

Silvestre Porfírio Ramos Carneiro

Manometria e pHmetria esofágica

**Contribuição para a definição e caracterização
da doença de refluxo**

Porto 1993

SILVESTRE PORFÍRIO RAMOS CARNEIRO

MANOMETRIA E pHMETRIA ESOFÁGICA

**CONTRIBUIÇÃO PARA A DEFINIÇÃO E
CARACTERIZAÇÃO DA DOENÇA DE REFLUXO**

PORTO 1993

Dissertação de Candidatura ao Grau de Doutor
apresentada à Faculdade de Medicina do Porto

Artigo 48º, § 3º - A Faculdade não responde pelas doutrinas
expendidas na dissertação.

(Regulamento da Faculdade de Medicina do Porto.

Decreto nº 19337, de 29 de Janeiro de 1931).

Corpo Docente da Faculdade de Medicina do Porto

PROFESSORES CATEDRÁTICOS

Professor Doutor Alexandre Alberto Guerra de Sousa Pinto
Professor Doutor Amândio Gomes Sampaio Tavares
Professor Doutor António Alberto Falcão de Freitas
Professor Doutor António Augusto Lopes Vaz
Professor Doutor António Carvalho de Almeida Coimbra
Professor Doutor António Fernandes Oliveira Barbosa Ribeiro Braga
Professor Doutor António Germano de Pina da Silva Leal
Professor Doutor António Luís Tomé da Rocha Ribeiro
Professor Doutor António Manuel Sampaio de Araújo Teixeira
Professor Doutor Cândido Alves Hipólito Reis
Professor Doutor Carlos Rodrigo Magalhães Ramalhão
Professor Doutor Celso Renato Paiva Rodrigues da Cruz
Professor Doutor Daniel dos Santos Pinto Serrão
Professor Doutor Eduardo Jorge da Cunha Rodrigues Pereira
Professor Doutor Francisco José Zarco Carneiro Chaves
Professor Doutor Henrique José Ferreira Gonçalves Lecour de Meneses
Professor Doutor João da Silva Carvalho
Professor Doutor Joaquim Germano Pinto Machado Correia da Silva
Professor Doutor Jorge Manuel Mergulhão Castro Tavares
Professor Doutor José Augusto Fleming Torrinha
Professor Doutor José Carvalho de Oliveira
Professor Doutor José Fernando de Barros Castro Correia
Professor Doutor José Manuel da Costa Mesquita Guimarães
Professor Doutor José Manuel Gonçalves Pina Cabral

Professor Doutor José Pinto de Barros
Professor Doutor José Vaz Saleiro e Silva
Professor Doutor Levi Eugénio Ribeiro Guerra
Professor Doutor Luís António Mota P. Cunha Pereira Leite
Professor Doutor Manuel Alberto Coimbra Sobrinho Simões
Professor Doutor Manuel Augusto Cardoso de Oliveira
Professor Doutor Manuel Machado Rodrigues Gomes
Professor Doutor Manuel Maria Paula Barbosa
Professor Doutor Manuel Miranda Magalhães
Professor Doutor Manuel Teixeira Amarante Júnior
Professora Doutora Maria da Conceição Fernandes Marques e Magalhães
Professora Doutora Maria Isabel Amorim de Azevedo
Professor Doutor Mário José Cerqueira Gomes Braga
Professor Doutor Norberto Teixeira Santos
Professor Doutor Serafim Correia Pinto Guimarães
Professor Doutor Valdemar Miguel Botelho dos Santos Cardoso
Professor Doutor Victor Manuel Oliveira Nogueira Faria
Professor Doutor Walter Friedrich Alfred Osswald

PROFESSORES JUBILADOS

Professor Doutor Abel José Sampaio da Costa Tavares

Professor Doutor Albano dos Santos Pereira Ramos

Professor Doutor António Fernandes da Fonseca

Professor Doutor Artur Manuel Giesteira de Almeida

Professor Doutor Carlos Ribeiro da Silva Lopes

Professor Doutor Carlos Sampaio Pinto de Lima

Professor Doutor Casimiro Águeda de Azevedo

Professor Doutor Fernando de Carvalho Cerqueira Magro G. Ferreira

Professor Doutor Francisco Sousa Lé

Professor Doutor João Costa

Professor Doutor Joaquim José Monteiro Bastos

Professor Doutor Joaquim Oliveira da Costa Maia

Professor Doutor José Ruiz de Almeida Garrett

Professor Doutor Júlio Machado de Sousa Vaz

Professor Doutor Manuel José Bragança Tender

*Ao Senhor Professor
Doutor Amarante Júnior*

A minha Mulher

A meus Pais

À minha Família e Amigos

Aos meus Mestres

AGRADECIMENTOS

A realização da presente Dissertação é fruto de um trabalho persistente e prolongado, que está longe de me poder ser atribuído em exclusivo. Para ela contribuíram muitas pessoas que modelaram a minha formação e me ajudaram no desenvolvimento do próprio trabalho. A todos quero exprimir a minha profunda gratidão.

Agradeço em particular ao Professor Doutor Amarante Júnior, meu Mestre, os ensinamentos que me transmitiu, os princípios que me incutiu e a confiança que em mim depositou ao incumbir-me da organização e funcionamento da Unidade de Manometria e pHmetria do Serviço. O seu incentivo, apoio e orientação influenciaram decisivamente este trabalho.

Ao Professor Doutor António Silva Leal, pelo incitamento e apoio constantes manifestados à realização deste trabalho.

Ao Professor Doutor Joaquim Maia, pela cuidada e criteriosa revisão do texto e pela imprescindível colaboração na análise estatística.

Ao Doutor Fernando Reis Lima, a quem muito devo como cirurgião e como investigador, pelo apoio, conselhos, ensinamentos e amizade com que me tem distinguido ao longo destes anos.

Ao Professor Doutor Rogério Gonzaga, que sempre me tem acompanhado, ajudado e animado nas várias facetas da minha actividade médica, desde o início do meu Internato no Serviço de Cirurgia 1.

Ao Professor Doutor Jorge Maciel, pelas oportunas sugestões sobre o protocolo de estudo e pela concretização de um aspecto fundamental deste projecto: a realização das endoscopias digestivas altas.

Ao Doutor Vieira Amândio pela prestimosa colaboração na revisão do texto.

Ao Doutor Luís Castro Neves, que incansavelmente me ajudou na recolha bibliográfica.

Aos médicos do Serviço de Cirurgia 1, que muito contribuíram para a minha formação cirúrgica.

A todo o pessoal do Serviço de Cirurgia 1, cuja colaboração foi determinante na realização deste trabalho.

Ao Professor Doutor Jorge Reis Lima e à Universidade Portuguesa pela inestimável colaboração na formatação e impressão do texto final.

Ao Laboratório Lederle agradeço também a disponibilidade e apoio dispensados.

ÍNDICE

	Pág.
INTRODUÇÃO	3
ASPECTOS HISTÓRICOS	11
ASPECTOS ANATOMO-FISIOLÓGICOS	15
ASPECTOS TÉCNICOS	25
Manometria Esofágica	25
Monitorização prolongada de pH no esófago distal (pHmetria de 24 horas)	27
POPULAÇÃO ESTUDADA	31
MATERIAL E MÉTODOS	35
Manometria esofágica	35
pHmetria ambulatoria de 24 horas	39
Endoscopia digestiva alta	43
Avaliação clínica	44
Análise dos resultados	45
Análise estatística	48
RESULTADOS	51
Manometria esofágica - valores padrão	52
pHmetria esofágica - valores padrão	55

Comparação de doentes com e sem esofagite	58
Correlação individual dos achados manométricos com a pHmetria	63
Padrões típicos de refluxo: ortostatismo, decúbito e combinado - relação com padrões manométricos	65
Hérnia de hiato e refluxo	71
Doentes operados	73
DISCUSSÃO	79
CONCLUSÕES	95
RESUMO	99
ABSTRACT	103
RÉSUMÉ	107
BIBLIOGRAFIA	111

INTRODUÇÃO

Os problemas gastro-intestinais são dos que mais frequentemente atingem a espécie humana. Um inquérito realizado em mais de um milhão de americanos, revelou que cerca de 50% dos inquiridos sofriam frequentemente de algum problema digestivo (Hammond E, 1964).

O refluxo gastro-esofágico (RGE) é o maior responsável por queixas referentes à parte alta do tubo digestivo e uma das principais causas de consumo de antiácidos (Graham DY *et al*, 1983). Num inquérito recente realizado em 800 indivíduos adultos escolhidos ao acaso, verificou-se que 20% dos inquiridos tinham queixas de pirose mais de três vezes por mês e 25% apresentavam essas queixas pelo menos uma vez por mês (Gallup Organization, 1988). Em França, 5 a 10% da população sofre frequentemente de pirose ou regurgitação (Bruley SB *et al*, 1988; Des Varannes BSB *et al*, 1988). Nos países nórdicos, a incidência de doença de refluxo atinge 86/100000 habitantes e a sua prevalência aproxima-se dos 5%. Na literatura há quem refira uma prevalência de sintomas intermitentes de refluxo em cerca de 10% da população adulta (Colin R, 1990). Em Portugal não há estatísticas de confiança sobre este aspecto, mas é de admitir que a incidência e prevalência de sintomas de refluxo sejam semelhantes às da restante população europeia.

As queixas atribuíveis a refluxo gastro-esofágico podem atingir 3% dos motivos de consulta num Serviço de Urgência e 8% nas consultas de Gastroenterologia (Acevedo A *et al*, 1990). Nas endoscopias digestivas altas, 5 a 7% revelam esofagite de refluxo (Blaks-

tone MO, 1984).

O refluxo gastro-esofágico tem portanto uma prevalência elevada e causa sintomas que obrigam frequentemente o doente a recorrer ao médico. Na sua definição e caracterização podem ser encarados diversos aspectos:

- Os sintomas mais frequentes - principalmente pirose, regurgitação, disfagia e dor retroesternal (Vantrappen G, 1988).

- A demonstração da presença do agente agressor no esófago - o ácido clorídrico - isolado ou fazendo parte de um conjunto de substâncias que agredem a mucosa.

- As lesões resultantes da agressão - principalmente a esofagite.

Qualquer destes aspectos encarado isoladamente não engloba a totalidade dos casos de refluxo. É necessário reconhecê-lo como um fenómeno fisiológico comum a todos os indivíduos, principalmente quando se encontram em ortostatismo, ocorrendo em episódios breves, particularmente no período pós-prandial, e que geralmente não causa alterações patológicas. Trata-se, em suma, de um componente da sequência digestiva normal (Johnson LF & DeMeester TR, 1986; Deschner WK *et al*, 1989). O refluxo gastro-esofágico só se torna patológico quando ultrapassa as taxas normais de frequência e intensidade, podendo então provocar sintomas importantes e causar complicações graves.

Quatro factores têm importância decisiva na patogenia do RGE e da doença de refluxo:

- **Ineficácia da barreira anti-refluxo.**

O esfíncter esofágico inferior (EEI) funcionando correctamente é considerado um dos factores de maior importância na defesa anti-refluxo. A sua competência é contudo difícil de avaliar objectivamente, pois além da pressão basal vários factores têm importância decisiva no desempenho da sua tarefa de válvula anti-refluxo (Vantrappen G, 1988). (Contrariamente ao que se pensava há alguns

anos, a hérnia hiatal já não se considera o factor que com maior frequência causa RGE).

- Clearance deficiente

O material refluído é transportado de volta ao estômago, impelido pela força da gravidade e sobretudo pelas contracções peristálticas - designa-se este mecanismo por *clearance* esofágica. (Preferimos utilizar o termo *clearance* por ser o mais divulgado, mesmo em Portugal e por não existir uma expressão portuguesa com significado equivalente. Os termos "depuração" ou "clarificação", às vezes utilizados, não definem correctamente o fenómeno). Quando este mecanismo está comprometido na sua eficiência, há prolongamento do contacto da mucosa esofágica com o material refluído agressivo. Tem-se afirmado que o contacto prolongado com esse material, favorecido pelo decúbito, é um factor determinante do aparecimento de esofagite (Johnson LF & DeMeester TR, 1974).

- Potencial agressivo do material refluído

Na composição desse material encontram-se variadas substâncias. Delas, apontam-se o ácido clorídrico, a pepsina, os sais biliares, a lecitina e a tripsina como os principais agentes lesivos para a mucosa esofágica. No entanto, é possível que só os dois primeiros tenham um papel importante na agressão à mucosa do esófago (Gotley DC *et al*, 1992). As lesões por eles provocadas são de importância variável, dependendo de mecanismos de defesa ainda não completamente esclarecidos.

- Dificuldade de esvaziamento gástrico

O esvaziamento gástrico lento ou incompleto resulta na estase de grande quantidade de alimentos ou secreções, que podem aumentar a pressão intra-gástrica, vencer a barreira esofago-gástrica e predispor ao RGE (Donovan *et al*, 1977; Veiga Fernandes F, 1979; McCallum RW *et al*, 1981; Velasco *et al*, 1982).

O RGE pode condicionar sintomas que podem ser ligeiros ou

extremamente incapacitantes para o paciente. Podem também ser típicos ou atípicos.

Entre os primeiros sobressaem a pirose, a regurgitação e a disfagia.

A primeira poderá ser eventualmente despertada por tipos específicos de alimentos ou pela posição corporal. É atribuída à exposição e sensibilidade aumentadas da mucosa esofágica ao ácido clorídrico (Allen ML *et al*, 1989).

A regurgitação, acompanhando a pirose ou surgindo independentemente desta, pode ser muito frequente ou aparecer esporadicamente. Pode manifestar-se de modo incaracterístico, por exemplo pelo aparecimento do "sinal da mancha no travesseiro".

A disfagia, quando presente, pode ser devida a disfunção esofágica, mas deve sempre fazer suspeitar de lesão orgânica (Jacob P *et al*, 1990).

Nos sintomas atípicos incluem-se, por exemplo, a dor torácica e algumas manifestações de doença da árvore respiratória.

A dor torácica habitualmente é retroesternal mas pode ser incaracterística e é por vezes extremamente difícil de distinguir da dor de origem cardíaca, pondo problemas diagnósticos complexos.

Entre as manifestações de doença da árvore respiratória provocadas por refluxo referidas com maior frequência contam-se: disфонia, dispneia laríngea recidivante, tosse irritativa, crises asmátiformes (particularmente nocturnas) e pneumopatias recidivantes (Colin R, 1990).

Analisando a história natural da doença de refluxo, descobre-se que ela se manifesta de dois modos distintos: doentes que apresentem sintomas evidentes e não têm esofagite - que são a maioria - e aqueles que se apresentam com esofagite. No primeiro grupo, a evolução da doença é muito variável: uma percentagem muito importante destes doentes, mesmo sob terapêutica intensiva, vai manter o

refluxo e apresentar lesões de esofagite alguns meses após a observação inicial (Pace F *et al*, 1991). O segundo grupo caracteriza-se pelo desenvolvimento frequente de complicações. Neste caso, acredita-se que outros factores, além da falência primária da barreira anti-refluxo, terão um papel importante na patogenia da doença: aponta-se, como muito importante o *clearance* esofágico deficiente (Blakstone MO, 1984).

A avaliação e caracterização da doença de refluxo tanto pode ser fácil como extremamente complexa, devido à ténue relação entre o tipo e intensidade dos sintomas, os achados endoscópicos e a detecção e quantificação do refluxo por outros tipos de exame. Habitualmente considera-se que na maior parte dos doentes o diagnóstico pode ser estabelecido pela história clínica e a sua gravidade confirmada pela endoscopia. Os casos mais graves, de sintomatologia pouco característica, resistentes à terapêutica ou de duração prolongada, exigem uma avaliação mais completa, que demonstre e quantifique o refluxo patológico e vise identificar o ou os mecanismos responsáveis pela sua ocorrência. Recorre-se para tal a exames específicos (Carneiro S *et al*, 1985), que mesmo assim não são esclarecedores em todos os casos: alguns doentes, com traços neuróticos por exemplo, têm sintomas típicos de refluxo, que muitas vezes não se confirmam pela demonstração de alterações orgânicas ou funcionais nos exames complementares (Joelsson B & Johnson F, 1989). Postula-se que existe nestes doentes uma somatização gastro-intestinal do *stress* como explicação dos sintomas (Mattox HE & Richter JE, 1989; Pustorino S, 1991).

Os métodos clássicos de estudo do esófago - a radiologia nas suas diferentes modalidades e a endoscopia - se bem que excelentes no rastreio e até no tratamento de lesões orgânicas do esófago (no caso da endoscopia), dão muitas vezes uma imagem imperfeita, incompleta ou enganadora das alterações funcionais esofágicas e em parti-

cular das alterações devidas ao refluxo (Botha GSM, 1957; Skinner DB & Hendrix TR, 1972; Hewson EG *et al*, 1990; Levine MS, 1991; Pedersen PR *et al*, 1991). A ecografia tem sido esporadicamente utilizada neste âmbito para dar um contributo para o diagnóstico e avaliação da eficácia terapêutica (Naik DR *et al*, 1985; Westra SJr *et al*, 1990; Gomes H & Menanteau B, 1991). A sua utilidade parece confinar-se ao estudo da população pediátrica mais jovem.

Existem exames especialmente concebidos para o estudo da função esofágica e os aperfeiçoamentos conseguidos pelo progresso da electrónica e da informática tornaram-nos mais práticos, acessíveis, rigorosos e informativos.

Encontram-se neste grupo a cintigrafia esofago-gástrica, a manometria esofágica e a medição prolongada do pH intraluminal da extremidade distal do esófago, designada vulgarmente por pHmetria ambulatoria prolongada.

A primeira fornece dados muito úteis, mas que diferem na sua essência daqueles obtidos com os outros dois exames. Assim, as alterações da dinâmica esofágica evidenciadas por cintigrafia nem sempre são coincidentes com aquelas demonstradas por manometria ou pHmetria (Fung WP *et al*, 1985; Shay SS *et al*, 1991).

A manometria e pHmetria esofágica ambulatoria têm sofrido grande evolução, e na sua forma e métodos actuais, são ainda pouco divulgadas quanto às limitações e indicações. São frequentemente requisitadas em circunstâncias em que a sua contribuição será diminuta ou pelo contrário não são pedidos em situações em que poderiam dar um contributo diagnóstico decisivo. Também não está definitivamente demonstrado se as informações provenientes dos dois métodos se potenciam, ou se pelo contrário são discordantes, indicando a incapacidade de detecção de todos os elementos patológicos por parte de algum deles.

As reconhecidas dificuldades de caracterização diagnóstica de al-

guns tipos de doença de refluxo, da identificação dos seus factores etiopatogénicos e a existência de equipamento de manometria esofágica e pHmetria ambulatoria prolongada no nosso Serviço, fizeram com que nos interessássemos particularmente pela utilização daqueles exames no estudo de alterações funcionais do esófago e em particular no diagnóstico do refluxo gastro-esofágico.

Praticamos a manometria esofágica desde 1985 e a pHmetria ambulatoria prolongada desde 1988. À medida que a nossa experiência neste campo aumentava, várias dúvidas começaram a definir-se:

- Qual dos exames é mais informativo no estudo do doente com refluxo?

- Existe correlação entre os sintomas e a presença de refluxo ou de esofagite?

- Até que ponto a informação obtida com a manometria pode ser complementada pela pHmetria e reciprocamente?

- Até que ponto existe um "padrão manométrico" típico da doença de refluxo, permitindo, à partida, dispensar a pHmetria para confirmação do diagnóstico?

- Que elementos fornecem estes exames que permitam a identificação do ou dos mecanismos que ao falharem permitiram o desenvolvimento da doença de refluxo?

O objectivo deste trabalho foi encontrar respostas concretas a estas questões, cientes todavia de que já foram parcialmente respondidas por muitos investigadores e por outro lado que no final talvez não pudéssemos obter uma resposta unificada e definitiva.

Em qualquer dos casos este esforço contribuiria para conhecermos melhor os intricados mecanismos da doença de refluxo e esclarecer muitas dúvidas.

ASPECTOS HISTÓRICOS

Embora em 2500 a.C. fossem descritas lesões que hoje reconhecemos como típicas de esofagite, o conceito de doença de refluxo é recente. Em 1928 Chevalier Jackson descreveu um caso de úlcera péptica do esófago e em 1932 Mallory e Weiss descreveram úlceras crônicas do cardia que atribuíram ao refluxo do suco gástrico e à agressão alcoólica. No entanto, o conceito actual da doença foi introduzido em 1934 por Hamperl na literatura alemã e em 1935 por Winkelstein na literatura anglo-saxónica. Ambos sugeriram que a esofagite era causada pela acção irritante do ácido clorídrico e da pepsina sobre a mucosa esofágica (Hamperl H, 1934; Winkelstein A, 1935).

Em 1957, Atkinson reconheceu pela primeira vez a correlação entre a hipotonia do EEI e o refluxo (Atkinson M *et al*, 1957).

As primeiras tentativas de solução cirúrgica da doença de refluxo devem-se a Allison, que publicou os seus primeiros resultados em 1951 (Allison PR, 1951).

Os trabalhos de Barrett em que se descrevia a existência de epitélio cilíndrico e a presença de úlceras nesse epitélio são das primeiras contribuições para o reconhecimento, hoje bem estabelecido, das complicações graves do refluxo gastro-esofágico (Barrett NR, 1952; Barrett NR, 1957; Carneiro S *et al*, 1987).

Dos exames complementares que utilizámos, a manometria esofágica foi praticada pela primeira vez por Kronecker e Meltzer que em 1883 utilizaram balões para medição da pressão esofágica (Kronecker H & Meltzer SJ, 1883). A investigação moderna da fisiologia

esofágica iniciou-se com Code e colaboradores, na Clínica Mayo. O seu trabalho, publicado em 1956, em que se definia a existência de um mecanismo esfinteriano na extremidade distal do esófago, constituiu um marco no estabelecimento do conceito da importância desse mecanismo como barreira anti-refluxo (Fyke FE Jr *et al*, 1956). Todavia, só a partir de 1967, com a utilização de catéteres perfundidos com água (Winans CS & Harris LD, 1967) e sobretudo com a adopção dos sistemas de infusão capilar, a manometria começou a fornecer dados de confiança. A comercialização e difusão do sistema capilar de infusão de baixo volume e baixa *compliance* descrito por Arndorfer e colaboradores em 1977 (Arndorfer RC *et al*, 1977), permitiu obter o rigor necessário para fornecer dados reprodutíveis e quantitativos que levaram à ampla difusão desta técnica. Assistiu-se então ao reconhecimento da associação de alterações motoras do esófago com determinados sintomas, como a dor torácica (Brand DL *et al*, 1977). O uso da nova metodologia possibilitou ainda a descoberta de novas entidades patológicas, como o "esófago em quebranozes" (*nutcracker esophagus*) (Benjamin SB *et al*, 1979; Traube M & McCallum RW, 1987) ou o "esfíncter esofágico inferior hipertensivo" (Freidin N, 1989; Berger K & McCallum RW, 1980; Freire A *et al*, 1990).

O aperfeiçoamento técnico contribuiu sem dúvida para que a manometria esofágica tenha vindo a ganhar importância crescente no estudo funcional do esófago e da sua patologia (Carvalhinhos A *et al* - a, 1988).

Nos últimos 40 anos, usaram-se várias provas para demonstrar o refluxo e correlacioná-lo com os sintomas do doente, baseadas na medição do pH esofágico ou na acção de ácido clorídrico sobre a mucosa esofágica: prova da perfusão ácida de Bernstein (Bernstein LM & Baker LA, 1958), prova de Tuttle (Tuttle SG & Grossman MI, 1958) e pHmetria de curta duração com manobras provocatórias

(Skinner & Booth DJ, 1970; Arana J *et al*, 1990). Isoladamente, todas se tem revelado insuficientes, por falta de sensibilidade ou especificidade adequadas, quando comparadas com a pHmetria ambulatória prolongada de que dispomos actualmente (Carvalhinhos A *et al*, 1986; Richter JE & Castell DO, 1982).

Já nos anos 60, os progressos na miniaturização electrónica permitiam a medição do pH intraluminal na porção distal do esófago durante um período de tempo prolongado e de modo prático e fiel. Em 1969, um investigador utilizou um eléctrodo de vidro para medir o pH do esófago durante um período de várias horas (Spencer J, 1969). A partir dessa data, tornou-se possível e prática a monitorização prolongada do pH intraesofágico (12, 24 horas), para se obter uma ideia correcta dos padrões de acidez na porção terminal do esófago e do seu ritmo nictemérico.

Mais tarde, Johnson e DeMeester aperfeiçoaram a técnica da monitorização prolongada de 24 horas, valorizando a posição corporal e os períodos digestivos e propuseram uma classificação da gravidade do refluxo baseada em pontuações de vários parâmetros do exame (Johnson LF & DeMeester TR, 1974; DeMeester TR *et al*, 1980).

Os aparelhos mais antigos, ao obrigarem o doente a ficar ligado a um polígrafo para registar as variações de pH durante um período longo, impunham a hospitalização durante esse intervalo, com a consequente limitação da mobilidade do doente, alteração dos seus hábitos alimentares, dos seus horários de repouso, etc. O traçado obtido não traduzia portanto o comportamento do complexo gastro-esofágico em relação ao suco gástrico, em condições fisiológicas.

A grande evolução neste domínio registou-se no início da década de 80 e consistiu na construção de aparelhos de reduzido peso e dimensões, facilmente portáteis, aos quais é possível ligar eléctrodos que são introduzidos no esófago e que são sensíveis aos hidrogénios, permitindo um registo contínuo do pH intra-esofágico durante

24 horas. O primeiro destes sistemas ambulatoriais para medição distal do pH esofágico foi construído em 1980, mas os resultados obtidos não se revelaram diferentes dos padrões registados em ambiente hospitalar e no domicílio. Contudo, o método utilizado baseava-se num emissor miniatura que condicionava a deslocação do doente a 100 metros do receptor, e não era totalmente ambulatorio. Dois anos mais tarde, Evans demonstrou que com um sistema completamente ambulatorio a exposição ácida do esófago em doentes com esofagite era mais intensa, mais frequente e de maior duração do que em exames similares realizados em ambiente hospitalar (Evans DF, 1987).

O reconhecimento da acuidade diagnóstica da pHmetria de 24 horas fez com que a sua popularidade aumentasse rapidamente nos últimos 10 anos, suplantando as provas de curta e média duração anteriormente advogadas (Spencer J, 1969; Boesby S, 1975; Stanciu C, 1975; Boesby S - a, 1977; Henry MACA, 1984; Carvalhinhos A *et al* - b, 1988; Masclee AAM *et al*, 1990). Combinando o resultado da pHmetria ambulatoria de 24 horas com as anotações do doente, o exame quantifica o refluxo, relaciona os sintomas com episódios de refluxo e mede o *clearance* esofágico, combinando num só exame as vantagens da pHmetria *standard*, prova de Bernstein e prova de Tuttle (Skinner DB, 1985).

Actualmente existe mais de uma dezena de firmas que produzem equipamento deste tipo e há numerosos equipamentos originais, desenvolvidos em centros de pesquisa em todo o mundo (Smout AJPM *et al*, 1989; Ducrotte P *et al*, 1990). Nós próprios produzimos e utilizamos um sistema experimental de pHmetria durante uma fase anterior a este projecto, mas esse sistema por ser um protótipo e exigir um período longo de aperfeiçoamento no aspecto técnico e sobretudo no programa informático complementar, foi preterido em favor de um sistema comercial, mais divulgado e já aferido.

ASPECTOS ANATOMO-FISIOLÓGICOS

O esófago é um órgão tubular que se estende da faringe, ao nível da 6ª vértebra cervical, até ao estômago, cerca de 2 cm abaixo do diafragma. No seu longo trajecto de cerca de 25 cm relaciona-se com numerosas estruturas anatómicas, (Figura 1) com as quais interactua durante o seu funcionamento.

A sua extremidade superior é limitada por uma zona de alta pressão que se pode demonstrar manometricamente e que constitui o esfíncter esofágico superior (EES). Este corresponde de facto à porção mais inferior do constritor da faringe (porção cricofaríngea). Este esfíncter é dotado de capacidade de relaxamento completo: durante a deglutição a sua pressão pode variar de um valor muito elevado (120 mmHg) até zero.

Na extremidade inferior do órgão existe outra zona de alta pressão, vulgarmente designada - embora incorrectamente - por esfíncter

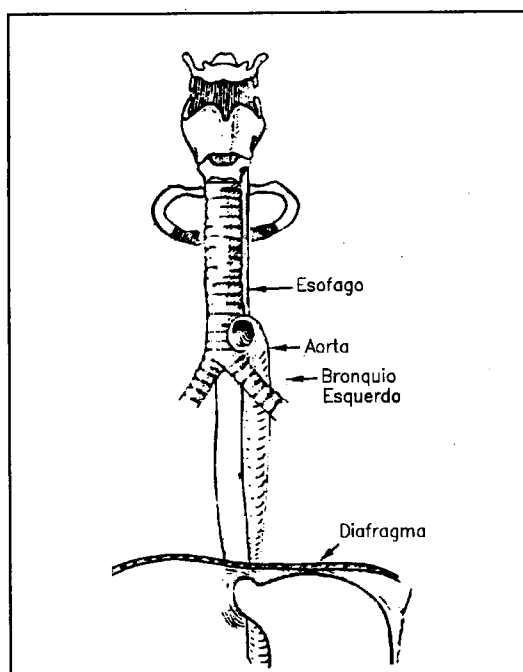


Figura 1 - Principais relações anatómicas do esófago.

esofágico inferior (EEI).

A questão da existência de uma concentração anatómica de fibras musculares nesta extremidade que constitua um verdadeiro esfíncter está ainda em debate, prevalecendo hoje a corrente de que no Homem não existe tal espessamento. Todavia, do ponto de vista funcional, não existe dúvida de que o EEI é uma entidade com existência real. Vários factores, anatómicos e fisiológicos, concorrem para a sua expressão. Refiram-se apenas como exemplo entre os primeiros a membrana freno-esofágica (de Laimer-Bertelli), a entrada oblíqua do esófago no estômago, a prega constituída pelo ângulo de His (válvula de Gubarof dos antigos anatomistas), os pilares diafragmáticos e o seu arranjo anatómico, do qual existem muitas variantes (McVay CB, 1984). Dos segundos ressalta sobretudo a existência de um segmento de esófago intra-abdominal, normalmente submetido a uma pressão superior à do esófago intra-torácico.

A parede esofágica é fina (2mm), constituída por dupla camada muscular (circular mais internamente e longitudinal a mais externa), submucosa e mucosa.

É habitual referir-se que na porção proximal do esófago só existe músculo estriado, na porção média coexistem fibras estriadas e lisas e que a porção distal é constituída apenas por fibras lisas. Esta concepção genérica está de acordo com estudos recentes que revelam que nos 5 % superiores do esófago só existe músculo estriado, enquanto que a sua metade inferior só contém músculo liso, coexistindo os dois tipos de músculo na zona de transição (Diamant NE *et al*, 1988). Explica-se assim o facto das contracções peristálticas terem uma duração menor no 1/3 superior do esófago.

A submucosa é espessa, contendo algumas glândulas produtoras de muco, vasos sanguíneos e linfáticos e o plexo nervoso de Meissner.

A mucosa é constituída por epitélio pavimentoso, mas nos 1-2

cms distais o epitélio pode ser cilíndrico, encontrando-se portanto a transição mucosa esofago-gástrica (linha Z) já no interior do esófago.

O esófago é innervado por ramos nervosos simpáticos e parassimpáticos. Os nervos vagos fornecem fibras parassimpáticas pré-ganglionares para o músculo liso. Acompanham o esófago na sua porção torácica, formando um plexo ao seu redor; na porção inferior reagrupam-se de novo em dois troncos: o esquerdo, emergindo no abdômen em posição anterior, e o direito em posição posterior. A inervação simpática é derivada de ramos mediastínicos e esplâncnicos da cadeia simpática (fibras pós-ganglionares) que formam o plexo esofágico. A extremidade inferior do esófago bem como a própria junção esofago-gástrica recebem também ramos simpáticos dos plexos peri-arteriais das artérias gástrica esquerda e frénica inferior, através do gânglio celíaco.

Do esófago partem fibras aferentes, sensitivas, que acompanham o trajecto das fibras simpáticas e entram na espinal medula pelas raízes dorsais. Transmitem impulsos interpretados como dor de tipo visceral, referida ao epigastro ou região retroesternal, que se pode confundir com dor de origem cardíaca.

A inervação extrínseca atrás descrita é completada pelo sistema nervoso intrínseco: existem células ganglionares nervosas (representando o plexo de Auerbach) já no 1/3 proximal do corpo esofágico e estendem-se a partir daí, entre as camadas musculares, em continuidade com o resto do tubo digestivo. O plexo de Meissner localiza-se como se disse na submucosa e continua-se também distalmente.

O arranjo anatómico do esófago, bastante constante e complexo, destina-se a uma função aparentemente simples - a condução dos alimentos e saliva até ao estômago. A localização anatómica (estendendo-se a três regiões, pescoço, tórax e abdômen), a maior extensão e profunda situação no tórax e o padrão de inervação contribuem

para que seja difícil a valorização do esófago como fonte importante de distúrbios digestivos ou gerais que podem provocar morbidade importante e até mortalidade.

Analisando mais atentamente o funcionamento esofágico, verificamos que a progressão dos alimentos e o normal impedimento do seu retrocesso do estômago devem ocorrer independentemente da posição do corpo e da força da gravidade, com igual eficiência para alimentos de consistência muito variada, desde o líquido, ao sólido pastoso ou até muito duro e a uma gama de temperaturas bastante larga. Estas condições de funcionamento exigem uma grande capacidade de adaptação, um apurado mecanismo de coordenação no órgão e a integração funcional com os órgãos adjacentes. Àquelas condicionantes acrescenta-se ainda a característica de funcionar no interior de cavidades onde está submetido a um regime de pressões continuamente variáveis com o ciclo respiratório, e de sinais opostos (tórax e abdômen).

Compreende-se assim o facto do esófago ser limitado em ambas as extremidades por esfíncteres e ter músculo estriado combinado com músculo liso. Contudo, embora a especialização muscular e a existência de mecanismos esfíncterianos nas extremidades sejam importantes, não são suficientes para assegurar o funcionamento correcto da unidade esofágica em particular e do tubo digestivo em geral. O comando dessas estruturas deve-se a um complexo sistema neurohormonal que controla a contracção e relaxamento dos vários segmentos do tubo digestivo. Esse sistema distribui-se por três níveis:

- Estruturas nervosas da própria parede do tubo digestivo ("sistema nervoso intrínseco" (SNI)).
- Nível intermédio, nos plexos e gânglios nervosos que estabelecem a ligação entre o SNI e o sistema nervoso central.
- Sistema nervoso central.

O controle a nível local, outrora considerado secundário, é agora considerado de importância primordial. O SNI funciona como um "cérebro" próprio do tubo digestivo, capaz de coordenar tarefas complexas como o reflexo peristáltico que provoca o avanço do bolo alimentar (Malagelada JR, 1988). Além disso, está intimamente ligado ao sistema parácrino de comunicação célula a célula e ao sistema hormonal clássico.

O acto da deglutição é muito complexo, exigindo uma ampla integração de estímulos para se processar de modo harmonioso com progressão fácil do bolo alimentar e sem refluxo importante de alimentos para a árvore respiratória ou de material gástrico para o interior do esófago.

Classicamente divide-se em três fases: a primeira consiste no transporte voluntário do bolo alimentar para a faringe, por acção dos músculos peribucais. Na segunda fase o bolo alimentar é transportado através da faringe por ondas de contracção involuntárias ou reflexas. Na terceira fase, dá-se o transporte do bolo alimentar através do esófago até ao estômago, impelido por contracções peristálticas.

O reflexo da deglutição inicia-se pelo estímulo da úvula, palato mole, base da língua e parede posterior da faringe, sendo os impulsos aferentes transportados pelos nervos glossofaríngeo, trigémio e laríngeo superior (vago), até ao bolbo raquidiano. Continuam-se aí os arcos reflexos cujas eferências vão coordenar a contracção dos músculos constritores da faringe, encerramento da nasofaringe e laringe, e inibir os movimentos respiratórios. Refere-se habitualmente como fase terminal desta parte o relaxamento do cricofaríngeo, mas frequentemente este relaxa antes do início da contracção faríngea, encontrando-se plenamente aberto aquando da chegada do bolo alimentar, como se observa na figura 2.

Na terceira fase o bolo alimentar é transportado até ao estômago, propulsionado por ondas de contracção que percorrem o esófago de

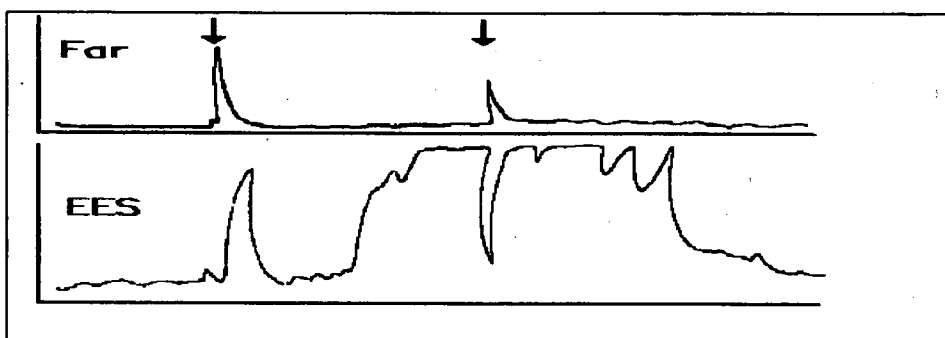


Figura 2 - Relaxamento do EES durante uma deglutição.

(Adaptado de traçado real)

Far - pressão na faringe. EES - pressão do esfíncter esofágico superior.
Setas - deglutição.

forma ordenada do topo proximal até ao estômago - ondas primárias (Figura 3). Estas contrações devem-se a um arco reflexo com aferência de estímulos pelo glossofaringeo e eferência pelo vago. O

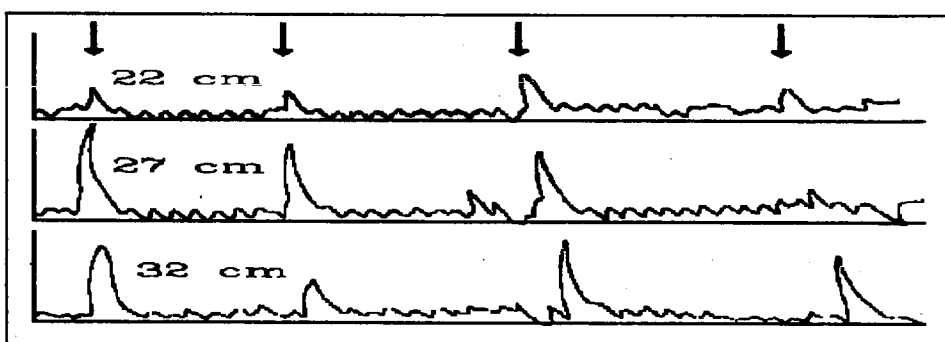


Figura 3 - Peristalse esofágica durante a deglutição.

(Adaptado de traçado real)

Traçado das pressões a 3 níveis diferentes, demonstrando as ondas peristálticas no corpo do esófago. Setas - deglutição.

plexo de Auerbach, parte integrante do sistema nervoso intrínseco do tubo digestivo, parece ser também de importância fundamental no desenrolar deste fenómeno.

A distensão do corpo esofágico pelos alimentos pode desencadear igualmente contracções peristálticas - contracções secundárias. Observam-se por vezes contracções espontâneas e não peristálticas - ondas terciárias - que embora existam frequentemente em indivíduos idosos, são geralmente indicativo de distúrbios funcionais. A fase final da deglutição é a travessia do EEI que, à semelhança do EES, inicia o seu relaxamento antes da contracção peristáltica o atingir

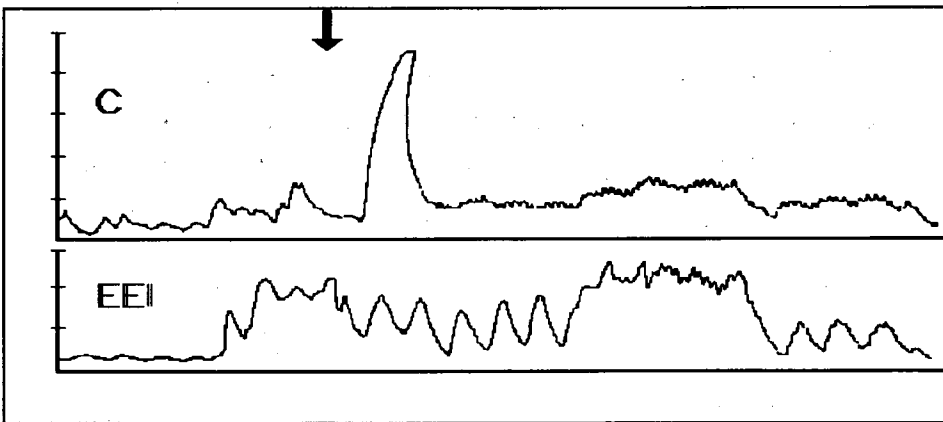


Figura 4 - Relaxamento do EEI durante uma deglutição.

(Adaptado de traçado real)

C - pressão no corpo esofágico. EEI - pressão no esfíncter esofágico inferior.

(Funch-Jensen P, 1985) (Figura 4). Este relaxamento parece ser reflexo e autónomo (mais uma vez coordenado pelo "sistema nervoso intrínseco") em resposta ao aumento de pressão e à peristalse do corpo esofágico. O tonus do EEI parece ser controlado em parte pelo

vago, sendo modulado por várias substâncias: as prostaglandinas A-E, dopamina e glucagon, por exemplo, diminuem-no e a gastrina, colecistocinina e serotonina aumentam-no (de facto, as fibras musculares da zona do EEI revelam uma extrema sensibilidade à gastrina: respondem a concentrações de 5×10^{-13} mol/l, concentração muito inferior às de acetilcolina ou norepinefrina necessárias para desencadear resposta contráctil (Holloway RH *et al*, 1989; Lipshutz W & Cohen S, 1971)).

A hipótese de que o tonus se mantém sobretudo devido a tensão muscular não foi comprovada. Parece contudo que a pressão intra-abdominal terá um papel decisivo na manutenção não só do tonus esfinteriano mas também no funcionamento correcto dessa estrutura.

A grande complexidade funcional faz adivinhar desde logo uma certa predisposição do esófago para distúrbios funcionais, pois qualquer doença que interfira em algum ponto da cadeia de comando, desde o sistema nervoso central, passando pelos nervos periféricos ou plexos nervosos dos músculos até aos próprios músculos da parede esofágica, pode alterar o automatismo dos mecanismos da deglutição. Este poderia até, segundo alguns investigadores, ser treinado e melhorado em certa medida (Kahrilas PJ *et al*, 1991; Valori RM *et al*, 1991).

Existe um conjunto de situações que podem alterar o funcionamento normal do esófago ou da coordenação esofago-gástrica, e provocam um aumento da quantidade de material refluído no interior do esófago. Estamos então na presença de refluxo gastro-esofágico patológico, entidade a que nos referimos a partir de agora, com a designação mais simples de **refluxo**.

Várias doenças locais ou gerais podem cursar com alterações da função esofago-gástrica e/ou refluxo. Exemplos típicos com alterações funcionais de padrões bem estabelecidos são a esclerose sisté-

mica, doenças musculares, diabetes mellitus (Carvalhinhos A *et al*, 1987; Murray FE *et al*, 1987; Zaninotto G *et al*, 1989; Doria A *et al*, 1991; Bassotti G *et al*, 1990; Annese V - a *et al*, 1991; Zaninotto G *et al* - a, 1991). A simples presença de uma sonda nasogástrica pode ser uma causa de refluxo intenso (Carneiro S *et al*, 1985; Ibañez J *et al*, 1992). A idade avançada acompanha-se também de disfunção esofágica e eventualmente refluxo (Castell DO, 1990). Muitos fármacos têm ação depressora da função do EEI ou do esvaziamento gástrico, podendo também causar refluxo. Apontam-se como exemplo a morfina, atropina, teofilina, difenilhidantoína ou barbitúricos (Ogorek CP & Cohen S, 1989). Para alguns fármacos, como o diazepam, a literatura fornece dados contraditórios (Weihrauch TR *et al*, 1979; Rubin J *et al*, 1982; Jean G *et al*, 1992).

Como já referimos, a existência de episódios de refluxo de duração ou intensidade anormais pode estar associada a manifestações patológicas aparentemente não relacionadas com refluxo, como dor torácica, crises de asma, dispneia paroxística noturna ou agravamento de insuficiência cardíaca (Nunes JP *et al*, 1986; Nunes JP *et al*, 1987; Deschner WK & Benjamin SB, 1989; Nunes JP *et al*, 1990; Chen PH *et al*, 1991; Larrain A *et al*, 1991).

Uma explicação plausível para aquela associação é dada pela hipótese de que são alterações da função vagal que contribuem simultaneamente para a patogénese do refluxo e para aparecimento de outros tipos de sintomatologia. Essa hipótese foi reforçada por observações em que 40% dos doentes com refluxo têm reflexos cardiovasculares anormais (Chakraborty TK *et al*, 1989).

Todas estas manifestações gerais ou locais se acompanham muito frequentemente de alterações funcionais esofágicas que podem ser convenientemente estudadas por meio da manometria e pHmetria esofágicas.

ASPECTOS TÉCNICOS

Manometria Esofágica

A manometria esofágica é actualmente o exame complementar que permite o diagnóstico mais preciso das doenças funcionais esofágicas e orienta o médico ou cirurgião no estabelecimento do plano terapêutico para a doença em causa (Fiorentino E, 1991). Alguns investigadores utilizam-na ainda em circunstâncias pouco habituais - durante as refeições (Howard PJ *et al*, 1989) ou per-operatoriamente para orientar a extensão de alguns actos cirúrgicos, como a miotomia esofágica ou operações anti-refluxo (Cooper JD *et al*, 1977; Hill LD *et al*, 1984, Veiga Fernandes F *et al*, 1991). A manometria esofágica tem também papel importante no estudo da acção de vários fármacos na fisiologia esofago-gástrica (Perez FC *et al*, 1983; Schwartz GJ *et al*, 1987).

O exame consiste no registo das pressões que se desenvolvem no interior do esófago e interpretação das eventuais alterações funcionais esofágicas.

O equipamento necessário varia com os laboratórios, mas classicamente utilizam-se pelo menos um polígrafo, bomba hidráulica de infusão (de água) e sonda de três ou mais canais.

O polígrafo tem três a doze canais e é capaz de registar em papel, a velocidades variáveis, vários parâmetros biológicos, traduzíveis em sinais eléctricos: pressão, movimento, temperatura, tempo. Este aparelho deve obedecer a exigências de precisão, capacidade de filtragem de frequências indesejáveis e isolamento eléctrico muito ele-

vadas. Os polígrafos mais recentes são combinados com computadores, tornando-se mais pequenos, mais leves, com maior precisão e oferecendo maiores e melhores possibilidades de cálculo.

Na expressão mais simples do exame, utiliza-se uma sonda constituída por três canais independentes justapostos. Cada canal abre-se próximo da extremidade da sonda mas a níveis diferentes, geralmente com intervalos de 5 cm entre si. Esta sonda liga-se a uma bomba hidráulica que infunde água destilada a um débito constante em cada canal, e a um dispositivo electrónico sensível à pressão (transductor) que produz um sinal eléctrico proporcional à pressão. Os transdutores estão acoplados ao polígrafo que regista em papel as variações de pressão em cada um dos transdutores.

A sonda é deglutida pelo doente e depois retirada lentamente, centímetro a centímetro. Deste modo, a pressão intra-esofágica ao nível de cada orifício de saída da sonda é integralmente transmitida pela coluna líquida até ao exterior do doente, captada pelo transdutor e fielmente registada em papel.

Este equipamento mínimo é frequentemente complementado com acessórios que aumentam a sensibilidade, eliminam erros de observação e facilitam a interpretação do exame:

- Um microfone sobre o pescoço do doente, ao nível da região laríngea, que capta o ruído provocado pela deglutição e o regista em papel graduado, permitindo assim localizar com precisão os momentos em que o doente deglute.

- A utilização de uma manga na extremidade da sonda - *Dent sleeve* - que permite uma medição mais correcta da pressão do EEI (Dent J, 1976).

- Um dispositivo colocado à volta do tórax ou abdómen do doente que detecta os movimentos e permite assim o registo dos movimentos respiratórios - que podem induzir alterações da pressão intraluminal do esófago - e também detectar artefactos no traçado, como a

tosse ou vômitos. (É possível utilizar com a mesma finalidade uma resistência sensível à temperatura colocada sobre a asa do nariz do doente).

As várias modalidades de realização deste exame levam à obtenção de um mapa dinâmico das variações de pressão no esôfago, em repouso e durante a deglutição, que permitem avaliar a eficiência da sua função propulsiva, dos seus esfíncteres e detectar anomalias causadoras de sintomas, às vezes inespecíficos, de modo fiel e reproduzível (Cucchiara S *et al*, 1991).

Monitorização prolongada de pH no esôfago distal (pHmetria de 24 horas)

Os distúrbios funcionais do esôfago que conduzem à existência de refluxo gastro-esofágico patológico, de há muito conhecidos, têm como já se disse um diagnóstico por vezes difícil devido à sintomatologia variada e atípica e fraca correlação entre os sintomas e os achados radiológicos ou endoscópicos. A monitorização prolongada do pH na porção terminal do esôfago tira partido do facto do material refluído ser rico em ácido clorídrico, tendo quase sempre um pH muito baixo. Foi desenvolvida para solucionar a dificuldade de diagnóstico do refluxo ácido e é universalmente indicada na sua caracterização. Pode demonstrar tipos de refluxo predominantemente de pé, em decúbito ou misto (DeMeester TR *et al*, 1976; Kruse-Andersen S *et al*, 1990). É muito útil na valorização de sintomas mal definidos, como a dor torácica de origem não cardíaca (Hewson EG *et al*, 1991; Richter JE *et al*, 1991). Isoladamente ou em conjunto com outros

exames pode apontar para a origem do refluxo e identificar factores desencadeantes (Breumelhof R & Smout AJPM, 1990; Breumelhof R *et al*, 1990). Permite também avaliar indicação e a eficiência de terapêutica médica ou cirúrgica e a eficácia de novos fármacos (Etienne A *et al*, 1985; Ramenofsky ML *et al*, 1986; Pigon JP *et al*, 1987; Bianchi PG *et al*, 1990; Pappalardo G, 1991). Tem também um papel importante no estudo da fisiologia e patologia gastro-duodenal e correlaciona-se bem com os dados das provas clássicas (Fimmel CJ *et al*, 1985; Eriksen CA *et al*, 1988; Chiverton SG *et al*, 1989; Mattioli *et al*, 1990).

Um equipamento típico é constituído por dois eléctrodos, um que se fixa à pele do doente e outro que é deglutido, produzindo uma

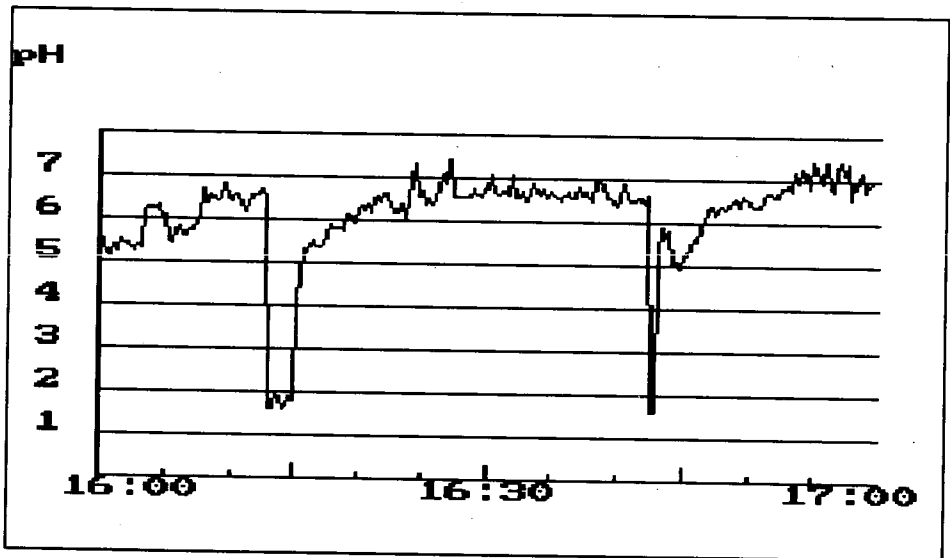


Figura 5 - Segmento de traçado de pHmetria prolongada onde se observam dois curtos episódios de refluxo.
(Adaptado de traçado real)

corrente eléctrica proporcional ao pH. A corrente obtida é amplificada e digitalizada por meio de um conversor analógico-digital de 8 bits. O sistema está concebido de modo a proceder a uma medição de pH na porção distal do esófago de 4 em 4 segundos. Os resultados são armazenados num circuito integrado de 64 *Kbytes* de memória. No fim do período de estudo, um máximo de 24 horas, os dados são transferidos para um computador munido de um programa adequado, que contabiliza os períodos de refluxo, a sua duração, a relação destes com as refeições, a posição do doente, etc. Consegue-se assim obter uma imagem do perfil de acidez no esófago em condições quase fisiológicas, com um desconforto mínimo para o doente e com uma grande sensibilidade e especificidade (Figura 5).

A pHmetria ambulatoria é agora a pedra de toque no diagnóstico do refluxo em muitos hospitais e permite a demonstração de padrões anormais desenvolvidos durante a actividade diária habitual do doente, por vezes bem diferentes daqueles registados em ambiente hospitalar. No futuro, com a diminuição dos custos do equipamento, tornar-se-á talvez um exame corrente, disponível em todos os Hospitais (Carneiro S, 1992).

POPULAÇÃO ESTUDADA

Desde Janeiro de 1985 temos vindo a executar no Serviço de Cirurgia 1 do Hospital de S. João do Porto estudos de motilidade, perfis de pressão e pHmetria *standard* e ambulatória de 24 horas, atingindo em Dezembro de 1990 um total de 643 indivíduos estudados.

Os 239 indivíduos desta linha de investigação estão incluídos nesse universo, tendo sido estudados entre 1 de Janeiro de 1988 e 31 de Dezembro de 1990. Estes 239 indivíduos (controlos sãos e doentes) foram incluídos num protocolo de investigação previamente definido, do qual constavam a avaliação clínica, a realização de manometria esofágica, pHmetria ambulatória de 24 horas e endoscopia digestiva alta, para detectar e caracterizar a eventual existência de doença de refluxo ácido.

O grupo de controlo é constituído por 38 indivíduos voluntários (17 sexo masculino e 21 do sexo feminino) de idades compreendidas entre 32 e 64 anos e idade média 47,1 anos, assintomáticos, que tal como os doentes, foram submetidos a endoscopia digestiva alta, manometria esofágica e pHmetria de 24 horas, sendo os valores obtidos usados como padrão dos exames respectivos.

Os 201 doentes deste estudo (90 sexo masculino e 111 sexo feminino) tinham idades compreendidas entre 23 e 73 anos e idade média 48,7 anos, não diferindo portanto da idade média do grupo de controlo (teste t de Student com $p=0,14$). Foram enviados da Consulta Externa ou Internamento do Hospital de S. João e também de vários Hospitais do Norte do País, em particular dos Distritos do Porto e

limítrofes (foram ainda examinados alguns doentes do Centro e Sul do País), para investigação e caracterização de presumível refluxo

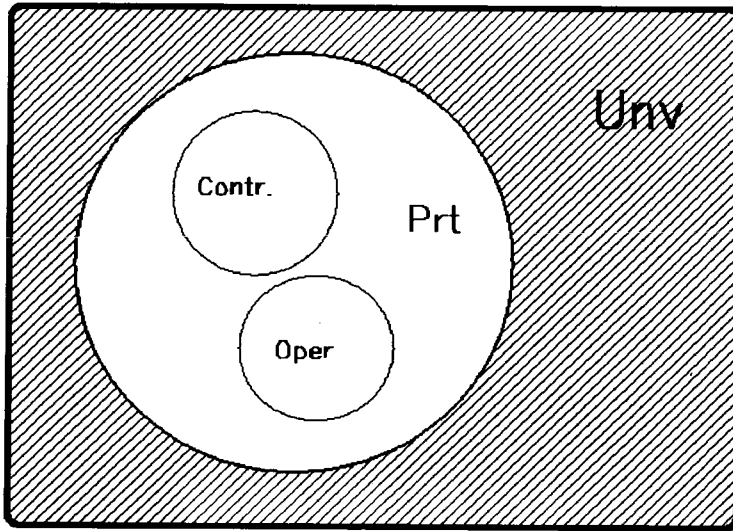


Figura 6 - Diagrama de Venn dos grupos estudados.

Unv- Universo de 643 doentes examinados por meio de manometria e pHmetria no Serviço de Cirurgia 1, de 1985 a 1990.

Prt - Indivíduos incluídos no protocolo deste estudo: 239.

Contr - 38 controlos, saudáveis.

Oper - 30 doentes operados a intervenções anti-refluxo.

gastro-esofágico. Não constituem portanto uma amostra aleatória, representativa da população portuguesa em geral, porque muitos doentes, particularmente os que não eram tratados no Hospital de S. João, foram enviados por serem considerados casos difíceis quer no

que se refere a problemas de diagnóstico quer de tratamento.

Nestes 201 doentes inclui-se também um grupo restrito, de 30 doentes, que foi enviado para controlo de cirurgia anti-refluxo, independentemente de estarem ou não sintomáticos. Os restantes 171 doentes nunca tinham sido operados por doença do aparelho digestivo.

Na figura 6 pode observar-se um diagrama de Venn que representa todos os grupos referidos e as suas interrelações.

MATERIAL E MÉTODOS

Manometria esofágica

A manometria esofágica é um exame sujeito a disparidades importantes nos resultados quando existem alterações na técnica utilizada e é também propensa a variações de interpretação inter-observador (Annese V *et al* - b, 1991). Há até autores que preconizam a interpretação automatizada ou métodos de tratamento informático de imagem para minorar este efeito (Tijkens G *et al*, 1989; Bemelman WA *et al*, 1990; Zaninotto G *et al* - b, 1991, Spigno L *et al*, 1991). Por tal motivo, todos os exames foram efectuados com equipamento e técnica constantes, adaptados dos descritos por Dodds (Dodds WJ, 1976).

Os traçados obtidos foram sempre interpretados pelo mesmo investigador, imediatamente após a conclusão do exame.

Preferimos utilizar catéteres perfundidos com água em vez de sonda com microtransdutores electrónicos, porque aqueles permitem resultados de maior fidelidade e com menor deriva da linha basal ao longo do tempo (Hay *et al*, 1979).

Utilizamos o seguinte equipamento:

- Polígrafo Beckmann R 611, de 8 canais independentes, com possibilidade de filtragem de frequências e de ajuste de sensibilidade.

- Bomba hidráulica (Arndorfer INC. USA), com sistema capilar de infusão, de baixa *compliance*, com possibilidade de velocidade de infusão de água até 2 ml/minuto em 4 canais independentes.
- 4 transdutores de pressão Beckmann 4-327-C.
- Sonda de manometria esofágica Arndorfer ES6CR, com 7 canais: 3 canais ao mesmo nível em três direcções diferentes com ângulos de 120 graus, 3 canais a três níveis diferentes, com 5 cm de intervalo e 1 canal central, independente.
- Microfone de condensador, miniatura.
- Transductor de movimentos tipo fole.

Com o débito de água que utilizámos (0,5 ml/minuto), a velocidade de resposta do equipamento às variações de pressão (matematicamente equiparada à derivada da pressão em relação ao tempo, dP/dt) era de cerca de 300 mmHg/s, perfeitamente adequada para todas as medições de pressão esofágica.

Recomendava-se ao doente para não tomar medicação na véspera e no dia do exame, que se realizou sempre de manhã com o doente em jejum.

Não utilizámos qualquer tipo de pré medicação com benzodiazepinas por poder provocar alterações dos parâmetros a avaliar, o que se confirma aliás por estudos recentes (Reveille RM *et al*, 1991). Após anestesia da narina com gel de lidocaína introduzia-se a sonda por via nasal até ao estômago, no comprimento de 65 cm. A sonda possui marcas centímetro a centímetro ao longo do seu comprimento, que permitem saber a que distância se encontram os orifícios. Após alguns minutos de intervalo para permitir a tolerância do doente à sonda e o desaparecimento dos vômitos, o doente era colocado em decúbito dorsal e iniciava-se a infusão de água destilada, com o débito de 0,5 ml/minuto em cada canal.

O microfone era fixado por meio de adesivo ao pescoço do doente.

te, ao nível da laringe, permitindo obter um registo fiel dos momentos exactos em que ocorriam as deglutições.

No abdómen colocava-se o transductor de movimentos, que registava os movimentos respiratórios.

O papel de registo das pressões corria à velocidade de 2,5 mm/segundo.

A sonda era retirada lentamente, 1 cm de cada vez (método das "estações") e em cada um desses períodos o doente era instruído para deglutir uma ou várias vezes (deglutições "secas"). Um interruptor eléctrico permitia marcar no papel cada centímetro que se retirava.

Obtivemos traçados constituídos pelo registo do perfil de pressão ao longo de todo o esófago simultaneamente a três níveis diferentes, bem como dos movimentos respiratórios e das deglutições.

Cada traçado foi analisado em relação aos seguintes parâmetros:

- Limites superior e inferior do esfíncter esofágico superior (EES).
- Pressão do EES.
- Quantificação do relaxamento do EES e coordenação com a faringe e o esófago proximal.
- Comprimento do corpo esofágico.
- Pressão intraluminal do corpo esofágico.
- Amplitude das contracções peristálticas.
- Duração das contracções peristálticas.
- Existência e quantificação de contracções terciárias.
- Limites superior e inferior do esfíncter esofágico inferior (EEI).
- Pressão basal do EEI.
- Determinação do ponto de inversão respiratória (PIR).
- Amplitude do relaxamento do EEI e sua coordenação com as contracções peristálticas.
- Determinação do comprimento do segmento abdominal do EEI.

Notas:

1 - O comprimento do segmento abdominal do EEI foi definido manometricamente como a distância do ponto de inversão respiratória (PIR) à extremidade inferior do EEI.

2 - Para medida da amplitude das contracções peristálticas preferimos utilizar as deglutições "secas" (apenas a saliva do doente é deglutida), pelo que os valores encontrados são mais baixos que os encontrados por outros autores que preferem utilizar deglutições "húmidas", em que o doente deglute uma quantidade fixa de líquido.

Os dados obtidos foram introduzidos em base de dados de computador especialmente adaptada, DBase compatível (Clipper) para tratamento posterior.

pHmetria ambulatória de 24 horas

Para a realização de pHmetria de curta duração, utilizámos no nosso Serviço numa fase inicial (1986) um medidor de acidez Radiometer PHM75, equipado com eléctrodo de vidro GK 28001C, acoplado a um polígrafo.

Os doentes eram testados de pé, em decúbito dorsal, decúbito lateral direito e esquerdo e em posição de Trendelenbourg. Em cada uma destas posições procedia-se a manobras provocatórias: tosse, hiperventilação, manobra de Valsalva e manobra de Müller (inspiração contra glote fechada). Os resultados foram aferidos pela comparação com indivíduos assintomáticos. Obtivemos deste modo uma experiência interessante mas reduzida, em face da progressão para a pHmetria prolongada, primeiro com equipamento artesanal e depois com a aquisição do actual equipamento de pHmetria ambulatória. Os resultados obtidos com o sistema de construção artesanal de pHmetria ambulatória não são referidos.

Os resultados apresentados neste trabalho foram obtidos com equipamento que permite o registo contínuo do pH na porção distal do esófago durante 24 horas em regime ambulatório. Este equipamento é composto pelos seguintes elementos:

- Aparelho de medida de pH com registo em memória de estado sólido (CMOS) Syntetics MKII Gold (habitualmente designado por *Digitrapper*): procede ao registo e armazenamento de uma ou duas medições de pH de 4 em 4 segundos e permite a sua ulterior transferência para a memória de um computador.

- Eléctrodos de antimónio monocristalino, semi-descartáveis, de 1 mm de diâmetro. Estes eléctrodos vão-se consumindo em cada exame, ficando inutilizados ao fim de 7 a 10 exames. (Embora dispondo de eléctrodos de vidro, mais duráveis, foram preferidos os de antimónio por serem de diâmetro bastante inferior e portanto mais confortáveis para o doente).

- Eléctrodo de referência de prata/cloreto de prata, a colocar em contacto com a pele do doente.

- Computador Zenith Z-200, AT compatível, com 640 Kb de memória interna, disco duro de 40 Mbytes, écran EGA e interface de ligação ao *Digitrapper*.

- Impressora matricial de papel contínuo.

- Programa ESOpHGRAM, que gere a transferência de dados do registador ambulatório para o computador, o seu armazenamento correcto em disco duro, procede aos cálculos e produz o relatório preliminar.

Com este equipamento, realizámos as 239 pHmetrias de 24 horas deste trabalho, sempre com técnica constante, para obter resultados consistentes:

Antes da pHmetria era realizada uma manometria esofágica ao doente, para estudar a pressão do EEI, a sua localização e a peristal-se esofágica.

O *Digitrapper* e eléctrodos eram depois calibrados com soluções padrão.

Após anestesia local com gel de lidocaína, o eléctrodo de antimónio era introduzido pelo nariz, até um ponto 5 cm acima do limite superior do EEI, determinado previamente pela manometria - esta localização tem-se mostrado quase sempre coincidente com uma determinação empírica obtida pela queda abrupta do pH de valores acima de 5 para um valor inferior a 2, opinião que é corroborada por

outros autores (Klauser AG *et al* - a, 1990).

Fixava-se então o eléctrodo à asa nasal e colava-se o eléctrodo de referência ao abdómen do paciente, assegurando um bom contacto eléctrico com gel apropriado.

Ligavam-se ambos os eléctrodos ao *Digitrapper*, que se fixava por meio de cinto ao abdómen do doente e anotava-se a hora a que se iniciava o registo.

Durante o período de exame, o doente era aconselhado a fazer uma vida o mais normal possível, particularmente no que respeita a refeições, exercício físico e períodos de descanso. Recebia um impresso onde deveria anotar as horas de início e fim das refeições, os períodos de repouso e sintomas que eventualmente ocorressem.

Ao fim de 24 horas terminava-se o registo e transferiam-se os dados para o computador, analisando-os de imediato. Tal como na manometria, desde a véspera e durante o período de exame recomendava-se ao doente para não beber bebidas ácidas como sumos de fruta, bebidas gaseificadas, chá, café e iogurte para não alterar o registo. Alguns estudos demonstraram contudo que as alterações induzidas pela quebra destas regras são tão efémeras que o seu efeito na avaliação de 24 horas é desprezível, não influenciando no poder discriminativo e reproductibilidade da prova (DeCaesteker JS *et al*, 1987; Shaker R, 1988). O doente era também instruído para não tomar medicações sem o conhecimento do médico.

Os parâmetros foram analisados tendo em conta quatro situações distintas: doente em ortostatismo, deitado, período de refeição e período pós-prandial. Fez-se ainda uma quantificação global.

Definiu-se episódio de refluxo ácido do seguinte modo:

- Refluxo ácido: queda do valor de pH para valores <4 , durante mais de 30 segundos.
- Novo episódio de refluxo não pode ser registado antes de subida

de pH até 5 (histérese: 1 unidade de pH).

Analisaram-se (entre outros) os seguintes parâmetros:

- Número de episódios de refluxo.
- Número de episódios de duração superior a 5 minutos.
- Episódio de maior duração (expresso em minutos).
- Tempo de pH inferior a 4 (expresso em minutos).
- Fracção do tempo total de exame em que o pH se manteve <4 (expressa como percentagem).
- Índice de refluxo (número de episódios de refluxo por hora).
- *Clearance* esofágica (duração média dos episódios de refluxo, expressa em minutos).

A classificação do traçado obtido em termos de normal/anormal não é simples, pois existem numerosos parâmetros a avaliar e nem todos os autores estão de acordo sobre o peso relativo destes factores na agressividade do material refluido para o hospedeiro.

Utilizou-se neste trabalho o sistema de avaliação concebido por DeMeester e recomendado pelo fabricante do equipamento. Inicialmente (1980) este sistema contabilizava simplesmente o tempo de exposição do esófago a valores de pH <4 . Verificou-se mais tarde a importância de valorizar a exposição a outros valores de acidez. Assim, o sistema de avaliação foi posteriormente revisto (Johnson LF *et al*, 1986) e de novo validado com controlos saudáveis e doentes com refluxo, determinando-se os valores normais e intervalos de confiança de 95%.

Actualmente, a avaliação global de um registo de pHmetria prolongada é derivada de seis componentes do registo:

- Percentagem do tempo total de exame com valores de pH situados nos intervalos de 1 a 5 e 7 a 8.
- Percentagem do tempo em ortostatismo com valores de pH situados nos intervalos de 1 a 5 e 7 a 8.

- Percentagem do tempo em decúbito com valores de pH situados nos intervalos de 1 a 5 e 7 a 8.
- Número de episódios de refluxo com valores de pH situados nos intervalos de 1 a 5 e 7 a 8.
- Número de episódios de refluxo com duração superior a 5 minutos com valores de pH situados nos intervalos de 1 a 5 e 7 a 8.
- Episódio de refluxo de maior duração para valores de pH situados nos intervalos de 1 a 5 e 7 a 8.

Mediante tratamento matemático os resultados são agrupados, classificados e relacionados, obtendo-se uma pontuação final tradutora da importância do refluxo ácido. Os dados obtidos são armazenados e analisados automaticamente em computador, recorrendo ao programa ESOpHOGram.

Endoscopia digestiva alta

As endoscopias foram na grande maioria realizadas pelo mesmo médico, com uma preparação adequada a cada doente e com endoscópio Olympus GIF-XQ10.

A esofagite péptica quando detectada durante a endoscopia, foi classificada em graus de I a III (Blackstone MO, 1984):

- Grau I - Dilatação capilar; eritema; friabilidade.
- Grau II - Erosões bem definidas.
- Grau III - Ulcerações; existência de pseudomembranas.

A estenose (se presente) não foi considerada um factor classificativo mas uma complicação já estabelecida.

Não foram realizadas biópsias sistemáticas.

Avaliação clínica

Para obter mais informação de cada doente, essencial para a correcta interpretação dos resultados dos exames, criámos uma ficha de requisição específica, onde para além da identificação, o médico requisitante acrescentava dados relativos aos sintomas e sinais do doente, resultados de exames complementares, referência a intervenções cirúrgicas anteriores, medicação habitual e diagnóstico provisório. Verificou-se frequentemente que estes dados não eram correctamente preenchidos, ou que o eram de modo sintético ou inexacto, o que nos obrigou sempre a um interrogatório prévio do doente, complementado quando possível pela revisão crítica dos exames a que havia sido submetido previamente.

O interrogatório do doente foi normalizado com o recurso a uma tabela de quantificação da gravidade dos sintomas adaptada de De-Meester, que embora discutível é uma base de trabalho simples, prática e reproduzível:

- **Disfagia**

- 0 - Ausente
- 1 - Ocasional
- 2 - Intensa
- 3 - Impactação alimentar

- **Pirose**
 - 0 - Ausente
 - 1 - Ocasional
 - 2 - Obriga o doente a consultar o médico
 - 3 - Intensa, prejudicando actividade diária
- **Regurgitação**
 - 0 - Ausente
 - 1 - Ocasional
 - 2 - Frequente
 - 3 - Constante, previsível com certas manobras

A pontuação (de 0 a 3) para cada um dos três sintomas é somada e avaliada numa escala de 0 a 9 (DeMeester TR *et al*, 1974; DeMeester TR *et al*, 1976).

Análise dos resultados

Após a avaliação clínica e a conclusão dos vários exames, analisaram-se os dados obtidos e as suas interrelações sob vários aspectos, assim resumidos:

Grupo de controlo (indivíduos normais) - obtenção de valores padrão para comparação com os vários grupos de doentes

O estudo de um grupo de controlo é essencial para estabelecimento de padrões de normalidade sobretudo num tipo de exame como a

manometria cuja variabilidade com a técnica e observador é reconhecida. A interpretação da pHmetria é mais objectiva, mas a determinação de valores normais é do mesmo modo fundamental. Este grupo foi avaliado ao longo do estudo, sendo a consistência dos resultados permanentemente verificada para detectar problemas técnicos ou desvios inapercebidos da metodologia aplicada. Obteve-se assim uma maior segurança na mitigação dos erros sistemáticos e no rigor dos resultados obtidos.

Comparação de doentes com e sem esofagite

Correntemente tende-se a dividir os doentes portadores de doença de refluxo em dois grupos distintos: os que não têm esofagite e aqueles que se apresentam com esofagite. Especula-se que terão diferentes histórias naturais da doença de refluxo, com factores desencadeantes de tipo e gravidade diferentes e probabilidade de complicações diferente.

Procurámos descobrir se os nossos doentes com esofagite teriam refluxo mais intenso e prolongado, bem como achados manométricos reveladores de defeitos mais graves e distintos dos doentes sem esofagite e comparámos os nossos resultados com os de outros investigadores.

Padrões de refluxo em ortostatismo, em decúbito e combinado. Relação com padrões de manometria

A existência de três tipos distintos de padrão de refluxo foi já proposta em 1976 (DeMeester TR *et al*, 1976):

- Refluxo em ortostatismo.

- Refluxo em decúbito.
- Refluxo combinado.

Com base nos valores padrão e considerando como limite do normal os valores de percentil 95 da exposição ácida, dividimos os nossos doentes em três grupos:

- Refluxo predominante em ortostatismo.
- Refluxo predominante em decúbito.
- Refluxo combinado.

Pusemos a hipótese de se tratar de situações diferentes, com causas diferentes evidenciadas por manometria, de gravidade diferente e tratamento distinto de grupo para grupo. Procurámos determinar a utilidade da manometria como ferramenta para descobrir os mecanismos fisiopatológicos responsáveis em cada um destes grupos.

Hérnia de hiato e refluxo

A hérnia hiatal tem sido responsabilizada pela existência de refluxo em muitos doentes. Mais recentemente tende-se a minimizar a sua importância como factor etiopatogénico. Procurámos pois estabelecer nos indivíduos estudados a relação entre a presença de hérnia hiatal e a existência real de refluxo patológico.

Controlo pós-operatório de cirurgia anti-refluxo

Um aspecto do nosso estudo visou inspeccionar o comportamento funcional do esofago nos doentes operados. O grupo de pós-operatório incluiu doentes que haviam sido operados de cirurgia anti-refluxo, assintomáticos ou com sintomatologia, com ou sem recidiva do refluxo. Avaliámos a correlação da manometria e da pHmetria com

a sintomatologia e com identificação da causa de eventual falha cirúrgica.

Estes doentes foram agrupados em 3 classes:

- Doente assintomático, sem evidência de recidiva ou esofagite (curado).
- Doente sintomático, sem evidência de esofagite.
- Doente sintomático, com esofagite

Para cada um deste grupos compararam-se os achados manométricos, particularmente no que diz respeito à peristalse, comprimento e pressão do EEI e comprimento do segmento abdominal do EEI.

Análise estatística

Na análise e comparação dos resultados recorreremos às provas estatísticas paramétricas ou não paramétricas, indicadas no texto.

Muitos dos parâmetros estudados por manometria ou pHmetria apresentavam distribuições que diferiam consideravelmente da distribuição normal, quando testadas pela prova de Kolmogorov-Smirnov. Nestes casos utilizámos o critério de Mann-Whitney para determinar a significância estatística das diferenças encontradas entre vários grupos.

Para a determinação dos valores limite de normalidade nas distribuições assimétricas, recorreremos à determinação de percentis, atribuindo o limite superior da normalidade ao percentil 95.

Em todas as provas estatísticas consideramos significativos os valores de $p < 0,05$ e muito significativos os valores de $p < 0,001$ (Matthews DE & Farewell VT, 1988; Bailar JC & Mosteller F, 1986).

Nos quadros comparativos de amostras resumimos a descrição de cada amostra à sua média e desvio padrão.

Material e métodos

A análise global dos resultados de manometria e pHmetria foi feita recorrendo a uma folha de cálculo electrónica (Symphony versão 2.0). Os cálculos estatísticos foram realizados com auxílio duma aplicação estatística (Statgraph versão 3.0). Os gráficos foram executados no programa Harvard versão 3.0.

RESULTADOS

Podemos referir que de modo geral a manometria e a pHmetria foram exames complementares bem aceites pelos indivíduos estudados.

Consideramos muito importante a preparação do doente, tranquilizando-o e explicando-lhe claramente a natureza dos exames, as suas fases e o que podemos obter deles. Torna-se assim mais fácil obter a sua total colaboração e eliminar a ansiedade.

A introdução no esófago da sonda de manometria ou do eléctrodo para medição de pH é sempre o momento mais difícil para o doente, pelos vômitos que por vezes induz. Essa manobra exige habilidade do médico e coordenação com o esforço do doente, para facilitar a progressão e colocação correcta da sonda ou do eléctrodo. Só muito raramente os vômitos persistem durante o exame, impedindo a colheita de resultados tecnicamente satisfatórios. Em alguns dos nossos casos não foi possível a introdução da sonda, havendo necessidade de protelar o exame por alguns dias. Em dois casos, foi necessário recorrer à introdução endoscópica de fio guia até ao estômago, para se poder depois introduzir a sonda sobre o fio.

Embora instruíssemos cada doente submetido a pHmetria para retirar o eléctrodo intraesofágico em caso de dificuldade de qualquer espécie, em nenhum doente foi necessário recorrer a este expediente.

Não tivemos morbidade ou mortalidade nos exames efectuados.

Manometria esofágica - valores padrão

A variabilidade dos resultados da manometria esofágica obtidos em laboratórios diferentes e até por observadores diferentes impõe a aferição de valores normais para cada laboratório. Como já foi salientado, os valores obtidos nestes exames diferem conforme a técnica e equipamento que se utiliza e também com a leitura e interpretação do exame, que devem obedecer a critérios constantes para se obterem resultados reprodutíveis.

Ainda antes do início deste estudo, realizámos 27 manometrias esofágicas em indivíduos normais, com a metodologia e equipamento nele utilizados, para obter valores de referência preliminares. Ao longo do período do estudo praticámos 38 exames em indivíduos voluntários normais, que constituem os 38 elementos do grupo padrão para a manometria esofágica.

Cada investigador valoriza conjuntos de parâmetros diferentes, conforme o objectivo do seu trabalho e torna-se difícil comparar todos os parâmetros da nossa série com outras. No quadro I apresentamos o conjunto de parâmetros manométricos padrão que determinámos nos 38 exames e, a título comparativo, alguns valores de outros investigadores. Os valores por nós estabelecidos diferem um pouco dos referidos na literatura e até daqueles que utilizávamos nos nossos exames de rotina, com metodologia ligeiramente diferente, como a simples variação do débito de infusão de água.

A menor amplitude das contracções peristálticas que obtivemos poderá explicar-se pelo facto de termos utilizado deglutições "secas" (produzidas apenas pela deglutição de saliva), ao contrário de outros investigadores que avaliam apenas as deglutições provocadas pela ingestão de pequenas quantidades de água.

Resultados

Quadro I - Manometria esofágica: valores normais desta série e comparação com alguns parâmetros de outras séries.

	Normais	Carv. (*)	Dodds (§)
Pressão basal do EES	79,5±3,2		
Pressão do corpo esofágico	-8,5±1,7	-9,6±6,7	
Amplt. contrac. peristálticas	55,5±5,0	65,4±39,5	87,0±27,0
Duração das contracções	2,4±0,5		
Percent. contracções peristálticas	99,3±2,1		
Pressão basal do EEI	17,2±2,5		15,0±1,7
Comprimento do EEI	3,6±0,6		
Compr. segm. abdominal EEI	1,6±0,6		

(*) Carvalhinhos A *et al* - a, 1985; Carvalhinhos A *et al* - b, 1985.

(§) Dodds WJ *et al*, 1973.

Abreviaturas e convenções - Neste quadro e em todos os que se seguem, os resultados são apresentados como média $\pm$ 1 desvio padrão.

As pressões são expressas em milímetros de mercúrio (mmHg).

Os comprimentos em centímetros (cm).

Os tempos em segundos (s).

Amplt. contrac. peristálticas - Amplitude das contracções peristálticas.

Percent. contracções peristálticas - Percentagem de contracções peristálticas.

Compr. segm. abdominal EEI - Comprimento do segmento abdominal do EEI.

As deglutições "secas" são, pela sua frequência, as principais responsáveis pelo *clearance* de material refluído, particularmente em decúbito.

Um aspecto importante a realçar é a pequena dispersão encontra-

Resultados

da nos valores normais, muito menor que a de outros autores referidos na literatura. Essa pequena dispersão parece confirmar o rigor da técnica utilizada e a escolha adequada do grupo de controlo.

pHmetria esofágica - valores padrão

A pHmetria é um exame menos sujeito a erros sistemáticos por a técnica ser mais constante nos vários laboratórios e a interpretação dos resultados ser mais objectiva que a da manometria.

A distribuição das pontuações da pHmetria dos 38 indivíduos de controlo é de tipo normal logarítmico (precisão de ajuste pela prova de Kolmogorov-Smirnov: $p=0,999$), portanto francamente assimétrica, como se observa na figura 7.

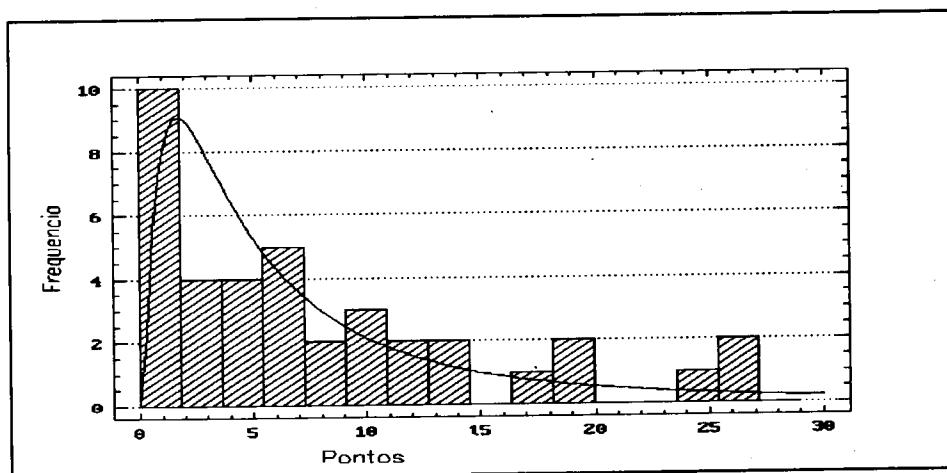


Figura 7 - Pontuações da pHmetria nos indivíduos padrão.

Comparando os resultados de referência que obtivemos com os valores normais de DeMeester, observamos a concordância esperada (Quadro II). Para este estudo, estabelecemos o ponto limite de normalidade da pontuação no percentil 95, eliminando os resultados extremamente elevados. Assim, para classificar um exame como normal ou anormal e de acordo com DeMeester, calculamos o

Resultados

Quadro II - pHmetria esofágica: valores normais desta série e da série de DeMeester.

	Normais	DeMeester
Nº. de episódios / 24 horas	21,8±19,5	21,0±19,0
Nº. de episódios > 5 minutos	1,5±2,2	1,0±2,0
Fracção tempo com pH < 4 - Total	2,6±2,9	1,8±1,6
Fracção tempo com pH < 4 - Ortostat.	3,2±3,9	2,6±2,6
Fracção tempo com pH < 4 - Decúbito	1,7±2,9	0,9±1,9
Nº. de episódios / hora - Total	1,1±1,0	
Nº. de episódios / hora - Ortostat.	1,5±1,6	
Nº. de episódios / hora - Decúbito	0,5±0,6	
Clearance - Total	1,7±2,9	
Clearance - Ortostatismo	1,5±3,1	
Clearance - Decúbito	1,2±1,9	
Pontuação	8,0±7,2	

Abreviaturas e convenções: neste quadro e nos seguintes, utilizam-se as seguintes abreviaturas e convenções:

Nº. de episódios / 24 horas - número de episódios de refluxo em 24 horas.

Nº. de episódios > 5 minutos - nº de episódios de duração superior a 5 minutos.

Nº. de episódios / hora - Total - número médio de episódios de refluxo por hora, no total do exame, independentemente da posição ou refeições.

Nº. de episódios / hora - Ortostat. (ou decúbito)- número médio de episódios de refluxo por hora, em posição ortostática (ou decúbito).

A fracção de tempo de pH <4 refere-se à percentagem (%) do tempo em que o pH se mantém inferior a 4 no total do tempo considerado para determinada posição do doente.

Clearance, é o tempo médio que demora o pH esofágico a atingir um valor superior a 4 após o início de um episódio de refluxo. Exprime-se em minutos por episódio.

Resultados

percentil correspondente à pontuação obtida no exame e consideramo-la anormal se o seu percentil for superior a 95.

O cálculo dos percentis para as pontuações dos indivíduos padrão, forneceu os resultados expressos no quadro III.

Quadro III - Percentis e pontuações da pHmetria normal.

Percentil	5	25	50	75	95
Pontuação	1,1	1,7	5,5	11,3	25,5

Embora 95% dos indivíduos normais tenham pontuações iguais ou inferiores a 25,5 pontos, 50% deles têm de facto uma pontuação muito menor, igual ou inferior a 5,5. Este facto, evidenciado já na figura 7, mostra que a maioria da população normal tem uma baixa exposição ao ácido no esófago, embora uma pequena percentagem dessa população tenha uma exposição que pode ser elevada, sem se acompanhar de queixas de refluxo ou evidência endoscópica de esofagite.

Comparação de doentes com e sem esofagite

Dividimos os doentes com sintomas de refluxo (independentemente da sua pontuação na pHmetria) em dois grupos, mutuamente exclusivos: primeiro grupo com 110 doentes sem evidência endoscópica de esofagite e segundo grupo constituído por 61 doentes com esofagite de graus I, II ou III (Quadro IV).

Estudámos e comparámos os dois grupos em relação a dados demográficos e no que respeita a parâmetros de manometria e pHmetria.

Quadro IV - Dados demográficos dos grupos.

	Sem esofagite (n=110)	Com esofagite (n=61)
Idade média	48,8±12,4	48,4±13,8
Sexo masculino / feminino	43/67	29/33

A idade é semelhante nos dois grupos e a diferença encontrada não tem significado estatístico. Em qualquer dos grupos o sexo feminino é o mais numeroso, mas a relação masculino-feminino não é significativamente diferente do grupo de controlo (χ^2 com $p=0,41$).

Os dois grupos são portando constituídos por doentes com características semelhantes e as diferenças encontradas nos parâmetros de manometria e pHmetria não são explicáveis em termos de diferença de sexos ou de idades.

Nos quadros V e VI comparam-se os parâmetros de manometria e

Resultados

pHmetria obtidos nos dois grupos.

No grupo sem esofagite os parâmetros manométricos são previsivelmente mais próximos dos valores normais que no outro grupo. Relativamente ao grupo de controlo, só três parâmetros do grupo sem esofagite são diferentes: a amplitude das contracções peristálticas é significativamente menor ($p=0,00002$), a percentagem de contracções peristálticas é menor ($p=0,035$) e o comprimento do EEI é maior ($p=0,038$). A pressão basal e comprimento do segmento abdominal do EEI são normais (critério de Mann-Whitney).

Quadro V - Comparação dos valores manométricos nos grupos sem esofagite e com esofagite.

	Sem esof.	p *	Com esof.
Pressão do corpo esofágico	-6,5±0,7	NS	-8,0±3,9
Amplt. contrac. peristálticas	44,5±16,0	NS	39,8±17,8
Duração das contracções	2,6±0,7	NS	2,7±0,7
Percent. contrac. peristálticas	90,3±20,9	NS	89,0±24,3
Pressão basal do EEI	17,8±6,8	0,001	14,3±7,6
Comprimento do EEI	3,3±1,1	NS	3,5±1,1
Compr. segm. abdominal EEI	1,7±0,8	NS	1,8±1,0

* Nível de significância da diferença entre os dois grupos (critério de Mann-Whitney).

NS - não significativo.

A diferença entre o grupo sem esofagite e o da esofagite consiste apenas na diminuição muito significativa da pressão basal do EEI ($p=0,001$). Não há diferença estatisticamente significativa entre os

Resultados

dois grupos, relativamente às características da peristalse do corpo esofágico e ao comprimento total ou do segmento abdominal do EEI (critério de Mann-Whitney).

A pHmetria demonstra que os doentes sintomáticos sem esofagite estão sujeitos a maior exposição do esófago ao refluxo ácido que os indivíduos normais.

Nestes doentes todos os parâmetros da pHmetria são anormais, no sentido de haver maior frequência e intensidade de períodos de exposição ácida ($p < 0,001$), com excepção do número de episódios de refluxo por hora em decúbito e dos tempos de *clearance* total e em ortostatismo.

A exposição ácida agrava-se significativamente nos doentes com esofagite (Quadro VI). Este grupo apresenta valores ainda mais distantes do normal que o anterior. Todas as diferenças observadas são significativas em relação ao grupo sem esofagite, com a excepção notável dos tempos de *clearance* esofágica, que são semelhantes.

A pontuação da exposição ácida é muito mais elevada nos doentes com esofagite que nos restantes doentes.

Síntese: a análise dos dados obtidos nos dois grupos revela que nos doentes com sintomas de refluxo existe uma redução importante da amplitude e da percentagem das contracções peristálticas, indicando um défice na eficiência da peristalse. O grupo sem esofagite apresenta o EEI com características manométricas normais, enquanto que o grupo com esofagite, para além de um défice de peristalse ainda mais acentuado que o do grupo anterior, apresenta também um EEI de características manométricas anormais, indicativo de incompetência.

Resultados

Quadro VI - Comparação dos valores da pHmetria no grupo sem esofagite e no grupo com esofagite.

	S/ esof.	p*	C/ esof.
Nº. de episódios / 24 horas	60,7±67,9	<0,05	74,5±67,1
Nº. de episódios > 5 minutos	4,0±4,9	<0,001	6,9±7,1
Fracção tempo com pH < 4 - Total	10,4±15,1	<0,001	22,4±25,1
Fracção tempo com pH < 4 - Ortostat.	10,6±14,7	<0,001	21,9±24,9
Fracção tempo com pH < 4 - Decúbito	9,4±17,3	<0,001	19,0±25,6
Nº. de episódios / hora - Total	3,5±4,5	0,001	6,7±10,0
Nº. de episódios / hora - Ortostat.	5,3±6,6	<0,01	7,9±9,9
Nº. de episódios / hora - Decúbito	1,1±1,7	<0,001	5,7±13,9
Clearance - Total	2,0±2,3	NS	2,3±3,2
Clearance - Ortostat.	1,5±1,9	NS	2,2±3,1
Clearance - Decúbito	4,1±5,6	NS	4,4±4,7
Pontuação	26,7±34,5	<0,001	53,9±54,5

* Nível de significância da diferença entre os dois grupos (critério de Mann-Whitney).

Globalmente a maior exposição ácida do esófago nos doentes sofrendo de esofagite é confirmada pela pHmetria.

A disfunção peristáltica traduz-se na pHmetria por um tempo de *clearance* aumentado apenas em decúbito, sugerindo que nestes doentes a força da gravidade poderá ser um factor promotor de bom esvaziamento esofágico que compensa em certa medida a perda de peristalse eficaz.

Os tempos de *clearance* total semelhantes nos dois grupos parecem reduzir a importância do défice de peristalse e portanto da *clearance*, em favor do papel decisivo da falência do EEI como principal

Resultados

factor predisponente à esofagite péptica.

A esofagite aparece principalmente nos doentes que associam às alterações peristálticas já referidas, uma diminuição acentuada da pressão do EEI, tradutora de incompetência.

Correlação individual dos achados manométricos com a pHmetria

A análise anterior revelou a magnitude global de diferentes defeitos evidenciados manometricamente como factores causais de sintomas típicos de RGE com e sem esofagite.

No entanto verifica-se que os dados apresentados são válidos apenas a nível colectivo. As conclusões valem em termos de população mas a dispersão dos resultados não permite a sua aplicação segura a nível individual.

Procurámos então saber, a nível individual, quais os defeitos manométricos presentes em dois grupos de indivíduos:

- Doentes em que a pHmetria era positiva, nos quais os sintomas poderiam ser atribuídos a refluxo.
- Doentes com pHmetria normal, ou seja, cujas queixas não podiam ser explicadas por refluxo patológico.

Quadro VII - Resumo das alterações funcionais detectadas por manometria em doentes sintomáticos com e sem refluxo patológico.

Manometria	pHmet. normal (n=71)	pHmet. anormal (n=100)
Normal	29	14
Defeito da peristalse	18	11
Defeito do EEI	16	43
Defeito misto	8	32

Classificámos os achados manométricos do seguinte modo:

- Normais - não se detectaram desvios qualitativos ou quantitativos em relação ao normal.
- Defeito da peristalse - alteração significativa da amplitude, duração ou coordenação das contracções peristálticas, ou frequência anormalmente elevada de contracções terciárias.
- Defeito do EEI - diminuição da pressão basal, do comprimento ou do segmento abdominal. Relaxamento inapropriado.
- Defeito misto - qualquer defeito de peristalse, associado a defeito do EEI.

No quadro VII correlacionam-se os achados manométricos com a presença ou ausência de refluxo patológico determinado pela pHmetria.

No grupo com pHmetria normal (sem refluxo) predominam, como seria de esperar, as manometrias normais, tendo menor expressão as alterações peristálticas simples ou as alterações do EEI. No entanto é de realçar que há alterações manométricas em 59% destes 71 doentes com sintomas típicos de refluxo não confirmado por pHmetria.

No outro grupo predominam largamente os defeitos mecânicos do EEI, a que se associam também com frequência defeitos peristálticos.

De referir que 14% destes doentes com queixas e com refluxo demonstrado não tinham qualquer alteração manométrica.

Padrões típicos de refluxo: ortostatismo, decúbito e combinado - relação com padrões manométricos

Os doentes estudados diferiam muito na distribuição dos episódios de refluxo, conforme a posição corporal em que este se manifestava preferencialmente. Seguindo a orientação de DeMeester e outros, determinámos os percentis da percentagem de tempo de exposição da porção distal do esófago ao ácido clorídrico em ortostatismo e em decúbito (DeMeester TR *et al*, 1976; Kruse-Andersen S *et al*, 1990).

Classificámos assim cada doente com pHmetria positiva num de três grupos:

- Grupo com refluxo predominante em ortostatismo (R_ort), com 28 doentes de idade média $47,7 \pm 14,3$ anos.
- Grupo com refluxo em decúbito (R_dec), com 38 doentes de idade média $52,0 \pm 10,2$ anos.
- Grupo com refluxo combinado (ortostatismo e decúbito - R_comb), com 34 doentes de $51,4 \pm 14,6$ anos.

Os 71 doentes restantes, apesar de sintomáticos, não apresentavam refluxo demonstrável na pHmetria. Contudo, 15 deles (21,1%) apresentavam esofagite.

As diferenças de idade entre os vários grupos não são significativas, tal como a relação entre o número de doentes do sexo masculino e do feminino.

Os parâmetros manométricos são bastante homogêneos nos vários grupos (Quadro VIII), embora haja diferenças sensíveis entre os dados manométricos destes doentes e dos indivíduos normais.

Resultados

Quadro VIII - Parâmetros manométricos nos três padrões de refluxo.

	R_ort	p*	R_dec	p**	R_comb
Pressão do corpo esofágico	-6,4±10,5	NS	-7,4±3,8	NS	-7,0±4,5
Amplt. contrac. peristálticas	42,7±15,8	NS	43,1±16,9	<0,05	33,9±16,0
Duração das contracções	2,6±0,5	NS	2,6±0,7	NS	2,7±0,5
Percent. contrac. peristálticas	89,4±23,1	NS	89,1±26,5	NS	85,5±27,3
Pressão basal do EEI	15,2±6,3	NS	13,7±6,3	NS	15,7±6,7
Comprimento do EEI	3,6±1,2	NS	3,0±1,0	NS	3,5±1,6
Compr. segm. abdom. EEI	2,0±0,9	NS	1,6±0,9	NS	1,7±1,2

* Nível de significância da diferença entre os grupos R_ort e R_dec (critério de Mann-Whitney).

** Nível de significância da diferença entre os grupos R_dec e R_comb (critério de Mann-Whitney).

Em relação ao normal, observa-se em todos estes doentes a diminuição significativa da amplitude das contracções peristálticas ($p=0,00008$) e da pressão basal do EEI ($p<0,01$) nos três grupos. Os restantes parâmetros estudados encontram-se na gama da normalidade.

Os achados manométricos são idênticos nos três grupos, com a única excepção da amplitude das contracções peristálticas, que se encontra mais diminuída no grupo R_comb.

Ao contrário do que sucede com a manometria, a pHmetria revela diferenças importantes entre os três grupos e entre estes e o grupo de controlo.

Como todos estes doentes têm pHmetria positiva, todos os valores se desviam do normal no sentido de indicar uma maior e mais frequente exposição do esófago ao conteúdo ácido ($p<0,0001$), com

Resultados

excepção do número de episódios por hora em decúbito.

Comparando os três grupos entre si (Quadro IX), verifica-se que a fracção de tempo em que o pH se manteve inferior a 4 foi diferente nos três grupos, o que estava implícito na própria selecção dos grupos. Não há diferenças entre os tempos de *clearance* totais, nem entre os tempos de *clearance* em decúbito nos grupos R_dec e R_comb.

Quadro IX - Parâmetros da pHmetria nos três padrões de refluxo.

	R_ort	p*	R_dec	p**	R_comb
Nº episódios / 24 horas	79,8±50,0	NS	66,4±67,9	<0,05	108,4±97,4
Nº episódios > 5 minutos	7,3±4,8	<0,05	5,0±3,2	<0,001	13,3±7,1
% tempo pH < 4 - Total	23,2±23,3	<0,01	10,9±5,3	<0,001	40,9±24,4
% tempo pH < 4 - Ortostat.	29,4±23,9	<0,001	5,4±4,0	<0,001	38,8±21,7
% tempo pH < 4 - Decúbito	3,7±2,8	<0,001	19,8±13,5	<0,001	41,7±30,0
Nº episódios / hora - Total	7,3±11,8	<0,01	3,4±3,2	<0,001	10,3±9,6
Nº epis./ hora - Ortostat.	8,4±7,3	<0,001	4,5±6,9	<0,001	13,4±12,3
Nº epis./ hora - Decúbito	2,0±6,4	<0,001	2,3±2,2	<0,05	10,0±18,3
<i>Clearance</i> - Total	2,8±2,3	NS	3,1±2,1	NS	4,1±3,8
<i>Clearance</i> - Ortostat.	3,0±3,0	<0,001	1,2±1,2	<0,001	3,5±4,2
<i>Clearance</i> - Decúbito	3,7±4,8	<0,001	7,8±5,0	NS	7,6±6,4
Pontuação	53,2±52,9	NS	32,9±14,2	<0,001	95,3±50

* Nível de significância da diferença entre os grupos R_ort e R_dec (critério de Mann-Whitney).

** Nível de significância da diferença entre os grupos R_dec e R_comb (critério de Mann-Whitney).

Resultados

Curiosamente a pontuação do grupo R_ort é superior à do grupo de decúbito, mas a grande dispersão dos resultados daquele grupo faz com que a diferença não seja valorizável.

Da análise do quadro IX depreende-se que os doentes que sofrem de refluxo combinado, apresentam uma fracção de tempo de pH<4 muito mais elevada que os outros grupos. Poderá essa taxa ser responsável por uma maior prevalência e gravidade da esofagite neste grupo?

No quadro X resume-se a comparação dos dados que respondem a esta pergunta.

Globalmente apenas 29,5% dos doentes sintomáticos com pHmetria normal (isto é, sem refluxo real) apresentavam esofagite, contra 40% nos doentes com refluxo patológico.

Quadro X - Resultados da pHmetria e grau de esofagite.

PHMETRIA	ESOFAGITE			
	Ausente	Grau I	Grau II	Grau III
Normal	50	17	4	0
Refluxo em ortostatismo	19	6	2	1
Refluxo em decúbito	22	7	5	4
Refluxo combinado	19	6	5	4

Apesar da prevalência de esofagite ser maior nos doentes com padrão de refluxo em ortostatismo que nos doentes com exposição ácida normal, a diferença não é significativa (prova de Fisher com $p=0,49$). A distribuição da esofagite por graus é muito semelhante em percentagem nos grupos de refluxo combinado e refluxo em de-

Resultados

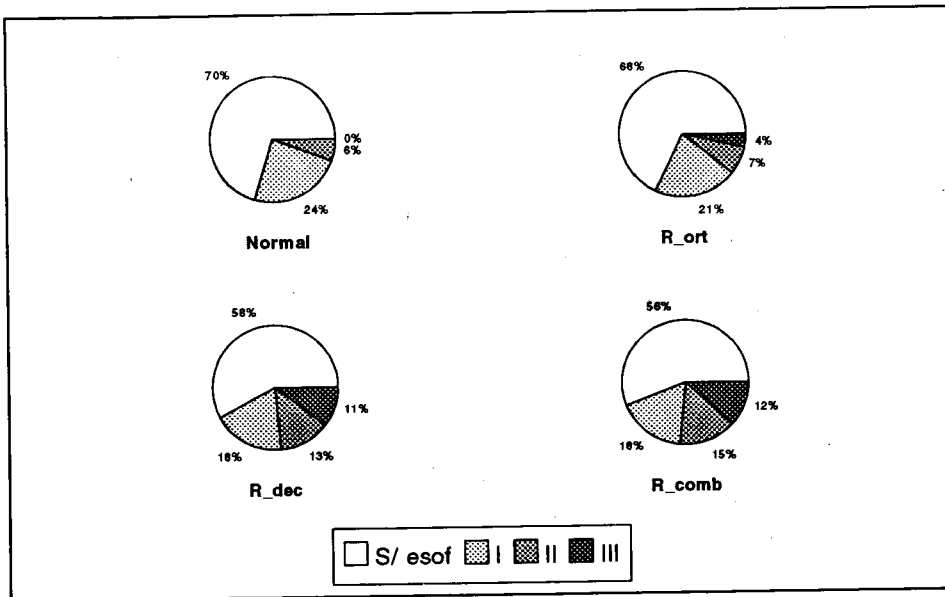


Figura 8 - Gradação da esofagite por padrões de refluxo.

Normal - grupo de controlo. R_ort - padrão de refluxo em ortostatismo

R_dec - padrão de refluxo em decúbito. R_comb - padrão de refluxo combinado (ortostatismo e decúbito).

cúbito. Considerando todos os graus de esofagite, a prevalência desta é semelhante nos grupos R_comb e R_dec e superior em relação à dos grupos R_ort e grupo de controlo (normal), como facilmente se observa na figura 8. Aí é bem evidente o emparelhamento dos grupos normal e R_ort dum lado e R_comb e R_dec, por outro, quanto à prevalência e gravidade da esofagite, indicando dois escalões distintos de gravidade dos efeitos do refluxo.

Síntese: A diminuição da amplitude das contracções peristálticas e baixa pressão do EEI são os elementos da manometria que mais frequentemente se associam a exposição ácida aumentada, particularmente nos casos de refluxo combinado. Porém, os dados da mano-

metria não permitem, a nível individual ou colectivo, classificar os doentes com refluxo num dos três padrões.

A pHmetria revela que embora a *clearance* total seja semelhante nos três grupos, quase todos os outros parâmetros são significativamente diferentes, indicando de facto a existência de três padrões de refluxo bem distintos.

Não se demonstrou no entanto uma clara preponderância na prevalência de esofagite em qualquer destes grupos, parecendo desenharem-se dois escalões distintos de gravidade da esofagite: menor no refluxo em ortostatismo e mais intensa no refluxo em decúbito ou combinado.

Não existe uma correspondência biunívoca entre os padrões de refluxo evidenciados pela pHmetria e os dados fornecidos pela manometria.

Hérnia de hiato e refluxo

A existência de hérnia de hiato tem sido apontada por muitos autores como um dos factores predominantes que podem estar na origem de refluxo patológico. Mais recentemente tende-se a desvalorizar esse peso exagerado na patogénese da doença (Allison PR, 1951; Cohen S & Harris LD, 1971). Para investigar a sua importância, consideramos dois grupos de doentes: os que apresentavam evidência radiográfica ou endoscópica de hérnia hiatal e os que não tinham hérnia detectável por endoscopia nem por radiografia (nos casos em que o doente havia também sido submetido a exame radiográfico).

Os nossos doentes encontram-se igualmente distribuídos em número pelos dois grupos, um facto que nos causou alguma surpresa.

Quadro XI - Relação entre os padrões de refluxo nos 171 doentes e a existência de hérnia de hiato.

Padrão de refluxo	S/ hérnia (n=86)	C/ hérnia (n=85)
Refluxo ausente	37	34
R_ort	12	16
R_decub	20	18
R_comb	17	17

Acessoriamente calculámos os parâmetros manométricos que permitissem diferenciar os dois grupos. Só a amplitude das contracções peristálticas e a pressão basal do EEI se revelaram significativamente diferentes (prova de Kruskal-Wallis com $p=0,005$ e $p=0,0012$, respectivamente).

A pHmetria não revelou diferenças estatisticamente significativas entre estes dois grupos, que se revelaram notavelmente semelhantes na sua distribuição pelos vários padrões de refluxo e também no número de elementos de cada grupo em que não existia evidência de refluxo (quadro XI) ($\chi^2=0,065$, $p=0,80$ com correcção de Yates).

Embora a hérnia hiatal se associe a um padrão manométrico morfológicamente anormal, na população estudada não parece haver prova da sua contribuição decisiva para uma exposição ácida aumentada no esófago.

Doentes operados

Como já referimos, para além dos doentes sintomáticos não operados, estudámos um outro grupo constituído por doentes que haviam sofrido intervenção cirúrgica visando directamente corrigir o refluxo.

Esse grupo compreendia 30 doentes, operados de funduplicatura de Nissen (18), de operação de Hill (12) ou de variantes destas duas. Não controlámos doentes que tivessem sido submetidos a operação de Belsey ou a colocação de prótese de Angelchick, por não constarem dos grupos revistos.

O intervalo de tempo que mediou entre a cirurgia variou de 1 mês a 10 anos. Os resultados foram divididos em classes, correspondendo a situações clínicas distintas:

- Assintomáticos, com pHmetria normal e sem esofagite
- Sintomáticos, sem esofagite
- Sintomáticos, com esofagite

Os doentes assintomáticos e sem evidência de esofagite foram considerados curados no momento do exame.

No quadro XII, apresentam-se os valores manométricos encontrados nestes doentes.

Observa-se uma amplitude da peristalse bastante diminuída ($p=0,00006$) bem como percentagem de contracções peristálticas diminuída ($p=0,001$). Ao contrário, a duração das contracções é maior ($p=0,0003$). Poderá deduzir-se destes valores que estes defeitos deveriam ser anteriores à intervenção e não foram em nada alterados pela correcção cirúrgica. Os dados manométricos relativos ao EEI, contudo, revelam uma normalização da pressão basal do EEI ($p=0,073$) e do comprimento total do seu segmento abdominal.

Resultados

Quadro XII - Manometria em doentes operados assintomáticos e com pHmetria normal (curados).

	(n=17)	p*
Pressão do corpo esofágico	-6,7±6,9	NS
Amplt. contrac. peristálticas	32,8±19,3	<0,001
Percent. contrac. peristálticas	84,1±31,6	0,001
Duração das contracções	5,6±5,6	<0,001
Pressão basal do EEI	20,5±7,5	NS
Comprimento do EEI	3,3±1,2	NS
Compr. segm. abdominal EEI	1,8±0,8	NS

* Nível de significância em relação ao normal (critério de Mann-Whitney).

Os valores da pHmetria (Quadro XIII) encontram-se próximos do normal, sugerindo que a cirurgia anti-refluxo foi eficaz. A despeito de uma correcção cirúrgica com sucesso e ausência de queixas, a exposição ácida nestes doentes continua um pouco mais elevada que nos indivíduos normais, com fracções de tempo de $\text{pH} < 4$ elevadas, quer no total como em ortostatismo. No entanto é de notar que a fracção de tempo de $\text{pH} < 4$ em decúbito, representando o principal componente do refluxo patológico, está normalizada.

O factor primordial a ter em conta na correcção cirúrgica destes doentes é portanto o restabelecimento da pressão do EEI, valendo a pena proceder à intervenção anti-refluxo mesmo nos casos em que se verifica alteração apreciável do peristaltismo esofágico.

Quanto aos doentes operados em que persistiram ou reapareceram os sintomas de refluxo (Quadros XIV e XV), foram também considerados dois grupos, conforme apresentavam ou não esofagite. O reduzido número de doentes de cada grupo não aconselha a tirar

Resultados

conclusões com valor estatístico, mas permite especular que neste grupo as diferenças serão semelhantes às encontradas em grupos correspondentes de doentes não operados: diminuição sensível da amplitude das contracções peristálticas e da pressão basal do EEI, nos doentes com esofagite em relação aos do outro grupo, indicando a falência mecânica do EEI como explicação para a esofagite.

Quadro XIII - pHmetria em doentes operados assintomáticos com pHmetria negativa (curados).

	(n=17)	p*
Nº. episódios / 24 horas	32,1±27,2	NS
Nº. episódios > 5 minutos	1,9±2,1	<0,05
Fracção tempo pH < 4 - Total	5,6±6,1	<0,05
Fracção tempo pH < 4 - Ortostat.	6,8±6,2	<0,05
Fracção tempo pH < 4 - Decúbito	3,6±6,5	NS
Nº. episódios / hora - Total	1,6±1,3	NS
Nº. episódios / hora - Ortostat.	2,1±1,8	NS
Nº. episódios / hora - Decúbito	0,6±1,3	NS
Clearance - Total	2,6±2,6	NS
Clearance - Ortostat.	2,3±2,2	NS
Clearance - Decúbito	2,8±4,3	NS
Pontuação	14,6±14,4	NS

* Nível de significância em relação ao normal (critério de Mann-Whitney).

A pHmetria parece demonstrar que nos doentes operados e sintomáticos a exposição ácida é superior à dos doentes operados e curados, característica que nem sempre é explicável em termos

Resultados

manométricos. De facto, nestes doentes os parâmetros manométricos médios do EEI são muito próximos do normal. Todavia, a grande dispersão dos valores e o reduzido número de casos não permitem conclusões definitivas.

Quadro XIV - Manometria em doentes operados e sintomáticos.

	Sem esof. (n=7)	Com esof. (n=6)
Pressão do corpo esofágico	-2,6±4,4	-8,5±1,5
Amplt. contrac. peristálticas	54,3±15,9	41,7±22,7
Duração das contracções	2,7±0,5	2,2±0,4
Percent. contrac. peristálticas	81,4±24,7	92,0±12,0
Pressão basal do EEI	20,6±10,1	15,7±7,1
Comprimento do EEI	3,4±1,2	3,2±1,3
Compr. segm. abdominal EEI	1,9±0,3	1,3±0,5

Poderemos admitir que existam outros elementos etiopatogénicos importantes que não sendo corrigidos pela intervenção serão responsáveis pela perpetuação ou reaparecimento do refluxo, em alguns casos. Poder-se-á especular, por exemplo, que estes episódios de refluxo têm origem em eructações, sendo estas a causa de grande parte da sintomatologia dos doentes.

Resultados

Quadro XV - pHmetria em doentes operados e sintomáticos.

	S/ esof.	C/ esof.
Nº episódios / 24 horas	103,9±89,4	216,2±172,4
Nº episódios > 5 minutos	7,9±8,1	7,3±5,8
Fracção tempo com pH < 4 - Total	22,8±26,6	13,2±10,8
Fracção tempo com pH < 4 - Ortostat.	25,7±28,4	17,5±16,5
Fracção tempo com pH < 4 - Decúbito	18,0±24,2	5,9±3,9
Nº episódios / hora - Total	7,9±9,1	12,4±11,4
Nº episódios / hora - Ortostat.	13,3±16,5	22,2±20,4
Nº episódios / hora - Decúbito	1,4±1,3	1,7±1,5
Clearance - Total	1,3±1,2	2,5±2,8
Clearance - Ortostat.	1,0±0,8	1,8±1,9
Clearance - Decúbito	5,0±6,9	3,3±3,4
Pontuação	51,8±56,3	36,9±26,4

Outra explicação poderá ser a dificuldade de esvaziamento gástrico que estaria associada ao defeito do EEI ainda no período pré-operatório e que não teria sido reconhecida nem tratada na intervenção cirúrgica.

DISCUSSÃO

O refluxo gastro-esofágico patológico, embora seja muito frequente, continua a ser desconcertante, ao provocar sintomatologia que nem sempre se correlaciona com os dados derivados dos exames subsidiários tendentes a evidenciá-lo ou a caracterizá-lo. Esta discrepância clínico-laboratorial provoca por vezes dificuldades no diagnóstico e sobretudo na avaliação da eficácia dos regimes terapêuticos, médicos ou cirúrgicos que visam corrigi-lo.

Um factor importante no refluxo, o esvaziamento gástrico, não foi estudado por estar fora do âmbito do trabalho, mas o seu contributo parece ser importante sobretudo em alguns casos de refluxo intenso e poderá explicar muitos dos casos em que existe refluxo num doente sem aparentes alterações mecânicas ou motoras do esófago (Keshavarzian A *et al*, 1991).

Definição do valor diagnóstico

Actualmente o exame que melhor define a existência de doença de refluxo é a medição prolongada do pH na extremidade inferior do esófago (Richter JE, Castell DO, 1982; Atkinson M, 1987; Klauser AG *et al* - b, 1990; Vandenplas Y & Loeb H, 1990). Neste, muitas variáveis foram propostas como o melhor factor discriminante de refluxo anormal. Alguns autores usam métodos baseados em análise matemática sofisticada (Bumm R *et al*, 1990; Breumelhof R *et al*, 1991; Tovar JA *et al*, 1991), mas a maioria dos trabalhos preconiza uma análise mais simples, baseada na frequência e duração dos episódios de tempo com pH inferior a 4 na extremidade inferior do

esófago como o parâmetro mais adequado. Obtém-se assim taxas de sensibilidade e especificidade de 88% e 96%, respectivamente (DeMeester TR, 1989). Evans, por seu lado, refere que um valor anormal de exposição ao ácido em ortostatismo, em decúbito ou no total de tempo de monitorização, tem na sua experiência uma sensibilidade de 93% e especificidade de 93% (Evans DF, 1987). No nosso projecto, foi a pHmetria ambulatoria prolongada que definiu cada indivíduo estudado como normal ou anormal.

Para obter fidelidade nos resultados é extremamente importante ter valores de controlo de indivíduos com idades semelhantes à da população em estudo, pois a sensibilidade da mucosa esofágica ao ácido decresce com a idade, não sendo raro ver doentes idosos assintomáticos, que no estudo por pHmetria têm valores totais de exposição ácida elevados (Evans DF, 1987).

A avaliação clínica é geralmente o primeiro passo no sentido do diagnóstico (e às vezes o único) (Morbey A, 1992). Segundo Horrocks, uma história bem colhida num doente **com sintomas típicos**, permite o diagnóstico correcto em 80% dos doentes com patologia digestiva (Horrocks JC & DeDombal FT, 1975). Todavia, a história clínica pode ter uma margem de erro substancial porque a sintomatologia às vezes é bem diferente daquela referida nos livros de texto (Horrocks JC & DeDombal FT, 1978). A sintomatologia apresentada pelos nossos doentes revelou-se frequentemente enganadora: dos 171 doentes não operados, com queixas típicas, só em 100 (58%) se confirmou a exposição ácida aumentada, valor bastante inferior a outros referidos na literatura (Klauser AG *et al*, 1989: 72,3%).

Dos 71 doentes sintomáticos com pHmetria normal - com ou sem esofagite - descobrimos que 42 (59,1%) têm alterações manométricas que poderão explicar os sintomas. Deste conjunto, 53 doentes com queixas típicas que se apresentaram com pHmetria normal e sem esofagite, isto é, sem qualquer manifestação objectiva de reflu-

no patológico, verificamos que 16 (30,2%) apresentam defeitos motores do esôfago, 8 (15,1%) defeito mecânico do EEI e 3 (5,6%) defeito misto - motor e mecânico do EEI (Figura 9). Estes dados

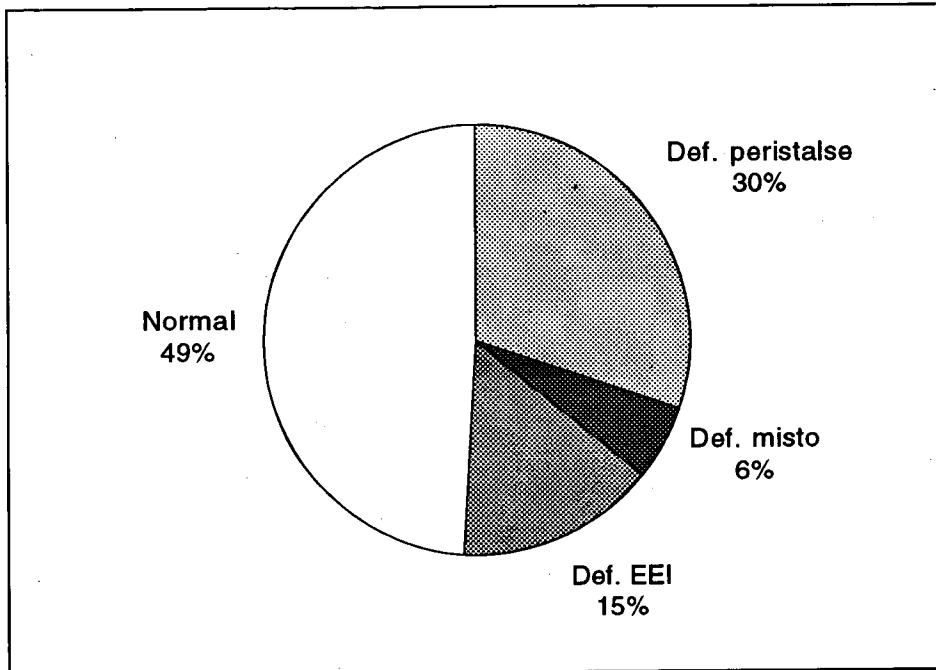


Figura 9 - Defeitos evidenciados pela manometria, nos 53 doentes sem esofagite e sem refluxo demonstrável por pHmetria.

concordam com os achados de alguns autores que verificaram que as alterações motoras esofágicas sem refluxo e sem esofagite associados podem mesmo assim causar sintomas que mimetizam os do refluxo (Triadafilopoulos G & Castillo T 1991; Eriksen CA *et al*, 1991). Este último, estudou o trânsito esofágico com cintigrafia, verificando que 50% dos doentes com sintomas de refluxo mas com pHmetria e endoscopia normais evidenciavam trânsito esofágico

anormal e quase 2/3 destes doentes apresentavam atraso no trânsito esofágico na metade inferior do órgão.

A dificuldade de atribuir a origem da sintomatologia do doente à agressão da mucosa esofágica pelo ácido clorídrico ou a defeito da peristalse esofágica cresce se considerarmos que os sintomas podem ser de origem extra-esofágica (cardíaca, por exemplo) (Davies HA *et al*, 1985). A endoscopia e radiologia são exames de primeira linha nesta investigação, e se forem negativos devem ser complementados pela realização de manometria esofágica.

A manometria esofágica permitiu-nos estudar, para além de outros, a importância de dois conjuntos de factores na defesa anti-refluxo: 1) A peristalse esofágica. 2) A competência do EEI.

1) A peristalse esofágica foi avaliada sobretudo através da medição da amplitude das contracções peristálticas, da sua duração e da percentagem de contracções terciárias.

Para esta avaliação podem considerar-se as contracções correspondentes a deglutições "secas" ou "molhadas". As primeiras obtêm-se pela deglutição simples, sem ingestão de líquido, em que apenas uma escassa quantidade de saliva é deglutida pelo doente. Nas segundas, o doente bebe uma pequena quantidade de líquido; neste caso, a amplitude e duração das contracções são superiores às produzidas por contracções "secas".

Considerámos neste estudo apenas as contracções obtidas por deglutições "secas". Na nossa opinião, estas contracções traduzem mais fielmente a capacidade de *clearance* esofágico: a deglutição de saliva é um fenómeno que se repete cerca de 5 a 10 vezes por minuto, mesmo durante o sono, correspondendo à maior parte das contracções responsáveis pela expulsão de material refluído do esófago. As próprias contracções secundárias são idênticas às contracções "secas" na morfologia, velocidade de propagação e amplitude. (Corazziari E *et al*, 1986). As deglutições "molhadas" acontecem apenas

durante a ingestão de alimentos, um período de tempo muito curto. Em resumo, as contracções "molhadas" medem a capacidade de pico de contracção do esófago, enquanto que as contracções "secas" medem a sua capacidade de contracção eficaz.

Não estudámos a influência da velocidade de condução da onda contráctil.

2) No que se refere à competência do EEI muitos factores estarão envolvidos, mas isoladamente os que correntemente são apontados como tendo maior peso na competência esfinteriana são o comprimento total do esfíncter, o comprimento do seu segmento abdominal e a sua pressão basal.

Quadro XVI - Sensibilidade e especificidade de vários exames correntemente utilizados no diagnóstico do RGE (§)

	Sensib.	Especif.
Manometria (pressão do EEI < 10 mmHg) (6*)	58 %	84%
Endoscopia (esofagite > grau I) (2*)	68 %	96%
Biópsia da mucosa (5*)	77 %	91%
Cintigrafia esofago-gástrica (3*)	61 %	95%
Esofagograma (3*)	40 %	85%
Teste de Bernstein (7*)	79 %	82%
pHmetria <i>standard</i> (8*)	84 %	83%
pHmetria prolongada (5*)	88 %	98%

§ Adaptado de DeMeester TR, 1989.

* Número de trabalhos a partir dos quais se calcularam sensibilidade e especificidade.

A manometria esofágica como exame para detecção da doença de refluxo, atingiu uma sensibilidade de 86% e uma especificidade de 40,8%. Estes valores estão em ampla discordância com os apontados no quadro XVI. No entanto, os valores aí referidos, e que são a média encontrada a partir de 6 trabalhos publicados na literatura, referem-se apenas à presença de uma alteração manométrica isolada: a hipotonia do EEI. As alterações por nós consideradas incluem não só as alterações mecânicas do EEI mas também as alterações da peristalse, isoladas ou conjuntamente. Se considerarmos nos nossos dados apenas as alterações da pressão do EEI, obtemos sensibilidade de 75% e especificidade de 66%, valores mais próximos da média apontada no quadro.

A baixa especificidade encontrada explica-se por duas ordens de factores:

- Exames praticados para investigação de queixas esporádicas - não representando doença de refluxo - manifestando-se num curto período da vida do doente, coincidindo com o momento do exame;
- Critério de padrão manométrico de refluxo utilizado - caracterizado pela demonstração de alterações da qualidade da peristalse, de deficiência do EEI ou de ambas.

Conseguimos um aumento da sensibilidade à custa de perda de especificidade, o que nos parece um bom compromisso. Com efeito, e como foi já referido, o objectivo da manometria não foi o diagnóstico do refluxo, mas a detecção dos factores etiológicos envolvidos na sua génese.

Poder-se-á talvez melhorar a especificidade da manometria através da monitorização prolongada da motilidade esofágica o que permitirá usar critérios de maior selectividade sem perda de sensibilidade.

A endoscopia permitiu o rastreio de lesões orgânicas eventualmente responsáveis pelo refluxo e sobretudo detectar o resultado da

sua acção agressiva na mucosa esofágica: a esofagite.

Endoscopicamente é muito difícil diferenciar a esofagite péptica de outros tipos de esofagite, dificuldade que existe também no exame histológico (Ismail-Beigi *et al*, 1970; Behar J & Shehan DC, 1975; Seefeld U *et al*, 1977). A falta de critérios rígidos de diagnóstico e classificação complica a tarefa do endoscopista que estuda o doente com refluxo gastro-esofágico (Blakstone MO, 1984). Nos nossos doentes, a simples detecção endoscópica de esofagite não permitiu diferenciar bem entre presença ou ausência de refluxo. A presença de esofagite péptica, teve no nosso estudo uma sensibilidade de 56% e uma especificidade de 73%. De novo, não se pode estabelecer um paralelo entre estes índices e os referidos no quadro XVI, porque a nossa avaliação engloba os casos de esofagite de qualquer grau, independentemente do resultado histológico de eventual biópsia. A consideração dos vários graus de esofagite correlaciona-se com alterações manométricas, tanto mais graves quanto maior é a intensidade da esofagite (Stein HJ *et al*, 1990). No entanto há uma grande sobreposição entre os vários grupos, que tira valor a esta distinção, em termos individuais.

Se utilizarmos como critério de diagnóstico de RGE a existência de qualquer alteração manométrica conjuntamente com esofagite, sabemos de antemão que estamos a excluir um grupo significativo de doentes com RGE. Mesmo aceitando esta limitação de sensibilidade, não se obtém aumento de especificidade compensador: o cálculo obtido fornece valores de sensibilidade de 47% e especificidade de 80%, ambos notavelmente distantes dos valores obtidos com unicamente com a pHmetria prolongada.

Contribuição para a definição da etiopatogenia

Se estes exames, isoladamente ou em conjunto não se aproximam sequer do valor da pHmetria como elementos decisivos de diagnós-

tico, qual o seu papel na investigação do doente com suspeita de doença de refluxo?

Sugeriu-se que as alterações motoras esofágicas seriam secundárias à lesão da parede esofágica ou dos nervos adjacentes (Stanciu C & Bennett JR, 1974; Maddern GJ *et al*, 1985; Little AG *et al*, 1980, Stein HJ *et al*, 1990). Outros autores afirmaram que, pelo contrário, essas alterações seriam primárias e condicionariam o próprio refluxo (Eriksen CA *et al*, 1988; Gill RC *et al*, 1986; Holloway RH *et al*, 1985). A controvérsia permanece acesa, porque a maioria dos doentes é observada e examinada quando já tem sintomas evidentes, sendo difícil acompanhar a doença desde o seu início (Katz PO *et al*, 1986).

A combinação da manometria com a pHmetria demonstrou que os nossos doentes com refluxo e sem esofagite têm amplitude diminuída das contracções peristálticas e taxa anormalmente elevada de contracções terciárias. Também não apresentam alterações do EES, como já afirmado por outros (Wilson JA, 1990). Eles não têm diminuição da pressão basal do EEI, do seu comprimento total ou do segmento abdominal do EEI, ao contrário dos dados obtidos por outros autores (Radmark T & Peterson GB, 1989; Carvalhinhos A, 1992). No entanto, este facto pode explicar-se como resultado dos diferentes métodos de medição da pressão de repouso do EEI: num grupo de 81 doentes, Kraus *et al* encontraram diminuição significativa de pressão basal quando a medição era feita em semi-inspiração e sobreposição de valores quando a medição era feita no fim da expiração (Kraus BB *et al*, 1990). Este facto, alerta de novo para a necessidade de rigor metodológico na execução e interpretação nos estudos funcionais do esófago.

A existência de refluxo com esofagite acompanha-se das mesmas alterações peristálticas do refluxo sem esofagite, acrescidas da diminuição da pressão basal do EEI, complexo patogénico explicado por

alguns autores como provocado por disfunção nervosa autónoma (Cunningham KM *et al*, 1992). Nestes doentes não se encontra agravamento dos defeitos peristálticos em relação aos doentes com refluxo sem esofagite, uma observação que é corroborada por Allen (Allen ML *et al*, 1990). A conjugação destes factos sugere que os defeitos de peristalse poderão ser factores condicionantes principais de RGE, sendo o seu efeito potenciado pela insuficiência de pressão basal do EEI.

O reconhecimento da importância de uma peristalse intacta na defesa anti-refluxo levou-nos a procurar avaliar a importância da força da gravidade como seu factor adjuvante. O estudo do grupo de controlo revela que a exposição ácida é em geral menor em decúbito que em ortostatismo, facto anteriormente bem conhecido (DeMeester TR *et al*, 1976; Freidin N *et al*, 1991), e que indica que no indivíduo normal o papel da força da gravidade como elemento potenciador da peristalse parece ser desprezível em relação aos outros factores de defesa anti-refluxo.

No doente com RGE, os mecanismos normais de defesa estão alterados ou não funcionam. Se a gravidade ganhasse relevância como factor substituto de uma peristalse eficaz, os defeitos de *clearance* esofágica deveriam ser mais manifestos em decúbito, quando a força da gravidade está neutralizada. Deveria então existir maior percentagem de defeitos peristálticos no grupo de refluxo em decúbito que nos do grupo de refluxo em ortostatismo. Nos nossos doentes observou-se este tipo de situação, sugerindo que, ao contrário dos indivíduos normais, a força da gravidade tem grande relevância como alternativa à peristalse eficaz (Figura 10).

Esta noção tem confirmação suplementar na análise do *clearance* esofágico: ele é aproximadamente igual nos três grupos de doentes com refluxo, quando considerado globalmente, mas muito superior na posição de decúbito nos doentes com mais perturbações peristál-

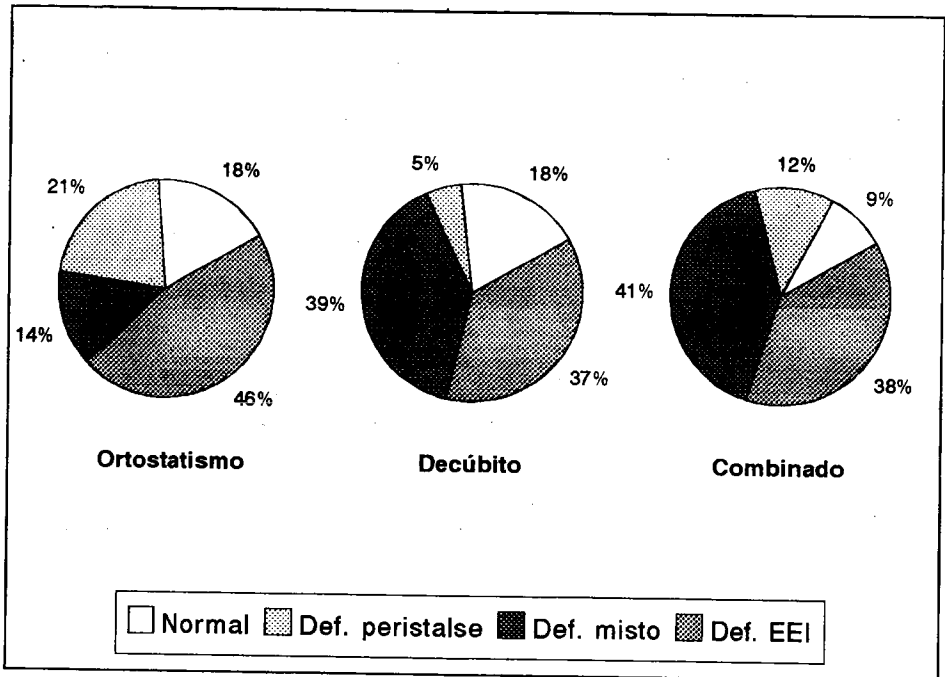


Figura 10 - Manometria nos três padrões de refluxo.

ticas (grupos, R_dec e R_comb).

Em termos médios não houve diferenças nos parâmetros manométricos entre os três grupos de doentes, com exceção da amplitude das contracções peristálticas no grupo R_comb, demonstrando assim a incapacidade da manometria para classificar individualmente um doente num desses grupos.

Tal como DeMeester, também encontrámos para os três grupos hipotonia do EEI e diminuição do *clearance*. Todavia, ao contrário deste autor, não houve nos nossos doentes diminuição do segmento abdominal do EEI (DeMeester TR *et al*, 1976). Encontrámos ainda uma diminuição generalizada da amplitude das contracções peristálticas mais marcada, como já foi dito, no grupo R_comb. Este parâmetro não foi estudado por DeMeester.

A incidência e gradação de esofagite é semelhante nos indivíduos normais e nos doentes com os vários padrões de refluxo.

Existe contudo uma grande semelhança entre os doentes com padrão de refluxo em decúbito e refluxo combinado, no que respeita a parâmetros manométricos e a prevalência de esofagite, sugerindo uma aproximação deste dois grupos em termos factores etiopatogénicos e de complicações do refluxo.

Embora o papel da hipotonia do EEI como factor etiológico de refluxo tenha sido proposto já em 1957 (Atkinson M *et al*, 1957), este conceito foi desde logo valorizado por muitos investigadores (Vantrappen G *et al*, 1960; Nagler R & Spiro HM, 1961; Siegel CI & Hendrix TR, 1961; Root HD & Wangenstein OH, 1962) e negado por outros (Tuttle SG & Grossman MI, 1958; Hamit HF & Raymond BA, 1962; MacLaurin C, 1963; Skinner & Camp TF, 1968).

Nos nossos doentes o factor decisivo para avaliar a competência do EEI foi a pressão basal do esfíncter, sendo menos relevantes o seu comprimento ou o comprimento do segmento abdominal, ao contrário das teses de alguns investigadores. Actualmente valoriza-se o chamado índice de relaxamentos transitórios do EEI (Holloway RH *et al*, 1991) por se reconhecer que estes antecedem frequentemente os episódios de refluxo, tanto nos indivíduos normais, como nos doentes (Dodds WJ *et al*, 1989). No entanto, a avaliação exaustiva da sua importância impõe a utilização de manometria ambulatória, de que não dispúnhamos na ocasião do estudo.

A competência esfíncteriana não é de avaliação fácil ou linear: formulámos a hipótese da existência de correlação entre a pressão do EEI, o seu comprimento (nomeadamente do segmento abdominal) e o número e duração dos episódios de refluxo. A correlação não se mostrou significativa. A nível individual, a sobreposição de valores de pressão do EEI encontrada nos controles e doentes, pode ser em parte explicada pela limitação metodológica da manometria esofági-

ca: as sondas habitualmente utilizadas têm um diâmetro de cerca de 5 mm. Estudos realizados no Homem provaram que têm tendência a subestimar as pressões dos esfíncteres normais e a sobrevalorizar as dos esfíncteres incompetentes, levando assim à citada sobreposição (Biancani P *et al*, 1975).

Hérnia de hiato e refluxo

A presença de hérnia de hiato, diagnosticada por radiografia ou endoscopia foi frequentemente confirmada na manometria pela demonstração de alterações das características manométricas do EEI. Contudo, raramente se descobriu a presença de duplo ponto de inversão respiratória, outrora considerado quase "patognomónico" de hérnia hiatal. As alterações manométricas são pouco específicas, consistindo em alterações peristálticas mais ou menos evidentes e sobretudo no exagero da normal assimetria radial do EEI e a grande variabilidade do seu perfil de pressão, explicada pelo deslizamento da hérnia de e para o tórax, com os movimentos respiratórios. A pHmetria não revelou diferenças entre os doentes com ou sem hérnia hiatal. Não observámos também diferenças nas distribuições pelos vários padrões de refluxo entre os dois tipos de doentes.

Estes resultados parecem estar de acordo com dados que apontam a hérnia hiatal como factor etiopatogénico da doença de refluxo apenas em 5 a 20% dos casos (Behar J, 1976; Wright RA & Hurwitz AL, 1979). Boesby, por exemplo, encontrou como única variável discriminante entre os doentes com hérnia hiatal e sem hérnia o tempo de pH<5 (Boesby S - b, 1977). No entanto existem investigadores que encontraram correlação significativa entre a existência de hérnia hiatal e a de doença de refluxo (Petersen H *et al*, 1991). Recentemente foi proposto um outro mecanismo, diferente da disfunção esfíncteriana, para explicar a associação hérnia hiatal - refluxo: a dificuldade do esvaziamento normal do esófago, motivada pela

presença da hérnia (Sloan S & Kahrilas PJ, 1991).

Controlo de doentes operados

O objectivo principal da cirurgia anti-refluxo é o restabelecimento da competência do EEI deficiente (DeMeester TR, 1974). Todavia, alguns autores identificaram um grupo de doentes com refluxo, esofagite resistente ao tratamento médico e pressão do EEI normal, (Pope CE, 1967; Dodds WJ *et al*, 1981; DeMeester TR *et al*, 1987) que necessita de soluções alternativas (Veiga Fernandes F *et al*, 1989).

Em relação aos doentes operados, a manometria demonstra que naqueles que se encontram assintomáticos, ou seja, aqueles em que a cirurgia foi eficaz, a pressão do EEI e o comprimento do segmento abdominal retomaram valores normais, o que é confirmado por outros autores (Juan M *et al*, 1990; Ackermann C *et al*, 1991). No entanto estes doentes podem continuar a manifestar um défice peristáltico considerável, que se admite seja anterior à intervenção e não seja afectado por ela. A esofagite pré-operatória poderia ser uma explicação deste défice. Tal como Ackermann, não se pôde estabelecer contudo uma correlação estreita entre os dados manométricos e o sucesso da operação, a nível individual.

Verificamos que após cirurgia anti-refluxo, alguns doentes continuam a ter queixas, na ausência de refluxo demonstrável na pHmetria. Por este motivo e porque (como já demonstrámos) um número considerável de doentes tem queixas sugestivas na ausência de doença de refluxo ou apresenta disfunções esofágicas com sintomas inespecíficos, é fundamental proceder a um estudo pré-operatório por manometria e pHmetria, para identificação de defeitos peristálticos, confirmação da indicação cirúrgica e comparação no período pós-operatório (Costa PM *et al*, 1990). Poder-se-á assim evitar uma intervenção cirúrgica desnecessária ou inadequada, que pode ter in-

clusivamente uma morbidade não desprezível (Launois B *et al*, 1990; Broll R *et al*, 1991) e pode também evitar-se a permanência da dúvida sobre a origem dos sintomas e a correcta indicação operatória, com a correspondente frustração do doente e médico (Mattox HE & Richter JE, 1989).

A grande variabilidade inter-individual nos sintomas e na correlação destes com os dados objectivos da manometria, endoscopia e pHmetria torna difícil a avaliação do sucesso cirúrgico e a comparação de várias técnicas de solução cirúrgica. Para contornar este obstáculo, alguns cirurgiões utilizam um sistema de pontuação baseado em elementos fornecidos por alguns destes exames, após ponderação adequada (Feussner H *et al*, 1991).

Em termos de patologia esofágica, o estudo do doente com suspeita de doença de refluxo com recurso à manometria e pHmetria mostra-se compensador em termos prospectivos graças à informação fisiopatológica que fornece e à aplicação directa à clínica frequentemente de importância decisiva (Di Gesu G & Bonventre S, 1990). A manometria evidencia as alterações da motilidade esofágica cuja importância na doença de refluxo tem vindo a ter reconhecimento progressivo. Como atesta Malagelada, a motilidade é uma das funções mais críticas e pior compreendidas do tubo digestivo humano (Malagelada JR, 1988)

Verifica-se uma diferença na natureza da informação proporcionada pelos dois tipos de exame: a manometria, permite identificar precocemente causas promotoras de refluxo e é um exame que permite prever o comportamento futuro da doença de refluxo e estabelecer uma estratégia terapêutica correcta (Lieberman DA, 1987; Dlouhy M *et al*, 1991).

A pHmetria demonstra a existência de refluxo com frequência ou intensidade anormais e eventualmente lança pistas sobre os factores decandecantes (*clearance* deficiente, obstáculo ao esvaziamento,

EEI incompetente). A quantificação do refluxo com a pHmetria possibilita a determinação de um ponto de referência para avaliar a evolução da doença ou a eficácia da terapêutica. Finalmente, o recurso à pHmetria permite correlacionar sintomas atípicos ou de proveniência desconhecida com o refluxo: dor retroesternal, dispneia paroxística, tosse, broncoespasmo (Deschner WK *et al*, 1989; Nunes JP *et al*, 1989; Sinitchi G & Stanciu C, 1990), definindo-os como causa-efeito, ou pelo contrário permitindo negar categoricamente tal relação.

Em 1976, Charles Pope afirmava que o universo da investigação sobre o refluxo, outrora campo exclusivo de endoscopistas, radiologistas e clínicos, estava povoado de fisiologistas, físicos nucleares, microscopistas electrónicos, especialistas de fisiologia animal comparada e psicólogos (Pope CE, 1976). Hoje, o campo alargou-se ainda mais e vulgarizaram-se os métodos de estudo que permitem conhecer os movimentos próprios de cada órgão enquanto normal e também as alterações que caracterizam as situações que a clínica vai individualizando progressivamente (Pontes F, 1992). No que respeita ao refluxo gastro-esofágico, é certo que podemos facilmente diagnosticá-lo e tratá-lo. Todavia, a base fisiopatológica que o desencadeia e mantém continua ainda a ter muitos elementos obscuros.

CONCLUSÕES

Procurámos avaliar a contribuição da manometria e pHmetria esofágicas para o estudo funcional da doença de refluxo. Verificou-se ao longo da nossa experiência que se trata de exames complementares que não se dispensam mutuamente nem dispensam outras formas de estudo da patologia funcional ou orgânica do esófago. Cada um pode dar um contributo importante para o estudo da patologia funcional deste órgão de funcionamento complexo e sujeito a múltiplos factores que interactivam às vezes de modo aparentemente imprevisível.

Da análise dos dados obtidos nos nossos casos e da sua interpretação à luz da bibliografia consultada, podemos concluir:

- Os doentes sem esofagite e com queixas sugestivas de refluxo não confirmado na pHmetria, sofrem em cerca de 50% dos casos de alterações funcionais do esófago, em particular alterações inespecíficas da motilidade.

- O refluxo sintomático, comprovado pela pHmetria mas sem esofagite associada, traduz-se principalmente por uma disfunção da motilidade esofágica, habitualmente sem compromisso importante das características mecânicas do EEI.

- A presença de esofagite implica habitualmente a existência de defeito de competência do EEI (em particular pressão basal diminuída) associado a defeito peristáltico, que poderá ser primário ou secundário à própria esofagite.

- A força da gravidade parece ser um factor adjuvante da peristal- se de reduzida importância no indivíduo normal. No doente de reflu-

xo, contudo, ela ganha importância como substituto da peristalse.

- Nos doentes em que a pHmetria evidencia refluxo patológico, a manometria pode denotar quer defeito da peristalse esofágica, quer defeito mecânico do EEI (pressão ou comprimento insuficientes) ou defeito misto. Há casos contudo em que a manometria não evidencia a causa do refluxo, apesar deste ser evidente na pHmetria. Este tipo de doença, por vezes nem sequer associado a esofagite, deverá estar mais dependente de factores extra-esofágicos, como o esvaziamento gástrico, enquanto a funcionalidade esofágica se encontra preservada. Será necessário então recorrer a outros exames para melhor o caracterizar.

- O padrão de refluxo dos doentes com pHmetria anormal pode dividir-se em três classes: refluxo predominante em ortostatismo, em decúbito ou combinado. À medida que se progride nesta ordem a prevalência de sintomas graves aumenta, demonstrando de facto a importância da exposição ácida como causa dos sintomas. A gravidade da esofagite não tem relação particular com quaisquer dos padrões de refluxo. A nível individual, também não existe correspondência entre estes e os achados manométricos.

- A manometria esofágica demonstra alterações significativas da peristalse normal apenas nos doentes com refluxo combinado (ortostático e decúbito), não havendo diferença na qualidade da peristalse no grupo de refluxo em ortostatismo e em decúbito.

- Nos doentes com refluxo predominante em decúbito, a manometria evidencia defeitos do EEI, que se apresenta com pressão e comprimento diminuídos.

- Os doentes propostos para cirurgia anti-refluxo devem ser submetidos a manometria e pHmetria antes da intervenção, para confirmar a presença de refluxo, tentar detectar a sua etiologia e estabelecer valores de referência para comparação futura.

- Os doentes submetidos a operações anti-refluxo com êxito têm

globalmente uma amplitude de contracções peristálticas bastante diminuída, levando-nos a supôr que este defeito pode ser anterior à intervenção e não é em nada alterado por ela. Os dados manométricos relativos ao EEI, contudo, revelam um aumento significativo da pressão de repouso, sem variação importante do comprimento. Os valores da pHmetria encontram-se próximos do normal, sugerindo que a cirurgia é eficaz mesmo em presença de defeitos da peristalse e que o factor primordial a ter em conta na correcção cirúrgica é o restabelecimento da pressão do EEI.

- Nos doentes submetidos a intervenções anti-refluxo, a despeito de uma correcção cirúrgica com sucesso e ausência de sintomas há exposição ácida mais elevada que nos indivíduos normais. Tal facto poderá ser atribuído ao *clearance* esofágico algo degradado, facto explicado pela diminuição da amplitude média das contracções peristálticas.

- A manometria e pHmetria realizadas sequencialmente dão um contributo importante no diagnóstico do refluxo, apontam o(s) factor(es) responsáveis e quantificam a doença, permitindo de modo bastante exacto prever a evolução e estabelecer a estratégia terapêutica correcta e avaliar os seus resultados.

RESUMO

Objectivos:

Estudo da contribuição da manometria esofágica e monitorização do pH esofágico durante 24 horas para confirmação e diagnóstico etiológico da doença de refluxo gastro-esofágico.

Concepção do estudo:

Estudo experimental descritivo.

Tipo de atendimento:

Foram estudados indivíduos normais voluntários e doentes provenientes do internamento ou consulta externa do Hospital de S. João e de vários hospitais do Norte do País.

População (grupo de controlo e doentes):

Foram estudados 38 indivíduos voluntários normais (17 sexo masculino, 21 sexo feminino), com idades entre 32 e 64 anos e idade média 47,1 anos. Estes indivíduos constituíram o grupo de controlo.

O grupo de doentes compreendia 201 indivíduos com queixas sugestivas de refluxo gastro-esofágico (90 do sexo masculino e 111 do sexo feminino, de idades entre os 23 e 73 anos e idade média 48,7 anos). Destes, 30 doentes haviam sido operados a intervenções anti-refluxo. Os restantes não tinham sofrido qualquer intervenção cirúrgica no tubo digestivo.

Material e métodos:

Todos os indivíduos estudados foram submetidos a um questionário visando avaliar a intensidade dos sintomas atribuíveis ao refluxo gastro-esofágico. Foram depois submetidos a endoscopia digestiva alta, manometria esofágica e monitorização do pH esofágico durante 24 horas.

A manometria foi executada com técnica constante, recorrendo a sonda de três canais perfundidos com água por meio de bomba hidráulica de baixa *compliance*, usando o método de retirada da sonda centímetro a centímetro (método das "estações").

A monitorização de pH (pHmetria) foi realizada com eléctrodo de antimónio, colocado 5 cm acima do EEI, ligado a equipamento de aquisição de dados (*Digitrapper*), programado para realizar uma medição cada 4 segundos. Após o período de medição os dados foram transferidos para um computador e analisados com programa informático dedicado - ESOpHGRAM.

Resultados principais:

Tanto a manometria como a pHmetria foram exames pouco invasivos e bem aceites pelos doentes, com muito reduzida morbilidade e sem mortalidade.

Para qualificar um indivíduo como sofrendo de refluxo patológico (pHmetria positiva), utilizámos o sistema de pontuação referido no capítulo MATERIAL E MÉTODOS. Verificámos que o percentil 95 da exposição ácida se situa nos 25,5 pontos. Os valores superiores devem ser considerados anormais.

Tomando os doentes em que a pHmetria demonstra a existência de refluxo e dividindo-os em doentes sem esofagite e com esofagite, verificou-se que ambos os grupos tinham amplitude e percentagem

contrações peristálticas significativamente menores que o normal. Contudo só o grupo com esofagite apresentava alterações do EEI, que consistiam essencialmente na redução da pressão basal do EEI em relação ao normal. Os parâmetros da exposição ácida afastavam-se mais do normal no grupo de esofagite do que no outro grupo.

Dividindo os doentes com pHmetria positiva em três grupos, conforme a posição corporal em que o refluxo predominava (ortostatismo, decúbito e refluxo misto), verificou-se que os achados manométricos eram semelhantes. A pHmetria mostrou diferenças importantes entre os três grupos, com valores progressivamente mais desviados do normal, do ortostatismo para o refluxo combinado.

O grupo de refluxo em ortostatismo tinha uma prevalência de esofagite ligeiramente menor que os dois outros grupos mas a diferença não tinha significado estatístico.

A manometria não evidenciou diferenças importantes entre estes doentes.

Os dados demográficos do grupo de doentes com hérnia de hiato e sem hérnia são notavelmente semelhantes. Em média a amplitude das contrações peristálticas e a pressão basal do EEI são menores no grupo com hérnia. Os parâmetros de pHmetria são semelhantes nos dois grupos. Não se demonstrou diferença nos parâmetros de exposição ácida entre os dois grupos.

Os doentes operados, sem queixas e sem esofagite mostraram um EEI de características normais, mas amplitude das contrações peristálticas bastante diminuída, enquanto a pHmetria se aproximava dos valores normais. Os que apresentavam sintomas persistentes após a intervenção cirúrgica eram em número reduzido. Possivelmente a situação em termos de análise por manometria e pHmetria será semelhante à dos não operados.

Conclusões:

- A manometria esofágica e pHmetria de 24 horas são exames muito informativos, pouco invasivos, bem tolerados e de morbilidade desprezível.
- As queixas típicas de refluxo, devem-se frequentemente apenas a alterações inespecíficas da motilidade esofágica, sem refluxo apreciável.
- A hérnia de hiato isoladamente, não parece ser um factor etiológico importante de refluxo.
- A existência de esofagite de refluxo pressupõe normalmente a coexistência de defeito peristáltico do esófago, coexistindo com defeito da competência do EEI.

ABSTRACT

Study Objective:

The main purpose of this work was to study the value of oesophageal manometry and ambulatory pH monitoring in the diagnosis and ethiopathogenic definition of gastroesophageal reflux disease.

Design:

Experimental and descriptive.

Setting:

The author has performed his studies on normal volunteers and on patients from Hospital de S. João and several other hospitals from the Northern moiety of the country.

Patients: (Control group and patients)

Altogether, 239 individuals have been studied: 38 normal volunteers and 201 patients.

The age range for the normal volunteers (17 male and 21 female) was 32 to 64 years, mean 47.1 years.

The patient group (90 male and 111 female) had ages ranging from 23 to 73 years, mean 48.7 years.

In the last group were included 30 people, who had previously suffered anti-reflux procedures. The other had never been operated upon their digestive tract.

Materials and methods:

All subjects included in this work were submitted to a questionnaire consisting of a check-up list of symptoms, upper gastro-intestinal endoscopy, oesophageal manometry and 24 hour pH monitoring of the distal end of the oesophagus.

Oesophageal manometry has been performed with a constant technique with a 3 lumen water perfused catheter and hydraulic low compliance capillary infusion system. The manometry catheter was withdrawn following the standard station pullthrough procedure.

The pH studies were performed with crystalline antimony electrodes positioned 5 cm above the LES and connected to a portable data acquisition system - Diggitraper. A measurement was recorded every 4 seconds. After 24 hours the data were transferred to a computer and fully analyzed with dedicated software -ESOpHGRAM.

Measurements and Main Results:

Both manometry and pH monitoring revealed themselves easily accepted by the patients and minimally invasive. The morbidity was negligible and there was no mortality.

The application of the scoring method of acid exposure referred to in Material and Methods enabled us to define if any particular individual was really a reflux patient. Our data showed the 95th percentile of the score to be 25.5 points. Therefore all scores above this number must be regarded as abnormal.

From all the patients with an abnormal pH test two subsets may be considered: those who did not show esophagitis and those with some degree of esophagitis. Both sets displayed a reduced amplitude and number of peristaltic waves if compared to the normal control set. However, only the esophagitis set revealed a defective LES, consisting mainly of lack of basal tonus. Acid exposure was much more increased in the latter group than in the former.

The patients with abnormal pH tests were also studied according to their respective reflux pattern: supine reflux, upright reflux and combined reflux. There were no major manometric differences among all three groups. On the contrary, pH studies evidenced a substantial worsening of the acid exposure parameters, from the normal controls to upright refluxers, to supine refluxers and finally to combined refluxers who had the most severe exposure.

As should be suspected, upright refluxers had the least incidence of esophagitis among all three groups.

Another point was the study of patients with hiatus hernia versus patients without hernia. The demographic data of both sets was highly similar, and so were the acid exposure parameters. Oesophageal manometry revealed a significant decrease of the mean amplitude of peristaltic waves and LES tone in the former set of patients.

The patients who had been operated upon and were asymptomatic and without evidence of esophagitis had a normal LES, but the amplitude of peristaltic waves remained abnormally low. Their pH studies were almost normal. Those patients with persistent symptoms and/or esophagitis were a small number. We speculate that their manometric and pH data may be similar those of patients with a similar clinical setting who had never been operated.

Conclusions:

- Oesophageal manometry and 24 hour oesophageal pH studies are two tests which may yield a wealth of information on a patient. They are well tolerated and minimally invasive and they bring about a negligible morbidity.

- In a considerable number of people, the appearance of complaints highly suggestive of gastroesophageal reflux may not be due to the reflux itself and their origin must be sought elsewhere, possibly in a non-specific peristaltic dysfunction.

- Hiatus hernia on its own does not seem to be an important ethiopathogenic factor in gastro-oesophageal reflux disease.
- The tests showed that in most cases reflux esophagitis coexists both with peristaltic failure and defective LES.

RÉSUMÉ

But de l'étude:

Le but de cette étude a été l'évaluation de l'apport de la manométrie oesophagienne et de la pHmétrie continue de 24 heures au diagnostic et au bilan physiopathologique du reflux gastro-oesophagien.

Type d'étude:

Experimentale et descriptive.

Patients:

On a étudié 239 sujets. 38 étaient sains - groupe de contrôle - dont 17 hommes et 21 femmes âgés de 32 à 64 ans, l'âge moyen étant 47,1 ans.

Chez les 201 malades il y avait 90 hommes et 11 femmes âgés de 23 à 73 ans, l'âge moyen étant 48,7 ans. Dans ce groupe se trouvaient 30 malades qui avaient subi une chirurgie correctrice du reflux. Les autres n'avaient jamais subi des interventions.

Matériel et méthodes:

Tout les sujet étudiés ont été soumis à une enquête symptomatologique, à oesophago-gastro-duodénoscopie, manométrie oesophagienne e pHmétrie continue pendant 24 heures.

La manométrie a été réalisée avec un appareillage conventionnel comprenant une sonde à 3 canaux percés d'un orifice à leur partie

distale, dont chaque orifice est séparé du suivant de 5 cm en hauteur. Les capteurs de pression étaient raccordés à une pompe à faible compliance et à débit continu. On a utilisé le retrait progressif de la sonde centimètre par centimètre avec déglutition sec à chaque palier.

Pour la pHmétrie on a utilisé une électrode à l'antimonium cristallin placé dans l'oesophage inférieur et une sonde de référence collée à l'abdomen. Un étalonnage a été réalisé avant chaque enregistrement. L'enregistrement continu (une mesure toutes les quatre secondes) a été réalisé par un *Digitrapper*. L'analyse du tracé a fait appel à un logiciel ESOPHGRAM sur un ordinateur PC.

Résultats:

La manométrie et la pHmétrie se sont avérés des examens très bien tolérés, de basse morbidité et nulle mortalité.

Le système de scoring décrit au chapitre de Matériel et Méthodes a été utilisé pour classer l'exposition acide de chaque sujet. Il a fourni pour notre population et pour la 95^{ème} percentile la somme de 25,5 points. Au delà de ce seuil les résultats doivent être considérés comme reflux pathologique (pHmétrie positive).

En divisant les patients à pHmétrie positive en deux groupes - ceux qui n'ont pas d'oesophagite et ceux qui ont de l'oesophagite - on a remarqué que tout les deux ont des amplitudes et des taux de contractions péristaltiques inférieures à ceux des sujets de contrôle. Mais c'est seulement chez le groupe qui a de l'oesophagite que l'on trouve le sphincter inférieur défaillant, en particulier à cause d'une pression de repos trop basse. L'exposition acide s'avère plus sévère dans ce groupe que chez l'autre.

Un malade peut souffrir de reflux se produisant soit debout, couché ou qui peut être combiné. Selon le type de reflux prédominant on peut inclure le malade dans un de ces trois groupes. D'après la manométrie, il n'y a pas de différence de fonction de l'oesophage

parmi les trois groupes. Au contraire, la pHmétrie démontra une exposition acide très différente, montant rapidement du groupe de reflux debout pour celui de reflux couché, comblant chez le groupe de reflux combiné.

Le groupe de reflux debout avait le moindre taux de oesophagite.

Les données démographiques des patients avec ou sans hernie hiatale étaient pareils. Bien que les malades avec hernie hiatale avaient l'amplitude des contractions péristaltiques et la pression de repos du sphincter inférieur plus petites que chez les autres malades, on n'a constaté aucune différence en ce qui concerne le taux d'exposition acide.

Les malades qui avaient été opérés et qui n'avaient ni des symptômes ni de l'oesophagite avaient une pression du sphincter assez bonne mais une amplitude de contractions bien diminué par rapport au normal, tant que la pHmétrie était à peu près normale. Ceux qui avaient des symptômes ou de l'oesophagite, c'est à dire une récurrence, étaient en petit nombre. On croit que leur situation s'avère pareille à des sujets avec les mêmes plaintes, sans opération.

Conclusions:

- La manométrie oesophagienne et la pHmétrie continue pendant 24 heures sont deux examens très informatifs, peu invasifs, bien acceptés par les malades et d'une très basse morbidité.

- Sur des sujets avec des plaintes très typiques de reflux gastro-oesophagien, l'étude par manométrie et pHmétrie ne révèle souvent aucun reflux pathologique. Bien souvent ce sont des anomalies de la motricité oesophagienne (démontrées à la manométrie) qui peuvent expliquer les symptômes.

- La présence d'hernie hiatale est certes une cause qui favorise le reflux, mais elle ne semble pas être un facteur étiologique trop important.

- La découverte d'oesophagite chez un malade s'accompagne bien souvent de troubles de la motricité oesophagienne et de la défaillance du sphincter inférieur de l'oesophage.

BIBLIOGRAFIA

- **Acevedo A, Burmeister R, Donoso SM *et al.*** Prevalencia de las manifestaciones agudas del reflujo gastroesofagico patologico. Rev Med Chil 1990; 118(5): 537-42.
- **Ackermann C, Rothenbuhler JM, Martinoli S, Muller C.** Osophagusmanometrie vor und nach Antirefluxoperation. (Abstract, tradução). Schweiz Med Wochenschr 1991; 121(21): 797-800.
- **Allen ML, McIntosh DL, Robinson MG.** Healing or amelioration of esophagitis does not result in increased lower esophageal sphincter or esophageal contractile pressure. Am J Gastroenterol 1990; 85(10): 1331-4.
- **Allen ML, Robinson MG, Orr WC.** Lower esophageal sphincter pressure, esophageal body motor functioning and esophageal acid sensitivity. Scand J Gastroenterol 1989; 24(9): 1129-34.
- **Allison PR.** Reflux esophagitis, sliding hiatal hernia and the anatomy of repair. Surg Gynecol & Obstet 1951; 92: 419.

- **Annese V, Caruso N, Napolitano G, Federici T - a.** Esophageal involvement in mixed connective tissue disease
J Rheumatol 1991; 18(5): 685-90.
- **Annese V, Caruso N, Napolitano G, Federici T - b.** Manometria esofagea. Tra normalita e patologia.
Minerva Chir 1991; 46(7 Suppl): 83-91.
- **Arana J, Tapia I, Tovar JA.** Estimulacion acida del peristaltismo esofagico: su valor pronostico en el reflujo.
Cir Pediatr 1990; 3(2): 56-61.
- **Arndorfer RC, Stef JJ, Dodds WJ *et al.*** Improved infusion system for intraluminal esophageal manometry.
Gastroenterology 1977; 73: 23-7.
- **Atkinson M, Edwards DAW, Honour AJ, Rowlands EN.** The oesophagogastric sphincter in hiatus hernia.
Lancet 1957; 2: 1138-42.
- **Atkinson M.** Monitoring oesophageal pH.
Gut 1987; 28: 509-14.
- **Bailar III JC, Mosteller F.** Medical uses of statistics.
Waltham Massachussets, NEJM Books, 1986.
- **Barrett NR.** The lower esophagus lined by columnar epithelium.
Surgery 1957; 41: 881-94.

Bibliografia

- **Barrett NR.** Chronic peptic ulcer of the oesophagus and oesophagitis.
Br J Surg 1952; 38: 175-82.
- **Bassotti G, Betti C, Pelli MA, Morelli A.** Alterazioni della motilità gastrointestinale superiore in corso di sclerodermia.
Medicina Firenze 1990; 10(3): 251-5.
- **Behar J.** Reflux esophagitis - pathogenesis diagnosis and management.
Arch Intern Med 1976; 136: 560.
- **Behar J, Shehan DC.** Histologic abnormalities in reflux esophagitis.
Arch Pathol 1975; 99: 387-91.
- **Bemelman WA, Van der Hulst VPM, Dijkuis T, et al.** The lower esophageal sphincter shown by a computerized representation.
Scand J Gastroenterol 1990; 25(6): 601-8.
- **Benjamin SB, Gerhardt DC, Castell DO.** High amplitude, peristaltic esophageal contractions associated with chest pain and/or dysphagia.
Gastroenterology 1979; 77: 481-87.
- **Berger K, McCallum RW.** The hypertensive esophageal sphincter: a clinical and manometric entity. (Abstract).
Gastroenterology 1980; 80: 199.

Bibliografia

- **Bernstein LM, Baker LA.** A clinical test for esophagitis. *Gastroenterology* 1958; 34: 760-81.
- **Biancani P, Zabinski MP, Behar J.** Pressure, tension and force of closure of the human lower esophageal sphincter and esophagus. *J Clin Invest* 1975; 56: 476-83.
- **Bianchi PG, Pace F, Sangaletti O.** Pattern of acid reflux in patients with reflux esophagitis "resistant" to H₂ receptor antagonists. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25(8): 810-14.
- **Blackstone MO.** Esophagitis. In *Endoscopic Interpretation*. New York, Raven Press, 1984, 19-33.
- **Boesby S.** Gastroesophageal acid reflux and sphincter pressure in normal human subjects. *Scand J Gastroenterol* 1975; 10: 731.
- **Boesby S. - a** Continuous oesophageal pH recording and acid-clearing test. A study of reproductibility. *Scan J Gastroenterol* 1977; 12: 245.
- **Boesby S. - b** Gastro-oesophageal acid reflux in patients with symptomatic hiatus hernia and effect of a modified Belsey MK IV repair on acid reflux. *Scand J Gastroenterol* 1977; 12(5); 513-69.

Bibliografia

- **Boesby S, Madsen T, Sørensen HR.** Gastro-oesophageal acid reflux.
Scan J Gastroenterol 1975; 10: 379-84.
- **Botha GSM.** Radiological localisation of the diaphragmatic hiatus.
Lancet 1957; 1: 151-5.
- **Brand DL, Martin D, Pope CE.** Esophageal manometrics in patients with angina-like chest pain.
Am J Dig Dis 1977; 22(4): 300-4.
- **Breumelhof R, Nadorp JHSM, Akkermans LM, Smout AJPM.** Analysis of 24-hour esophageal pressure and pH data in unselected patients with noncardiac chest pain.
Gastroenterology 1990; 99(5): 1257-64.
- **Breumelhof R, Smout AJPM.** The value of 24-hour combined esophageal pressure and pH recording in the detection of esophageal function abnormalities.
Scand J Gastroenterol 1990; 25(suppl 178): 47-54.
- **Breumelhof R, Smout AJPM.** The symptom sensitivity index: a valuable additional parameter in 24-hour esophageal pH recording.
Am J Gastroenterol 1991; 86(2): 160-64.
- **Broll R, Bruch HP, Raab P.** Hiatal hernia. Symptoms, diagnosis and therapy.
Zentrabl Chir 1991; 116(12): 719-27.

Bibliografia

- **Bruley SB, Galmiche JP, Bernardes P, Bader JP.** Douleurs épi-gastriques et régurgitations: épidémiologie descriptive dans un échantillon représentatif de la population française.
Gastroenterol Clin Biol 1988; 12: 721-8.
- **Bumm R, Emde C, Armstrong D et al.** Ambulatory esophageal manometry: comparison of expert and computer aided analyses.
J Gastroint Mot 1990; 2(3): 216-23.
- **Carneiro S.** O uso dos computadores em Medicina.
Revista da Associação Portuguesa de Informática Médica 1992; Setembro: 39-47.
- **Carneiro S, Maciel JP, Amarante Júnior M.** Refluxo gastroesofágico.
Jornal do Médico 1985; 119(2148): 445-50.
- **Carneiro S, Maciel JP, Amarante Júnior M.** Esófago de Barrett.
O Médico 1987; 116: 157-60.
- **Carvalhinhos A.** Etiopatogenia da doença de refluxo.
Arquivos Hepato-Gastroenterológicos Portugueses 1992; 1(3): 151-2.
- **Carvalhinhos A, Freire A, Veloso J et al.** Perturbações da motilidade do esófago em doentes com esclerose sistémica progressiva.
Jornal da Sociedade de Ciências Médicas de Lisboa 1987; Tomo CLI 1: 59-63.

Bibliografia

- **Carvalhinhos A, Freire A, Veloso J *et al* - a.** Precisão da manometria do esófago.
Revista de Gastrenterologia 1988; IV: 142-7.
- **Carvalhinhos A, Freire A, Veloso J *et al* - b.** Monitorização ambulatória do pH esofágico.
Acta Médica Portuguesa 1988; 1: 45-9.
- **Carvalhinhos A, Freitas J, Freire A *et al*.** Teste de clarificação do esófago.
Jornal da Sociedade de Ciências Médicas de Lisboa 1986; Tomo CL 6: 306-312.
- **Carvalhinhos A, Lopes MJU, Freire A *et al* - a.** Estudo manométrico da peristalse normal do esófago.
Jornal da Sociedade de Ciências Médicas de Lisboa 1985; Tomo CXLIX 9-10: 652-63.
- **Carvalhinhos A, Novais L, Freire A, Pinto Correia J - b.** Estudo do esfíncter esofágico inferior (EEI) em 25 indivíduos normais.
Acta Médica Portuguesa 1985; 6: 75-81.
- **Castell DO.** Esophageal disorders in the elderly.
Gastroent Clin North America 1990; 19(2): 235.
- **Castell DO, Wu WC, Ott DJ.** Gastro-esophageal reflux disease. In Pathogenesis diagnosis and therapy.
New York, Futura Publishing Company, 1985, 3-9.

- **Chakraborty TK, Ogilvie AL, Heading RC, Ewing DJ.** Abnormal cardiovascular reflexes in patients with gastroesophageal reflux.
Gut 1989; 30: 46-9.
- **Chen PH, Chang MH, Hsu SC.** Gastroesophageal reflux in children with chronic recurrent bronchopulmonary infection.
J Pediatr Gastroenterol Nutr 1991; 13(1): 16-22.
- **Chiverton SG, Burgel DW, Hunt RH.** Validation of pH dataloggers for pharmacologic studies.
Scand J Gastroenterol 1989; 24(8): 975-81.
- **Cohen S, Harris LD.** Does hiatus hernia affect the competence of the gastroesophageal sphincter.
N Engl J Med 1971; 284: 1053.
- **Colin R.** Reflux gastro-oesophagien et hernie hiatale. Physiopathologie, diagnostic, évolution et pronostic, traitement médical et principes du traitement chirurgical.
Rev Prat 1990; 40(25): 2379-83.
- **Cooper JD, Gill SS, Nelems JM, Pearson FG.** Intraoperative and postoperative esophageal manometric findings with Collis gastroplasty and Belsey hiatal hernia repair for gastroesophageal reflux.
J Thor Cardiovasc S 1977; 74(5): 744-51.

Bibliografia

- **Corazziari E, Materia E, Pozzessere C *et al.*** Intraluminal pH and oesophageal motility in patients with gastro-oesophageal reflux.
Digestion 1986; 35: 151-7.
- **Costa PM, Godinho F, Cantinho MG, Fernandes FV.** Trânsito esofágico com câmara-gama computadorizada. Aplicação da desconvolução na análise quantitativa.
Jornal da Sociedade de Ciências Médicas de Lisboa 1990; 1 Tomo 54: 3-24.
- **Cucchiara S, Minella R, Iafusco M.** Il rilievo del dato manometrico.
Minerva Chir 1991; 46(7 Suppl): 3-10.
- **Cucchiara S, Staiano A, Casali LG *et al.*** Value of the 24 hour intraesophageal pH monitoring in children.
Gut 1990; 31(2): 129-33.
- **Cunningham KM, Horowitz M, Riddell PS *et al.*** Relações entre a disfunção nervosa autónoma, a motilidade esofágica e o esvaziamento gástrico no refluxo gastro-esofágico.
Gut (ed. Portuguesa) 1992; 1: 143-48.
- **Davies HA, Jones DB, Rhodes J, Newcombe RG.** Angina-like esophageal pain: differentiation from cardiac pain by history.
J Clin Gastroenterol 1985; 6: 477-81.

Bibliografia

- **DeCaesteker JS, Blackwell JN, Pryde A, Heading RC.** Daytime gastro-oesophageal reflux is important in oesophagitis.
Gut 1987; 28: 519-26.
- **DeMeester TR.** Prolonged oesophageal pH monitoring. In Gastrointestinal Motility. Which test ?
Read NW; Petersfield, Wrightson Biomedical Publishing Ltd, 41-52, 1989.
- **DeMeester TR, Fuchs KH, Ball CS *et al.*** Experimental and clinical results with proximal end to end duodenojejunostomy for pathologic duodeno gastric reflux.
Ann Surg 1987; 206(4): 414-25.
- **DeMeester TR, Johnson LF, Joseph GJ *et al.*** Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease.
Ann Surg 1976; 184(4): 459-70.
- **DeMeester TR, Johnson LF, Kent AH.** Evaluation of current operations for the prevention of gastroesophageal reflux.
Ann Surg 1974; 180(4): 511-25.
- **DeMeester TR, Wang Ching I, Wernby JA, *et al.*** Technique, indications and clinical use of 24-hour pH monitoring.
J Thorac Cardiovasc Surg 1980; 79: 656-70.
- **Dent J.** A new technique for continuous sphincter pressure measurement.
Gastroenterology 1976; 71: 263-67.

Bibliografia

- **Des Varannes BSB, Galmiche GP, Bernardes P *et al.*** Douleurs épigastriques et régurgitations: épidémiologie dans un échantillon représentatif de la population française.
Gastroenterol Clin Biol 1988; 12: 721-8.
- **Deschner WK, Benjamin SB.** Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux.
Am J Gastroenterol 1989; 84(1): 1-5.
- **Di Gesu G, Bonventre S.** La manometria e la pH-metria esofagea nell'indicazione chirurgica.
Minerva Chir 1991; 46(7 Suppl): 181-7.
- **Diamant NE, Vantrappen G, Castell DO.** Esophageal motility disorders, In: Physiology, Diagnosis & Therapy in GI Motility Disorders, #1.
Toronto: MES Medical Education Services 1988; 1-12.
- **Dlouhy M, Duda M, Sery Z.** Bedeutung der Manometrie bei der Bewertung von Langzeitergebnissen der chirurgischen Behandlung funktioneller Erkrankungen der Speiserohre. (Abstract, tradução).
Zentralbl Chir 1991; 116(2): 79-88.
- **Dodds WJ.** Instrumentation and methods for intraluminal esophageal manometry.
Arch Int Med 1976; 136: 515-23.

Bibliografia

- **Dodds WJ, Hogan WJ, Helm JF, Dent J.** Pathogenesis of reflux esophagitis.
Gastroenterology 1981; 81(2): 376-94.
- **Dodds WJ, Hogan WJ, Reid DP *et al.*** A comparison between primary esophageal peristalsis following wet and dry swallows.
J Appl Physiol 1973; 35: 851-7.
- **Dodds WJ, Kahrillas PJ, Dent J *et al.*** Analysis of spontaneous gastroesophageal reflux and esophageal acid clearance in patients with reflux esophagitis.
J Gastroint Mot 1989; 1(2): 105-14.
- **Donovan A, Harding LK, Keighley MRB *et al.*** Abnormalities of gastric emptying and pyloric reflux in uncomplicated hiatus hernia.
Br J Surg 1977; 64: 847-8.
- **Doria A, Bonavina L, Anselmino M *et al.*** Esophageal involvement in mixed connective tissue disease.
J Rheumatol 1991; 18(5): 685-90.
- **Ducrotte P, Hubin M, Xin H *et al.*** Validation métrologique d'un pHmètre automatisé et de son logiciel de calcul.
Gastroenterol Clin Biol 1990; 14(10): 744-49.
- **Eriksen CA, Cullen PT, Sutton D *et al.*** Abnormal esophageal transit in patients with typical reflux symptoms but normal endoscopic and pH profiles.

Bibliografia

Am J Surg 1991; 161(6): 657-61.

- **Eriksen CA, Sadek SA, Cranford C *et al.*** Reflux oesophagitis and oesophageal transit evidence for a primary oesophageal motor disorder.
Gut 1988; 29: 448-52.
- **Eriksen CA, Sadek SA, Cuschieri A.** 24-hour ambulatory dual gastroduodenal pH monitoring. The role of acid in duodenal ulcer disease.
Ann Surg 1988; 208(6): 702-7.
- **Etienne A, Fimmel CJ, Bron BA *et al.*** Evaluation of pirenzepine on gastric acidity in healthy volunteers using ambulatory 24 hour intragastric pH-monitoring.
Gut 1985; 26: 241-5.
- **Evans DF.** Twenty-four hour ambulatory oesophageal pH monitoring: an update.
Br J Surgery 1987; 74: 157-61.
- **Feldman M, Richardson CT, Fordtram JS.** Experience with sham feeding as a test for vagotomy.
Gastroenterology 1980; 79: 792-5.
- **Feussner H, Petri A, Walker S *et al.*** The modified AFP score: An attempt to make the results of anti-reflux surgery comparable.
Br J Surg 1991; 78(8); 942-6.

- **Fimmel CJ, Etienne A, Cilluffo T *et al.*** Long term ambulatory gastric pH monitoring: validation of new method and effect of H₂-antagonists.
Gastroenterology 1985; 88: 1842-51.
- **Fiorentino E.** La manometria esofagea nell'indicazione chirurgica dei disordini motori primitivi dell'esofago.
Minerva Chir 1991; 46(7 Suppl): 177-80.
- **Freidin N, Mittal RK, McCallum RW.** Does body posture affect the incidence and mechanism of gastro-oesophageal reflux?
J Rheumatol 1991; 18(5): 685-90.
- **Freidin N, Traube M, Mital RK, McCallum RW.** The hypertensive lower esophageal sphincter.
Dig Dis Sci 1989; 34(7): 1063-7.
- **Freire A, Freitas J, Cortez Pinto H, Carvalhinhos A.** Esfíncter esofágico inferior hipertensivo - uma perturbação nova da motilidade do esófago.
Revista de Gastreenterologia 1990; VII: 339-44.
- **Funch-Jensen P.** Upper basal gastrointestinal motility in healthy people.
Scand J Gastroenterol 1985; 20(109): 27.
- **Fung WP, Van der Schaaf A, Grieve JC.** Gastroesophageal scintigraphy and endoscopy in the diagnosis of esophageal reflux and esophagitis.

Bibliografia

Am J Gastroenterol 1985; 80: 245-7.

- **Fyke FE Jr, Code DF, Schlegel JF.** The gastroesophageal sphincter in healthy human beings.
Gastroenterologia (Basel) 1956; 86: 135.
- **Gill RC, Bowes KL, Murphy PD, Kingma YJ.** Esophageal motor abnormalities in gastroesophageal reflux and the effects of fundoplication.
Gastroenterology 1986; 91: 364-9.
- **Gomes H, Menanteau B.** Gastro-esophageal reflux: Comparative study between sonography and pH monitoring.
Pediatr Radiol 1991; 21(3): 168-74.
- **Gotley DC, Morgan AP, Ball D *et al.*** Composição do fluxo gastro-esofágico.
Gut (ed. Portuguesa) 1992; I(1): 7-14.
- **Graham DY, Smith DL, Patterson DJ.** Why do apparently healthy people use antacid tablets?
Am J Gastroenterol 1983; 78(5): 257-60.
- **Hamit HF, Raymond BA.** An intraluminal study of motility, pressure, and hydrogen ion concentration of the esophagus in various clinical conditions.
Surg Gynecol & Obstet 1962; 115: 529-42.

Bibliografia

- **Hammond E.** Some preliminary findings on physical complaints from a prospective study of 1,064,004 men and women. (Abstract).
Am J Public Health 1964; 54: 11.
- **Hamperl H.** Peptische esophagitis.
Verh Dtsch Ges Pathol 1934; 27: 208-15.
- **Hay DJ, Goodall RJR, Temple JG.** The reproducibility of the station pullthrough technique for measuring lower oesophageal sphincter pressure.
Br J Surg 1979; 66: 93-7.
- **Henry MACA.** Avaliação contínua do pH esofágico durante 24 horas e o seu emprego no diagnóstico do refluxo gastroesofágico.
Rev Hosp Clín Fac Med S Paulo 1984; 39(5): 203-7.
- **Hewson EG, Ott DJ, Dalton CB et al.** Manometry and Radiology.
Gastroenterology 1990; 98(3): 626-32.
- **Hewson EG, Sinclair JW, Dalton CB, Richter JE.** Twenty-four-hour esophageal pH monitoring: the most useful test for evaluating noncardiac chest pain.
Am J Med 1991; 90(5): 576-83.
- **Hill LD, Asplund CM, Roberts PN.** Intraoperative manometry: adjunct to surgery for esophageal motility disorders.
Am J Surgery 1984; 147: 171-74.

Bibliografia

- **Holloway RH, Hongo M, Berger M, McCallum RW.** Gastric distension, a mechanism for post prandial gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1985; 89: 779-84.
- **Holloway RH, Kocyan P, Dent J.** Provocation of transient lower esophageal sphincter relaxations by meals in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1991; 36(8): 1034-9.
- **Holloway RH, Wyman JB, Dent J.** Failure of transient lower esophageal sphincter relaxation in response to gastric distention in patients with achalasia: evidence for neural mediation of transient lower oesophageal sphincter relaxations. *Gut* 1989; 30(6): 762-7.
- **Horrocks JC, DeDombal FT.** Diagnosis of dyspepsia from data collected by a physician's assistant. *Br Med J* 1975; iii: 421-3.
- **Horrocks JC, DeDombal FT.** Clinical presentation of patients with "dyspepsia". Detailed symptomatic study of 360 patients. *Gut* 1978; 19: 19-26.
- **Howard PJ, Pryde A, Headin RC.** Oesophageal manometry during eating in the investigation of patients with chest pain or dysphagia. *Gut* 1989; 30(9): 1179.

- **Ibañez J, Peñafiel A, Raurich JM *et al.*** Gastroesophageal reflux in intubated patients receiving enteral nutrition: effect of supine and semirecumbent positions
Journal of Parenteral and Enteral Nutrition 1992; 16(5): 419-22.
- **Ismail-Beigi F, Horton PF, Pope CE.** Histological consequences of gastroesophageal reflux in man.
Gastroenterology 1970; 58: 163-74.
- **Jacob P, Kahrillas PJ, Vanagunas A.** Peristaltic dysfunction associated with nonobstructive dysphagia in reflux disease.
Dig Dis Sci 1990; 35(8): 939-42.
- **Jean G, Cortambert F, Roy P *et al.*** Reflux gastroesophagien sous anesthésie caudale et halothane au masque chez l'enfant.
Ann Fr Anesth Réanim 1992; 11: 3-7.
- **Joelsson B, Johnson F.** Heartburn - the acid test.
Gut 1989; 30(11): 1523-5.
- **Johnson LF, DeMeester TR.** Twenty-four hour pH monitoring of the distal esophagus: a quantitative measure of gastroesophageal reflux.
Am J Gastroenterol 1974; 62: 325-32.
- **Johnson LF, DeMeester TR.** Development of the 24-hour intraesophageal pH monitoring composite scoring system.
J Clin Gastroenterol 1986; 8 (suppl 1): 52-8.

- **Juan M, Ponce J, Garrigues V *et al.*** La zona de alta presión de la unión gastroesofágica tras la funduplicatura anterior de 180 grados.
Rev Esp Enferm Dig 1990; 78(5): 261-5.
- **Kahrilas PJ, Logemann JA, Krugler C, Flanagan E.** Volitional augmentation of upper esophageal sphincter opening during swallowing. (Abstract).
Am J Physiol 1991; 260(3 Pt 1): G450-6.
- **Katz PO, Knuff TE, Benjamin SB, Castell DO.** Abnormal esophageal pressures in reflux esophagitis: Cause or effect?
Am J Gastroenterol 1986; 81(9): 744-6.
- **Keshavarzian A, Bushnell DL, Sontag S *et al.*** Gastric emptying in patients with severe reflux esophagitis.
Am J Gastroenterol 1991; 86(6): 738-42.
- **Klauser AG, Heinrich C, Schindlbeck NE, Müller-Lissner SA.** Is long-term esophageal pH monitoring of clinical value?
Am J Gastroenterol 1989; 84(4): 362-6.
- **Klauser AG, Schindlbeck NE, Müller-Lissner SA - a.** Esophageal 24 h pH monitoring: is prior manometry necessary for correct positioning of the electrode?
Am J Gastroenterol 1990; 85(11): 1463-7.
- **Klauser AG, Schindlbeck NE, Müller-Lissner SA - b.** Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease.

The Lancet 1990; 335: 205-8.

- **Kraus BB, Wu WC, Castell DO.** Comparison of lower esophageal sphincter manometrics and gastroesophageal reflux measured by 24-hour pH recording.
Am J Gastroenterol 1990; 85(6): 692-6.
- **Kronecker H, Meltzer SJ.** Der Schluckmechanismus, seine Erregung und seine Hemmung.
Arch Ges Anat Physiol 1883; 7: 328-32.
- **Kruse-Andersen S, Wallin L, Madsen T.** Reflux patterns and related oesophageal motor activity in gastro-oesophageal reflux disease.
Gut 1990; 31(6):633-8.
- **Larrain A, Carrasco E, Gallegillos F *et al.*** Medical and surgical treatment of nonallergic asthma associated with gastroesophageal reflux.
Chest 1991; 99(6): 1330-5.
- **Launois B, Bardaxoglou E, Meunier B *et al.*** Severe and late complications after Nissen's procedure.
Chirurgie 1990; 116(8-9): 667-72.
- **Levine MS.** Radiology of esophagitis: a pattern approach.
Radiology 1991; 179(1): 1-7.

Bibliografia

- **Lieberman DA.** Medical therapy for chronic reflux esophagitis. Long-term follow-up.
Arch Int Med 1987; 147: 1717-20.
- **Lipshutz W, Cohen S.** Physiological determinants of lower esophageal sphincter function.
Gastroenterology 1971; 61: 16-24.
- **Little AG, DeMeester TR, Kirchner PT, et al.** Pathogenesis of oesophagitis in patients with gastroesophageal reflux.
Surgery 1980; 88: 101-7.
- **MacLaurin C.** The intrinsic sphincter in the prevention of gastro-oesophageal reflux.
Lancet 1963; 2; 801-5.
- **Maddern GJ, Slavotinek JP, Collins PJ, Jamieson JJ.** The effect of posture and pH on solid and liquid oesophageal emptying.
Clin Physiol 1985; 5: 425-32.
- **Malagelada JR.** A physiologic perspective on the importance of gut motility.
Motility 1988; 1: 4-6.
- **Masclee AAM, De Best ACAM, De Graaf R et al.** Ambulatory 24-hour pH-metry in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease.
Scand J Gastroenterol 1990; 25(3): 225-30.

Bibliografia

- **Matthews DE, Farewell VT.** Using and understanding medical statistics.
Basel, Karger (2ª. Ed), 1988.
- **Mattioli S, Pilotti V, Felice V *et al.*** Ambulatory 24-hr pH monitoring of esophagus, fundus and antrum.
Dig Dis Sci 1990; 35(8): 929-38.
- **Mattox HE, Richter JE.** Prolonged ambulatory esophageal pH monitoring in the evaluation of gastroesophageal reflux disease.
Am J Medicine 1989; 89: 345-56.
- **McCallum RW, Berkowitz DW, Lerner E.** Gastric emptying in patients with gastroesophageal reflux.
Gastroenterology 1981; 80: 285-91.
- **McVay CB.** Thoracic walls. In Surgical Anatomy.
Philadelphia - London etc., Saunders 6ª ed, 340-84, 1984.
- **Morbey A.** Diagnóstico da doença de refluxo.
Arquivos Hepato-Gastroenterológicos Portugueses 1992; 1(3): 153-4.
- **Murray FE, Lombard MG, Ashe J *et al.*** Esophageal function in diabetes mellitus with special reference to acid studies and relationship to peripheral neuropathy.
Am J Gastroenterol 1987; 82(9): 840-3.

Bibliografia

- **Nagler R, Spiro HM.** Segmental response of the inferior esophageal sphincter to elevated gastric pressure.
Gastroenterology 1961; 40: 405-7.
- **Naik DR, Bolia A, Moore DJ.** Comparison of barium swallow and ultrasound in diagnosis of gastro-oesophageal reflux in children.
Br Med J 1985; 290: 1943-5.
- **Nunes JP, Carneiro S, Brandão F, Gonçalves FR.** Cardiac paroxysmal dyspnoea and gastroesophageal reflux (a case report).
Revista Portuguesa Cardiologia 1987; 6(4): 443-4.
- **Nunes JP, Carneiro S, Nunes RL, Gonçalves FR.** Asma brônquica associada a refluxo gastroesofágico.
O Médico 1986; 115: 768-72.
- **Nunes JP, Carneiro S, Polónia J.** Gastroesophageal reflux in heart failure.
Arquivos de Medicina 1990; 4(2): 118-20.
- **Ogorek CP, Cohen S.** Gastroesophageal reflux disease: New concepts in pathophysiology.
Gastroenterol Clin North Am 1989; 18: 275-92.
- **Pace F, Santalucia F, Bianchi-Porro G.** Natural history of gastro-oesophageal reflux disease without oesophagitis.
Gut 1991; 32(8): 845-8.

Bibliografia

- **Pappalardo G, Belardinelli L, Trifero M *et al.*** La manometria e la pH-metria esofagea nell'indicazione chirurgica.
Minerva Chir 1991; 46(7 Suppl): 171-6.
- **Pedersen PR, Madsen KM, Naeser A *et al.*** Postprandial gastro-oesophageal reflux demonstrated by radiology.
Radiologie 1991; 31(5): 253-4.
- **Perez C, Fornos SS, Fresquet JVG, Rustarazo JV.** Valoración manometrica de la terapia médica en el reflujo gastroesofágico.
Rev Esp Enf Ap Digest 1983; 63(3): 256-65.
- **Petersen H, Johannessen T, Sandvik AK *et al.*** Relationship between endoscopic hiatus hernia and gastroesophageal reflux symptoms.
Scan J Gastroenterol 1991; 26(9): 921-26.
- **Pignon JP, Poynard T, Naveau *et al.*** Traitement du reflux gastro-oesophagien: analyse des essais randomisés en double aveugle.
Gastroenterol Clin Biol 1987; 11: 668-80.
- **Pontes F.** Motilidade digestiva hoje.
Arquivos Hepato-Gastroenterológicos Portugueses 1992; 1(3): 147.
- **Pope CE.** A dynamic test of sphincter strength: its application to the lower esophageal sphincter.
Gastroenterol 1967; 52: 779-87.

Bibliografia

- **Pope CE.** Pathophysiology and diagnosis of reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1976; 70(3): 445-54.
- **Pustorino S, Guerrisi O, Calipari G et al.** Distress psico-emozionali e sindrome da reflusso gastroesofageo. *Minerva Gastroenterol Dietol* 1991; 37(1): 1-9.
- **Radmark T, Petterson GB.** Lower esophageal sphincter pressure in normal individuals and patients with gastroesophageal reflux. *Scand J Gastroenterol* 1989; 7(24): 842-50.
- **Ramenofsky ML, Powell RW, Currier PW.** Gastroesophageal reflux. pH probe directed therapy. *Ann Surg* 1986; 203(5): 531-6.
- **Reveille RM, Goff JS, Hollstrom Tarwater K.** The effect of intravenous diazepam on esophageal motility in normal subjects. *Dig Dis Sci* 1991; 36(8): 1046-9.
- **Richter JE, Castell DO.** Gastroesophageal reflux. Pathogenesis, diagnosis, therapy. *Ann Intern Med* 1982; 97: 93-103.
- **Richter JE, Hewson EG, Sinclair JW, Dalton CB.** Acid perfusion test and 24-hour esophageal pH monitoring with symptom index. Comparison of tests for esophageal acid sensitivity. *Dig Dis Sci* 1991; 36(5): 565-71.
- **Root HD, Wangenstein OH.** Cardiospasm and its treatment.

Arch Surg 1962; 85: 594-9.

- **Rubin J, Brock-Utne JG, Dimepoulos GE *et al.*** Flunitrazepan increases and diazepam decreases the lower oesophageal sphincter tone when administered intravenously.
Anaesth Intens Care 1982; 10: 130-2.
- **Schwartz GJ, Levine RA, Petokas S *et al.*** Effects of acute administration of a prostaglandin E₂ analog, trimoprostil, on esophageal motility in man.
Am J Gastroenterol 1987; 82(9): 836-9.
- **Seefeld U, Krejs GJ, Siebenmann RE, Blum AL.** Esophageal histology in gastroesophageal reflux. Morphometric findings in suction biopsies.
Digestive diseases 1977; 22(11): 956-64.
- **Shaker R, Helm JF, Dodds WJ, Hogan WJ.** Revelations about ambulatory pH monitoring (Abstract).
Gastroenterolgy 1988; 94: 421 A.
- **Shay SS, Egli D, Johnson LF.** Simultaneous esophageal pH monitoring and scintigraphy during the postprandial period in patients with severe reflux esophagitis.
Dig Dis Sci 1991; 36(5): 558-64.
- **Siegel CI, Hendrix TR.** The clinical value of esophageal motor studies.
Postgrad Med 1961; 29: 505-12.

- **Sinitchi G, Stanciu C.** Asocierea astm bronsic reflux gastroesofagian (Tradução).
Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi 1990; 94(1): 75-8.
- **Skinner DB.** Pathophysiology of gastroesophageal reflux.
Ann Surg 1985; 202(5): 546-56.
- **Skinner DB, Booth DJ.** Assessment of distal esophageal function in patients with hiatal hernia and/or gastroesophageal reflux.
Ann Surg 1970; 172: 627-37.
- **Skinner DB, Camp TF.** Relation of esophageal sphincter pressures decreased by atropine.
Gastroenterology 1968; 54: 543-51.
- **Skinner DB, Hendrix TR.** Diagnostic tests. In Gastroesophageal reflux and hiatal hernia.
Boston. Little Brown and Co. 1972: 76-106.
- **Sloan S, Kahrilas, PJ.** Impairment of esophageal emptying with hiatal hernia.
Gastroenterology 1991; 100(3): 596-605.
- **Smout AJPM, Breedijk M, Van der Zouw C, Akkermans LMA.** Physiological gastroesophageal reflux and esophageal motor activity studied with a new system for 24-hour recording and automated analysis.
Dig Dis Sci 1989; 34(3): 372-8.

- **Spencer J.** Prolonged pH recording in the study of gastroesophageal reflux.
Br J Surgery 1969; 56: 912-4.
- **Spigno L, Pandolfo N, Guidido G *et al.*** Analisi computerizzata della manometria esofagea.
Minerva Chir 1991; 46(7 Suppl): 27-35.
- **Stanciu C.** La détermination directe du reflux gastro-oesophagien par l'enregistrement de longue durée du pH de la portion inférieure de l'oesophage.
Arch Franç Mal Appar Dig 1975; 64: 125.
- **Stanciu C, Bennett JR.** Oesophageal acid clearing: one factor in the production of reflux esophagitis.
Gut 1974; 15: 852-7.
- **Stein HJ, Eypasch EP, DeMeester TR *et al.*** Circadian esophageal motor function in patients with gastroesophageal reflux disease.
Surgery 1990; 108(4): 769-78.
- **The Gallup Organization.** A Gallup survey on heartburn across America.
Princeton NJ: The Gallup Organization Inc 1988.
- **Tijkens G, Janssens J, Vantrappen G, De Bondi F.** Validation of a fully automated analysis of esophageal body contractility and

lower esophageal sphincter function: a study on the effect of the PGE₁ analogue rioprostil on human esophageal motility.

J Gastroint Mot 1989; 1(1): 21-8.

- **Tovar JA, Izquierdo MA, Eizaguirre I.** The area under pH curve: a single-figure parameter representative of esophageal exposure.
J Pediatr Surg 1991; 26(2): 163-7.
- **Traube M, McCallum RW.** Comparison of esophageal manometric characteristics in asymptomatic subjects and symptomatic patients with high-amplitude esophageal peristaltic contractions.
Am J Gastroenterol 1987; 82(9): 831-9.
- **Triadafilopoulos G, Castillo T.** Nonpropulsive esophageal contractions and gastroesophageal reflux.
Am J Gastroenterol 1991; 86(2): 153-9.
- **Tuttle SG, Grossman MI.** Detection of gastroesophageal reflux by simultaneous measurement of intraluminal pressure and pH.
Proc Soc Exp Biol Med 1958; 98: 225-7.
- **Valori RM, Hallisey MT, Dunn J.** Power of oesophageal peristalsis can be controlled voluntarily.
Gut 1991; 32(3): 236-9.
- **Vandenplas Y, Loeb H.** The interpretation of oesophageal pH monitoring data.
Eur J Pediatr 1990; 149(9): 598-602.

- **Vantrappen G.** The role of motility in gastro-oesophageal reflux and reflux disease. In Progress in the treatment of gastrointestinal motility disorders.
AG Johnson, G Lux; Amsterdam, Excerpta Medica, 41-7, 1988.
- **Vantrappen G, Texter Jr EC, Barborka CJ, Vandenbroucke J.** The closing mechanism at the gastroesophageal junction.
Amer J Med 1960; 28: 564-77.
- **Veiga Fernandes F.** Metodologia para o estudo simultâneo do esvaziamento e refluxo esofágico com câmara-gama.
Jornal da Sociedade de Ciências Médicas de Lisboa 1979; 43: 28-39.
- **Veiga Fernandes F, Mascarenhas L, Branco, AB.** Reactividade intraoperatória do EEI às variações de volume intragástrico.
Revista de Gastreenterologia 1991; VIII: 155-62.
- **Velasco N, Hill LC, Gannan RM, Pope CE.** Gastric emptying and gastroesophageal reflux.
Am J Surgery 1982; 144: 58-62.
- **Weihsrauch TR, Forster CHF, Kohler H et al.** Effect of intravenous diazepam on human lower oesophageal sphincter pressure under controlled double blind crossover conditions.
Gut 1979; 20: 67-74.

Bibliografia

- **Westra SJr, Wolf BH, Staalman CR.** Ultrasound diagnosis of gastroesophageal reflux and hiatal hernia in infants and young children. (Abstract).
JCU 1990; 18(6): 477-85.
- **Wilson JA, Pryde A, Macintyre CCA, Heading RC.** Effect of acid exposure on upper esophageal sphincter pressure.
J Gastroint Mot 1990; 2(2): 117-20.
- **Winans CS, Harris LD.** Quantitation of lower esophageal sphincter competence.
Gastroenterology 1967; 52: 773-8.
- **Winkelstein A.** Peptic esophagitis: a new clinical entity.
JAMA 1935; 104: 906.
- **Wright RA, Hurwitz AL.** Relationship of hiatal hernia to endoscopically proved reflux esophagitis.
Dig Dis Sci 1979; 24: 311.
- **Zaninotto G, Costantini M, Polo R *et al* - b.** Limiti dell'esame manometrico tradizionale e vantaggi della manometria computerizzata nello studio della motilita esofagea.
Minerva Gastroenterol Dietol 1991; 37(1): 11-9.
- **Zaninotto G, Costantini M, Polo R, Ancona E - a.** Esophageal involvement in mixed connective tissue disease.
J Rheumatol 1991; 18(5): 685-90.

Bibliografia

- **Zaninotto G, Peserico A, Costantini M *et al.*** Oesophageal motility and lower esophageal sphincter competence in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma.
Scand J Gastroenterol 1989; 24(1): 95.