 (4,8)	2 (8,0)	

Fonte: Dados originais da pesquisa.

Legenda: GERD-HRQL = Questionário de qualidade de vida (*Gastroesophageal Reflux Disease - Health Related Quality of Life*); DP = Desvio padrão. *Satisfação com a condição atual

Como demonstrado na Tabela 18, não houve diferença estatisticamente significativa entre respondedores e não respondedores ao uso de IBP por oito semanas quanto às características demográficas, manométricas ou de zpH.

Tabela 18 – Características dos pacientes conforme resposta ou não (respondedores se queda do score GERD-HRQL maior ou igual a 50%) ao uso de inibidor de bombas de prótons (IBP) por oito semanas

	Resposta ao uso de IBP		p-valor
	Sim N = 34	Não N = 12	
Idade - Anos (média ± DP)	48,1 (±12,0)	44,3 (±7,6)	0,184
Sexo feminino – n (%)	25 (73,5)	9 (26,5)	0,921
Pontuação GERD-HRQL antes do IBP (média ± DP)	12,7 (±5,4)	11,5 (±8,2)	0,373
IC-JEG – mmHg.cm (Média ± DP)	29,8 (±15,0)	33,6 (±20,1)	0,970
Hipotonia de JEG			0,950
Sim (n = 31) – n (%)	11 (73,3)	4 (26,7)	
Não (n = 15) – n (%)	23 (74,2)	8 (25,8)	
MEI Critérios Chicago 3.0			0,921
Sim (n = 12) – n (%)	9 (75,0)	3 (25,0)	
Não (n = 34) – n (%)	25 (73,5)	9 (26,5)	
MEI Critérios Chicago 4.0			0,419
Sim (n = 8) – n (%)	5 (62,5)	3 (37,5)	
Não (n = 38) – n (%)	29 (76,3)	9 (23,7)	
Refluxo proximal (Média ± DP)	16,2 (±18,8)	15,4 (±8,7)	0,281
Refluxo distal (Média ± DP)	60,8 (±34,9)	55,4 (±26,9)	0,881
MNBI - Ω (Média ± DP)	4741,4 (±2833,7)	3991,7 (±2430,9)	0,395
Índice PSPW - % (Média ± DP)	45,6 (±23,3)	38,4 (±24,0)	0,342
Esofagite erosiva			0,834
Sim (n = 18) – n (%)	13 (72,2)	5 (27,8)	
Não (n = 28) – n (%)	21 (75,0)	7 (25,0)	

Fonte: Dados originais da pesquisa.

Legenda: GERD-HRQL = Questionário de qualidade de vida (*Gastroesophageal Reflux Disease - Health Related Quality of Life*); IC-JEG = Índice de contratilidade da Junção Esofagogástrica; DP = Desvio padrão; JEG = Junção Esofagogástrica; MEI = Motilidade esofágica ineficaz; MNBI = Média noturna basal da impedância; PSPW = Onda peristáltica induzida por deglutição pós-refluxo (*Post-reflux swallow-induced peristaltic wave*)

A comparação entre as medidas da IM aferidas na primeira EDA (IM Pré) e na EDA de reavaliação (IM Pós) estão detalhadas nas Tabelas 19 e representadas também na Figura 27. Houve significância estatística na comparação temporal pré e

pós: no grupo A, a medida basal a 2 cm da JEG foi de 4.575,0 ($\pm 1407,6$) para 6.425,2 ($\pm 2565,7$), enquanto no grupo B foi de 2.264,4 ($\pm 1.099,0$) a 4.660,8 ($\pm 1.216,3$). Conforme demonstrado na Tabela 20, a significância da interação ($p=0,096$) mostrou ainda que o aumento observado no pré e pós ocorreu de forma semelhante entre os grupos. Este fenômeno observado no caso da IM 2 cm ocorreu também na medida da IM 5 cm (Tabelas 19 e 20).

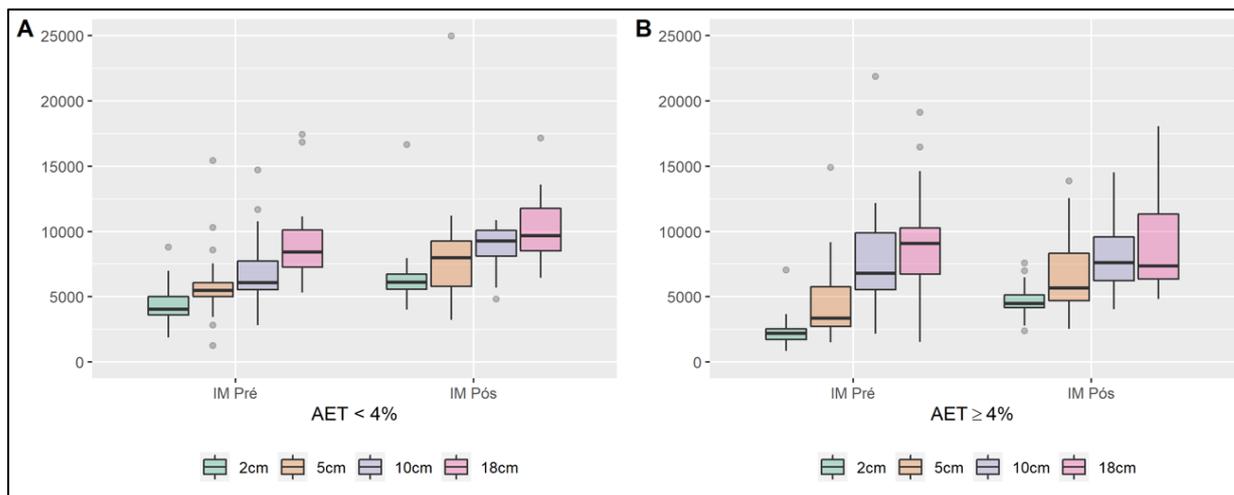
Quanto à IM a 10 cm e a 18 cm, a interação grupo:tempo foi significativa ($p>0,05$), ou seja, enquanto houve estabilidade nas medidas pré e pós no grupo B, ocorreu modificação relevante no grupo A: de 7.181,4 ($\pm 2656,2$) para 9.641,4 ($\pm 4302,3$) a 10 cm e de 8.927,1 ($\pm 2798,9$) para 11.037,6 ($\pm 4322,6$) a 18 cm.

Tabela 19 – Média \pm Desvio padrão (DP) da impedância da mucosa antes (IM Pré) e após uso de inibidor de bombas de prótons (IM Pós) avaliada em diferentes posições acima da junção esofagogástrica (2,5, 10 e 18 cm), em ohms (Ω), conforme tempo de exposição (AET < 4% vs ≥ 4)

		Grupo A AET < 4% N = 21		Grupo B AET \geq 4% N = 25	
		Média (\pm DP)	P-valor	Média (\pm DP)	p-valor
IM 2 cm	Pré	4.575,0 ($\pm 1407,6$)	0,006	2.264,0 ($\pm 1.099,0$)	< 0,001
	Pós	6.425,2 ($\pm 2565,7$)		4.660,8 ($\pm 1.216,3$)	
IM 5 cm	Pré	5.888,2 ($\pm 2529,4$)	0,010	4.221,3 ($\pm 2.623,7$)	< 0,001
	Pós	8.360,9 ($\pm 4400,0$)		6.520,8 ($\pm 3.002,5$)	
IM 10 cm	Pré	7.181,4 ($\pm 2656,2$)	0,006	7.079,1 ($\pm 3.664,9$)	0,200
	Pós	9.641,4 ($\pm 4302,31$)		7.952,0 ($\pm 2.487,7$)	
IM 18 cm	Pré	8.927,1 ($\pm 2798,9$)	0,040	8.464,7 ($\pm 3.709,3$)	1,000
	Pós	11.037,6 ($\pm 4322,6$)		8.817,2 ($\pm 3.419,8$)	

Fonte: Dados originais da pesquisa.

Figura 27 – *Box Plot* da impedância da mucosa antes (IM Pré) e após uso de inibidor de bombas de prótons (IM Pós) avaliada em diferentes posições acima da junção esofagogástrica (2,5, 10 e 18 cm), em ohms (Ω), conforme tempo de exposição (AET < 4% vs \geq 4%)



Fonte: Dados originais da pesquisa.

Tabela 20 – Resultados da análise de ANOVA não paramétrica para avaliar as mudanças da impedância da mucosa (IM) pré e pós tratamento com inibidor de bombas de prótons (IBP)

IM 2cm		p-valor
Grupo	Não; Sim	<0,001
Tempo		<0,001
Grupo:Tempo		0,096
IM 5cm		
Grupo	Não; Sim	<0,001
Tempo	IM pré x IM pós	<0,001
Grupo:Tempo		0,881
IM 10cm		
Grupo	Não; Sim	0,519
Tempo	IM pré x IM pós	<0,001
Grupo:Tempo		0,040
IM 18cm		
Grupo	Não; Sim	0,178
Tempo	IM pré x IM pós	0,234
Grupo:Tempo		0,032

Fonte: Dados originais da pesquisa.

A Tabela 21 mostra os valores de IM Pré e IM Pós em cada uma das posições acima da JEG entre os grupos respondedor e não respondedor ao IBP por oito semanas. Além disso, também foi calculado o Δ IM, que representa a diferença entre IM Pós e IM Pré, isto é, a variação de IM em cada posição. Não houve diferença estatística entre respondedores e não respondedores quanto à nenhuma destas medidas de impedância da mucosa.

Tabela 21 – Média \pm Desvio padrão (DP) das medidas da IM Pré, IM Pós e Δ IM (variação entre IM Pré e Pós) avaliadas em diferentes posições acima da junção esofagogástrica (2,5, 10 e 18 cm), em ohms (Ω), conforme resposta ou não ao uso de inibidor de bombas de prótons (IBP) por oito semanas

	Resposta ao uso de IBP		p-valor
	Sim N = 34	Não N = 12	
IM Pré 2 cm	3.484,4 (\pm 1.750,5)	2.757,5 (\pm 1.650,0)	0,096
IM Pré 5 cm	5.232,9 (\pm 2.713,9)	4.758,3 (\pm 3.693,9)	0,154
IM Pré 10 cm	7.248,2 (\pm 2.330,4)	7.520,8 (\pm 5.628,1)	0,250
IM Pré 18 cm	9.178,8 (\pm 2.884,2)	9.003,3 (\pm 5.125,1)	0,671
IM Pós 2 cm	5.746,8 (\pm 2.258,4)	4.671,7 (\pm 1.481,2)	0,051
IM Pós 5 cm	7.801,8 (\pm 4.036,9)	6.111,7 (\pm 2.681,5)	0,189
IM Pós 10 cm	8.946,8 (\pm 3.786,00)	8.090,0 (\pm 2.554,7)	0,582
IM Pós 18 cm	10.144,7 (\pm 4.084,1)	8.941,7 (\pm 3.660,2)	0,282
Δ IM 2 cm	2.262,4 (\pm 2.678,1)	1.914,1 (\pm 931,8)	0,476
Δ IM 5 cm	2.568,8 (\pm 4.350,3)	1.353,3 (\pm 4.802,4)	0,726
Δ IM 10 cm	1.698,5 (\pm 4.395,5)	569,2 (\pm 5.443,5)	0,841
Δ IM 18 cm	965,9 (\pm 4.110,8)	-61,7 (\pm 4.407,7)	0,900

Fonte: Dados originais da pesquisa.

Legenda: IM Pré = Impedância da mucosa antes do uso de IBP; IM Pós: Impedância da mucosa após uso de inibidor de bombas de prótons; Δ IM = Variação entre IM Pré e Pós

5 DISCUSSÃO

No presente trabalho, desenvolvemos o primeiro cateter nacional para medida direta da IM durante o exame de EDA e testamos o seu desempenho para o diagnóstico de DRGE.

A divisão dos grupos considerou o AET, que é a variável mais importante para o diagnóstico de certeza de DRGE.³⁹ A opção pelo ponto de corte AET 4% para esta classificação considerou o consenso de Lyon, que definiu que AET abaixo de 4% exclui a possibilidade de diagnóstico de DRGE.^{39,40} De fato, estudo posterior de validação, identificou que, em indivíduos saudáveis, a mediana do AET era 1,3%, com percentil 95 de 4,6%.⁵²

Como todos os participantes incluídos referiam queixa de pirose e/ou regurgitação, pode-se definir que o grupo A (AET < 4%) apresentava sintomas funcionais (pirose funcional ou hipersensibilidade esofágica).⁷⁵ Este grupo A correspondeu a 47,7% dos pacientes estudados, sendo destes 17,9% classificados como hipersensibilidade esofágica e 82,1% como pirose funcional. A literatura estima que 30% dos pacientes com queixa de pirose apresentem esofagite erosiva. Dos 70% com endoscopia normal, 50% costumam cursar com valores anormais em testes de pHmetria (DRGE não-erosiva). Os outros 50% são divididos geralmente em pirose funcional (60%) e hipersensibilidade ao refluxo (40%).⁹⁷

Os grupos do estudo apresentaram amostra homogênea, tanto em características demográficas como clínicas. O único sintoma mais frequente no grupo B (AET \geq 4%) foi eructação (75,0% contra 42,9%, $p = 0,023$). Segundo a literatura, a prevalência de eructação na população geral varia de 6,7 a 28,8%, sendo que indivíduos que apresentam sintomas típicos de refluxo são mais propensos a ter esta queixa.⁹⁸ Em pacientes com DRGE, a prevalência de eructação diverge bastante em diferentes estudos, variando desde 4,1% até 75,6%.⁹⁸

A maior parte dos participantes incluídos foi do sexo feminino, o que é justificado tanto por mulheres procurarem mais os serviços de saúde como por se queixarem mais de pirose.^{9,99} Em estudo populacional realizado previamente em São Paulo, identificou-se que 12,5% das mulheres apresentavam pirose pelo menos 2 vezes por semana, contra 7,7% dos homens (OR 1,41, IC 95% 1,15-1,73).⁹ Posteriormente, em uma pesquisa telefônica nacional que entrevistou 1.773

indivíduos, 28,5% das mulheres apresentaram pirose nos últimos 6 meses contra 23,7% dos homens ($p < 0,05$).¹⁰⁰

Os pacientes dos grupos A e B também apresentaram qualidade de vida e intensidade de sintomas semelhantes quando comparada a pontuação GERD-HRQL (11,1 para AET < 4% contra 13,8 para AET \geq 4%). Este questionário apresenta 10 itens relacionados aos sintomas típicos de DRGE e a pontuação total pode variar de 0 (melhor escore possível) a 50 (pior escore).⁹⁰

Não existem pontos de corte bem estabelecidos que definam sintomas leves, moderados ou intensos na avaliação pré-tratamento do GERD-HRQL, sendo este um instrumento mais interessante na avaliação de mudanças sintomáticas após tratamento clínico ou cirúrgico.¹⁰¹ Alshammari e colaboradores, por exemplo, definiram como qualidade de vida ruim a pontuação total maior que 16 (baseado que este era o valor da mediana dos pacientes do estudo).¹⁰² Em revisão de publicações que utilizaram o questionário GERD-HRQL nos 25 anos de sua existência, a média do escore foi 24,52 (desvio padrão 7,82) para 308 pacientes com DRGE, com mediana de 25 (intervalo interquartil 19,58-29,00).⁹⁰

No presente estudo, a pontuação do questionário GERD-HRQL pré-tratamento foi baixa provavelmente porque foram excluídos pacientes com esofagites erosivas moderadas a intensas e com hérnias de hiato maiores que 3 cm. Além disso, os critérios de inclusão utilizados definiam presença de pirose e/ou regurgitação, isto é, o participante poderia não ter pirose, sendo que as perguntas do GERD-HRQL consideram principalmente este sintoma e não destacam tanto a regurgitação (vide Anexo II).

Sabe-se que a DRGE pode cursar com alterações de motilidade esofágica, mas não há alterações manométricas específicas.³⁸ Em participantes com AET < 4% (DRGE excluída), por exemplo, houve 21,4% de hipotonia da JEG e 17,8% de MEI (conforme critérios de Chicago 3.0). Logo, mesmo em indivíduos com distúrbios funcionais, pode-se encontrar alterações de motilidade esofágica, que não estão necessariamente associadas a um aumento da exposição ácida. De fato, estudos prévios demonstraram que até 17% de indivíduos assintomáticos poderiam apresentar MEI e até 35,9% de pacientes com pirose funcional tinham hipotonia da JEG (contra 54,9% daqueles com DRGE) em exame manométrico.^{62,103}

Porém, quanto mais intenso é o refluxo, maior é a prevalência de alterações de motilidade esofágica. Na subanálise do grupo B (AET \geq 4%), identificou-se que

participantes com AET $\geq 6\%$ apresentavam maior percentual de hipotonia da JEG (44,4%), apesar dessa diferença não ter significância estatística em relação aos demais grupos. Ao excluir pacientes com esofagites erosivas mais intensas e hérnias de hiato maiores que 3 cm, é provável que o presente estudo tenha selecionado menor proporção de pacientes com hipotonia da JEG. Em pacientes com hérnia de hiato e com esofagite mais intensa, afinal, são esperados menores valores de EGJ-CI.^{24,104-106}

Ainda na subanálise do grupo B (AET $\geq 4\%$), identificou-se que participantes com AET $\geq 6\%$ apresentavam MEI em 50,0% (conforme Chicago 3.0) e 33,3% (conforme Chicago 4.0). A maior presença de diagnóstico de MEI neste subgrupo foi estatisticamente significativa ($p = 0,003$ e $p = 0,022$, respectivamente). A MEI prejudica a depuração esofágica e participa da fisiopatologia da DRGE, sendo o distúrbio de contratilidade de corpo esofágico mais comum nestes pacientes. Casos mais intensos, como esofagite erosiva e esôfago de Barrett, estão associados a maior proporção ainda de MEI.^{24,62} Além disso, dentre os pacientes com diagnóstico de MEI, a DRGE é a principal condição associada, ocorrendo em 40 a 50% dos casos.¹⁰⁷

A manometria esofágica, portanto, apesar de não ser definitiva para o diagnóstico confirmatório de DRGE, é capaz de fornecer informações adjuvantes importantes sobre a integridade da junção esofagogástrica e a função motora de corpo esofágico.^{108,109} Os presentes dados corroboram com o consenso de Lyon, que considera hipotonia da JEG e MEI como evidências adjuvantes para o diagnóstico de DRGE.⁴⁰

As medidas de IM foram realizadas em parede lateral direita a 2, 5, 10 e 18 cm acima da JEG. A escolha por estas diferentes posições deve-se ao fato da DIS não se distribuir homogeneamente no esôfago de pacientes com DRGE, apresentando variação radial e axial. Por sua vez, a decisão pelas medidas em parede lateral direita justifica-se por ter sido demonstrado previamente que, em indivíduos com DRGE não-erosiva, há maior espessamento da camada de células basais ($p = 0,011$) e maior DIS ($p = 0,01$) na posição de três horas no esôfago (equivalente à parede lateral direita) comparativamente à posição de nove horas (parede lateral esquerda). Durante a avaliação endoscópica, a presença de erosões também costuma predominar no quadrante de três horas.¹¹⁰

Optou-se pela medida mais distal em esôfago a 2 cm acima da JEG porque estudos prévios identificaram que, ao se comparar pacientes com DRGE não-erosiva

e controles assintomáticos, houve maior diferença nos critérios histológicos de biópsias realizadas 1 a 2 cm acima da JEG do que em biópsias na própria JEG.¹¹⁰ Além disso, procurou-se também estar em uniformidade com a publicação de Yuksel et al, que desenvolveu o primeiro cateter para medida de impedância da mucosa e realizou as aferições a 2, 5 e 10 cm acima da JEG.⁸⁷

Os valores de IM foram ascendentes de distal (2 cm) para proximal (18 cm) em ambos os grupos. Considerando-se que o refluxo gastroesofágico ocorre de forma retrógrada no esôfago, é realmente esperado que ocorra mais dano tecidual em esôfago distal e que, portanto, sejam observados menores valores de IM quanto mais próximo da JEG. Além disso, esse padrão foi identificado mesmo no grupo A (AET < 4%), uma vez que, por mais que não existissem níveis patológicos de refluxo, a simples presença de refluxo fisiológico pode acarretar maior dilatação de espaços intercelulares em esôfago distal quando comparado ao esôfago proximal.³¹ De fato, estima-se que a DIS possa ser encontrada em até 20 a 40% de voluntários saudáveis.¹¹¹

Em esôfago médio e proximal (10 e 18 cm acima da JEG), onde há geralmente menor dano tecidual pelo refluxo, não houve diferença na IM entre os grupos A e B. Em contrapartida, a IM foi significativamente menor no Grupo B (AET ≥ 4%) em esôfago distal (2 e 5 cm acima da JEG). A presença de *outliers* é normal e esperada e a existência destes não prejudicou a obtenção de resultados adequados durante a confecção da curva ROC, especialmente para IM 2 e 5 cm.

Ao realizar uma subanálise do grupo B (AET ≥ 4%), a amostra teve redução do seu poder para a detecção de diferenças. Contudo, ainda assim foi suficiente para apontar a diferença entre os pacientes da faixa <4% e a faixa intermediária (4 a 6%) – p <0,001. Não foi encontrada diferença entre o grupo 4 a 6% e o grupo superior ≥ 6%, o que sugere que, apesar do consenso de Lyon definir a faixa de AET de 4 a 6% como evidência limítrofe, estudos posteriores deveriam discutir se estes valores não seriam suficientes para confirmação diagnóstica em pacientes com sintomas típicos de DRGE.^{39,40} Essa subanálise revela também que a medida de IM parece ser mais útil para descartar o diagnóstico de DRGE (AET < 4%).

O ponto de corte de 2.970 Ω da IM a 2 cm foi capaz de determinar AET ≥ 4% com sensibilidade 96,4% e especificidade 87,5%. De modo semelhante, o valor de 4.825 Ω a 5 cm definiu AET ≥ 4% com sensibilidade 82,1% e especificidade 71,9%. No primeiro estudo que avaliou a medida da IM por cateter durante a EDA, foram

incluídos 69 pacientes. Em pacientes com DRGE (definido nesta pesquisa como presença de esofagite ou AET > 5,3%), a mediana dos valores a 2 cm da JEG foi 2.096 Ω e, na ausência de DRGE, foi 3.607 Ω ($p = 0,008$).⁸⁷ O ponto de corte de 3.200 Ω teve sensibilidade de 88% e especificidade de 65% para o diagnóstico de DRGE.⁸⁷

Posteriormente, o mesmo grupo de pesquisadores validou este cateter em amostra mais ampla (61 pacientes com EE, 81 sem EE mas AET > 5,3%, 93 sem DRGE, 18 com acalásia e 15 com esofagite eosinofílica). A mediana de IM a 2 cm da JEG foi 1.427 Ω em DRGE erosiva, 1.829 Ω em DRGE não erosiva, 2.956 Ω em saudáveis, 5.227 Ω em acalásia e 1.235 Ω em esofagite eosinofílica. O ponto de corte de 1.465 Ω teve sensibilidade de 70% e especificidade de 91% para o diagnóstico de DRGE.⁸⁸ Deve-se considerar, porém, que os estudos prévios utilizaram um cateter com sensores de tamanho e espaçamento diferentes e de outro fornecedor (*Sandhill Scientific, Highlands Ranch, Estados Unidos*), além de um limite superior de AET (5,3%) para definição de grupos.^{87,88}

A presença de líquido no lúmen e a contratilidade esofágica podem dificultar o adequado contato do cateter com a mucosa esofágica e, com isso, gerar variabilidade nos exames. Diante desta limitação, tem-se desenvolvido uma nova geração de cateter, que consiste em um balão que pode ser insuflado até 2 cm de diâmetro e que apresenta 2 a 4 colunas longitudinais de 10 sensores de impedância (distanto 1 cm entre si). Desta forma, assegura-se um contato direto do sensor com a mucosa e torna-se possível uma medida simultânea de IM em vários pontos.^{112,113}

O desenvolvimento de novos dispositivos para avaliar a integridade da mucosa é um dos principais alvos para a evolução no diagnóstico de DRGE, uma vez que os métodos diagnósticos disponíveis atualmente apresentam diversas limitações.³⁷ Além do cateter descrito para medida de IM, há duas técnicas descritas que também podem ser realizados durante a EDA para predizer a integridade da mucosa: espectroscopia de impedância elétrica do tecido (EIET) e medida da admitância da mucosa.¹¹⁴

A EIET consiste em um cateter com quatro eletrodos na ponta, sendo dois que aplicam uma corrente e dois que medem a impedância extra e intracelular.¹¹⁵ Admitância, por sua vez, é o inverso da impedância. Para a sua medida, usa-se um cateter com um sensor na ponta associado a dois eletrodos referência dispostos bilateralmente nos antebraços do indivíduo, que permitem medir a diferença de fluxo ao se utilizar duas correntes de frequências diferentes.¹¹⁶

Neste trabalho, a IM não foi capaz de definir resposta ou não ao IBP. Não houve também nenhuma diferença significativa entre respondedores e não respondedores ao uso de IBP por oito semanas. Como os valores pré-tratamento de GERD-HRQL já eram baixos e semelhantes entre os grupos, isto pode ter limitado a análise de evolução dos sintomas. Xie e colaboradores, por exemplo, haviam demonstrado previamente que valores de MNBI $> 1.764 \Omega$ eram preditores de falha terapêutica ao IBP em pacientes com DRGE (OR 11,9, IC 95% 2,4-58,9, $p < 0,01$).⁷⁶

Por outro lado, observou-se que em ambos os grupos houve aumento dos valores de IM nas posições 2 e 5 cm após oito semanas de IBP. Nas posições 10 e 18 cm, onde os valores de IM já eram inicialmente mais elevados, houve aumento estatisticamente significativo apenas no grupo A (AET $< 4\%$), o que aparentemente não tem uma implicação biológica.

Portanto, apesar de não ter conseguido prever a resposta à terapia, o aumento da IM após o uso de IBP corrobora com a hipótese de que esta variável tem relação direta com a integridade da mucosa. Mesmo em controles saudáveis, Pauwels e colaboradores já haviam demonstrado esse comportamento de aumento da impedância basal (medida durante zpH) após esomeprazol 40 mg duas vezes ao dia por duas semanas.¹¹¹ Além de reduzir a secreção de ácido gástrico, os IBPs apresentam ainda potenciais mecanismos antiinflamatórios ácido-independentes através da supressão de um quimioatraente de eosinófilos (eotaxina-3) pelas células epiteliais do esôfago.¹¹⁷ Estudos inclusive já demonstraram que há reversibilidade da dilatação de espaços intercelulares após o uso de IBP por três meses.¹¹⁸

Dentre os 18 pacientes com EE que foram reavaliados após o teste terapêutico, houve 100% de cicatrização da mucosa. De fato, a taxa de cicatrização de EE com uso de esomeprazol 40 mg ao dia é de 55,8 a 81,7% em 4 semanas e de 82,4 a 94,1% em 8 semanas.¹¹⁹ Considerando-se que esta amostra de EE é pequena e que foram incluídos apenas casos mais brandos (Los Angeles A e B), não é surpreendente que tenha ocorrido cura de todos os casos de esofagite.

Apesar de grande destaque nas publicações internacionais, a avaliação do índice PSPW e da MNBI ainda não havia sido realizada com o cateter nacional de impedância-pHmetria (Alacer Biomédica Ltda). Neste estudo, demonstrou-se que estas métricas também podem ser úteis para o diagnóstico de DRGE com uso do cateter nacional, pois tanto o índice PSPW como a MNBI foram significativamente maiores no grupo A (AET $< 4\%$).

Já foi demonstrado previamente que a MNBI tem uma correlação linear negativa com a presença de DIS ($r = -0,230$, $p < 0,05$) e com o AET ($r = -0,527$, $p < 0,01$), isto é, quanto menor a MNBI, maior é a DIS e o AET.⁷⁶ Os valores de MNBI no presente estudo parecem ser mais elevados que os geralmente descritos na literatura. O ponto de corte ideal para determinar AET $< 4\%$ (evidência contra refluxo gastroesofágico patológico) foi MNBI acima de 3.025Ω (AUC $0,712$), com sensibilidade $89,3\%$ e especificidade $45,2\%$. Classicamente, contudo, estudos com cateter de impedância-pHmetria da *Sandhill Scientific* (Highlands Ranch, Estados Unidos) haviam determinado que o valor de MNBI abaixo de 2.292Ω seria compatível com DRGE e que poderia prever boa resposta à terapia antirrefluxo.^{81,82} Posteriormente, com o cateter da *Given Imaging* (Los Angeles, Estados Unidos), identificou-se que MNBI maior que $1.941,8 \Omega$ seria uma evidência contra refluxo patológico em indivíduos com sintomas refratários de DRGE.¹²⁰ Segundo a atualização 2.0 do consenso de Lyon, MNBI $> 2.500 \Omega$ seria evidência contra DRGE e $< 1.500 \Omega$ seria evidência auxiliar para o diagnóstico.⁴⁰

O princípio que justifica o uso da MNBI é o mesmo que o da IM.^{32,76,77} Desta forma, é realmente esperado que, apesar de fraca, a correlação entre MNBI (calculada a 3 cm) e IM Pré 2 cm tenha sido significativa. Ambas apresentaram também pontos de corte semelhantes (2.970Ω para IM e 3.025Ω para MNBI), mas com sensibilidade e especificidade diferentes. É preciso destacar algumas diferenças entre as duas técnicas:

- a) A posição em que a medida foi realizada é diferente: MNBI foi aferida a 3 cm acima da JEG e a IM mais distal foi identificada a 2 cm acima da JEG;
- b) A distância entre os anéis metálicos no cateter padrão de ZpH é de 2 cm,¹²¹ ao passo que no cateter desenvolvido para medida de IM é de 1 mm. É justamente essa maior separação que impossibilita o uso do mesmo cateter de ZpH para a medida direta da IM durante a endoscopia, pois torna tecnicamente mais difícil a oposição de um segmento maior de cateter de polivinil à mucosa esofágica ao mesmo tempo.
- c) Ao se calcular a MNBI, presume-se que, quando não há refluxos ou deglutições, a luz esofágica colaba e os anéis metálicos ficam em contato próximo à mucosa.²⁹ No caso da medida da IM, contudo, há visão direta

endoscópica que confirma que realmente está ocorrendo o contato entre os anéis e a mucosa.

A análise do índice PSPW, por sua vez, trouxe valores de sensibilidade (75,0%) e especificidade (80,6%) interessantes para afastar o diagnóstico de DRGE. O ponto de corte ideal (52,5%) foi inferior ao classicamente mais aceito (61,0%), porém mais próximo ao valor de 50% que foi descrito para diagnóstico de DRGE em um recente estudo multicêntrico^{81,84,122} Frazzoni e colaboradores determinaram índice PSPW de 72%, 45%, 28% e 22% respectivamente para controles saudáveis, AET <4% em pacientes com pirose, AET entre 4 e 6% e AET > 6%.¹²² Neste mesmo estudo, índice PSPW < 50% esteve presente em 53%, 97% e 98% dos pacientes com AET < 4%, 4 a 6% e >6%, respectivamente. Desta forma, o índice PSPW < 50% esteve em concordância para afastar o diagnóstico de DRGE (AET < 4%), com OR 18,9 (IC 95% 8,6 a 41,3).¹²²

Também é importante destacar que os valores de MNBI e de índice PSPW foram significativamente menores naqueles com MEI. Estes achados estão de acordo com dados prévios que demonstraram que índice PSPW e MNBI reduzem significativamente com o aumento gradual de hipomotilidade de corpo esofágico.¹²³

Como o índice PSPW reflete a capacidade de depuração esofágica, é esperado que seu comprometimento seja decorrente de pior motilidade esofágica.^{81,123,124} De fato, em pacientes com MEI, o índice PSPW foi de 31,9% (vs 50,4% em pacientes sem MEI). Esses valores corroboram com dados prévios da literatura, que descrevem índice PSPW de 49,7%, 43,5% e 31,8% em pacientes com DRGE sem MEI, MEI leve (50 a 70% de contrações esofágicas ineficazes) ou MEI grave (mais de 70% contrações ineficazes ou pelo menos 50% falhas), respectivamente.¹²⁴ Diante disso, demonstra-se que o índice PSPW traz evidência complementar sobre a função neuromuscular esofágica no contexto de DRGE.¹²³

A MEI, ao se associar com esta depuração anormal do conteúdo gástrico refluído, pode resultar em exposição prolongada ao ácido esofágico e, histologicamente, em DIS. Por sua vez, a DIS crônica pode facilitar a exposição sustentada de elementos neurais e musculares do esôfago ao conteúdo gástrico nocivo, contribuindo para a própria MEI.⁶² No presente trabalho, a redução de integridade da mucosa em pacientes com MEI pode ser demonstrada pelos valores

de MNBI (3.320,7 Ω vs 4.967,0 Ω naqueles sem MEI; $p = 0,011$). Ribolsi e colaboradores já haviam relatado previamente que pacientes com MEI leve e MEI severa apresentavam menores valores de MNBI quando comparados com pacientes sem MEI ($p = 0,041$ e $p < 0,001$, respectivamente).¹²⁴

Por fim, este estudo proporcionou mais evidências para o uso da impedância da mucosa no diagnóstico de DRGE. Dispomos agora de novo método eficaz na avaliação da integridade da mucosa esofágica, mas que ainda precisa ser validado em estudos futuros e ter seu desempenho avaliado na definição de desfechos terapêuticos.

6 CONCLUSÕES

Com base nos resultados apresentado, pode-se concluir que:

- a) A medida direta da IM durante a endoscopia digestiva alta é um método simples e promissor para o diagnóstico de DRGE. Pacientes com AET anormal apresentam medidas mais baixas de IM;
- b) O valor de $IM > 2.970 \Omega$ aferido 2 cm acima da JEG foi a variável com melhor desempenho para descartar DRGE (sensibilidade 96,4% e especificidade 87,5%);
- c) Os valores de IM a 2 e 5 cm aumentaram após oito semanas de IBP, inferindo uma melhora da integridade da mucosa;
- d) As novas variáveis de impedância-pHmetria (índice PSPW e MNBI) apresentam valores significativamente menores em pacientes com AET anormal;
- e) $MNBI > 3.025 \Omega$ descarta o diagnóstico de DRGE (sensibilidade 89,3% e especificidade 45,2%);
- f) Índice $PSPW > 52,5\%$ descarta o diagnóstico de DRGE (sensibilidade 75,0% e especificidade 80,6%);
- g) Os achados manométricos de hipotonia da JEG e MEI são mais frequentes em pacientes com refluxo mais intenso ($AET \geq 6\%$), mas não são específicos.

REFERÊNCIAS

1. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63(6):871–80.
2. Yadlapati R. Clinical Spectrum and Diagnosis of GERD Phenotypes. In: *The Esophagus*. Wiley; 2021. p. 333–46.
3. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, Solaymani-Dodaran M, Bazzoli F, Ford AC. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: A meta-analysis. *Gut*. 2018;67(3):430–40.
4. Vakil N, Van Zanten S V., Kahrilas P, Dent J, Jones R, Bianchi LK, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900–20.
5. Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(2):267–76.
6. Moraes-Filho JPP, Chinzon D, Eisig JN, Hashimoto CL, Zaterka S. Prevalence of heartburn and gastroesophageal reflux disease in the urban Brazilian population. *Arq Gastroenterol*. 2005;42(2):122–7.
7. Savarino E V., de Bortoli N, de Cassan C, Della Coletta M, Bartolo O, Furnari M, et al. The natural history of gastro-esophageal reflux disease: a comprehensive review. *Dis Esophagus*. 2017;30(2):1–9.
8. Fass R. Gastroesophageal Reflux Disease. *N Engl J Med*. 2022;387(13):1207–16.
9. De Oliveira Latorre MDRD, Da Silva AM, Chinzon D, Eisig JN, Dias-Bastos TRP. Epidemiology of upper gastrointestinal symptoms in Brazil (EpiGastro): A population-based study according to sex and age group. *World J Gastroenterol*. 2014;20(46):17388–98.
10. Peery AF, Dellon ES, Lund J, Crockett SD, McGowan CE, Bulsiewicz WJ, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology*. 2012;143(5):1179-1187.e3.
11. Rubenstein JH, Chen JW. Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014;43(1):1–14.
12. Wahlqvist P, Reilly MC, Barkun A. Systematic review: The impact of gastro-oesophageal reflux disease on work productivity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(2):259–72.
13. Brook RA, Wahlqvist P, Kleinman NL, Wallander MA, Campbell SM, Smeeding JE. Cost of gastro-oesophageal reflux disease to the employer: A perspective from the United States. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(6):889–98.

14. Tack J, Pandolfino JE. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(2):277–88.
15. Maret-Ouda J, Markar SR, Lagergren J. Gastroesophageal Reflux Disease. *JAMA*. 2020;324(24):2536–47.
16. Kahrilas PJ. GERD pathogenesis, pathophysiology, and clinical manifestations. *Cleve Clin J Med*. 2003;70(Suppl 5):S4-19.
17. Diamant NE. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *GI Motil online*. 2006;
18. Queiroz NSF. Parâmetros da manometria de alta resolução para avaliação da junção esofagogástrica e suas relações com o padrão de refluxo avaliado por monitorização prolongada. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2017.
19. Coutinho TAA. Avaliação da motilidade do esôfago e da junção esofagogástrica em pacientes com doença do refluxo gastroesofágico e sua relação com a infecção por *Helicobacter pylori*. Universidade Federal do Ceará; 2019.
20. Mikami DJ, Murayama KM. Physiology and Pathogenesis of Gastroesophageal Reflux Disease. *Surg Clin North Am*. 2015;95(3):515–25.
21. Boeckxstaens GEE. Review article: The pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(2):149–60.
22. Quigley EMM. New developments in the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease (GERD): implications for patient management. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Jun;17(2):43–51.
23. Martinucci I, Bortoli N de, Giacchino M, Bodini G, Marabotto E, Marchi S, et al. Esophageal motility abnormalities in gastroesophageal reflux disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2014;5(2):86.
24. Bazin C, Benezech A, Alessandrini M, Grimaud JC, Vitton V. Esophageal motor disorders are a strong and independent associated factor of Barrett's esophagus. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24(2):216–25.
25. Johnson LF, Demeester TR. Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol*. 1974;62(4):325–32.
26. Herbella FAM, Nipominick I, Patti MG. From sponges to capsules. The history of esophageal pH monitoring. *Dis Esophagus*. 2009;22(2):99–103.
27. Frazzoni M, Conigliaro R, Melotti G. Weakly acidic refluxes have a major role in the pathogenesis of proton pump inhibitor-resistant reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(5):601–6.
28. Tsoukali E, Sifrim D. The Role of Weakly Acidic Reflux in Proton Pump Inhibitor Failure, Has Dust Settled? *J Neurogastroenterol Motil*. 2010;16(3):258–64.

29. Martinucci I, de Bortoli N, Savarino E, Piaggi P, Bellini M, Antonelli A, et al. Esophageal baseline impedance levels in patients with pathophysiological characteristics of functional heartburn. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(4):546–55.
30. Castell DO, Murray JA, Tutuian R, Orlando RC, Arnold R. Review article: the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease – oesophageal manifestations. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(2):14–25.
31. Farré R, Fornari F, Blondeau K, Vieth M, De Vos R, Bisschops R, et al. Acid and weakly acidic solutions impair mucosal integrity of distal exposed and proximal non-exposed human oesophagus. *Gut.* 2010;59(2):164–9.
32. Farré R, Blondeau K, Clement D, Vicario M, Cardozo L, Vieth M, et al. Evaluation of oesophageal mucosa integrity by the intraluminal impedance technique. *Gut.* 2011;60(7):885–92.
33. Kahrilas PJ, McColl K, Fox M, O'Rourke L, Sifrim D, Smout AJPM, et al. The acid pocket: A target for treatment in reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(7):1058–64.
34. Fletcher J, Wirz A, Young J, Vallance R, McColl KEL. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology.* 2001;121(4):775–83.
35. Mitchell DR, Derakhshan MH, Robertson E V., McColl KEL. The role of the acid pocket in gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50(2):111–9.
36. Jobe BA, Richter JE, Hoppo T, Peters JH, Bell R, Dengler WC, et al. Preoperative Diagnostic Workup before Antireflux Surgery: An Evidence and Experience-Based Consensus of the Esophageal Diagnostic Advisory Panel. *J Am Coll Surg.* 2013;217(4):586–97.
37. Vaezi MF, Sifrim D. Assessing Old and New Diagnostic Tests for Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology.* 2018;154(2):289–301.
38. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler SJ. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(1):27–56.
39. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout A, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut.* 2018;67(7):1351–62.
40. Gyawali CP, Yadlapati R, Fass R, Katzka D, Pandolfino J, Savarino E, et al. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. *Gut.* 21 Set 2023. Epub ahead of print.
41. Fisichella PM, Andolfi C, Orthopoulos G. Evaluation of Gastroesophageal Reflux Disease. *World J Surg.* 2017;41(7):1672–7.
42. Yadlapati R, Gyawali CP, Pandolfino JE, Chang K, Kahrilas PJ, Katz PO, et al.

- AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 May;20(5):984–94.
43. Kavitt RT, Vaezi MF. New Diagnostic Tests for GERD. In: *The Esophagus*. Wiley; 2021. p. 208–17.
 44. Zerbib F. Diagnosis of GORD: is the 'grey area' expanding? *Gut*. 2021;70(12):2221–2.
 45. Moayyedi P, Talley NJ, Fennerty MB, Vakil N. Can the Clinical History Distinguish Between Organic and Functional Dyspepsia? *JAMA*. 2006 Apr 5;295(13):1566–76.
 46. Vaezi MF, Pandolfino JE, Vela MF, Shaheen NJ. White Paper AGA: Optimal Strategies to Define and Diagnose Gastroesophageal Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017/03/28. 2017;15(8):1162–72.
 47. Numans ME, Lau J, de Wit NJ, Bonis PA. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med*. 2004;140(7):518–27.
 48. Muthusamy VR, Lightdale JR, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi K V, Eloubeidi MA, et al. The role of endoscopy in the management of GERD. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(6):1305–10.
 49. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: Clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*. 1999;45(2):172–80.
 50. Zagari RM, Fuccio L, Wallander MA, Johansson S, Fiocca R, Casanova S, et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *Gut*. 2008;57(10):1354–9.
 51. Wang A, Mattek NC, Holub JL, Lieberman DA, Eisen GM. Prevalence of complicated gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus among racial groups in a multi-center consortium. *Dig Dis Sci*. 2009;54(5):964–71.
 52. Rusu RI, Fox MR, Tucker E, Zeki S, Dunn JM, Jafari J, et al. Validation of the Lyon classification for GORD diagnosis: acid exposure time assessed by prolonged wireless pH monitoring in healthy controls and patients with erosive oesophagitis. *Gut*. 2021;70(12):2230–7.
 53. Domingues GR, Michelsohn NH, Viebig RG, Chinzon D, Nasi A, Andrade CG, et al. Normal values of esophageal high-resolution manometry: A Brazilian multicenter study. *Arq Gastroenterol*. 2020;57(2):209–15.
 54. da Silva RMB, Herbella FAM, Gualberto D. Normative values for a new water-perfused high resolution manometry system. *Arq Gastroenterol*. 2018;55(Suppl 1):30–4.

55. Domingues GR, Moraes-Filho JPP. Gastroesophageal reflux disease: a practical approach. *Arq Gastroenterol*. 2021;58(4):525–33.
56. Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, Bredenoord AJ, Prakash Gyawali C, Roman S, et al. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0 ©. *Neurogastroenterol Motil*. 2021 Jan 29;33(1):e14058.
57. Tack J, Pauwels A, Roman S, Savarino E, Smout A, Akyuz F, et al. European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) recommendations for the use of high-resolution manometry of the esophagus. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(5):1–14.
58. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, Gyawali CP, Roman S, Smout AJPM, et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(2):160–74.
59. Carlson DA, Kahrilas PJ, Simlote A, Vespa E, Teitelbaum E, Hungness E, et al. Identifying hiatal hernia with impedance planimetry during esophageal distension testing. *Neurogastroenterol Motil*. 2023;35(2):1–9.
60. Kahrilas PJ, Mittal RK, Bor S, Kohn GP, Lenglinger J, Mittal SK, et al. Chicago Classification update (v4.0): Technical review of high-resolution manometry metrics for EGJ barrier function. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(10):1–9.
61. Xiao Y, Kahrilas PJ, Kwasny MJ, Roman S, Lin Z, Nicodème F, et al. High-resolution manometry correlates of ineffective esophageal motility. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(11):1647–54.
62. Gyawali CP, Sifrim D, Carlson DA, Hawn M, Katzka DA, Pandolfino JE, et al. Ineffective esophageal motility: Concepts, future directions, and conclusions from the Stanford 2018 symposium. *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31(9):e13584.
63. Kim GH. How to Interpret Ambulatory 24 hr Esophageal pH Monitoring. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010;16(2):207–10.
64. Fontes LHS, Navarro-Rodriguez T. Esofagomanometria e pHmetria esofágica: Guia prático. 1st ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2012. 176 p.
65. Nasi A, Queiroz NSF, Michelsohn NH. Prolonged gastroesophageal reflux monitoring by impedance-pHmetry: a review of the subject pondered with our experience with 1,200 cases. *Arq Gastroenterol*. 2018;55(Suppl 1):76–84.
66. Azzam RS, Sallum RAA, Brandão JF, Navarro-Rodriguez T, Nasi A. Gastroesophageal reflux measuring: conventional esophageal pH monitoring and wireless pH monitoring. *Arq Gastroenterol*. 2012;49(2):107–12.
67. Silny J. Intraluminal Multiple Electric Impedance Procedure for Measurement of Gastrointestinal Motility. *J Gastrointest Motil*. 1991;3(3):151–62.
68. Patel DA, Vaezi MF. Utility of esophageal mucosal impedance as a diagnostic

- test for esophageal disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33(4):277–84.
69. Fontes LHS, Navarro-Rodriguez T, Lages RB, Freitas DGV de, Assiratti FS, Teixeira AC de S. *Manual prático de impedância-pHmetria esofágica*. 1st ed. São Paulo: Editora dos Editores; 2020. 88 p.
 70. Herbella FAM, Del Grande JC. Novas técnicas ambulatoriais para avaliação da motilidade esofágica e sua aplicação no estudo do megaesôfago. *Rev Col Bras Cir*. 2008;35(3):199–202.
 71. Sifrim D, Fornari F. Esophageal impedance–pH monitoring. *Dig Liver Dis*. 2008;40(3):161–6.
 72. Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas PJ. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut*. 2004;53(7):1024–31.
 73. Bredenoord AJ, Weusten BLAM, Smout AJPM. Symptom association analysis in ambulatory gastro-oesophageal reflux monitoring. *Gut*. 2005;54(12):1810–7.
 74. Weusten BL, Roelofs JM, Akkermans LM, Van Berge-Henegouwen GP, Smout AJ. The symptom-association probability: an improved method for symptom analysis of 24-hour esophageal pH data. *Gastroenterology*. 1994;107(6):1741–5.
 75. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, Zerbib F. Esophageal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1368–79.
 76. Xie C, Sifrim D, Li Y, Chen M, Xiao Y. Esophageal baseline impedance reflects mucosal integrity and predicts symptomatic outcome with proton pump inhibitor treatment. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24(1):43–50.
 77. Tobey NA, Hosseini SS, Argote CM, Dobrucali AM, Awayda MS, Orlando RC. Dilated intercellular spaces and shunt permeability in nonerosive acid-damaged esophageal epithelium. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(1):13–22.
 78. Kessing BF, Bredenoord AJ, Weijenborg PW, Hemmink GJM, Loots CM, Smout AJPM. Esophageal acid exposure decreases intraluminal baseline impedance levels. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(12):2093–7.
 79. Woodland P, Al-Zinaty M, Yazaki E, Sifrim D. In vivo evaluation of acid-induced changes in oesophageal mucosa integrity and sensitivity in non-erosive reflux disease. *Gut*. 2013;62(9):1256–61.
 80. Kandulski A, Weigt J, Caro C, Jechorek D, Wex T, Malfertheiner P. Esophageal intraluminal baseline impedance differentiates gastroesophageal reflux disease from functional heartburn. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(6):1075–81.
 81. Frazzoni M, Savarino E, de Bortoli N, Martinucci I, Furnari M, Frazzoni L, et al. Analyses of the Post-reflux Swallow-induced Peristaltic Wave Index and Nocturnal Baseline Impedance Parameters Increase the Diagnostic Yield of Impedance-pH Monitoring of Patients With Reflux Disease. *Clin Gastroenterol*

- Hepatol. 2016;14(1):40–6.
82. Patel A, Wang D, Sainani N, Sayuk GS, Gyawali CP. Distal mean nocturnal baseline impedance on pH-impedance monitoring predicts reflux burden and symptomatic outcome in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(8):890–8.
 83. Frazzoni M, de Bortoli N, Frazzoni L, Tolone S, Savarino V, Savarino E. Impedance-pH Monitoring for Diagnosis of Reflux Disease: New Perspectives. *Dig Dis Sci.* 2017;62(8):1881–9.
 84. Frazzoni L, Frazzoni M, de Bortoli N, Tolone S, Furnari M, Martinucci I, et al. Postreflux swallow-induced peristaltic wave index and nocturnal baseline impedance can link PPI-responsive heartburn to reflux better than acid exposure time. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(11):e13116.
 85. Marabotto E, Savarino V, Ghisa M, Frazzoni M, Ribolsi M, Barberio B, et al. Advancements in the use of 24-hour impedance-pH monitoring for GERD diagnosis. *Curr Opin Pharmacol.* 2022 Aug;65:102264.
 86. Ravi K, Geno DM, Vela MF, Crowell MD, Katzka DA. Baseline impedance measured during high-resolution esophageal impedance manometry reliably discriminates GERD patients. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(5):1–8.
 87. Yuksel ES, Higginbotham T, Slaughter JC, Mabary J, Kavitt RT, Garrett CG, et al. Use of direct, endoscopic-guided measurements of mucosal impedance in diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(10):1110–6.
 88. Ates F, Yuksel ES, Higginbotham T, Slaughter JC, Mabary J, Kavitt RT, et al. Mucosal impedance discriminates GERD from non-GERD conditions. *Gastroenterology.* 2015;148(2):334–43.
 89. Pereira GIN, Costa CDS, Geocze L, Borim AA, Ciconelli RM, Camacho-Lobato L. Tradução e validação para a língua portuguesa (Brasil) de instrumentos específicos para avaliação de qualidade de vida na doença do refluxo gastroesofágico. *Arq Gastroenterol.* 2007;44(2):168–77.
 90. Velanovich V. 25 Years of the GERD-HRQL symptom severity instrument: an assessment of published applications. *Surg Endosc.* 2023;37(1):255–65.
 91. Nicodème F, Pipa-Muniz M, Khanna K, Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Quantifying esophagogastric junction contractility with a novel HRM topographic metric, the EGJ-Contractile Integral: Normative values and preliminary evaluation in PPI non-responders. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(3):353–60.
 92. Brunner E, Domhof S, Langer F. Nonparametric analysis of longitudinal data in factorial experiments. Wiley, editor. New York; 2002. 261 p.
 93. Noguchi K, Gel YR, Brunner E, Konietzschke F. nparLD : An R Software Package for the Nonparametric Analysis of Longitudinal Data in Factorial Experiments. *J Stat Softw.* 2012;50(12):1–23.

94. Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez JC, et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*. 2011;12(1):77.
95. R-Core-Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. [Internet]. 2020. Available from: <http://www.r-project.org/index.html>
96. Bresky E, Bresky G, Lancellotti D, Madariaga J, Licuime S, Palma P, et al. Should the endoscopic restrictions during COVID-19 pandemic remain unchanged? *Gastroenterol Insights*. 2021;12(3):358–65.
97. Yamasaki T, Fass R. Reflux hypersensitivity: A new functional esophageal disorder. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23(4):495–503.
98. Sawada A, Fujiwara Y, Sifrim D. Belching in Gastroesophageal Reflux Disease: Literature Review. *J Clin Med*. 2020;9(10):3360.
99. Thompson AE, Anisimowicz Y, Miedema B, Hogg W, Wodchis WP, Aubrey-Bassler K. The influence of gender and other patient characteristics on health care-seeking behaviour: A QUALICOPC study. *BMC Fam Pract*. 2016;17(1):1–7.
100. Moraes-Filho JPP, Domingues G, Chinzon D, Roveda F, Neto AAL, Zaterka S. Impact of heartburn and regurgitation on individuals' well-being in the general population: A brazilian national survey. *Arq Gastroenterol*. 2021;58(1):5–9.
101. Velanovich V. The development of the GERD-HRQL symptom severity instrument. *Dis Esophagus*. 2007;20(2):130–4.
102. Alshammari SA, Alabdulkareem AM, Aloqeely KM, Alhumud MI, Alghufaily SA, Al-Dossare YI, et al. The Determinants of the Quality of Life of Gastroesophageal Reflux Disease Patients Attending King Saud University Medical City. *Cureus*. 2020;12(8):1–10.
103. Tolone S, De Bortoli N, Marabotto E, de Cassan C, Bodini G, Roman S, et al. Esophagogastric junction contractility for clinical assessment in patients with GERD: A real added value? *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(10):1423–31.
104. Rengarajan A, Gyawali CP. High-resolution Manometry can Characterize Esophagogastric Junction Morphology and Predict Esophageal Reflux Burden. *J Clin Gastroenterol*. 2020;54(1):22–7.
105. Jasper D, Freitas-Queiroz N, Hollenstein M, Misselwitz B, Layer P, Navarro-Rodriguez T, et al. Prolonged measurement improves the assessment of the barrier function of the esophago-gastric junction by high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(2):1–9.
106. Dervin H, Bassett P, Sweis R. Esophagogastric junction contractile integral (EGJ-CI) complements reflux disease severity and provides insight into the pathophysiology of reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2023;35(8).

107. Leandri C, Guillaumot MA, Dohan A, Leconte M, Coriat R, Chaussade S, et al. Ineffective esophageal motility. *Press Medicale*. 2019;48(9):897–903.
108. Jandee S, Keeratichananont S, Tack J, Vanuytsel T. Concise Review: Applicability of High-resolution Manometry in Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2022;28(4):531–9.
109. Gyawali CP, Roman S, Bredenoord AJ, Fox M, Keller J, Pandolfino JE, et al. Classification of esophageal motor findings in gastro-esophageal reflux disease: Conclusions from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(12):1–15.
110. Edebo A, Vieth M, Tam W, Bruno M, van Berkel AM, Stolte M, et al. Circumferential and axial distribution of esophageal mucosal damage in reflux disease. *Dis Esophagus*. 2007;20(3):232–8.
111. Pauwels A, Broers C, Vanuytsel T, Pardon N, Cocca S, Roman S, et al. A reduced esophageal epithelial integrity in a subgroup of healthy individuals increases with proton pump inhibitor therapy. *United Eur Gastroenterol J*. 2018;6(4):511–8.
112. Patel DA, Higginbotham T, Slaughter JC, Aslam M, Yuksel E, Katzka D, et al. Development and Validation of a Mucosal Impedance Contour Analysis System to Distinguish Esophageal Disorders. *Gastroenterology*. 2019;156(6):1617-1626.e1.
113. Mutha PR, Fasullo M, Chu S, Schubert ML, Zfass A, Cooper P, et al. Correlation of Probe-Based Confocal Laser Endomicroscopy (pCLE) and Mucosal Integrity Testing (MIT) with Epithelial Barrier Function and Presence of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Dig Dis Sci*. 2022;67(5):1773–82.
114. Matsumura T, Arai M, Ishigami H, Fujie M, Ishikawa K, Akizue N, et al. Evaluation of Esophageal Mucosal Integrity in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease. *Digestion*. 2018;97(1):31–7.
115. Weijenborg PW, Rohof WOA, Akkermans LMA, Verheij J, Smout AJPM, Bredenoord AJ. Electrical tissue impedance spectroscopy: a novel device to measure esophageal mucosal integrity changes during endoscopy. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25(7):574–8.
116. Matsumura T, Ishigami H, Fujie M, Taida T, Kasamatsu S, Okimoto K, et al. Endoscopic-Guided Measurement of Mucosal Admittance can Discriminate Gastroesophageal Reflux Disease from Functional Heartburn. *Clin Transl Gastroenterol*. 2017;8(6):e94.
117. Park JY, Zhang X, Nguyen N, Souza RF, Spechler SJ, Cheng E. Proton Pump Inhibitors Decrease Eotaxin-3 Expression in the Proximal Esophagus of Children with Esophageal Eosinophilia. *PLoS One*. 2014;9(7):e101391.
118. Van Malenstein H, Farré R, Sifrim D. Esophageal dilated intercellular spaces (DIS) and nonerosive reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(4):1021–8.

119. Kalaitzkasis E, Björnsoson E. A review of esomeprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3(4):653–63.
120. Wu Y, Guo Z, Zhang C, Zhan Y. Mean nocturnal baseline impedance, a novel metric of multichannel intraluminal impedance-pH monitoring in diagnosing gastroesophageal reflux disease. *Therap Adv Gastroenterol.* 2022 Jan 11;15:175628482211051.
121. Shin MS. Esophageal pH and combined impedance-pH monitoring in children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2014;17(1):13–22.
122. Frazzoni L, Frazzoni M, De Bortoli N, Ribolsi M, Tolone S, Russo S, et al. Application of Lyon Consensus criteria for GORD diagnosis: evaluation of conventional and new impedance-pH parameters. *Gut.* 2022;71(6):1062–7.
123. Rogers BD, Rengarajan A, Ribolsi M, Ghisa M, Quader F, Penagini R, et al. Postreflux swallow-induced peristaltic wave index from pH-impedance monitoring associates with esophageal body motility and esophageal acid burden. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33(2):e13973.
124. Ribolsi M, Frazzoni M, Cicala M, Savarino E. Association between post-reflux swallow-induced peristaltic wave index and esophageal mucosal integrity in patients with GERD symptoms. *Neurogastroenterol Motil.* 2023;35(1):e14344.

ANEXOS

Anexo I: Questionário sobre perfil do paciente

Paciente: _____

1.Nascimento	___ / ___ / _____
2.Peso	
3.Altura	
4.Gênero	[1] Masculino [2] Feminino
5.Grau de instrução	[1] Analfabeto [2] Ensino Fundamental [3] Ensino médio [4] Graduação [5] Pós-graduação
6.Comorbidades	[1] Hipertensão [2] Cardiopatia [3] Diabetes [4] Asma/bronquite [5] Doença renal crônica [6] Outro: _____
7.Medicamentos em uso	
8.Tabagismo	[1] Sim [2] Não
9.Etilista	[1] Sim [2] Não
10.Sintomas	[1] Azia [2] Regurgitação [3] Disfagia [4] Dor torácica [5] Náuseas [6] Empachamento [7] Eructação [8] Pigarro. [9] Tosse crônica [11] Rouquidão [12] Outro: _____

Anexo II: Questionário sobre qualidade de vida em DRGE

Escala de Qualidade de Vida Relacionada a Saúde para Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE-QVRS ou GERD-HRQL)						
Escala 0 = Sem sintomas 1 = Nota-se sintomas, mas não incômodo 2 = Nota-se sintomas e incômodo, mas não todos os dias 3 = Sintomas incômodos todos os dias 4 = Sintomas afetam atividades diárias 5 = Sintomas são incapacitantes (ficar incapaz de fazer atividades diárias)						
Questões sobre sintomas (marque uma resposta para cada pergunta)						
1. O quanto ruim é a azia?	0	1	2	3	4	5
2. Azia quando deitado?	0	1	2	3	4	5
3. Azia quando em pé?	0	1	2	3	4	5
4. Azia depois das refeições?	0	1	2	3	4	5
5. A azia altera o que você come?	0	1	2	3	4	5
6. A azia acorda você durante o sono?	0	1	2	3	4	5
7. Você tem dificuldade em engolir?	0	1	2	3	4	5
8. Você tem dor ao engolir?	0	1	2	3	4	5
9. Você tem inchaço ou sensação de gases?	0	1	2	3	4	5
10. Se você toma medicação, isto afeta a sua vida diária?	0	1	2	3	4	5
11. O quanto satisfeito você está com sua condição atual?	Satisfeito		Neutro		Insatisfeito	

Anexo III: Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Importância da avaliação da impedância da mucosa esofágica para diagnóstico de doença do refluxo gastroesofágico e predição de resposta aos inibidores de bomba de prótons.

Pesquisador: TOMÁS NAVARRO RODRIGUEZ

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 10041319.9.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.255.132

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo prospectivo em portadores de refluxo gastro-esofágico (DRGE) que serão submetidos a tratamento com inibidor de bomba de prótons (IBP) com a comparação do método de diagnóstico da impedância da mucosa esofágica (IM) com outros métodos convencionais. Constitui projeto de Doutorado do aluno Rafael Bandeira Lages, sob orientação do Dr. Tomás Navarro Rodriguez.

Objetivo da Pesquisa:

Os objetivos principais são: 1. Avaliar importância da medida direta da impedância de mucosa (IM) como método diagnóstico para DRGE e 2. Estabelecer a importância do valor de IM antes do tratamento com IBP para predição de resposta sintomática ao uso de IBP

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos atribuíveis a pesquisa parecem mínimos. os pacientes serão tratados conforme a rotina do serviço e terão a inclusão da avaliação da impedância da mucosa, no momento de sua endoscopia digestiva alta

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de interesse para validar método diagnóstico mais simples

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Carqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 3.255.132

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados. O pesquisador declara que a pesquisa não trará ônus financeiro à instituição.

No TCLE falta uma orientação de contato em caso de urgência, com um telefone do Pronto Socorro de Endoscopia, por exemplo.

Recomendações:

Aprovar com recomendação de incluir uma orientação de contato em caso de urgência, em horário noturno ou aos finais de semana.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado com recomendação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1287639.pdf	19/03/2019 12:54:59		Aceito
Folha de Rosto	FRFINAL.pdf	19/03/2019 12:54:36	TOMÁS NAVARRO RODRIGUEZ	Aceito
Outros	ANUENCIA.pdf	19/03/2019 12:46:10	TOMÁS NAVARRO RODRIGUEZ	Aceito
Orçamento	DECLARAC_ORCAMENTO.doc	19/03/2019 12:45:29	TOMÁS NAVARRO RODRIGUEZ	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	19/03/2019 12:42:27	TOMÁS NAVARRO RODRIGUEZ	Aceito
Outros	QUESTIONARIO2.docx	19/03/2019 12:42:15	TOMÁS NAVARRO RODRIGUEZ	Aceito
Outros	QUESTIONARIO1.docx	19/03/2019 12:41:59	TOMÁS NAVARRO RODRIGUEZ	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLE.docx	19/03/2019 12:41:43	TOMÁS NAVARRO RODRIGUEZ	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira César CEP: 05.403-010

UF: SP Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2581-7585 Fax: (11)2581-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 3.255.132

Justificativa de Ausência	TCLE.docx	19/03/2019 12:41:43	TOMÁS NAVARRO RODRIGUEZ	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.docx	19/03/2019 12:41:29	TOMÁS NAVARRO RODRIGUEZ	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 10 de Abril de 2019

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2561-7585 Fax: (11)2561-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br