

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas

Mirna da Mota Machado

ESOFAGOMANOMETRIA E PHMETRIA ESOFÁGICA PROLONGADA EM 1170
PACIENTES COM MANIFESTAÇÕES RESPIRATÓRIAS

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre

2008

Mirna da Mota Machado

ESOFAGOMANOMETRIA E PHMETRIA ESOFÁGICA PROLONGADA EM 1170
PACIENTES COM MANIFESTAÇÕES RESPIRATÓRIAS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências Pneumológicas da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul,
para obtenção ao título de Mestre.

Orientador: Prof. Paulo F. Guerreiro Cardoso.

Porto Alegre
2008

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

M149e Machado, Mirna da Mota

Esofagomanometria e pHmetria esofágica prolongada em 1170 pacientes com manifestações respiratórias / Mirna da Mota Machado ; orient. Paulo Francisco Guerreiro Cardoso. – 2008.
51 f.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas. Porto Alegre, BR-RS, 2008.

1. Esofagopatias 2. Doenças respiratórias 3. Refluxo gastroesofágico 4. Diagnóstico I. Cardoso, Paulo Francisco Guerreiro II. Título.

NLM: WI 250

AGRADECIMENTOS

Ao orientador Prof. Paulo Francisco Guerreiro Cardoso, exemplo de ética e compromisso, pelo incentivo e inesgotável paciência.

À Altair, Edna e Erika, o ninho de minha origem e fonte do aprendizado dos princípios que me norteiam. Deles, recebi os bens mais valiosos: seu melhor.

Ao meu mais que marido, Octavio, companheiro de todas as jornadas.

Ao Prof. Paulo Cezar Marques Périssé, que concedeu-me oportunidades, apoio e apontou-me novos horizontes.

Às minhas queridas amigas Cristiane Garcia, Cristiane Marcenal, Elizabeth da Costa, Márcia Lyrio, Milena Silva, Mirian Amorim, Nélia Antunes, Patrícia Cariello e Renata de Freitas, de meu saudoso Rio (de Janeiro), por todo carinho, quando os ventos do destino me sopraram para outras paragens.

Ao Prof. José Moreira por acreditar neste trabalho.

Ao Dr. Adalberto Rubin pela atenção e revisão.

À todas as pessoas que passaram por minha vida, pois de alguma forma contribuíram para o meu desenvolvimento.

SUMÁRIO

Agradecimentos.....	ii
Lista de tabelas.....	iv
Lista de siglas e abreviaturas.....	v
Resumo.....	vii
Revisão bibliográfica.....	1
Objetivos.....	10
Referências bibliográficas da base teórica.....	11
Artigo.....	15
Conclusões.....	42
Considerações finais.....	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Sintomas respiratórios mais freqüentes nos grupos MDR e MR, com suas respectivas prevalências	34
Tabela 2. Índice de significância(p) da correlação entre hipotonia e achados anormais à pH em todos os 4 grupos.....	35
Tabela 3. Achados da pH e da EMN nos grupos MDR e MR.....	36
Tabela 4. Achados da pH e da EMN nos grupos asmaMDR e asmaMR.....	37
Tabela 5. Número de pacientes com parâmetros anormais à pH – comparação entre os grupos MDR x MR e entre os grupos asmaMDR x asmaMR.....	39

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Asma	todos os 343 pacientes com manifestações asmáticas incluídos neste estudo
asmaMDR	grupo de pacientes com manifestações asmáticas e digestivas associadas
asmaMR	grupo de pacientes com manifestações asmáticas sem manifestações digestivas associadas
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DRGE	Doença do refluxo gastro-esofágico
E EI	Esfíncter esofágico inferior
E ES	Esfíncter esofágico superior
EMN	Esofagomanometria estacionária computadorizada
IC	intervalo de confiança
MDR	grupo de pacientes com manifestações respiratórias e digestivas associadas
MR	grupo de pacientes com manifestações respiratórias sem manifestações digestivas associadas
pH	pHmetria esofágica de 24 horas
RGE	Refluxo gastro-esofágico
TODOS	total de pacientes incluídos neste estudo (N=1170)
%TT	porcentagem do tempo total de estudo com pH<4.2
%TO	porcentagem do tempo de estudo em posição ortostática com pH<4.2

%TS porcentagem do tempo de estudo em posição supina com
pH<4.2

RESUMO

Objetivo: Avaliar o perfil da esofagomanometria (EMN) e da pHmetria esofágica prolongada nos portadores de manifestações respiratórias, encaminhados para avaliação funcional esofágica. Métodos: Foram analisados os resultados da EMN e da pHmetria. O critério de inclusão foi a presença de sintomas respiratórios, acompanhados ou não de sintomas digestivos. Resultados: Dos 1170 pacientes, 602(51,5%) relataram manifestações digestivas associadas às respiratórias (MDR) e 568(48,5%), apenas, respiratórias (MR). Asma foi relatada por 142 indivíduos sem manifestações digestivas (asmaMR) e por 201 com manifestações digestivas associadas (asmaMDR). Hipomotilidade ocorreu em 175 indivíduos (14.3%MDR e 15.6%MR) e hipotonia do EEI (esfíncter esofágico inferior) em 411(30,2% dos MR e 40.3% dos MDR), sendo este, o dado da EMN que se correlacionou com RGE (refluxo gastro-esofágico) patológico. A exposição do esôfago distal ao ácido foi, marcadamente, anormal no período de decúbito. A prevalência de RGE patológico foi de 39,8%. Já no subgrupo de asma, correspondeu a 44%, dos quais 50(35,2%) pertenciam ao asmaMR. Conclusão: hipotonia do EEI foi a alteração manométrica preponderante, correlacionando-se com RGE patológico. O período de decúbito foi o de maior exposição do esôfago ao ácido à pHmetria. RGE patológico foi mais evidente nos pacientes com queixas digestivas associadas, contudo, aproximadamente um terço dos pacientes sem sintomas digestivos apresentou RGE patológico (RGE silencioso). Os achados sugerem DRGE como possível causa extra-pulmonar de sintomas respiratórios crônicos, não responsivos à terapêutica convencional.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O espectro de manifestações clínicas da doença do refluxo gastro-esofágico (DRGE) é variado, notando-se elevada prevalência desta patologia, que vai além do clássico quadro clínico e endoscópico observado pelos gastroenterologistas. Em 1960, Belsey já havia descrito a relação entre doença respiratória e DRGE, através de uma revisão de 636 pacientes submetidos à cirurgia anti-refluxo, na qual 61% dos pacientes apresentavam sintomas respiratórios (tosse crônica em 41%, bronquite em 35% e asma em 16%) (1) (2).

A DRGE caracteriza-se por sintomas crônicos e/ou lesão da mucosa esofágica decorrentes do refluxo anormal do conteúdo gástrico para o esôfago (3) (4), para a boca, laringe e árvore brônquica (5). Conforme suas manifestações clínicas, a DRGE pode apresentar-se através de sintomas típicos (pirose e regurgitação), atípicos ou extra-esofágicos, ou ainda sob a forma de complicações (úlceras, estenoses, esôfago de Barrett). As manifestações atípicas da DRGE compreendem dor torácica não cardiogênica, asma, tosse crônica, laringite, laringoespasma paroxístico, disfonia, faringite posterior crônica, sensação de globo faríngeo, otalgia, sinusite, gotejamento pós-nasal, úlcera aftosa, singultos, erosão do esmalte dentário e pneumonias de repetição dentre outros esôfago (3) (4).

Pacientes portadores de sintomas extra-esofágicos da DRGE apresentam menor frequência de pirose do que o esperado (4). E, curiosamente, pacientes com sintomas respiratórios relacionados a DRGE sem queixas digestivas associadas, requerem, freqüentemente, doses mais altas de medicações anti-secretoras para o efetivo tratamento do refluxo, além de apresentarem menor resposta ao tratamento, quando comparados com pacientes portadores da clássica pirose (6).

A asma, por propiciar fácil detecção e quantificação de suas alterações de reatividade inflamatória brônquica, freqüentemente tem sido utilizada como modelo de estudo dos mecanismos fisiopatológicos que envolvem o RGE. Perrin-Foyalle (7) encontrou sintomas de refluxo em 65% dos 150 pacientes asmáticos que analisou. Field (8) estudou 109 asmáticos, comparando-os com 135 controles; verificou que 37% dos pacientes asmáticos necessitavam de, pelo menos, um tipo de medicação anti-refluxo e que a incidência de sintomas respiratórios foi, significativamente, mais elevada no grupo de asmáticos com sintomas de RGE, em relação aos controles. Dados epidemiológicos prospectivos têm demonstrado que cerca de 75% dos pacientes asmáticos que relataram pirose, independentemente do uso de broncodilatadores, apresentam RGE patológico documentável (9) e que aproximadamente 60% dos pacientes asmáticos são portadores de hérnia de hiato (10), 40% têm esofagite e 20% queixaram-se de regurgitação ácida durante o sono (11). O desencadeamento da asma por ação direta do ácido gástrico refluído, irritando a mucosa brônquica, ou indiretamente por mecanismo reflexo, sugerido por sir William Osler, em 1912 (12), ainda permanecem vigentes. A broncoconstrição, induzida por RGE, pode resultar de microaspiração do conteúdo ácido gástrico para as vias aéreas, sendo conhecida como “teoria do refluxo”. Esta teoria tem respaldo em observações experimentais realizadas em gatos, em que a infusão intratraqueal de ácido, mesmo que de mínimas quantidades, produz broncoconstrição (13) e pelo achado de partículas alimentares nos pulmões de pacientes asmáticos. Um trabalho utilizando pHmetria intratraqueal concomitante com pHmetria intra-esofágica demonstrou, nos portadores de asma e RGE sintomático que, quando o eletrodo intratraqueal detectava acidificação, ocorria uma queda simultânea de 84% no pico do fluxo expiratório, enquanto que nos indivíduos sem declínio do pH intratraqueal,

houve redução de apenas 8% (14). Outro mecanismo implicado na relação RGE-asma fundamenta-se na “teoria reflexa”, através da qual o reflexo vagal esôfago-brônquico promove broncoconstrição e refluxo com conseqüente aumento da reatividade brônquica aos diferentes estímulos. Estudos clínicos (15) e experimentais (13) demonstraram broncoconstrição como resposta à acidificação do esôfago distal. Alterações fisiológicas, como a pressão pleural negativa gerada pela obstrução ao fluxo respiratório, característico da asma, também podem propiciar o refluxo gastro-esofágico (RGE) por inverter o gradiente de pressão entre tórax e abdômen. Igualmente sabida, é a ação de medicações para tratamento de asma nos mecanismos de barreira ao RGE, promovendo redução do tônus do esfíncter esofágico inferior. Outros fármacos podem, inclusive, aumentar a acidez gástrica (12). De acordo com Cardoso, quadros graves de asma de difícil controle, freqüentemente, estão associados à DRGE, que tanto pode ser fator causal, como conseqüência do tratamento e/ou da gravidade da asma (16). Apesar da comprovação da relação de todos estes fatores com a asma, ainda não se pode estabelecer o grau de contribuição de cada um deles.

A DRGE pode estimular o reflexo de tosse através do sistema límbico aferente por irritação do trato respiratório superior sem aspiração, por irritação do trato respiratório inferior por micro e macroaspiração e, ainda, por estímulo de um mecanismo esôfago-brônquico neural, em que a simples presença do conteúdo refluído para o esôfago distal seria suficiente para desencadear a tosse. Quando a DRGE causa irritação da laringe, a laringoscopia é capaz de demonstrar sinais consistentes de “laringite de refluxo”, como laringite posterior com hiperemia de aritenóides e paquidermia da mucosa. Havendo aspiração do conteúdo esofágico, a broncoscopia pode evidenciar estenose subglótica, traqueobronquite hemorrágica e

eritema subsegmentar brônquico, ao passo que, à radiografia de tórax, pode-se detectar um largo espectro de alterações parenquimatosas. Contudo, a presença destas alterações não devem ser indubitavelmente imputadas ao refluxo, uma vez que inflamação e edema da laringe e das vias aéreas inferiores podem ser conseqüência do ato de tossir, provocado por outras patologias (17). Também não há uma característica patognomônica da tosse associada à DRGE que a diferencie das demais causas de tosse, que pode apresentar-se tanto como tosse produtiva, como na bronquite crônica decorrente do tabagismo, quanto como tosse seca. A tosse decorrente da DRGE pode estar associada à síndrome de Mendelson, à pneumonia bacteriana e abscesso pulmonar, à pneumonite química, à pneumonia lipóide exógena, às pneumonias bacterianas recorrentes, à fibrose intersticial crônica, às bronquiectasias, à pneumonia por *Mycobacterium fortuitum* ou por *Mycobacterium chelonae*, à bronquiolite aspirativa difusa e à traqueobronquite.

Segundo Harding (12), tosse é a queixa ambulatorial mais comum nos Estados Unidos e a prevalência de DRGE associada à tosse pode estar presente em até 40% desta população. Tal dado coincide com o de um estudo prospectivo realizado em nosso meio, com 78 pacientes portadores de tosse crônica, não tabagistas, em que 41% dos indivíduos apresentaram RGE detectável à pHmetria prolongada (18). Neste estudo, a DRGE representou a terceira causa mais freqüente de tosse, sendo precedida pelo gotejamento pós-nasal e asma brônquica (58% e 59% dos casos, respectivamente). Este achado repetiu-se em outros estudos que apontaram a DRGE como a terceira causa de tosse crônica (19).

A possibilidade de DRGE deve ser considerada em portadores de tosse crônica, não-tabagistas, que apresentem radiografia de tórax normal, que não estejam em uso de medicações inibidoras da enzima de conversão do angiotensinogênio e que

não apresentem gotejamento pós-nasal. A DRGE também deve ser considerada em indivíduos não alérgicos, com primeira manifestação asmática na fase adulta, sobretudo naqueles que se apresentem com crises noturnas freqüentes; em asmáticos prévios com exacerbações nos períodos pós-prandiais e/ou quando ingerem bebidas alcoólicas; e ainda, naqueles asmáticos cujos sintomas sejam refratários a broncodilatadores (4) (20).

Outrora, pacientes portadores de patologias de acentuada gravidade, como bronquiolite obliterante e fibrose pulmonar idiopática, tinham chances de sobrevivência limitadas, em função do completo desconhecimento da história natural destas doenças. Atualmente, ambas possuem múltiplos fatores causais potenciais conhecidos e, recentemente, acrescidos da constatação de elevada prevalência de RGE nestes pacientes. O interesse crescente neste aspecto, em particular, deve-se ao fato da DRGE constituir-se em problema detectável e tratável (21). A principal limitação ao sucesso do transplante pulmonar a longo prazo é o desenvolvimento de bronquiolite obliterante pós-transplante, um processo fibrótico progressivo que determina obstrução do fluxo respiratório, acompanhado de infecções pulmonares recorrentes. Achados patológicos de processo inflamatório, com encontro de material aspirado e células gigantes, nas vias aéreas de pacientes transplantados de coração-pulmão, apontam para o RGE como possível causa da bronquiolite. No estudo de D'Ovidio et al, realizados em 78 pacientes com doenças pulmonares terminais, aguardando transplante, a hipotonia do EEI esteve presente em 72% deles e a dismotilidade esofágica em 33%. A pHmetria demonstrou refluxo patológico com anormalidade no escore de DeMeester em 32% dos pacientes, além de elevada prevalência de refluxo atingindo o esôfago proximal durante o período de decúbito, favorecendo, portanto, a aspiração crônica silenciosa (22). No pós-

transplante pulmonar, mecanismos adicionais têm sido sugeridos para explicar a presença de RGE, tais como: o uso de drogas imunossupressoras que prolongam o tempo de esvaziamento gástrico; lesão iatrogênica do nervo vago durante a manipulação cirúrgica e inibição dos mecanismos de defesa (reflexo da tosse e clearance mucociliar).

Os principais exames, utilizados na prática clínica para avaliação do esôfago, podem ser morfológicos (e.g endoscopia digestiva alta e radiografia contrastada do esôfago, estômago e duodeno) ou fisiológicos (cintilografia, esofagomanometria e a pHmetria esofágica prolongada). A endoscopia, melhor teste para a avaliação das lesões da mucosa do trato gastro-intestinal superior, pode apresentar sensibilidade abaixo de 50%, quando se trata de diagnosticar DRGE, pois a esofagite está presente em menos da metade dos indivíduos portadores de DRGE por ocasião da realização deste exame. Isto torna-se particularmente importante nos casos de DRGE com manifestações extra-esofágicas, uma vez que, nestas circunstâncias, é infreqüente a presença de esofagite cursando com dor torácica não cardíaca, com asma ou com tosse (6). O estudo radiológico do esôfago contrastado com bário é um excelente teste para avaliação estrutural do esôfago, cujo papel é importante nos casos de disfagia e também no pré-operatório de cirurgia anti-refluxo, mas constitui-se em teste apenas indireto da função esofágica. A cintilografia esofágica consiste na administração oral de um radiofármaco, acompanhamento de sua progressão pelo esôfago até o estômago e pesquisa da ocorrência de eventuais refluxo e de aspiração pulmonar. O radiofármaco utilizado é o enxofre coloidal marcado com ^{99m}Tc (tecnécio). A tolerância do paciente a este exame, que dispensa tubagem, é boa, contudo, há exposição à radiação ionizante, além de ser necessária a gama-câmara, equipamento de alto custo e disponibilidade restrita. Segundo Oliveira (23),

a sensibilidade da cintilografia para detecção de disfunção motora é ligeiramente inferior à esofagomanometria e, ainda, não permite a distinção entre as diferentes disfunções motoras, não tendo, por isto, indicação na prática clínica.

A esofagomanometria não é capaz de detectar o refluxo gastro-esofágico (RGE), entretanto, é um excelente teste diagnóstico para a avaliação do funcionamento do corpo do esôfago e tônus do esfíncter esofágico inferior. Além disto, é pré-requisito à realização da pHmetria por ser o método mais confiável de localização dos esfíncteres esofágicos, dado imprescindível para o adequado posicionamento dos eletrodos de pHmetria. O emprego rotineiro da esofagomanometria, na avaliação pré-operatória da cirurgia anti-refluxo, ainda é alvo de debates, todavia, tem a seu favor a capacidade de detectar acalásia em fase ainda assintomática (4) e distúrbios motores secundários a doenças sistêmicas como, por exemplo, a esclerodermia.

A pHmetria esofágica prolongada, por sua acurácia (sensibilidade de 90%, especificidade entre 66 e 100%) (17) e disponibilidade, tem sido, nas últimas décadas, o exame de eleição para a investigação da DRGE, seja de manifestação típica ou atípica. Seu emprego está indicado não somente como método diagnóstico do RGE ácido patológico, mas também para estudar o padrão de refluxo (se predominantemente noturno, por exemplo), a fim de adequar-se à administração de medicamentos, bem como para estabelecer uma relação de causalidade entre sintomas e refluxo. A pHmetria pode ainda ser realizada na vigência de medicações antiácidas para avaliar a eficácia do tratamento. A pHmetria consiste na monitorização contínua, por 24 horas, da exposição ácida do esôfago e sua quantificação, através de um escore matemático, desenvolvido a partir do estudo de indivíduos-controles normais. Indivíduos com escore acumulativo de dois ou mais desvios-padrão acima da média dos controles são considerados anormais. O escore

de DeMeester baseia-se na avaliação de seis itens: (1) a percentagem do tempo total de 24 horas em que se registrou pH menor ou igual a 4 no esôfago; (2) a percentagem do tempo em posição ortostática em que se registrou pH menor ou igual a 4 no esôfago; (3) a percentagem do tempo em posição supina em que se registrou pH menor ou igual a 4 no esôfago; (4) o número total dos episódios de refluxo ácidos; (5) o número de episódios de refluxo ácido que duraram 5 ou mais minutos; e (6) o tempo de duração do episódio de refluxo ácido mais longo (24) (25). O valor de corte do pH em 4 foi estipulado em função de a pepsina ser inativada acima deste valor. Além disto, observações clínicas, em pacientes portadores de refluxo sintomático, evidenciaram que estes relataram pirose quando o pH intraesofágico, em geral, atingia níveis inferiores a 4 (26).

O primeiro registro da realização de esofagomanometria, em humanos, foi em 1883 e o da pHmetria esofágica, em 1969 (27) (26) . Desde então, houve um aprimoramento tecnológico constante, que aliado à computadorização do método, permitiu que, nos dias atuais, se consiga realizar tais procedimentos com um mínimo desconforto para o paciente, com praticidade para o médico, somado à grande confiabilidade e capacidade de armazenamento das análises.

A evolução do método resultou na impedanciometria. Impedância é a medida da oposição ao fluxo de corrente elétrica num circuito de corrente alternada. A impedância intraluminal de múltiplo canal, tecnologia desenvolvida há pouco mais de uma década, avalia o movimento do *bolus* dentro do esôfago, sem o uso de radiação, de forma combinada com a manometria ou com a pHmetria, ampliando a capacidade de informação destes dois métodos (28). A associação da impedância à manometria, através da medição das alterações de pressão, possibilita avaliar o funcionamento da peristalse esofágica e do trânsito do *bolus* durante a mesma

deglutição. A impedância, combinada com a phmetria, permite a detecção de todos os tipos de episódios de refluxo, independente do pH do material refluído, definindo se o conteúdo refluído é ácido ou não-ácido, além de classificá-lo em líquido, gasoso e misto. Usando-se o catéter múltiplo, pode-se ainda registrar a que altura exata o refluxo ascendeu no esôfago. Sweet estudou 109 pacientes em lista de transplante pulmonar, através de impedanciomanometria e pH-impedanciomanometria, concluindo que pacientes pulmonares terminais devem ser investigados de rotina para pesquisa de DRGE, por monitorização do pH, após verificar que: sintomas de refluxo não foram preditivos da presença de refluxo (67% de sensibilidade e 26% de especificidade); dentre os pacientes com refluxo, 55% apresentaram hipotonia do EEI e 47%, dismotilidade; 68% dos pacientes tinham DRGE; em 50% dos pacientes com diagnóstico de DRGE, o material refluído ascendeu até o esôfago proximal (29). Palmer afirma que a impedanciomanometria e a pH-impedanciometria devem ser incorporadas à prática clínica de avaliação pós-transplante pulmonar, a fim de identificar pacientes com risco de injúria pulmonar, enfatizando a capacidade deste último método em detectar refluxo não-ácido, além do ácido (30). Esta recomendação baseia-se em um estudo que evidencia que pacientes transplantados de pulmão evoluem para a síndrome de bronquiolite obliterante, a despeito do uso de supressores ácidos, mostrando que a supressão ácida, utilizada de forma isolada, não previne as complicações pós-transplante relacionadas à DRGE (30). Apesar do custo, ainda elevado, e de sua interpretação ser algo mais trabalhosa, a qualidade e confiabilidade dos dados obtidos pela impedanciometria, sobretudo a pH-impedanciometria, apontam para a perspectiva de permanência da impedanciometria como método de utilização em larga escala no futuro (28).

OBJETIVOS DO ESTUDO

Geral

Avaliar o perfil da esofagomanometria e da pHmetria esofágica prolongada nas doenças respiratórias.

Específicos

1. Comparar o perfil da esofagomanometria e pHmetria esofágica prolongada dos pacientes portadores de sintomas respiratórios exclusivos com o dos pacientes portadores de sintomas respiratórios associados com digestivos.
2. Estratificar os resultados dos exames e compará-los entre os pacientes portadores de sintomas respiratórios exclusivos com os de pacientes portadores de sintomas respiratórios e digestivos.

REFERÊNCIAS DA BASE TEÓRICA

1. Belsey R. The pulmonary complications of oesophageal disease. *Br J Dis Chest*. 1960;54:342-8.
2. Cardoso P, Jacobi J. Fronteiras entre doenças digestiva e respiratória. In: Correa da Silva L, editor. *Conduitas em Pneumologia*. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p. 735-53.
3. Chinzon D, Neto M. Doença do Refluxo Gastroesofágico: avaliação clínica e diagnóstico. In: Domingues G, editor. *Esôfago*. Rio de Janeiro: Rubio; 2005. p. 245-59.
4. Katz PO. Gastroesophageal reflux disease--state of the art. *Rev Gastroenterol Disord*. 2001;1(3):128-38.
5. (5A)Richter JE. Ambulatory esophageal pH monitoring. *Am J Med*. 1997 Nov 24;103(5A):130S-4S.
6. AGA. An American Gastroenterological Association medical position statement on the clinical use of esophageal manometry. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. 1994 Dec;107(6):1865.
7. Perrin-Foyalle M, Bel A, Kofman J, al e. Asthma and gastroesophageal reflux. Results of a survey of over 150 cases. *Poumn Coeur*. 1980;36:225-30.
8. Field S, Underwood M, Brant R, Cowie R. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma. *Chest*. 1996;109(2):316-22.
9. Sontag S. Gastroesophageal Reflux and Asthma. *Am J Med*. 1997;103(5A):84S-90S.
10. Sontag S, Schnell T, Miller T, al e. Prevalence of esophagitis in asthmatics. *Gut*. 1992;33:872-6.

11. O'Connell S, Sontag S, Miller T, Kurucar C, Brand L, Reid S. Asthmatics have a high prevalence of reflux symptoms regardless of the use of bronchodilators. *Gastroenterology*. 1990;98(2):A97.
12. Harding S, Richter J. The Role of Gastroesophageal Reflux in Chronic Cough and Asthma. *Chest*. 1997;111(5):1389-402.
13. Tuchman D, Boyle J, Pack A. Comparison of airway responses following tracheal or oesophageal acidification in the cat. *Gastroenterology*. 1984;87:872-81.
14. Jack C, Calverly P, Donnelly R, et al. Simultaneous tracheal and oesophageal pH measurements in asthmatics patients with gastro-esophageal reflux. *Thorax*. 1995;50:201-4.
15. Mansfield L, Stein M. Gastroesophageal Reflux and Asthma: a possible reflex mechanism. *Ann Allergy*. 1978.
16. Cardoso PFG, Silva LCC. Asma e refluxo gastroesofágico. In: Artmed, editor. *Asma brônquica manejo clínico*. Porto Alegre: Luiz Carlos Corrêa da Silva Jorge Lima Hetzel; 1998. p. 144-51.
17. Irwin RS. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006 Jan;129(1 Suppl):80S-94S.
18. Palombini B, Villanova C, Araújo E, et al. A Pathogenic Triad in Chronic Cough. *Chest*. 1999;116:279-84.
19. Poelmans J, Tack J. Extraoesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux. *Gut*. 2005 Oct;54(10):1492-9.
20. Bowrey DJ, Peters JH, DeMeester TR. Gastroesophageal reflux disease in asthma: effects of medical and surgical antireflux therapy on asthma control. *Ann Surg*. 2000 Feb;231(2):161-72.

21. Sweet MP, Patti MG, Leard LE, Golden JA, Hays SR, Hoopes C, et al. Gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis referred for lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 Apr;133(4):1078-84.
22. D'Ovidio F, Singer LG, Hadjiliadis D, Pierre A, Waddell TK, de Perrot M, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux in end-stage lung disease candidates for lung transplant. *Ann Thorac Surg.* 2005 Oct;80(4):1254-60.
23. Oliveira RB. Disfagia esofágica. In: Rubio, editor. *Esôfago.* Rio de Janeiro: Gerson Domingues; 2005. p. 176.
24. Johnson L, DeMeester T. Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus: a quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol.* 1974;62:325-32.
25. DeMeester TR, Bonavina L, Iacone C, Courtney JV, Skinner DB. Chronic respiratory symptoms and occult gastroesophageal reflux. A prospective clinical study and results of surgical therapy. *Ann Surg.* 1990 Mar;211(3):337-45.
26. Smout AJPM. História e futuro da pH-metria esofágica prolongada. In: Roca, editor. *Avaliação funcional do esôfago manometria e pH-metria esofágicas.* São Paulo: Ary Nasi; Nelson H. Michelsohn; 2001. p. 207-8.
27. Meneguelli U, Dantas R. História e futuro da manometria do esôfago. In: Roca, editor. *Avaliação funcional do esôfago manometria e pH-metria esofágicas.* São Paulo: Ary Nasi; Nelson H. Michelsohn; 2001. p. 6.
28. Machado MM, Felicetti JC, Cardoso PFG. Avaliação funcional do esôfago: Esofagomanometria e pHmetria esofágica de 24 horas. *Revista da AMRIGS.* 2005;49(4):277-80.

29. Sweet MP, Herbella FA, Leard L, Hoopes C, Golden J, Hays S, et al. The prevalence of distal and proximal gastroesophageal reflux in patients awaiting lung transplantation. *Ann Surg.* 2006 Oct;244(4):491-7.
30. Palmer SM. Reflux of bile acids: an innate problem of lung transplantation. *Am J Transplant.* 2006 Aug;6(8):1757-8.

ARTIGO:

ESOFAGOMANOMETRIA E PHMETRIA ESOFÁGICA PROLONGADA EM 1170
PACIENTES COM MANIFESTAÇÕES RESPIRATÓRIAS

Laboratório de Motilidade Digestiva, Pavilhão Pereira Filho, Santa Casa de Porto

Alegre

Programa de Pós-graduação em Ciências Pneumológicas, UFRGS

Sumário

Objetivo: Avaliar o perfil da esofagomanometria (EMN) e da pHmetria esofágica prolongada nos portadores de manifestações respiratórias, encaminhados para avaliação funcional esofágica. Métodos: Foram analisados, retrospectivamente, os resultados da EMN e da pHmetria. O critério de inclusão foi a presença de sintomas respiratórios, acompanhados ou não de sintomas digestivos. Resultados: Dos 1170 pacientes, 602(51,5%) relataram manifestações digestivas associadas às respiratórias (MDR) e 568(48,5%), apenas, respiratórias (MR). Asma foi relatada por 142 indivíduos sem manifestações digestivas (asmaMR) e por 201 com manifestações digestivas associadas (asmaMDR). Hipomotilidade ocorreu em 175 indivíduos (14.3% MDR e 15.6% MR) e hipotonia do EEI (esfíncter esofágico inferior) em 411(30,2% dos MR e 40.3% dos MDR), sendo a hipotonia do EEI o dado da EMN que se correlacionou com RGE (refluxo gastro-esofágico) patológico. A exposição do esôfago distal ao ácido foi, marcadamente, anormal no período de decúbito. A prevalência de RGE patológico foi de 39,8%. Já no subgrupo de asma, correspondeu a 44%, dos quais 50(35,2%) pertenciam ao asmaMR. Conclusão: hipotonia do EEI foi a alteração manométrica preponderante, correlacionando-se com RGE patológico. O período de decúbito foi o de maior exposição do esôfago ao ácido à pHmetria. RGE patológico foi mais evidente nos pacientes com queixas digestivas associadas, contudo, aproximadamente um terço dos pacientes sem sintomas digestivos apresentou RGE patológico (RGE silencioso). Os achados sugerem DRGE como possível causa extra-pulmonar de sintomas respiratórios crônicos, não responsivos à terapêutica convencional.

Abstract

Objective: To evaluate the esophageal manometry (EMN) and 24-hour esophageal pH study (pH) profile in patients with respiratory symptoms referred for esophageal function testing. **Methods:** The results of the EMN and pH were analyzed retrospectively. Inclusion criteria were the presence of respiratory symptoms, with or without digestive symptoms. **Results:** Among the 1170 patients, 602(51,5%) had both digestive and respiratory symptoms (MDR), while 568(48,5%) referred respiratory symptoms alone (MR). Asthma without digestive symptoms (asthmaMR) occurred in 142 subjects, whereas 201 had digestive symptoms associated (asthmaMDR). Hypomotility of the esophagus was found in 175 subjects (14.3% MDR; 15.6% MR) and a hypotonic lower esophageal sphincter (LES) in 411(30,2% MR; 40% MDR) which was correlated with abnormal gastro-esophageal reflux (GER). The lower esophageal acid exposure was markedly abnormal during supine position. The prevalence abnormal GER was 39,8%, while in the asthma subset it was 44%, in which 50(35,2%) corresponded to patients in the asthmaMR. **Conclusion:** Hypotonic LES was the most common manometric abnormality, and it was correlated with abnormal GER. The distal esophageal acid exposure was more prominent in supine position. Abnormal GER was more often found in patients with digestive symptoms, albeit one third of the patients without digestive symptoms had an abnormal pH study (silent reflux). Such findings may suggest GER as a cause of chronic respiratory symptoms unresponsive to conventional therapy.

Unitermos

Doença do refluxo gastro-esofágico, sintomas respiratórios, asma, pHmetria, manometria esofágica.

Keywords

Gastroesophageal reflux disease, respiratory symptoms, asthma, esophageal pH monitoring, esophageal manometry.

Introdução

A doença do refluxo gastro-esofágico (DRGE) é freqüente e sua prevalência na população geral permanece imprecisa, sendo usualmente subestimada. A DRGE caracteriza-se por afecção crônica decorrente do fluxo retrógrado do conteúdo gastroduodenal para o esôfago (1) (2) e/ou órgãos adjacentes, como boca, laringe e árvore brônquica (3), acarretando um espectro variável de sinais e/ou sintomas esofágicos e/ou extra-esofágicos, associados ou não a lesões teciduais (4). Conforme suas manifestações clínicas, a DRGE pode apresentar-se através de sintomas típicos (pirose e regurgitação), atípicos ou extra-esofágicos, ou ainda sob a forma de complicações (úlceras, estenoses, esôfago de Barrett). As manifestações atípicas da DRGE compreendem dor torácica não cardiogênica, asma, tosse crônica, laringite, disfonia, faringite posterior crônica, sensação de globo faríngeo, sinusite, erosão do esmalte dentário e pneumonias de repetição entre outros (1, 2). Dentre as manifestações extra-esofágicas, as respiratórias situam-se entre as mais freqüentes, representando um dilema diagnóstico, uma vez que podem apresentar-se desacompanhadas de sintomas digestivos de refluxo. Poucos estudos em nosso meio têm abordado a questão do refluxo e tosse crônica (5),(6).

A grande prevalência da DRGE nos portadores de asma e tosse tem sido objeto de inúmeros estudos, já sendo sabido o envolvimento, nesta associação, de reflexos nervosos, citocinas, células neuroendócrinas e inflamatórias, além de aspiração traqueal do conteúdo gástrico (7). A DRGE tem sido apontada como a terceira causa de tosse crônica, afetando até 40% dos indivíduos portadores desta afecção (8) (9). A prevalência de DRGE na asma pode variar de 34 a 89% (9).

Estudo prévio, realizado em nosso Laboratório, demonstrou haver um número expressivo de pacientes com manifestações respiratórias e DRGE. Isto foi

particularmente importante nos asmáticos encaminhados para avaliação funcional esofágica (10).

O presente estudo adveio da necessidade de avaliar-se a prevalência de DRGE e o perfil motor esofágico dos portadores de manifestações respiratórias, encaminhados para avaliação funcional esofágica, em um serviço de referência em motilidade digestiva.

Material e Métodos

Foram estudados, retrospectivamente, os resultados de esofagomanometrias e pHmetrias prolongadas de pacientes adultos de ambos os sexos, encaminhados ao Laboratório de Motilidade Digestiva do Pavilhão Pereira Filho da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. O critério de inclusão, neste estudo, foi a presença de sintomas respiratórios acompanhados ou não de sintomas digestivos, nos pacientes encaminhados para esofagomanometria estacionária computadorizada (EMN) e pHmetria esofágica prolongada.

No caso específico da asma, foram considerados portadores de tal manifestação pacientes com diagnóstico comprovado, conforme especificado na solicitação fornecida pelos médicos assistentes, sem classificação de gravidade ou estratificação pela espirometria. Foram excluídos do estudo os pacientes que realizaram a pHmetria em vigência de medicações antiácidas, pacientes submetidos à cirurgia esôfago-gástrica prévia, gravidez comprovada, exames de pHmetria com tempo de monitorização inferior a 22 horas, nos casos de fratura e deslocamento de eletrodo que impediram a aquisição completa dos dados.

Este estudo transversal teve como desfecho o perfil da EMN e da pHmetria.

O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Irmandade da Santa Casa de Porto Alegre (número 1420/06).

A EMN foi realizada através de um sistema de manometria estacionária computadorizada composto de: catéter de polivinil de 4,5mm de diâmetro, perfurado em 8 lúmens, com distribuição de 4 canais radiais distais e 4 longitudinais distribuídos axialmente, com intervalos de 5cm (*8 channel, adult, standard configuration–Synectics, Suécia*). Utilizou-se sistema de perfusão por bomba pneumohidráulica capilar de baixa complacência (*Mui Scientific, Mississauga-Canada*) com fluxo constante de 0,5ml/min. As aberturas do catéter de perfusão foram conectadas a transdutores externos de pressão. As pressões captadas foram registradas por um polígrafo digital computadorizado (*PC Polygraf HR*) com registro gráfico em tempo real. A análise foi elaborada em software específico (*Polygram, Synectics Medical Suécia*). Todos os procedimentos foram realizados após jejum mínimo de 4 horas. Para a EMN, após anestesia tópica nasal (lidocaína gel 2%) com o paciente em decúbito dorsal, procedeu-se a intubação naso-esofágica até o estômago. A seguir, o catéter foi removido a intervalos de 1cm (*técnica de remoção lenta*), sendo analisados os esfíncteres esofagianos inferior (EEI), superior (EES) e o corpo esofágico. No EEI estudou-se o tônus (pressão médio-expiratória), localização/extensão e relaxamento durante 5 deglutições de 5ml de água. O corpo esofágico foi assim avaliado: morfologia, amplitude, duração e velocidade das contrações esofágicas geradas pela seqüência de 10 deglutições de 5ml de água, a intervalos de 30 segundos, com os sensores posicionados a 3, 8, 13 e 18cm acima do EEI. A faixa de amplitude, considerada normal para as contrações no esôfago distal, situou-se entre 40mmHg e 180mmHg. O estudo do EES compreendeu tônus (pressão médio-expiratória), localização/extensão, relaxamento e coordenação com

as contrações faríngeas. Os resultados basearam-se nos critérios de normalidade obtidos em nosso laboratório (11), similares aos da literatura (12). O comprimento do esôfago foi definido como a distância entre a borda proximal do EEI e a borda distal do EES. Os critérios para definição dos distúrbios primários e secundários do esôfago foram baseados na literatura (13).

A pHmetria seguiu-se à EMN. Utilizou-se um eletrodo de referência cutâneo externo, integrado a um catéter semidescartável de um ou dois sensores de antimônio (Zinectics Medtronic-EUA e Alacer Biomédica-Brasil), conectados a um gravador portátil computadorizado (*Digitrapper MKIII Synectics, Suécia*), capaz de registrar uma medida de pH a cada 4 segundos, durante 24 horas consecutivas. O eletrodo distal de pHmetria foi posicionado 5 cm acima do limite proximal do EEI, o qual fora localizado previamente por EMN. Quando utilizado o catéter de dois sensores, a distância entre eles foi de 15 cm. Antes de cada exame, os eletrodos eram calibrados em soluções tampão (Alacer Biomédica, São Paulo-SP) de pH=7 e pH=1, sendo o eletrodo de referência externo fixado à pele da região ântero-superior do tórax. Procedia-se, então, à intubação naso-esofágica, ao posicionamento e fixação do eletrodo e ao disparo do cronômetro, iniciando-se o registro de 24 horas. Os pacientes foram orientados a suspender medicamentos antiácidos e procinéticos, 7 dias antes do exame, e apresentarem-se em jejum de 4 horas. As medicações utilizadas para controle das manifestações respiratórias não foram suspensas. Foi fornecido diário para registro dos horários de início e fim das refeições, períodos em decúbito e eventuais sintomas. Ao final das 24 horas, os pacientes retornaram ao laboratório para remoção do catéter, análise dos registros (*Esophogram, Synectics Medical-Suécia*) e emissão de laudo gráfico e descritivo com as conclusões do exame. A análise baseou-se nos dados fornecidos pelo eletrodo distal, sendo

utilizada a tabela e escore de Johnson e DeMeester (14) (15). Consideramos anormais os exames com escore de DeMeester acima de 14,7.

Análise estatística

Utilizamos o teste exato de Fisher e o qui-quadrado para análise das variáveis qualitativas e o teste T de Student para as variáveis quantitativas. Os dados foram representados como frequência e percentual para as variáveis categóricas e média e desvio padrão para as variáveis quantitativas. O nível de significância adotado foi de 5%. Os dados foram analisados no SPSS 13.0.

Resultados

Realizaram-se 4020 EMNs e 3486 pHmetrias entre Janeiro/1995 e Dezembro/2005. Preencheram os critérios de inclusão, para este estudo, 1170 pacientes, sendo que 568(48,5%) apresentavam manifestações respiratórias sem manifestações digestivas(MR), enquanto que 602(51,5%) relataram manifestações digestivas associadas às respiratórias(MDR). Dos 309 indivíduos do sexo masculino, 152(26,4%) possuíam MR e 157(26,8%) MDR. Dos 861(73,6%) pacientes do sexo feminino, 416(73,2%) possuíam MR e 445(73,9%) MDR. A distribuição por sexo foi homogênea entre os grupos. As manifestações clínicas, que motivaram o encaminhamento dos pacientes para avaliação funcional do esôfago, estão descritas na tabela 1. Tosse e asma foram as manifestações respiratórias preponderantes, tanto dentre os pacientes com MR, quanto dentre os portadores de MDR. Outras manifestações consistiram em pneumonias de repetição, abscesso pulmonar, bronquiectasias, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), fibrose pulmonar e apnéia do sono.

No grupo de pacientes com MDR, pirose foi o sintoma digestivo mais freqüente (91,9%), seguido por regurgitação (10,6%), disfagia (3%), vômito (2,5%) e outros (18% - plenitude, epigastralgia, odinofagia ou desconforto retroesternal, sensação de globo faríngeo, halitose, engasgos).

O diagnóstico manométrico de 1170 pacientes revelou 481 exames normais (41.1%), dentre os quais 262 do grupo MR(22.4%) e 219 do grupo MDR(18.7%) ($p=0,001$).

Dentre as alterações manométricas encontraram-se distúrbios motores primários em 1.9% dos casos (esôfago em “quebra-nozes” em 15, espasmo esofágico difuso em 7) e distúrbios inespecíficos em 52 casos (4.4%). Outros achados anormais ao estudo (hipomotilidade do corpo esofágico; hipotonia, hipertonia e distúrbio de relaxamento dos EEI e EES; incoordenação do EES e alterações sugestivas de colagenoses) somaram 474 exames (40.5%). A hipotonia do EEI foi a alteração mais freqüentemente encontrada (30,2% dos MR e 40% dos MDR) e a única significativa ($p<0.001$) entre os grupos, apesar de ambas as médias encontrarem-se eutônicas. Dentre os 346 casos de dismotilidade do corpo esofágico, a hipomotilidade esteve presente em 175 (14.3% do grupo MDR e 15.6% do grupo MR). A hipotonia do EEI, presente em 411 dos 1170 pacientes, foi o dado da EMN que se correlacionou com os parâmetros anormais da pHmetria, conforme demonstra a tabela 2.

O perfil da pHmetria demonstrou exposição do esôfago distal ao ácido sempre maior no grupo MDR em relação ao MR, independentemente dos índices avaliados encontrarem-se ou não dentro dos parâmetros de normalidade (tabela 3).

Dos 1170 pacientes incluídos, 343 indivíduos relataram asma. Destes, 142 negaram manifestações digestivas (asmaMR). Nos 201 portadores de

manifestações digestivas associadas (asmaMDR), pirose foi a queixa preponderante (94%).

A comparação entre os grupos asmaMR e asmaMDR revelou que as anormalidades detectadas à EMN não foram relevantes, à exceção do tônus do EEI que, embora significativamente diferente entre os grupos($p=0.001$), manteve-se dentro dos limites normais. Ainda assim, a hipotonia do EIE esteve presente em 26.8% dos indivíduos do grupo asmaMR e em 40.3% dos do grupo asmaMDR.

O perfil da pHmetria demonstrou maior exposição esofágica ao ácido, com maior número de parâmetros anormais, nos pacientes com manifestações digestivas associadas (MDR e asmaMDR) (tabelas 3 e 4).

A exposição do esôfago distal ao ácido foi marcadamente anormal no período de decúbito em todos os grupos analisados, correspondendo a aproximadamente um terço dos indivíduos sem manifestações digestivas (tabela 5).

Discussão

As manifestações respiratórias do refluxo gastro-esofágico (RGE) são freqüentemente desacompanhadas de sintomas típicos, dificultando a suspeição de seu diagnóstico. Por exemplo, a DRGE pode estimular o reflexo de tosse por irritação do trato respiratório superior sem aspiração, por irritação do trato respiratório inferior por micro e macroaspiração e, ainda, por estímulo de um mecanismo esôfago-brônquico neural, em que a simples presença do conteúdo refluído, para o esôfago distal, seria suficiente para desencadear a tosse. Neste contexto, exames radiológicos e endoscópicos podem ser normais. Mesmo que a DRGE possa causar tosse por irritação da laringe, com alterações detectáveis à broncoscopia e em estudos de imagem do tórax, a presença destas não deve ser

indubitavelmente imputada ao refluxo, uma vez que, inflamação e edema da laringe e das vias aéreas inferiores podem ser decorrentes do trauma da tosse, provocada por outras doenças (16). Da mesma forma, a asma pode ser exacerbada, ou mesmo desencadeada pelo RGE, o qual funcionaria como “gatilho”, levando alguns autores a usarem o termo “asma gástrica” (17) (18). Na literatura, a prevalência de DRGE em asmáticos varia de 32 a 82% (19) (20) (8), sendo que até 50% dos asmáticos possuem “RGE silencioso” (3). Segundo Harding (21), que comparou grupos de asma com e sem sintomas digestivos associados, a gravidade do refluxo não foi menor nos asmáticos com RGE silencioso, e, a prevalência da DRGE em pacientes com asma estabilizada e sem sintomas digestivos foi de 62%. A grande variabilidade na prevalência da DRGE, na asma, pode dever-se à inclusão de casos de asma de diferentes complexidades, além da criação de parâmetros próprios de normalidade, diferentes dos critérios estipulados por DeMeester (14) (15). Isto pode subestimar a associação entre asma e DRGE.

Na avaliação dos pacientes com manifestações respiratórias relacionadas à DRGE, observamos que é freqüente o achado de EMN normal. Contudo, na presença de hipotonia do EEI (30,2% dos MR e 40% dos MDR), a associação com RGE patológico foi mais freqüente. Este achado corrobora as observações de Harding (20) e contrapõe-se às de Fouad e Katz (22), que apontam motilidade esofágica ineficaz como a principal alteração manométrica relacionada à DRGE, estando presente em 20% dos pacientes com DRGE típica (pirose) e em mais de 50% dos pacientes com DRGE com sintomas respiratórios (2). De fato, hipotensão do EEI e dismotilidade esofágica foram as alterações manométricas mais freqüentes no presente estudo. A presença de hipomotilidade do corpo esofágico ocorreu com distribuição semelhante entre os grupos MR e MDR (14.3% e 15.6%,

respectivamente, $p=0.51$). Estudos recentes, em portadores de fibrose pulmonar idiopática, candidatos a transplante de pulmão, detectaram que o refluxo estava relacionado a ambas as alterações (23). Possivelmente esta dupla alteração manométrica relacione-se à gravidade do quadro pulmonar, bem maior neste espectro de pacientes com doença pulmonar terminal, em comparação aos pacientes dos demais estudos (20) (22). Neste particular, a falência de dois dos principais mecanismos da barreira anti-refluxo somados (EEI e peristalse), permitindo a ascensão do material refluído e sua permanência no esôfago por tempo prolongado, pode contribuir para a sua aspiração, gerando e/ou agravando o quadro pulmonar. Contudo, ainda não está estabelecido se a dismotilidade é decorrente do RGE ou vice-versa (16).

Os métodos mais precisos para o diagnóstico da DRGE são a pHmetria convencional e a pH-impedanciometria. Esta última é capaz de detectar episódios de refluxo, independente de sua natureza, ao passo que a pHmetria convencional identifica os refluxos ácidos, apresentando, em estudos prospectivos para investigação de tosse, sensibilidade de 90% e especificidade entre 66% e 100% (16). A pHmetria é capaz de quantificar o RGE, estabelecer o seu padrão e periodicidade, além de correlacionar os episódios de RGE com os sintomas digestivos ou respiratórios referidos pelos pacientes. A pHmetria pode ainda ser empregada nos casos de tosse relacionada à DRGE, em vigência de tratamento anti-refluxo, quando não há melhora dos sintomas, para verificar a eficácia terapêutica (16).

Tem-se demonstrado que até 75% dos portadores de tosse crônica sem sintomas de DRGE e 24% de pacientes com asma de difícil controle podem apresentar refluxo

patológico à pHmetria. O tratamento anti-refluxo, nestes pacientes, pode resultar em acentuada melhora, ou mesmo, remissão dos sintomas respiratórios (9).

A prevalência de RGE patológico nos pacientes estudados foi expressiva (39,8%), dentre os quais, 188(33,1%) negavam quaisquer queixas digestivas. No subgrupo de asma, 44% das pHmetrias foram anormais, sendo que em 50 exames (35,2%) os indivíduos não apresentavam sintomas digestivos. Tais percentuais se aproximam dos encontrados por Kiljander (19) (36% e 25%, respectivamente), mas foram inferiores aos de Harding (20) (72% e 62%, respectivamente).

Em todos os grupos analisados, o período de maior exposição patológica do esôfago distal ao ácido foi sempre o de decúbito. Nossos achados confirmam os de Harding et al (24), nos quais pacientes que apresentavam asma e sintomas típicos de RGE tinham maior exposição do esôfago distal ao ácido.

A escolha da asma neste estudo, como subgrupo de manifestações respiratórias, deveu-se ao fato de ser esta, prevalente no nosso universo de pacientes, já tendo motivado estudos prévios em nosso laboratório (25).

Ao avaliar o resultado das médias dos parâmetros avaliados pela EMN, de todos os indivíduos incluídos no estudo, notou-se que seus valores foram normais tanto no grupo MR, quanto no MDR, bem como no subgrupo com manifestação asmática, com e sem associação à digestiva. Porém, a EMN normal não excluiu RGE patológico. Assim sendo, entendemos que a investigação funcional do esôfago em pacientes portadores de manifestações respiratórias, não deve cessar frente a um resultado de EMN normal. E embora a investigação funcional esofágica destes pacientes tenha como pilar fundamental a pHmetria, a EMN é imprescindível para o adequado posicionamento intra-esofágico do eletrodo de captação do pH (26) (27) (28).

A hipotonia do EEl figurou como a anormalidade manométrica mais freqüente, e também, como a única estatisticamente significativa ($p=0.000$). Em função disto, analisou-se a correlação entre hipotonia do EIE e os resultados anormais da pHmetria. Para os grupos MR e MDR encontrou-se correlação significativa em absolutamente todos os parâmetros. Na mesma comparação realizada dentre os que relataram asma, o grupo asmaMR teve correlação significativa entre hipotonia e tempo de exposição ao ácido em posição supina, o que elevou a níveis também significantes a percentagem de exposição no tempo total e o escore de DeMeester. Já no grupo asmaMDR, foi o refluxo em ortostatismo que contribuiu significativamente para a elevação do tempo total de refluxo e, conseqüentemente, para a elevação do escore final de DeMeester (tabela 4). O uso de broncodilatadores aparentemente não possui participação nestes achados, uma vez que demonstrou-se não haver modificação apreciável do tônus do esfíncter esofágico inferior (29), e, que a presença de refluxo gastro-esofágico independe do uso da medicação (30).

À análise da pHmetria, nos grupos MR e asmaMR, verificamos aumento quantitativo dos episódios de refluxo e da exposição durante o período de decúbito. Nos pacientes dos grupos MDR e asmaMDR, os achados acima foram acrescidos de aumento do tempo de exposição do esôfago distal ao ácido nas 24 horas.

A comparação do grupo MDR com o MR mostrou diferenças altamente significativas em todos os quesitos da pHmetria. Por outro lado, a comparação entre asmaMDR e asmaMR, mostrou diferenças significativas apenas nos percentuais de tempo com refluxo em posição ortostática e no tempo total de exposição do esôfago distal ao ácido, além do número de episódios de refluxo nas 24 horas. Entretanto, o que interessa observar, é que todas as médias dos parâmetros da pHmetria dos

pacientes com manifestações digestivas associadas, sejam as do grupo MDR ou do asmaMDR, apresentaram valores mais altos que os MR, independentemente de encontrarem-se ou não dentro da faixa de normalidade. Ou seja, os indivíduos com manifestação digestiva associada apresentaram maior exposição do esôfago distal ao ácido.

Em conclusão, o perfil manométrico dos portadores de manifestações respiratórias revelou a hipotonia do EEI como a alteração preponderante em ambos os grupos, embora mais freqüente naqueles com manifestações digestivas associadas às respiratórias, correlacionando-se com RGE patológico. O perfil da pHmetria demonstrou RGE patológico mais freqüente e com parâmetros mais alterados, nos pacientes com queixas digestivas associadas. O período de decúbito foi o de maior exposição do esôfago distal ao ácido refluído em todos os grupos analisados. Aproximadamente um terço dos pacientes com queixas respiratórias sem nenhum sintoma digestivo apresentaram RGE patológico (RGE silencioso). Esta comprovação é particularmente importante porque permite sugerir a DRGE como causa extra-pulmonar de sintomas respiratórios crônicos, de origem indeterminada, não responsivos à terapêutica convencional. Os achados do presente estudo possuem as limitações impostas pelo seu desenho retrospectivo, sendo necessários estudos prospectivos futuros para melhor esclarecimento.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Edna da Mota Machado pela revisão gramatical; a Mathias Bressel pelas análises estatísticas e ao Prof.Dr. José da Silva Moreira do PPPG-Pneumologia,UFRGS.

Referências bibliográficas

1. Chinzon D, Neto M. Doença do Refluxo Gastroesofágico: avaliação clínica e diagnóstico. In: Domingues G, editor. Esôfago. Rio de Janeiro: Rubio; 2005. p. 245-59.
2. Katz PO. Gastroesophageal reflux disease--state of the art. *Rev Gastroenterol Disord.* 2001;1(3):128-38.
3. Richter JE. Ambulatory esophageal pH monitoring. *Am J Med.* 1997;103(5A):130S-4S.
4. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. [The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global, evidence-based consensus paper]. *Z Gastroenterol.* 2007;45(11):1125-40.
5. Gastal OL, Castell JA, Castell DO. Frequency and site of gastroesophageal reflux in patients with chest symptoms. Studies using proximal and distal pH monitoring. *Chest.* 1994;106(6):1793-6.
6. Palombini BC, Villanova CA, Araujo E, Gastal OL, Alt DC, Stolz DP, et al. A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. *Chest.* 1999;116(2):279-84.
7. Theodoropoulos DS, Pecoraro DL, Efstratiadis SE. The association of gastroesophageal reflux disease with asthma and chronic cough in the adult. *Am J Respir Med.* 2002;1(2):133-46.
8. Poelmans J, Tack J. Extraesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux. *Gut.* 2005;54(10):1492-9.
9. Harding SM, Richter JE. The role of gastroesophageal reflux in chronic cough and asthma. *Chest.* 1997;111(5):1389-402.

10. Ribeiro I. Manifestações respiratórias e doença do refluxo gastro-esofágico: perfil da esofagomanometria e pHmetria esofágica de 24 horas. Porto Alegre: UFRGS; 2002.
11. Barros IJ, Felicetti JC, Camargo JJP, Cardoso PFG. Parâmetros de normalidade para esofagomanometria. J Pneumol. 1995;21(supl 1):s19.
12. Richter JE, Wu WC, Johns DN, Blackwell JN, Nelson JL, 3rd, Castell JA, et al. Esophageal manometry in 95 healthy adult volunteers. Variability of pressures with age and frequency of "abnormal" contractions. Dig Dis Sci. 1987;32(6):583-92.
13. Nasi R, Michelson N. Manometria e pHmetria esofágicas. São Paulo: Roca; 2001.
14. 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.
15. Johnson LF, DeMeester TR. Development of the 24-hour intraesophageal pH monitoring composite scoring system. J Clin Gastroenterol. 1986;8 Suppl 1:52-8.
16. Irwin RS. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2006;129(1 Suppl):80S-94S.
17. Makkar RP, Sachdev GK. Gastric asthma: a clinical update for the general practitioner. MedGenMed. 2003;5(3):4.
18. Peters FT, Kleibeuker JH, Postma DS. Gastric asthma: a pathophysiological entity? Scand J Gastroenterol Suppl. 1998;225:19-23.
19. Kiljander TO, Laitinen JO. The prevalence of gastroesophageal reflux disease in adult asthmatics. Chest. 2004;126(5):1490-4.
20. Harding SM. Recent clinical investigations examining the association of asthma and gastroesophageal reflux. Am J Med. 2003;115 Suppl 3A:39S-44S.

21. Harding SM. Gastroesophageal reflux, asthma, and mechanisms of interaction. *Am J Med.* 2001;111 Suppl 8A:8S-12S.
22. Fouad YM, Katz PO, Hatlebakk JG, Castell DO. Ineffective esophageal motility: the most common motility abnormality in patients with GERD-associated respiratory symptoms. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(6):1464-7.
23. Sweet MP, Patti MG, Leard LE, Golden JA, Hays SR, Hoopes C, et al. Gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis referred for lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(4):1078-84.
24. Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. The prevalence of gastroesophageal reflux in asthma patients without reflux symptoms. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(1):34-9.
25. Santos L, Ribeiro I, Sánchez P, Hetzel J, Felicetti J, Cardoso P. Avaliação da resposta de pacientes asmáticos com refluxo gastroesofágico após terapia com pantoprazol: estudo prospectivo, randomizado, duplo cego e placebo-controlado *J Bras Pneumol.* 2007;33(2):119-27.
26. Ergun GA, Kahrilas PJ. Clinical applications of esophageal manometry and pH monitoring. *Am J Gastroenterol.* 1996;91(6):1077-89.
27. Kahrilas PJ, Quigley EM. Clinical esophageal pH recording: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology.* 1996;110(6):1982-96.
28. Pandolfino JE, Kahrilas PJ. AGA technical review on the clinical use of esophageal manometry. *Gastroenterology.* 2005;128(1):209-24.
29. Sontag S. The prevalence of gastroesophageal reflux disease in asthma. In: Stein M, editor. *Gastroesophageal reflux disease and airway disease.* New York: Marcel Dekker; 1999. p. 115-38.

30. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, Miller T, Nemchausky B, Schnell TG, et al. Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronchodilator therapy. *Gastroenterology*. 1990;99(3):613-20.

TABELAS

Tabela 1- Sintomas respiratórios mais freqüentes nos grupos MDR e MR, com suas respectivas prevalências

	MDR (N=602)		MR (N=568)		<i>p</i>
	N	%	N	%	
Tosse	363	60.3	423	74.5	<0.001
Asma	201	33.4	142	25	0.002
Dispnéia	45	9.5	41	14.2	0.056
Aspiração	26	5.3	13	2.7	0.055
Dor torácica	18	3	16	2.8	0.998
Outras	73	22.2	61	22.3	1.000

MDR= grupo de pacientes com manifestações respiratórias e digestivas associadas;

MR= grupo de pacientes com manifestações respiratórias sem manifestações digestivas associadas

Tabela 2- Índice de significância (p) da correlação entre hipotonia e achados anormais à pH em todos os 4 grupos

	Hipotonia do EEI			
	MR (p)	MDR (p)	asmaMR (p)	asmaMDR (p)
%TT anormal	0.033	0.000	0.022	0.005
%TS anormal	0.014	0.000	0.047	0.053
%TO anormal	0.039	0.001	0.085	0.028
Episódios anormais	0.030	0.002	0.343	0.051
Escore de DeMeester anormal	0.019	0.000	0.015	0.025

pH= pHmetria esofágica de 24 horas; EEI= esfíncter esofágico inferior; MDR= grupo de pacientes com manifestações respiratórias e digestivas associadas; MR= grupo de pacientes com manifestações respiratórias sem manifestações digestivas associadas; asmaMDR= grupo de pacientes com manifestações asmáticas e digestivas associadas; asmaMR= grupo de pacientes com manifestações asmáticas sem manifestações digestivas associadas; %TT= porcentagem do tempo total de estudo com $\text{pH}<4.2$; %TO= porcentagem do tempo de estudo em posição ortostática com $\text{pH}<4.2$; %TS= porcentagem do tempo de estudo em posição supina com $\text{pH}<4.2$

Tabela 3- Achados da pH e da EMN nos grupos MDR e MR

		MDR (N=602)	MR (N=568)	<i>p</i>	IC 95%
pH	%TT (normal<4,2)	4.9±0.24	3.5±0.17	0.000	-1.99 - 0.82
	%TO (normal<6,3)	5.5±0.24	4.1±0.20	0.000	-2.07 -0.84
	%TS (normal<1.2)	4.0±0.37	2.7±0.28	0.006	-2.19 -0.36
	# episódios RGE (normal<50)	74.6±2.42	60.4±2.46	0.000	-20.97 -7.44
	Escore de DeMeester (normal<14,7)	20.0±0.91	15.0±0.71	0.000	-7.4 -2.82
EMN	Tônus do EEI (normal 14-40mmHg)	15.8±0.25	17.1±0.26	0.000	0.56 1.97
	Extensão do EEI (cm)	5.31±0.062	5.11±0.060	0.021	-0.37 -0.03
	Extensão do corpo (cm)	18.8±0.91	19.1±0.95	0.28	0.31 0.59
	Tônus do EES (normal=50 a 150mmHg)	86.8±1.74	86.4±1.79	0.87	-5.3 4.48
	Extensão do EES (cm)	2.4±0.03	2.4±0.04	0.41	-0.06 0.01

pH= pHmetria esofágica de 24 horas; EMN= esofagomanometria; MDR= grupo de pacientes com manifestações respiratórias e digestivas associadas; MR= grupo de pacientes com manifestações respiratórias sem manifestações digestivas associadas; IC= intervalo de confiança; %TT= porcentagem do tempo total de estudo com pH<4.2; %TO= porcentagem do tempo de estudo em posição ortostática com pH<4.2; %TS= porcentagem do tempo de estudo em posição

Tabela 4- Achados da pH e da EMN nos grupos asmaMDR e asmaMR

		asmaMDR (N=201)	asmaMR (N=142)	<i>p</i>	IC 95%
pH	%TT (normal<4,2)	5.6±0.52	3.8±0.38	0.01	-3.11 -0.36
	%TO (normal<6,3)	5.9±0.46	4.0±0.33	0.001	-3.09 -0.85
	%TS (normal<1.2)	4.6±0.79	3.6±0.76	0.36	-3.26 1.19
	# episódios RGE (normal<50)	87±4.77	71±6.36	0.03	-31.81 -1.16
	Escore de DeMeester (normal<14,7)	22.5±1.96	17.0±1.70	0.45	-10.92 -0.13
EMN	Tônus do EEI (normal 14-40mmHg)	15.7±0.42	17.8±0.52	0.001	0.84 3.47
	Extensão do EEI (cm)	5.1±0.10	5.1±0.13	0.91	-0.30 0.33
	Extensão do corpo (cm)	19.0±0.15	19.1±0.20	0.78	-0.41 0.55
	Tônus do EES (normal=50 a 150mmHg)	84.4±2.73	86.1±3.83	0.71	-7.32 10.69
	Extensão do EES (cm)	2.36±0.04	2.4±0.05	0.59	-0.09 0.17

pH= pHmetria esofágica de 24 horas; EMN= esofagomanometria; asmaMDR= grupo de pacientes com manifestações asmáticas e digestivas associadas; asmaMR= grupo de pacientes com manifestações asmáticas sem manifestações digestivas associadas; IC= intervalo de confiança; %TT= porcentagem do tempo total de estudo com pH<4.2; %TO= porcentagem do tempo total de estudo em posição ortostática com pH<4.2; %TS= porcentagem do tempo de estudo em posição supina

com $\text{pH} < 4.2$; RGE= refluxo gastro-esofágico ; EEI= esfíncter esofágico inferior;
EES= esfíncter esofágico superior; Resultados expressos em média \pm desvio padrão

Tabela 5- Número de pacientes com parâmetros anormais à pH – comparação entre os grupos MDR x MR e entre os grupos asmaMDR x asmaMR

	TODOS (N=1170)		Signifi- cância	asma (N=343)		Signifi- cância
	MR N=568(%)	MDR N=602(%)	p	asmaMR N=142(%)	asmaMDR N=201(%)	p
Escore de DeMeester anormal	188 (33.1%)	278 (46.2%)	0.000	50 (35.2%)	101 (50.2%)	0.006
%TT anormal	162 (28.5%)	246 (40.9%)	0.000	38 (26.8%)	89 (44.3%)	0.001
%TO anormal	108 (19%)	187 (31.1%)	0.000	23 (16.2%)	70 (34.8%)	0.000
%TS anormal	179 (31.5%)	236 (39.2%)	0.007	47 (33.1%)	84 (41.8%)	0.115
Número de episódios anormais	255 (44.9%)	341 (56.6%)	0.000	71 (50%)	129 (64.2%)	0.011

pH= pHmetria esofágica de 24 horas; TODOS= todos os 1170 pacientes incluídos neste estudo; MDR= grupo de pacientes com manifestações respiratórias e digestivas associadas; MR= grupo de pacientes com manifestações respiratórias sem manifestações digestivas associadas; asma= todos os 343 pacientes com manifestações asmáticas incluídos neste estudo; asmaMDR= grupo de pacientes com manifestações asmáticas e digestivas associadas; asmaMR= grupo de

pacientes com manifestações asmáticas sem manifestações digestivas associadas;
%TT= porcentagem do tempo total de estudo com $\text{pH} < 4.2$; %TO= porcentagem do tempo de estudo em posição ortostática com $\text{pH} < 4.2$; %TS= porcentagem do tempo de estudo em posição supina com $\text{pH} < 4.2$

CONCLUSÕES

O perfil manométrico dos portadores de manifestações respiratórias revelou a hipotonia do esfíncter esofágico inferior como a alteração preponderante, sendo mais freqüente nos indivíduos com manifestações digestivas associadas. A hipotonia do esfíncter esofágico inferior foi o dado manométrico que se correlacionou com RGE patológico.

O perfil da pHmetria demonstrou RGE patológico mais freqüente, e, com parâmetros mais alterados, nos pacientes com queixas digestivas associadas. O período de decúbito foi o de maior exposição do esôfago distal ao ácido refluído em todos os grupos analisados.

Aproximadamente um terço dos pacientes com queixas respiratórias sem nenhum sintoma digestivo apresentaram RGE patológico (RGE silencioso). Esta comprovação é particularmente importante porque permite sugerir a DRGE como causa extra-pulmonar de sintomas respiratórios crônicos, de origem indeterminada, não responsivos à terapêutica convencional.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A crescente prevalência da doença do refluxo gastro-esofágico e o reconhecimento de seu papel na gênese, e/ou perpetuação de patologias respiratórias, despertou o interesse de realizar-se um estudo avaliando a interação destas entidades. A peculiaridade do Laboratório de Motilidade Digestiva da Santa Casa de Porto Alegre, complexo hospitalar de referência nacional, estar inserido em uma unidade de Pneumologia, possibilitou uma singular base de dados.

A relevância deste trabalho consiste em identificarmos o perfil manométrico e de pHmetria de 24 horas, reconhecidamente os principais exames de avaliação funcional esofágica, de portadores de manifestações respiratórias. Este é um estudo pioneiro no país e, possivelmente, com o maior número de pacientes incluídos até o momento.

Os achados deste estudo contribuíram ainda, para chamar a atenção para a necessidade de suspeição de refluxo gastro-esofágico patológico, subjacente a quadros respiratórios selecionados, uma vez que a ausência de sintomas digestivos não excluiu a DRGE em uma expressiva parcela desta população.

Estudos prospectivos e métodos diagnósticos capazes de detectar refluxo não ácido são a perspectiva futura para investigações nesta linha de pesquisa.