

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO:
CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA & HOSPITAL MOINHOS DE VENTO
INSTITUTO DE EDUCAÇÃO E PESQUISA
NÚCLEO MOTILIDADE DIGESTIVA**

MÁRCIA DA SILVA VARGAS

***DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO NÃO-EROSIVA
Qualidade de Vida Relacionada à Saúde entre Indivíduos com Refluxo Ácido
Positivo ou Negativo à pHmetria Esofágica Prolongada***

**Porto Alegre
2007**

MÁRCIA DA SILVA VARGAS

DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO NÃO-EROSIVA

***Qualidade de Vida Relacionada à Saúde entre Indivíduos com Refluxo Ácido
Positivo ou Negativo à pHmetria Esofágica Prolongada***

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia para obtenção de grau de Mestre pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Faculdade de Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Sérgio G. S. de Barros

**Porto Alegre
2007**

V297d Vargas, Márcia da Silva

Doença do refluxo gastroesofágico não-erosiva : qualidade de vida relacionada à saúde entre indivíduos com refluxo ácido positivo ou negativo à pHmetria esofágica prolongada / Márcia da Silva Vargas ; orient. Sérgio G. S. de Barros. – 2007.
98 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Gastroenterologia. Porto Alegre, BR-RS, 2007.

1. Refluxo gastroesofágico 2. Qualidade de vida 3. Esofagoscopia 4. Saúde 5. Endoscopia do sistema digestório 6. Transtornos da motilidade esofágica I. Barros, Sérgio Gabriel Silva de II. Título.

NLM: WI 250

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

Dedico este trabalho ao meu marido e filha, por estarem presentes em minha vida me apoiando em todos os momentos e compreendendo minha ausência... Muito obrigada por vocês existirem!

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Silvestre e Dalila, que aonde quer que estejam neste momento, sei que estarão muito orgulhosos por esta vitória. Pela formação que me proporcionaram e o incansável incentivo a estudar, minha eterna gratidão.

Ao meu mestre, orientador e amigo, Sergio Gabriel Silva de Barros, por ter me transmitido seu conhecimento de maneira sábia, me mostrando sempre o melhor caminho a seguir.

À equipe médica do Núcleo Motilidade Digestiva: Dr. Antonio Carlos Grüber, Dr. Loreno Brentano, Dra. Helena A.S. Goldani, Dr. Carlos Zaslavsky , pela oportunidade para realização da pesquisa.

Às funcionárias do Núcleo Motilidade Digestiva, Márcia, Elaine, Manoela e Fernanda, por terem me auxiliado sempre que precisei.

À CAPES, por ter me proporcionado recursos financeiros (bolsa de mestrado) por um ano, possibilitando a coleta integral e conclusão do trabalho.

Aos amigos, colegas e professores do Programa de Pós-Graduação em Gastroenterologia, por terem compartilhado desta caminhada.

Às secretárias do Programa de Pós-Graduação em Gastroenterologia, Moema Vianna Goulart e Jamile da Silva Ladeira, com quem pude sempre contar.

À Dra. Cristina Antonini Arruda, pelo seu precioso tempo dedicado e sua fundamental ajuda no manejo do SF-36.

Aos pacientes que autorizaram a inclusão de seus dados neste trabalho.

À todos os que não foram citados, mas colaboraram para a realização deste trabalho.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características dos Pacientes com Doença do Refluxo não Erosiva (NERD) (n=42)	67
Tabela 2 – Resultados dos Escores dos Domínios Normalizados do SF 36 para os Pacientes com e sem Refluxo Patológico (N=42).....	68
Tabela 3 – Comparação entre a População Geral e a com NERD em Relação aos Domínios Normalizados do Questionário SF-36	69
Tabela 4 – Associações entre Idade, Renda e Escolaridade em Relação aos Domínios Normalizados do Questionário SF-36	70
Tabela 5 – Comparação entre os Domínios Normalizados do Questionário SF-36 e a Variável Sexo.....	70

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Valores de normalidade da pHmetria esofágica ajustados pela curva de ROC	33
Quadro 2	Características freqüentes em pacientes com Doença do Refluxo Gastroesofágico na forma Não-Erosiva (NERD).....	41
Quadro 3	Média dos escores finais de referência em oito domínios do SF-36 obtidos a partir de estudos populacionais de diferentes países	50

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Refluxo gastroesofágico	16
Figura 2 – Prevalência da DRGE em diversos países.....	17
Figura 3 – Anatomia da Junção Esofagogástrica (JEG).....	18
Figura 4 – Relaxamento transitório do EEI (RTEEI)	21
Figura 5 – Mecanismo pelo qual hérnia hiatal deslizante provoca refluxo	22
Figura 6 – Dilatação de espaços intercelulares e resolução após uso de inibidores da bomba de prótons	24
Figura 7 – pHmetria com episódios de refluxo	37
Figura 8 – Doença do Refluxo Gastroesofágico e suas subclassificações.....	41
Figura 9 – História Natural da Doença do Refluxo Gastroesofágico Não-Erosiva (NERD)	42
Figura 10 – Proporção de pacientes que falharam sintomaticamente a dose única diária de IBP's em DRGE.....	43
Figura 11 – Efetividade da terapia com inibidores da bomba de prótons em NERD comparado com Esofagite Erosiva (EE).....	44
Figura 12 – Divisão dos domínios do SF-36 em dois componentes.....	48
Figura 13 – Escores dos Domínios Normalizados do SF-36 para os Pacientes com e sem Refluxo Patológico (N=42)	68
Figura 14 – Comparação entre a População Geral e a com NERD em Relação aos Domínios Normalizados do Questionário SF-36	69

LISTA DE ABREVIATURAS

BAR	Barreira Anti-refluxo
CBDRGE	Consenso Brasileiro de Doença do Refluxo Gastroesofágico
DRGE	Doença do Refluxo Gastroesofágico
EDA	Endoscopia Digestiva Alta
EEI	Esfíncter Esofágico Inferior
HH	Hérnia Hiatal
IBP	Inibidores da Bomba de Prótons
JEG	Junção Esôfago Gástrica
MOS	Medical Outcomes Study
NERD	Non Erosive Reflux Disease
NPH	Nottingham Health Profile
OMS	Organização Mundial da Saúde
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
P	Probabilidade
IEP	Instituto de Educação e Pesquisa
VIP	Peptídeo Intestinal Vasoativo
DEMG	Eletromiografia Diafragmática
SI	Symptoms Index
PGWB	Psychological General Well-Being Index
QVRS	Qualidade de Vida Relacionada à Saúde
QWB	Quality of Well Being Scale
ROC	Receiving Operator Characteristic
RTEEI	Relaxamento Transitório do Esfíncter Esofágico Inferior
SF-36	Medical Outcomes Study 36-item short form health survey
SIP	Sickness Impact Profile
WHOQOL-100	World Health Organization of Life Questionnaire-100
FFQ	Block Food Frequency Questionnaire
GERQ	Gastro Esophageal Reflux Questionnaire

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
2.1 DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO	15
2.1.1 Conceito	15
2.1.2 Epidemiologia	16
2.1.3 Fisiopatologia	17
2.1.3.1 Refluxo fisiológico e patológico	17
2.1.3.2 A Junção esofagogástrica ou barreira anti-refluxo	18
2.1.3.3 Relaxamento transitório do EEI (RTEEI)	20
2.1.3.4 Hérnia de Hiato	22
2.1.3.5 Hipotonia do EEI	23
2.1.3.6 Depuração Esofágica	23
2.1.3.7 Ruptura das junções interepiteliais e alargamento dos espaços intercelulares do epitélio esofágico	24
2.1.3.8 Constituição do material refluxado e duração do contato	25
2.1.3.9 Sobrepeso, obesidade, hábitos alimentares e nutrientes	26
2.1.4 Apresentações Clínicas	27
2.1.5 Diagnóstico	28
2.1.5.1 Endoscopia Digestiva Alta (EDA)	28
2.1.5.2 Biópsias esofágicas e histologia	29
2.1.5.3 Exame radiológico contrastado do esôfago	30
2.1.5.4 Manometria esofágica	30
2.1.5.5 pHmetria esofágica prolongada	30
2.1.5.6 Impedanciometria	38
2.1.5.7 Cintilografia	38
2.1.6 Conclusão	39
2.2 DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO NÃO EROSIVA (NONEROSIVE REFLUX DISEASE – NERD)	39
2.3 QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA A SAÚDE	
2.2.1 Qualidade de vida relacionada a saúde e DRGE	52

3 JUSTIFICATIVA PARA REALIZAÇÃO DO ESTUDO	55
4 HIPÓTESE CONCEITUAL.....	56
5 OBJETIVOS.....	57
6 PACIENTES E MÉTODOS	58
6.1 PACIENTES	58
6.2 MÉTODOS	60
6.2.1 Obtenção de dados pessoais.....	60
6.3 DEFINIÇÃO DE CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS	61
6.3.1 Refluxo Gastroesofágico Ácido Patológico.....	61
6.3.2 Doença do Refluxo Gastroesofágico Não Erosiva	61
6.3.3 Índice de Sintomas.....	62
6.4 FLUXOGRAMA:	62
7 ASPECTOS ÉTICOS	63
8 ANÁLISE ESTATÍSTICA	64
9 RESULTADOS	66
10 DISCUSSÃO	71
11 CONCLUSÕES	75
REFERÊNCIAS.....	76
ANEXOS	85

Reportagem da Zero Hora, caderno Dona ZH, de 17 de Abril de 2005

O que é qualidade de vida para você?

- *“Olhar-se no espelho e sentir-se satisfeito tanto com o reflexo físico do corpo, quanto com o reflexo mental, que brota de sua face e olhos.”*
- *“Uma questão muito individual. Cada pessoa tem critérios diferentes do que ele/ela requer para ser feliz. No fundo, qualidade de vida é viver uma vida feliz, afinal, felicidade não é o objetivo maior?”*
- *“Estar de bem comigo, com marido, meus filhos, minha família, meus amigos e meu trabalho. É acordar e agradecer a Deus por mais um dia, ter resultados positivos no trabalho e um salário compatível para uma vida digna, e chegar em casa e ter um marido companheiro me esperando com um sorriso e ver os filhos felizes. E , à noite, dizer ‘obrigado Senhor’.”*
- *“Considero ter uma qualidade de vida quando faço coisas que não me perturbem emocionalmente, não agrido a minha saúde, não prejudico meus semelhantes, ou seja, quando faço coisas que me proporcionem orgulho por tê-las feito!”*
- *“Não dar tanta atenção ao que os outros dizem e ditam como regras da vida. É simplesmente viver sem receio de ser feliz!”*
- *“Ver o nascer do sol, caminhar na praia, alimentar-se bem e ser feliz ao lado de quem amamos.”*
- *“É subjetiva e simples: está nas coisas singelas do dia-a-dia. Qualidade de vida se conquista, se valoriza, e ninguém adquire à custa de poder, fama e dinheiro.”*
- *“Poder andar pelas ruas com segurança, receber seu salário e sair da sala do chefe com a cabeça erguida, poder educar seus filhos em*

escolas com educação de primeira, pensar que um ser humano deve ser tratado como tal. Na sociedade em que vivemos está muito difícil manter essa qualidade de vida.”

Autores não identificados.

RESUMO

Introdução: A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) tem alta prevalência no mundo ocidental e é uma das causas mais freqüentes de consultas médicas. A sua definição abrange tanto sintomas quanto lesões secundárias ao refluxo do conteúdo gastro-duodenal para o esôfago e órgãos adjacentes e, também, uma definida diminuição na qualidade de vida dos indivíduos afetados. DRGE pode apresentar-se em duas formas: uma com erosões - forma erosiva - e a outra sem erosões - forma não-erosiva - ao exame endoscópico do esôfago. Essa última, também denominada internacionalmente, como *non-erosive reflux disease* ou *NERD* é, hoje, reconhecida como a mais freqüente apresentação da doença do refluxo. Indivíduos com a forma NERD têm sintomas clínicos semelhantes aos da forma erosiva tais como pirose, regurgitação, dor torácica, tosse crônica, etc... mas sua resposta ao tratamento com fármacos que bloqueiam o refluxo ácido, do tipo inibidores da bomba de prótons, é inferior aos com a forma erosiva. Na verdade pacientes com NERD constituem um grupo heterogêneo com diferentes etiopatogenias, no qual apenas um subgrupo tem refluxo ácido comprovado. A qualidade de vida relacionada à saúde em indivíduos com NERD é inferior a da população geral, mas eventuais diferenças entre indivíduos com refluxo ácido patológico e não patológico à pHmetria são desconhecidas. **Objetivo:** Identificar pacientes com NERD e medir a sua qualidade de vida relacionada à saúde entre indivíduos com e sem refluxo ácido à pHmetria esofágica prolongada. **Pacientes e métodos:** Indivíduos com sintomas suspeitos para doença do refluxo

gastroesofágico encaminhados para estudo por pHmetria esofágica prolongada que preenchessem os critérios para NERD e que não utilizassem medicações para refluxo gastresofágico ou para depressão nos últimos seis meses, foram convidados a participar da pesquisa e responderam ao questionário, auto-aplicável, SF-36 composto por 36 questões com a geração de escores em 8 domínios (capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental). Os escores desse grupo foram comparados com os de um controle histórico da população geral e entre indivíduos com refluxo ácido patológico e não patológico à pHmetria. **Resultados:** entre 179 indivíduos, 42 foram incluídos, com idade média de 45 anos, sendo 30 (71,4%) mulheres. Os escores dos indivíduos com NERD foram inferiores aos da população geral em todos os domínios sendo, estatisticamente significativos nos domínios: aspectos físicos, dor, vitalidade, aspectos emocionais e saúde mental. Os escores entre indivíduos com resultados para refluxo ácido patológico e não patológico à pHmetria, não apresentaram diferenças significativas entre si para os oito domínios avaliados pelo SF-36. **Conclusões:** a qualidade de vida relacionada à saúde entre indivíduos sintomáticos com NERD e refluxo ácido patológico e não patológico à pHmetria esofágica prolongada é semelhante.

1 INTRODUÇÃO

Citada e discutida à exaustão, qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) parece ser o problema e a solução da correria da vida moderna. Dos departamentos de recursos humanos das grandes empresas à mesa de jantar, a necessidade de viver melhor parece um consenso.

Questionários de QVRS, têm sido valiosos instrumentos para mensurar a Qualidade de Vida, pela ótica do paciente, freqüentemente diferente da percebida pelo profissional da saúde.

Esses instrumentos, mensuram diversos “domínios da saúde”, quer em relação a aspectos gerais, através dos chamados questionários genéricos, quer através de questionários específicos para determinadas enfermidades.

O uso de um questionário estruturado, simples, com rápida execução e que possibilite o cálculo de um escore que permita comparar a QVRS de um indivíduo ou grupo de indivíduos com outros e consigo próprio ao longo de um período de tempo, por exemplo antes e após um determinado tratamento, tem enorme aplicação clínica na determinação da eficácia de diferentes tratamentos.

Dados epidemiológicos vem demonstrando um aumento na prevalência da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) no mundo ocidental, sendo a sua forma **não erosiva (*non-erosive reflux disease* ou *NERD*)**, a apresentação fenotípica mais comum. NERD pode ser definida como “sintomas de refluxo, principalmente, azia e/ou regurgitação nos últimos três meses com mucosa esofágica normal à endoscopia digestiva alta” e abrange um grupo heterogêneo de pacientes sintomáticos *com refluxo ácido* e pacientes *sem refluxo ácido* comprovados à pHmetria, sendo os seus tratamentos clínicos diversos. Postula-se aqui, que a QVRS de indivíduos com NERD e refluxo ácido patológico é semelhante a dos indivíduos sem refluxo ácido patológico.

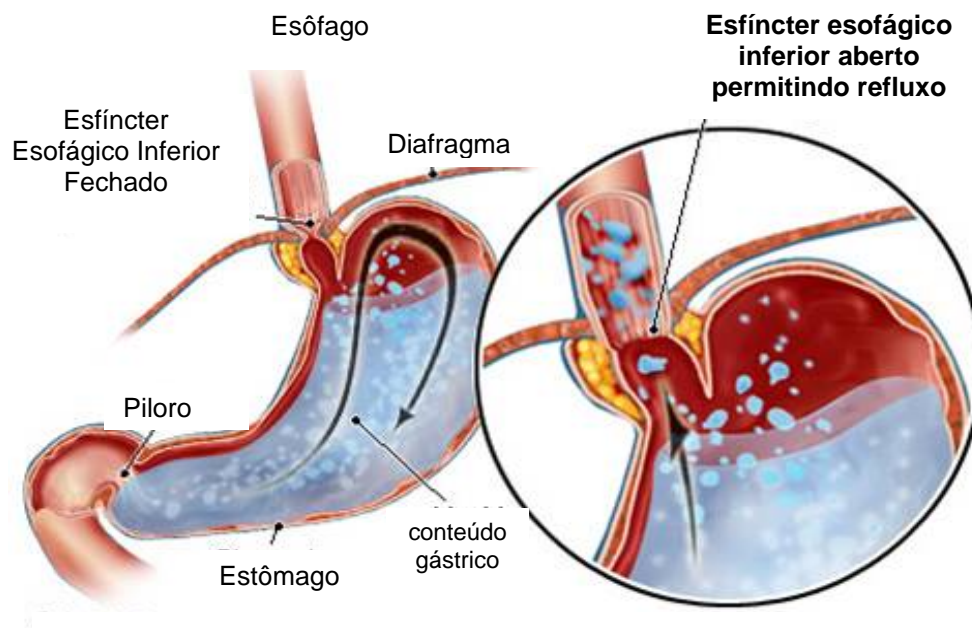
Este trabalho mensura a QVRS através da aplicação do questionário genérico SF-36 em pacientes com a forma NERD do refluxo gastroesofágico, *com* e *sem* refluxo ácido patológico comprovados à pHmetria esofágica prolongada e comparada com um grupo controle histórico da população geral brasileira.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO

2.1.1 Conceito

Em razão da alta prevalência com que se apresenta, a Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) constitui um dos mais freqüentes motivos para consultas na prática clínica. O primeiro Consenso Brasileiro da DRGE, realizado no ano de 2000 em São Paulo, conceitua DRGE como a afecção crônica decorrente do fluxo retrógrado de parte do conteúdo gastroduodenal para o esôfago e/ou órgãos adjacentes a ele, acarretando um espectro variável de sintomas e/ou sinais esofagianos e/ou extraesofagianos, associados ou não a lesões teciduais (1). Segundo o Consenso Internacional de Genval, DRGE deve incluir também todos os indivíduos expostos ao risco de complicações por refluxo gastroesofágico ou que apresentam redução significativa na sua qualidade de vida devido aos sintomas de refluxo, mesmo após adequada informação a respeito da natureza benigna dos seus sintomas (1,2) (vide figura 1).



REFLUXO GASTROESOFÁGICO

Figura 1 – Refluxo gastroesofágico

Fonte: Adaptado de MedicineNet.com 2004.

À esquerda observa-se o esfíncter esofágico inferior (EEI) competente, não permitindo refluxo de conteúdo gastroduodenal para o esôfago. Na imagem da direita observa-se refluxo gastroesofágico.

2.1.2 Epidemiologia

Metanálise de estudos internacionais utilizando-se do critério “pirose pelo menos uma vez por semana, nos últimos doze meses” para o diagnóstico de DRGE encontrou uma prevalência variando entre 10 e 20% no mundo ocidental e até 5% no mundo oriental (3) (vide figura 2). Estatísticas brasileiras também apresentam grande variabilidade sendo observadas prevalências de 11,9% em inquérito realizado em 22 áreas metropolitanas (4) e entre 18,2 e 31,3% em Pelotas, Rio Grande do Sul (5,6). Tais diferenças de prevalência podem ser reais ou atribuídas a variações nos delineamentos e definições utilizadas para o diagnóstico de DRGE nos estudos citados (7). Entretanto, a real prevalência é provavelmente mais elevada do que as acima descritas, considerando-se que sintomas atípicos como tosse crônica, rouquidão, dor retroesternal, etc. associados com DRGE, não foram incluídos nesses trabalhos populacionais.

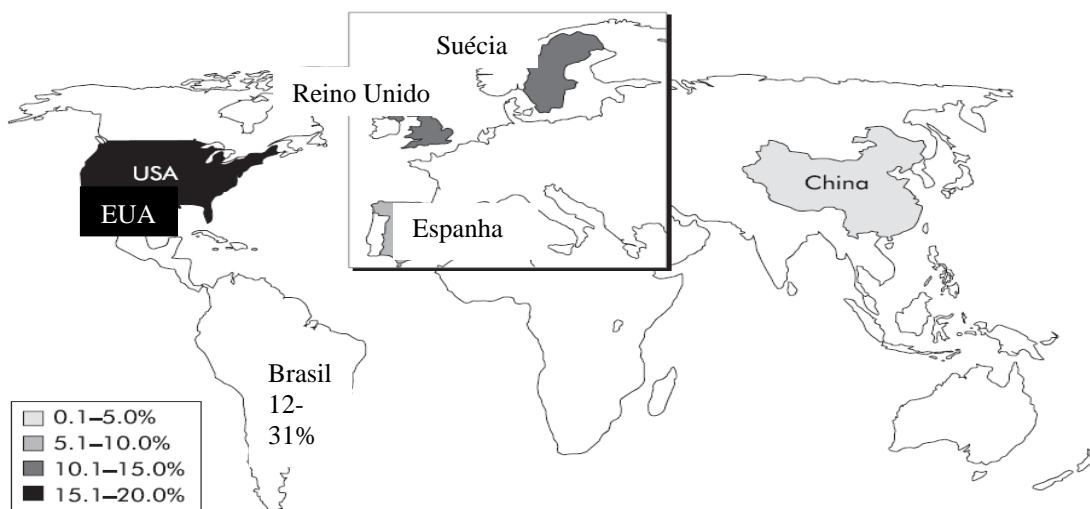


Figura 2 – Prevalência da DRGE em diversos países

Fonte: Adaptado de Dent et al. ²

Os valores da prevalência encontram-se no canto inferior esquerdo.

2.1.3 Fisiopatologia

2.1.3.1 Refluxo fisiológico e patológico

O refluxo de conteúdo gástrico para o esôfago é um evento fisiológico que ocorre, normalmente, em indivíduos saudáveis, principalmente, no período pós-prandial (8). Quando o refluxo ultrapassa uma determinada percentagem (4,2% em 24 horas), há uma associação com sintomas e/ou lesões esofágicas. Nesta situação, o refluxo passa a ser considerado (patológico). A presença de sintomas, com ou sem lesão tecidual, passa a ser denominado *Doença do Refluxo Gastroesofágico* (DRGE) (1,2).

A patogênese da DRGE é associada a múltiplos fatores, freqüentemente co-existent, de alterações anatômicas e funcionais na junção esofagogástrica (barreira anti-refluxo), na depuração (*clearance*) esofágica, na resistência epitelial da mucosa, na acomodação e motilidade gástricas e também na percepção ou na sensibilidade aos sintomas(9).

2.1.3.2 A Junção esofagogástrica ou barreira anti-refluxo

A *junção esofagogástrica* (JEG) é uma região especializada, composta pelo esfíncter esofágico inferior (EEI) e pelo diafragma crural. A associação dessas duas estruturas anatômicas funciona como uma *barreira anti-refluxo* (BAR), ocluída em condições basais, evitando refluxo gastroesofágico (10).

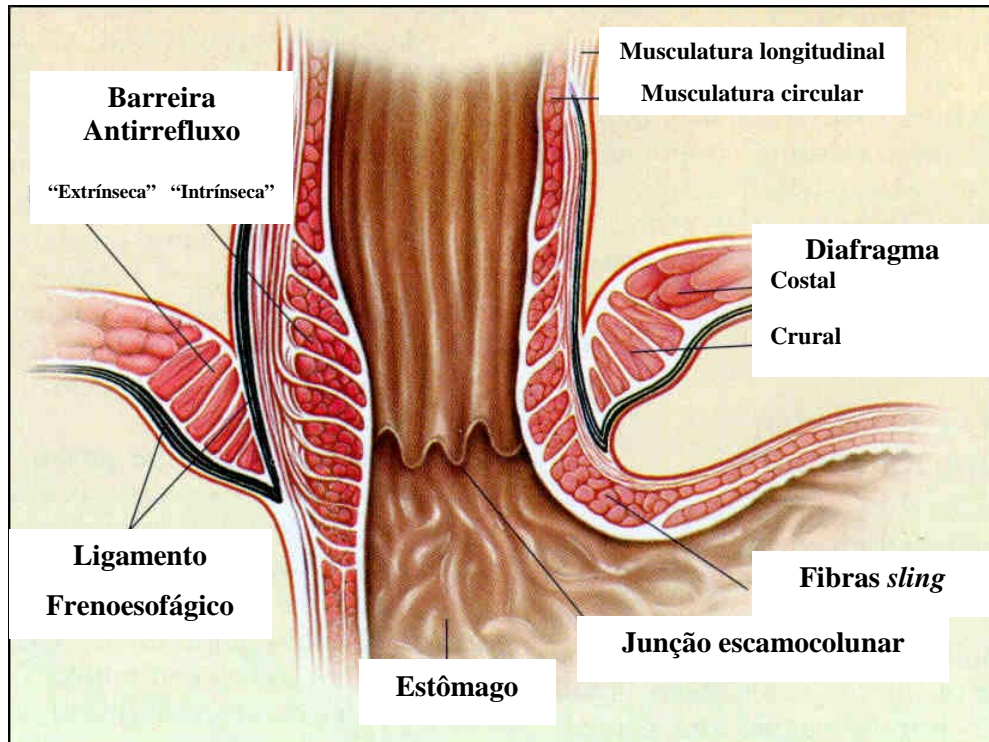


Figura 3 – Anatomia da Junção Esofagogástrica (JEG).

Fonte: Adaptado de Mittal et al. ²²

O EEI e o diafragma crural são considerados, funcionalmente como componentes "intrínseco" e "extrínseco" da Barreira Antirrefluxo e, anatomicamente, superpostos e "ancorados" entre si pelo ligamento frenoesofágico (vide figura 3).

O EEI é caracterizado por um espessamento da musculatura circular com 3 a 6 cm de extensão crânio-caudal, apresentando disposição circunferencial assimétrica, com seu nível pressórico mais elevado na parede lateral esquerda (11). O EEI, considerado o *componente intrínseco* da BAR, é composto por dois músculos. O primeiro é um músculo "semicircular" cujas fibras concentram-se na parede lateral direita do EEI, projetando-se para a parede anterior e posterior e com a sua abertura direcionada para a esquerda sendo chamado *clasp fibers* (fibras prensoras) e o segundo, um músculo cujas *sling fibers* (fibras pendentes) se estendem da parede anterior do antro, corpo e fundo gástrico, envolvendo a porção lateral esquerda do esfíncter, junto ao ângulo de His, e projetando-se até a parede anterior e posterior do estômago (12). Esses dois componentes são, funcionalmente, diferentes em muitos aspectos, cada um com suas propriedades contráteis. O músculo de fibras semicirculares (*clasp*) apresenta significativo tônus basal, ao passo que o tônus do músculo de fibras oblíquas (*sling*) é reduzido porém responde melhor ao estímulos colinérgico (13).

Em condições normais, o EEI parece ser responsável por 90% da pressão basal na BAR, enquanto que o diafragma crural, principalmente no seu componente direito, enlaçando a circunferência externa do EEI, contribui com o restante da pressão (14). Fisiologicamente, durante a deglutição de alimentos há uma estimulação na faringe transmitida por fibras aferentes ao tronco encefálico, aonde os núcleos do trato solitário, ambíguo e dorsal do vago, processam o sinal e por sua vez enviam sinalização para o relaxamento do EEI e do diafragma crural, através das vias eferentes vagais e frênicas, respectivamente. A pressão do EEI reduz-se 1,5 a 2,5 segundos após a deglutição e permanece próxima a zero, durante 6 a 8 segundos, enquanto a onda peristáltica propaga-se ao longo do corpo esofágico, conduzindo o bolo alimentar ao estômago. Dois tipos principais de neurônios periféricos, pós-ganglionares, na parede do esôfago comandam a contração e o relaxamento do EEI sendo a acetilcolina o neurotransmissor excitatório que promove a contração muscular e o óxido nítrico e o peptídeo intestinal vasoativo (VIP), os inibitórios, desencadeando o relaxamento esfinteriano (10).

Em situações de aumento da pressão intra-abdominal (inspiração, defecação, micção, tosse), o diafragma crural exerce importante papel no reforço ao EEI sendo responsável pelo rápido aumento da pressão da BAR em 30 a 90 mm Hg acima da pressão de repouso. Essa área de alta pressão tem seu tônus influenciado por uma série de eventos fisiológicos, hormonais e medicamentosos (9).

2.1.3.3 Relaxamento transitório do EEI (RTEEI)

O RTEEI é um fenômeno que ocorre, fisiologicamente, na eructação e corresponde a um relaxamento do EEI, causado por reflexo visceral vago-vagal (14). Tal relaxamento tem como principal indutor a distensão do estômago proximal, especialmente, durante o período pós-prandial, resultando em estímulo aos mecanorreceptores gástricos (15,16,17,18). Esse relaxamento é semelhante ao iniciado durante a deglutição, entretanto, sua duração é mais prolongada e seu mecanismo envolve um arco reflexo originado no estômago (e não na faringe) através de vias aferentes ao tronco encefálico que por sua vez sinalizam, através

das fibras eferentes do vago e do nervo frênico, o relaxamento do EEI e do diafragma crural, respectivamente.

Pacientes com DRGE, usualmente, apresentam-se com pressão basal do EEI dentro da normalidade. Entretanto, episódios de relaxamentos transitórios, não relacionados à deglutição, são os principais responsáveis pelo refluxo gastroesofágico patológico. Portanto, o relaxamento transitório do EEI é o principal mecanismo responsável pelo refluxo gastroesofágico, tanto em indivíduos normais (refluxo fisiológico) quanto em indivíduos com DRGE (refluxo patológico)(19,20). Estudos sugerem que pacientes com refluxo patológico têm uma maior proporção de episódios de refluxo ácido associado a esses relaxamentos (18). Entretanto, ainda é incerto se sua frequência é maior em portadores da doença do refluxo (21). Tal fenômeno ainda não é completamente compreendido, porém estudo recente sugere que a maior frequência de episódios de refluxo ácido decorre da maior retenção do conteúdo alimentar no fundo gástrico em pacientes com refluxo patológico, resultando em maior gradiente de pressão entre o estômago e o esôfago nesses pacientes (17).

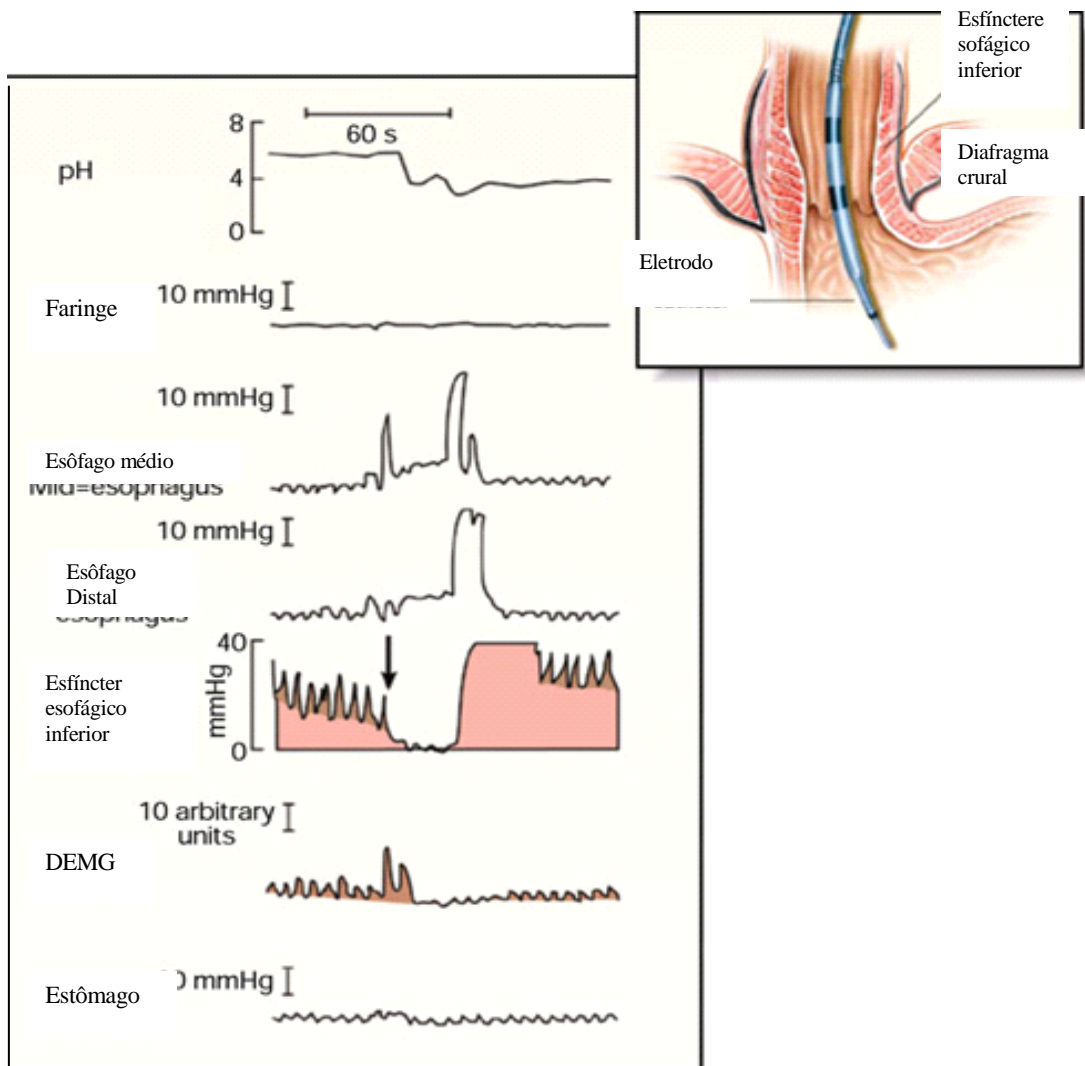


Figura 4 – Relaxamento transitório do EEI (RTEEI).
 Fonte: Adaptado de Mittal et al (22).

A figura 4 ilustra o registro manométrico com catéter em vários locais desde a faringe até o estômago. A seta vertical indica o início do RTEEI, sem relação com deglutição (ausência de onda peristáltica precedendo o relaxamento). O relaxamento é completo, sustentado por mais de 20 segundos e associado a inibição do diafragma crural (ausência de oscilações respiratórias ao EEI e traçado silencioso à eletromiografia diafragmática - DEMG). A queda no pH esofágico durante o RTEEI indica a ocorrência de refluxo, concomitante ao aumento da pressão intraesofágica.

2.1.3.4 Hérnia de Hiato

A área de secção transversa da JEG e do hiato diafragmático pode encontrar-se alargada em pacientes portadores de DRGE com ou sem hérnia hiatal, detectável radiologicamente, sendo esse alargamento mais marcado nos portadores de hérnia hiatal deslizante (23). O deslizamento do esôfago distal e do estômago proximal para a cavidade torácica ocasiona a formação de hérnia hiatal com perda da superposição dos chamados componentes intrínscio (EEI) e extrínscio (crura diafragmática), diminuindo o seu efeito somatório na JEG e, portanto, a eficácia da BAR (vide figura 5). Esse fenômeno é atribuível a um aumento da complacência das estruturas músculo-tendinosas da JEG sendo a deterioração do ligamento frenoesofágico, provavelmente, o fator mais importante. Nos pacientes com hérnia hiatal, a inspiração profunda, a tosse e a defecação podem produzir episódios de refluxo por aumento transitório da pressão intra-abdominal, facilmente, vencendo a já reduzida competência da BAR (refluxo de estresse). Quando a hérnia hiatal associa-se a hipotonia do EEI o refluxo pode tornar-se “livre” encontrado especialmente em pacientes com esôfago de Barrett (24,25).

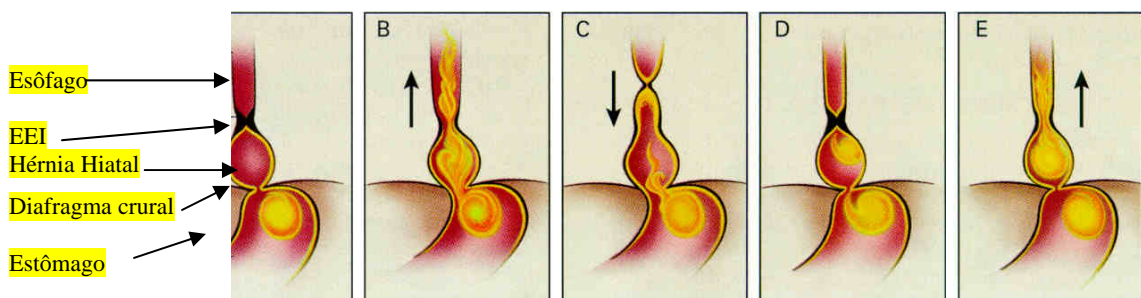


Figura 5 – Mecanismo pelo qual hérnia hiatal deslizante provoca refluxo gastroesofágico.

Fonte: Adaptado de Mittal et al. (22).

A, relações entre EEI, diafragma e o saco herniário. B, após um episódio de refluxo uma onda peristáltica conduz o conteúdo refluído, do esôfago em direção ao estômago. C, término da onda peristáltica, com retenção de material refluído na hérnia. D, reservatório intratorácico de suco gástrico. E, deglutição subsequente, acompanhada de relaxamento do EEI e ascensão do material contido na hérnia (*re-refluxo*).

2.1.3.5 Hipotonia do EEI

O EEI funciona por uma combinação de fatores anatômicos e fisiológicos e previne o refluxo de conteúdos gástricos no esôfago inferior. Durante a deglutição, o EEI relaxa e permite que o material ingerido alcance o estômago. O EEI é uma zona de pressão aumentada que tem 2 a 4 cm de comprimento. As pressões de repouso normais variam de 10 a 40 mm Hg. A hipotonia do EEI é outro mecanismo de DRGE e quando a hipotonia é marcada pode originar, também, refluxo “livre”, mesmo sem a presença de hérnia hiatal (20).

2.1.3.6 Depuração Esofágica

Ondas peristálticas primárias que ocorrem após a deglutição e ondas peristálticas secundárias que ocorrem, fisiologicamente, após episódios de refluxo gastroesofágico permitem a depuração do esôfago, protegendo a mucosa da exposição excessiva ao volume refluxado. Em menor grau a saliva, que contém bicarbonato, e a pequena quantidade de muco recobrimo o esôfago, contribuem à neutralização do volume refluxado. Essa depuração esofágica é diminuída pela disfunção da peristalse esofágica tanto primária quanto secundária (menor amplitude das contrações do corpo esofágico e maior número de contrações não propagadas) e também pela redução do transporte da saliva ao esôfago distal propiciando um maior tempo de exposição do material refluído à mucosa esofágica (9,26). A hérnia hiatal (HH), por sua vez, também dificulta o esvaziamento esofágico ao formar um reservatório intratorácico para o conteúdo gástrico causando o re-refluxo deste material (24,25,27).

Além da depuração esofágica, outros mecanismos de proteção atuam, como os relacionados à resistência pré-epitelial (camada de muco e concentração de bicarbonato da saliva), epitelial (membrana celular apical, barreiras juncionais e tamponamento extra e intracelular) e pós-epitelial (fluxo sangüíneo) da mucosa

esofágica. A alteração destes mecanismos, também, contribui ao surgimento das manifestações clínicas e endoscópicas da DRGE (8,9).

2.1.3.7 Ruptura das junções interepiteliais e alargamento dos espaços intercelulares do epitélio esofágico

Pacientes com sintomas de DRGE tanto na apresentação com esofagite erosiva, quanto na forma NERD (non-erosive reflux disease) em que a endoscopia do esôfago é normal, apresentam alargamento dos espaços intercelulares do epitélio esofágico e ruptura das junções interepiteliais (tight junctions) à microscopia eletrônica, reversíveis com tratamento com inibidores da bomba de prótons (28,29). Esses alargamentos permitiriam a penetração do refluxado no epitélio esofágico e a sensibilização das terminações nervosas aí presentes.

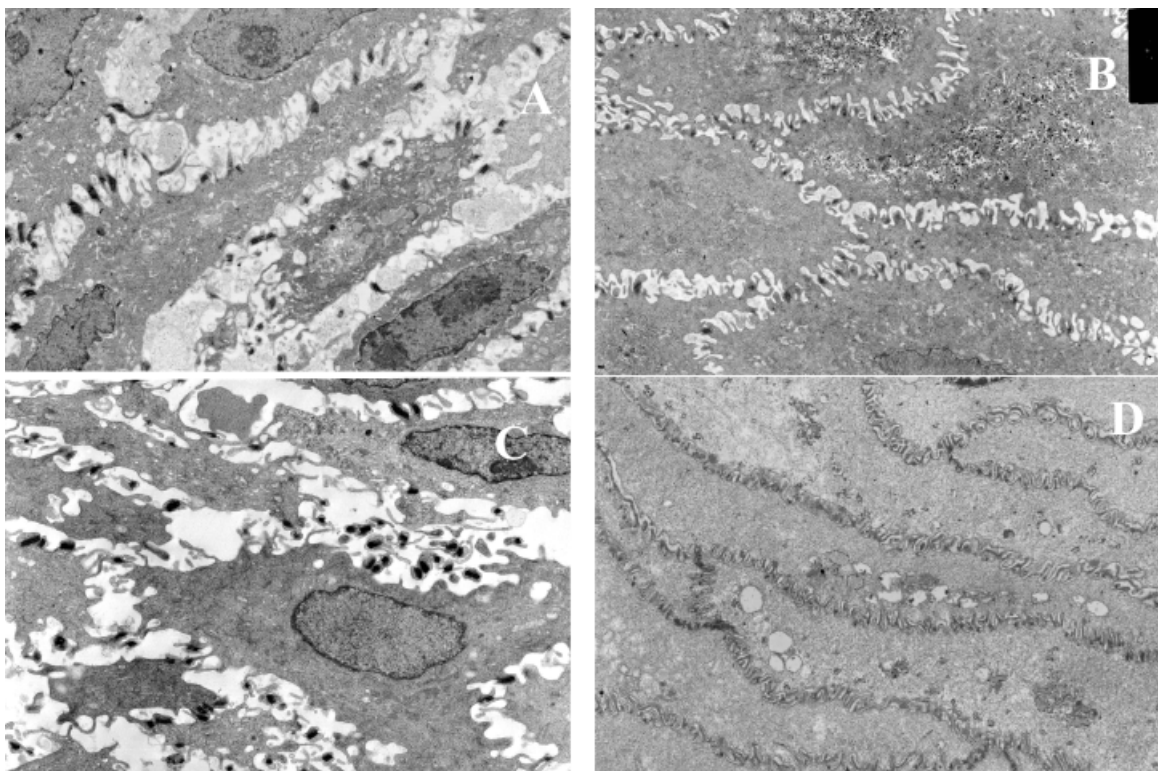


Figura 6 – Dilatação de espaços intercelulares e resolução após uso de inibidores da bomba de prótons.

Fonte: Adaptado de Calabrese et al (28).

A figura 6 ilustra fotografias de microscopia eletrônica de mucosa esofágica, camada suprabasal (magnificação x3500). A e C: pacientes com DRGE não erosiva e erosiva, respectivamente, antes de tratamento. Observa-se dilatação de espaços intercelulares. B e D: resolução das dilatações intercelulares após tratamento com inibidores de bombas de prótons.

2.1.3.8 Constituição do material refluxado e duração do contato

Embora os fatores predisponentes acima citados sejam necessários para o desencadeamento da DRGE, o principal mecanismo no desenvolvimento das manifestações clínicas, histológicas e endoscópicas da DRGE parece ser a constituição do material refluxado e a duração do contato com a mucosa esofágica.

Através de estudos em animais, tem sido demonstrado que o ácido clorídrico, isoladamente, é lesivo para o epitélio esofágico quando em $\text{pH} < 1,3$. No entanto, a adição de pepsina, substância presente no material refluído, potencializa significativamente esse efeito lesivo sobre a mucosa esofágica, especialmente em pH entre 1,5 a 3 (faixa de pH usual do suco gástrico) (30). Os sais biliares conjugados, provenientes do refluxo duodenogástrico, podem acrescentar dano adicional à mucosa esofágica em $\text{pH} < 2$. Quando o pH torna-se superior a 3,5 (valor atingido na maioria dos pacientes em tratamento com inibidores da bomba de prótons) a pepsina, o ácido e os sais biliares conjugados tornam-se inócuos ao epitélio esofágico. Entretanto, com o pH entre 6,5 a 8,5 a tripsina e os sais biliares não-conjugados podem causar dano (8,9,30). A relevância destas substâncias no material duodenogástrico refluído é discutível, exceto em pacientes gastrectomizados, porém sua participação na DRGE tem sido demonstrada em pacientes com sintomas de DRGE não controlados com IBP's (31,32).

2.1.3.9 Sobrepeso, obesidade, hábitos alimentares e nutrientes

O sobrepeso (Índice de Massa Corpórea = $IMC > 25 \text{kg/m}^2$) e a obesidade ($IMC > 30 \text{kg/m}^2$) tem a sua associação, claramente estabelecida, não só com a DRGE e a presença de hérnia hiatal mas, também, com o esôfago de Barrett e com o adenocarcinoma do esôfago (33,34,35).

Estudos observacionais têm também descrito uma associação entre a presença de refluxo gastroesofágico e tabagismo, consumo de álcool, dieta rica em gorduras e baixa ingestão de frutas e verduras (33). Um curto intervalo entre o jantar e deitar também foi encontrado como fator de risco para a DRGE (38).

Estudo com 3153 casos de indivíduos com refluxo acentuado (definido como azia e regurgitação constantes) e 40.210 controles sem refluxo, analisou especificamente questões sobre estilo de vida, tendo como variáveis incluídas: fumo, consumo de álcool, hábitos dietéticos e prática de exercício físico. Foi observada uma relação estatisticamente significativa com: consumo de cigarros ($p < 0,0001$), sendo esta proporcionalmente maior em fumantes por mais de 20 anos (70%) quando comparado com fumantes de menos de um ano; ingestão de café (mais de sete taças por dia) e adição de sal extra na alimentação. O consumo de fibras na alimentação, bem como a prática de exercício físico reduziram em aproximadamente 50% o risco de apresentar sintomas da doença. (39).

Em outra análise da ingestão dietética, a qual utilizou como meio de avaliação o *Gastro Esophageal Reflux Questionnaire (GERQ)* e o *Block Food Frequency Questionnaire (FFQ)*, foi obtido como resultado uma associação estatisticamente significativa entre a ingestão de gordura saturada na dieta, um $IMC > 25 \text{Kg/m}^2$, e a presença de DRGE (40).

2.1.4 Apresentações Clínicas

Apresentações típicas

A forma mais freqüente de apresentação da DRGE é por seus sintomas típicos: pirose e regurgitação. Estes são definidos, respectivamente, como “sensação de queimação que se irradia desde o epigástrio até a base do pescoço, podendo atingir a garganta” e “ retorno de conteúdo gástrico até a boca” (1). Tais sintomas não devem ser confundidos com outras descrições mal definidas como “queimação epigástrica”, “desconforto na boca do estômago” ou “estufamento” melhor classificadas sob o termo dispepsia.

Pirose semanal está presente em até 11 - 31% da população brasileira e é a queixa principal nos indivíduos que procuram os serviços de saúde com doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) (4,5). Pirose é um bom marcador do refluxo gastroesofágico, pois na maioria dos pacientes com esse sintoma, quando investigados a presença de refluxo patológico será comprovada (26,41). A presença de pirose/regurgitação de longa data, principalmente noturna, também tem importância como fator de risco para o adenocarcinoma de esôfago (42). É importante salientar que a intensidade da pirose não prediz a presença de esofagite ou a sua intensidade, a presença de complicações, tais como a estenose péptica, o epitélio de Barrett, as displasias ou o adenocarcinoma (43).

A pirose pode ocorrer espontaneamente, mas é mais observada após as refeições (especialmente as volumosas e/ou ricas em gordura) e após o decúbito, sendo aliviada, temporariamente, pela ingestão de água, leite ou antiácidos líquidos (4,5).

Apresentações atípicas

Além dos sintomas típicos, vários outros sintomas podem ser considerados manifestações atípicas: dor torácica retroesternal, disfagia não obstrutiva, tosse crônica, asma brônquica, pneumonias de repetição, pigarro, rouquidão, sonolência diurna (1,44). Estes sintomas atípicos, não são marcadores específicos para refluxo podendo também ser causados por outras doenças. Quando presentes

isoladamente, ou acompanhados por pirose com baixa intensidade, devem orientar o médico a uma investigação criteriosa para o seu diagnóstico diferencial.

2.1.5 Diagnóstico

O diagnóstico, segundo o Consenso Brasileiro, pode ser estabelecido em pacientes com sintomas típicos que ocorram numa freqüência de “pelo menos duas vezes por semana”, nos últimos 1 a 2 meses (1). Entretanto, há aceitação da freqüência “uma vez por semana” como suficiente para o diagnóstico clínico (3).

A presença de pirose e/ou regurgitação freqüentes indica o diagnóstico da DRGE sem a necessidade de confirmação com exames complementares na maioria dos pacientes. Entretanto, exames complementares (endoscopia digestiva alta e/ou pHmetria esofágica prolongada) podem ser necessários para a confirmação diagnóstica nos pacientes que apresentam sintomas/sinais de alarme (disfagia, odinofagia, emagrecimento, anemia, hemorragia digestiva), naqueles com mais de 40 anos de idade e nos com sintomas atípicos (1).

Teste terapêutico com inibidores das bombas de prótons em pacientes com manifestações típicas ou atípicas, que não apresentem sintomas ou sinais de alarme, tem sido, crescentemente, utilizado pois permite diminuir a necessidade de exames complementares (1,45,46,47).

2.1.5.1 Endoscopia Digestiva Alta (EDA)

A EDA tem baixa sensibilidade diagnóstica, principalmente nos pacientes com sintomas atípicos e somente uma fração apresentará esofagite erosiva ou complicações tais como o esôfago de Barrett ou estenose péptica (1).

Os indivíduos sintomáticos mas, com exame endoscópico sem erosões (NERD ou nonerosive reflux disease) constituem o grupo majoritário de pacientes com DRGE. Têm os mesmos sintomas (típicos e atípicos) encontrados na forma erosiva, mas, aparentemente, uma maior sensibilidade ao refluxo gastresofágico

com alterações fisiopatológicas apenas em grau leve, tais como pequena redução na pressão basal do EEI, discreta diminuição no peristaltismo do esôfago distal e ausência de hérnia hiatal, entretanto, episódios de refluxo ácido são mais associados aos sintomas (maior índice de sintomas) e estendem-se até o esôfago proximal, como o observado à pHmetria prolongada (48,49,50,51).

A erosão ou “quebra de mucosa” característica da esofagite péptica é o achado mais freqüente à endoscopia e, quando presente, é suficiente para confirmar o diagnóstico de DRGE (1). A classificação mais recomendada para descrever a esofagite erosiva ao exame endoscópico é a de Los Angeles, apresentando reprodutibilidade superior às demais (52,53).

A detecção de complicações como o esôfago de Barrett, a estenose péptica e o adenocarcinoma devem ser buscados pela EDA em pacientes com mais de 40 anos de idade ou que apresentem sintomas/sinais de alarme (disfagia, odinofagia, emagrecimento, anemia, hemorragia digestiva) (1,54).

2.1.5.2 Biópsias esofágicas e histologia

Histologicamente, a DRGE manifesta-se através de um amplo espectro de alterações que compreendem expansão da camada basal, hiperplasia das papilas basais ou infiltrado de neutrófilos/eosinófilos ao nível do epitélio esofágico (55,56). Quaisquer destes achados isolados ou em combinação têm sensibilidade alta, porém especificidade baixa quando comparados com critérios clínicos ou pHmétricos (55,56). O emprego de microscopia eletrônica da mucosa esofágica para detecção de dilatação de espaços intercelulares como marcador objetivo e fidedigno de DRGE é promissor, especialmente, nos pacientes com esofagoscopia normal (NERD), mas não disponível na prática (28,57). A biópsia do esôfago com aspecto normal ou com a presença de esofagite erosiva tem sido desencorajada e deve ser realizada somente na suspeita de esôfago de Barrett, na presença de lesões ulceradas/estenosadas, suspeita de neoplasias ou lesões sugestivas de infecções oportunistas (1,55).

2.1.5.3 Exame radiológico contrastado do esôfago

O exame radiológico contrastado do esôfago é indicado na presença de disfagia e/ou para melhor avaliar as dimensões de hérnia hiatal deslizante (1).

2.1.5.4 Manometria esofágica

O estudo manométrico do esôfago avalia o peristaltismo através das pressões intraluminares no corpo e estuda os esfíncteres inferior e superior do esôfago (58). É a técnica de escolha para localização do esfíncter esofágico inferior para posicionamento adequado do sensor da pHmetria. Tem grande valor, quando associada à pHmetria, no diagnóstico diferencial em pacientes com disfagia e/ou dor retroesternal, ou na suspeita de espasmo esofágico difuso, acalásia ou esclerose sistêmica progressiva (56). Alterações peristálticas no corpo esofágico são reconhecidas na patogênese da DRGE comprometendo a depuração esofágica, entretanto, a sua expressão através da manometria convencional (caracterizada por ondas peristálticas com baixa amplitude ou não peristálticas) não é específica ao diagnóstico de DRGE (59,60,61,62,63).

2.1.5.5 pHmetria esofágica prolongada

O pH normal do esôfago encontra-se em torno de 7 e refluxo ácido é definido quando há uma súbita queda no pH abaixo de 4 (64). É exame específico para refluxo ácido mas pode ser falsamente negativo em pacientes com pirose e/ou com esofagite péptica (1,50,65).

O estudo pHmétrico não deve ser realizado de maneira rotineira, sendo reservado a pacientes com sintomas típicos sem melhora com IBP (realização da pHmetria na vigência do tratamento) ou com sintomas atípicos sem resposta ao teste terapêutico (1).

Duração do teste

Há consenso em que a realização do exame em um período de vinte e 24 horas é o método de escolha. Alguns autores consideram que um período entre 16 e 18 horas é suficiente para a discriminação do tempo total de refluxo e a avaliação das atividades e sintomas dos pacientes.

Interpretação dos Dados

Quando se interpreta um teste, é necessário inicialmente o estabelecimento do que é normal, o que no caso da pHmetria esofágica prolongada se inicia com o próprio conceito de refluxo.

Considera-se que ocorreu um episódio de refluxo ácido quando o pH esofágico cai abaixo de 4. Este número foi estabelecido após a constatação de que a pirose, sintoma típico da doença do refluxo, se iniciava quando o pH descia a níveis inferiores a este valor e confirmado por observações de que este é o limiar que melhor discriminava pacientes e indivíduos-controle.

Coube ao trabalho pioneiro de Johnson e DeMeester a demonstração de que o refluxo é um fenômeno normal, apresentado pela maioria dos indivíduos assintomáticos. Os autores monitoraram o pH esofágico por 24 horas de um pequeno grupo de indivíduos saudáveis e encontraram um padrão de refluxo caracterizado por episódios curtos, que ocorria principalmente no período pós-prandial e só raramente à noite, a que denominaram de refluxo fisiológico. Estabeleceram 6 parâmetros para expressão dos resultados desta monitoração, que hoje são amplamente utilizados. São eles:

1. número total de episódios de refluxo;
2. tempo de refluxo nas 24 horas expressa em porcentagem;
3. tempo de refluxo em posição supina expresso em porcentagem;
4. tempo de refluxo em posição ereta expresso em porcentagem;
5. número de refluxo com duração acima de 5 minutos;
6. duração do mais longo episódio de refluxo.

Na avaliação dos pacientes identificaram 3 grupos, em relação ao padrão de refluxo: um grupo que refluiu de forma anormal principalmente, na posição ereta, a que denominaram de refluidores eretos; outro, que apresentava refluxo anormal, principalmente em posição supina, os refluidores supinos; e finalmente os que apresentavam valores de refluxo anormal em ambas as posições, os refluidores biposicionais ou combinados. Estudos demonstram que nos pacientes com refluxo em posição ereta, os episódios ocorriam predominantemente no período pós-prandial e poucos apresentavam esofagite. Nos refluidores supinos, havia maior incidência de esofagite do que no grupo anterior e a maioria dos pacientes com esofagite grave ou complicada situava-se entre os refluidores combinados.

A partir destes trabalhos pioneiros vários centros passaram a utilizar o método, desenvolveram seu padrão de normalidade e procuraram estabelecer quais as condições ideais de realização do exame. Analisando os diferentes trabalhos de grupos-controle, observa-se ampla variação entre os valores que são considerados normais, entre o tamanho das amostras utilizadas e também entre os métodos analíticos empregados.

Embora alguns autores utilizaram a média mais dois desvios padrões na apresentação de seus valores normais, Jamieson *et al.*, estudando 50 voluntários saudáveis, e posteriormente Richter *et al.*, estudando 110 voluntários normais de três diferentes centros, baseados no fato de que a maioria das variáveis apresentadas não exibe distribuição uniforme, preferiram empregar métodos não-paramétricos, como o 95th *percentil*. Com esta metodologia, foi aplicada a análise pela curva *receiving operator characteristic* (ROC) nos valores obtidos para os seis parâmetros anteriormente citados. A análise pela curva ROC é a ferramenta estatística ideal para a avaliação do desempenho de um teste diagnóstico por mostrar a contínua relação entre sensibilidade e especificidade sobre uma dimensão de valores *cut-off*. A curva ROC independe da distribuição dos dados e permite análise estatística e comparação de vários parâmetros sob o espectro dos valores obtidos. Além disso, a curva ROC não só oferece a possibilidade de cálculo dos limites para determinação da sensibilidade e especificidade adequadas para um teste diagnóstico (pHmetria), como também permite definir os valores limítrofes de normalidade, apresentados no quadro abaixo, levando a uma ótima distinção entre grupos de indivíduos saudáveis.

Quadro 1

Valores de normalidade da pHmetria esofágica ajustados pela curva de ROC

▪ % tempo total com pH<4	<4,2
▪ % tempo com pH<4 posição ereta	<6,3
▪ % tempo com pH<4 posição supina	<1,2
▪ Número de episódios	
• Total	<50
• Acima de 5 minutos	<3,0
▪ Duração do episódio mais longo	<12
▪ Escore composto	<16,7

Dentre as variáveis que melhor discriminariam o refluxo fisiológico do patológico, o tempo total de pH abaixo de 4, expresso em percentagem, refletindo o tempo de exposição ácida, tem sido apontado como o mais sensível e reprodutível. É o parâmetro mais amplamente empregado, com índices de sensibilidade e especificidade de 87 a 97% respectivamente.

Ao contrário, o número total de episódios de refluxo varia amplamente entre os indivíduos e sua quantificação também depende de como foi programado o aplicativo empregado nos cálculos, tem pobre correlação com a presença de esofagite e é menos reprodutível do que o tempo total de monitoração. Muito se especula a respeito da influência da idade e sexo nos vários parâmetros de avaliação de refluxo. Um estudo multicêntrico, incluindo 110 indivíduos saudáveis com ampla faixa etária, concluiu que os valores dos parâmetros utilizados não são influenciados pela idade isoladamente. Os homens tendem a apresentar mais episódios de refluxo fisiológico do que as mulheres e os homens mais velhos tendem a episódios de refluxo mais longos do que as mulheres da mesma idade, entretanto a análise do escore composto não apresenta variação entre sexos.

Escore de Johnson e DeMeester

No estudo inicial de Johnson e DeMeester, a aplicação da definição de normalidade a pacientes com sintomas de refluxo já havia demonstrado que os seis parâmetros utilizados não apresentavam sensibilidade uniforme. O parâmetro mais

sensível na discriminação entre indivíduos normais e pacientes era o percentual de tempo total de pH abaixo de 4 com o paciente deitado, e o de menor discriminação, o número total de episódios de refluxo, revelando que os pacientes não apresentavam padrão de refluxo homogêneo.

Devido a essas diferenças, os autores estabeleceram um sistema de pontuação para cada parâmetro, levando em consideração o valor apresentado pelo paciente e o desvio padrão exibido pelos indivíduos-controle para aquele parâmetro. Esse sistema, conhecido como escore de DeMeester, tem como objetivo valorizar os parâmetros mais sensíveis e tem revelado altas sensibilidades e especificidade (iguais ou maiores que 90%). Em estudo envolvendo 50 indivíduos-controle, foram considerados os parâmetros mais sensíveis e específicos, o tempo total de pH abaixo de 4 (superior a 4,5%) e o escore composto (normal até 14,7). Outros demonstraram que o tempo total de refluxo discrimina pacientes e controles de forma semelhante ao escore.

Outros sistemas de avaliação

Dos parâmetros registrados em uma pHmetria esofágica, pode-se também obter a duração média dos episódios de refluxo, dividindo-se o tempo de refluxo (total, em posição ereta ou supina) pelo número de episódios de refluxo. O valor obtido tem sido chamado *tempo de clearance esofágico*, ou seja, o tempo necessário para o esôfago depurar o ácido refluído. Esta variável também é dependente do número de episódios de refluxo e, portanto, sujeita às mesmas observações feitas anteriormente.

Outro sistema de pontuação que tem sido preconizado é o chamado *índice de frequência-duração*, proposto por Branicki *et al.*, calculado como produto do número médio de episódios de refluxo por hora pelo valor médio da duração dos mesmos episódios. Os autores demonstraram que este índice pode discriminar adequadamente pacientes e controles, embora não seja muito empregado na prática clínica.

Correlação entre os sintomas e os episódios de refluxo ácido

A habilidade de prover correlação direta entre sintomas e os episódios de refluxo é um dado da maior importância revelado pela pHmetria. Esta correlação temporal é considerada significativa quando o refluxo ácido ocorre dentro de um intervalo de até 2 minutos precedendo o início dos sintomas.

Com a finalidade de avaliar e quantificar esta relação, três formulações matemáticas são propostas. O *índice de sintomas* é definido como o número de episódios de sintomas relacionados com o refluxo dividido pelo número total de episódios de sintomas, expresso em percentual. Foi determinado que em uma correlação entre 75 e 100%, o índice seria considerado positivo, entretanto outros estudos admitem uma correlação positiva com percentual do índice a partir de 50%. A positividade do índice não apresenta correlação com a gravidade da esofagite. Outro índice, denominado *índice de sensibilidade do sintoma*, é definido como o número de episódios de sintomas associados com o refluxo dividido pelo número total de episódios de refluxo, expresso pelo percentual. Valores iguais a 10% ou maiores são considerados positivos.

Recentemente, foi desenvolvido um método alternativo de análise que expressa a probabilidade de um sintoma estar relacionado com o refluxo, denominado *probabilidade de associação ao sintoma*, que pelas suas características metodológicas apresenta maior fidedignidade por não sofrer interferência do número de episódios de refluxo. O registro da pHmetria é dividido em períodos consecutivos de dois minutos. Estes períodos e os períodos de 2 minutos precedendo o início dos sintomas são avaliados para a ocorrência de refluxo. É aplicado o teste exato de Fisher para o cálculo da probabilidade (P) de que os episódios de refluxo e sintomas não estejam relacionados. A probabilidade de associação é calculada pela forma $(1,0-P)$ versus 100%. Por convenção estatística, valores maiores que 95% são considerados positivos.

pHmetria de dois ou mais sensores

Mais recentemente foi introduzida a possibilidade de monitoração das porções mais altas do esôfago e da faringe, método utilizado na avaliação das manifestações supraesofágicas da DRGE. Os cateteres mais empregados apresentam 2 sensores, distantes 15cm entre si, existindo também outros de distâncias variáveis (por

exemplo, 18 a 23cm), e ainda 3 sensores, podendo ser monitorados simultaneamente estômago, esôfago e faringe ou esôfago distal, proximal e faringe.

Para a definição dos parâmetros de normalidade para a região da faringe, Koufman estudou mais de 200 pacientes com queixas otorrinolaringológicas. Em um pequeno grupo de 12 indivíduos saudáveis, monitorados com cateter posicionado 1cm acima do limite proximal do esfíncter superior, o tempo percentual de pH<4 da faringe foi virtualmente zero em todos, independentemente da posição corporal. Com um número maior de voluntários (40), posicionando o sensor da faringe 2cm acima do limite superior de esfíncter esofágico superior e o distal da maneira habitual, Bove *et al.*, encontraram, na faringe, valores de até 1,7% para o percentual de tempo total de pH<4; 0,9% para o do tempo para pH<4 em posição ereta e zero 0% para o do tempo para pH<4 em posição supina (95th percentil).

Em porções próximas do esôfago, com sensor posicionado 20% acima do limite superior do EEI, Dobhan *et al.*; estudando 20 voluntários saudáveis, obtiveram os seguintes valores (95th percentil): percentual do tempo total com pH abaixo de 4 < 0,9, percentual de tempo em posição ereta < 1,3 e em posição supina foi zero, resultados semelhantes aos observados por Bove *et al.*.

Os critérios para a definição de um episódio de refluxo atingindo o esôfago proximal são:

- a) diminuição do pH para um valor menor que 4;
- b) a queda do pH ocorreu durante ou imediatamente após a exposição ácida no esôfago distal;
- c) a diminuição do pH no sensor proximal é rápida e aguda, não gradual;
- d) o episódio de refluxo não deve estar relacionado com o período de alimentação.

Embora estes estudos iniciais sugiram que a monitoração da faringe e esôfago proximal seja o teste mais sensível para a identificação da presença do refluxo ácido como causa de manifestações otorrinolaringológicas, existem consideráveis dificuldades técnicas na avaliação do pH na faringe, o que limita sobremaneira a sua utilização na prática clínica. A consideração de alguns aspectos é de fundamental importância na avaliação dos resultados: a influência da ingestão de alimentos na sensibilização do sensor faringeo, o ressecamento do sensor

induzindo ao fenômeno de pseudo-refluxo e o fato de que mesmo em voluntários normais, sobretudo no período pós-prandial, observamos a presença de refluxo gastroesofágico até a faringe. Assim, alguns autores preferem o posicionamento do sensor de pH no esôfago proximal, 20cm acima do EEI. Entretanto, a reprodutibilidade dos resultados do sensor proximal é pobre e não existem evidências convincentes de que valores anormais de pH no sensor proximal possam prever boa resposta à terapia anti-secretora nos pacientes com manifestação extra-esofágicas da DRGE. Além disto, apenas cerca de 6% dos pacientes apresentam somente refluxo patológico detectado no sensor proximal sem a observação de percentual de refluxo ácido no sensor distal e, ainda, o fenômeno da microaspiração do material refluído responsável por sintomas respiratórios pode acontecer durante tempo de exposição ao ácido que não é considerado anormal.

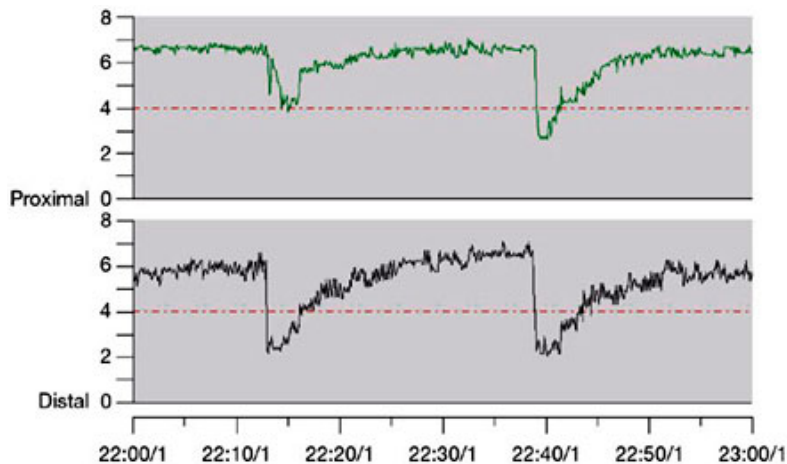


Figura 7 – pHmetria com episódios de refluxo

A figura 7 ilustra uma pHmetria de 24 horas com dois canais. Sensor proximal com episódios de refluxo ácido. Sensor distal (localizado 5 cm acima da borda proximal do EEI) com episódios de refluxo ácido. São considerados episódios de refluxo ácido significativos as quedas de pH abaixo de 4 (linha vermelha tracejada). Adaptado de Tutuian R et al. (64).

2.1.5.6 Impedanciometria

A impedanciometria esofágica intraluminal é um método promissor para investigação do refluxo gastresofágico porém ainda é pouco disponível no país (64). Esse estudo é obtido após a introdução de um cateter por via nasal até o esôfago que registra a condutividade de corrente elétrica (impedância) permitindo estudar tanto a deglutição quanto o refluxo e discrimina entre substâncias líquidas e gasosas. A combinação da impedanciometria à pHmetria possibilita a detecção precisa de refluxos gasosos, freqüentemente não percebidos pela pHmetria convencional e, discrimina episódios de refluxo gastroesofágico ácido ($\text{pH}<4$), fracamente ácido ($\text{pH } 4\text{-}7$) e fracamente alcalino ($\text{pH}>7$) especialmente, válidos em pacientes sintomáticos e com pHmetria convencional “negativa” (66).

2.1.5.7 Cintilografia

A cintilografia com radioisótopos permite detectar diretamente a presença de refluxo, entretanto, tem sensibilidade inferior à da pHmetria prolongada e é restrita a poucos centros médicos, sendo reservada para crianças que não tolerem o exame da pHmetria (1,67).

2.1.6 Conclusão

Entre as diferentes técnicas utilizadas para confirmar o diagnóstico do Refluxo Gastroesofágico, a endoscopia digestiva alta é o primeiro exame complementar a ser realizado frente a um paciente com suspeita diagnóstica da DRGE. O método com maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da DRGE é a pHmetria esofágica prolongada, sendo esta recomendada quando houver dúvida diagnóstica e na avaliação da terapêutica clínica e cirúrgica. A introdução de novas metodologias na prática clínica, como a pHmetria por cápsula intra-esofágica e impedanciometria associada à pHmetria, tem grande potencial propedêutico, contribuindo para uma abordagem mais adequada aos pacientes, mas ainda não é largamente disponível no nosso meio.

2.2 DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO NÃO EROSIVA (NONEROSIVE REFLUX DISEASE – NERD)

A definição de DRGE por muito tempo, foi associada à presença de lesões na mucosa esofágica identificáveis à endoscopia digestiva alta. Porém, esta definição vem mudando, progressivamente, pois evidências epidemiológicas indicam que a maioria dos pacientes na comunidade com sintomas típicos para DRGE tais como pirose e regurgitação *não apresentam lesões na mucosa esofágica*, tais como a esofagite péptica (50). Recentemente, essa constatação foi contemplada na redefinição da DRGE considerada como “afecção crônica decorrente do fluxo retrógrado de parte do conteúdo gastroduodenal para o esôfago e/ou órgãos adjacentes a ele, acarretando um espectro variável de sintomas e/ou sinais esofágicos e/ou extraesofágicos, associados ou não a lesões teciduais (1)” .

Diversos estudos demonstram que, aproximadamente 50% dos pacientes com azia apresentam mucosa esofágica normal durante a endoscopia (71,72). Robinson et al pesquisando em 165 pacientes nos Estados Unidos, identificou mucosa esofagica normal à endoscopia em 53% dos indivíduos (73).

Quanto a definição da Doença do Refluxo Gastroesofágico Não-Erosiva (NERD) não há consenso pois alguns autores incluem tanto pacientes com sintomas típicos quanto atípicos, mas Fass propõe defini-la como “ a presença de sintomas típicos - azia e/ou regurgitação - nos últimos três meses com mucosa esofágica normal à endoscopia” (50). Por essa falta de consenso internacional na sua definição, as suas características clínicas e a sua fisiopatologia, também, estão longe de um consenso. Em estudo envolvendo 25 centros na Dinamarca e Suécia, e realizado com 424 pacientes portadores de azia associada a NERD, a média de idade da população foi de 50 anos, 58% eram do sexo feminino, 21% eram fumantes, 58% consumidores de bebida alcoólica, 75% apresentavam os sintomas por mais de 12 meses, 56% possuíam hérnia hiatal e 26% apresentavam *Helicobacter pylori* positivo (68).

Pacientes com NERD apresentam sintomas associados a dispepsia funcional (distensão abdominal, sensação de saciedade, náusea e vômitos) mais comumente do que pacientes com a forma erosiva(69). Porém, dor torácica tem sido mais freqüentemente relatada por pacientes com DRGE erosiva. (70).

Fass, em recente revisão sobre o assunto, resume algumas das características clínicas (vide quadro 2) e fisiopatológicas encontradas em pacientes com NERD e propõe a sua subdivisão em diferentes categorias de acordo com resultados da pHmetria esofágica prolongada e a presença ou não do Índice de Sintomas (vide quadro 1 e Figura 8) (50).

Quadro 2

Características freqüentes em pacientes com Doença do Refluxo Gastroesofágico na forma Não-Erosiva (NERD)

Parâmetro	Características
Sexo	Mulheres
Idade	Jovens
Peso corporal	Não-obesas
Hérnia Hiatal deslizante	pouco frequente
Pressão Basal do EEI	Normal
Amplitude contrações distais	Levemente diminuídas
Dismotilidades	Pouco freqüentes

Modificado de Fass 2006 (50)

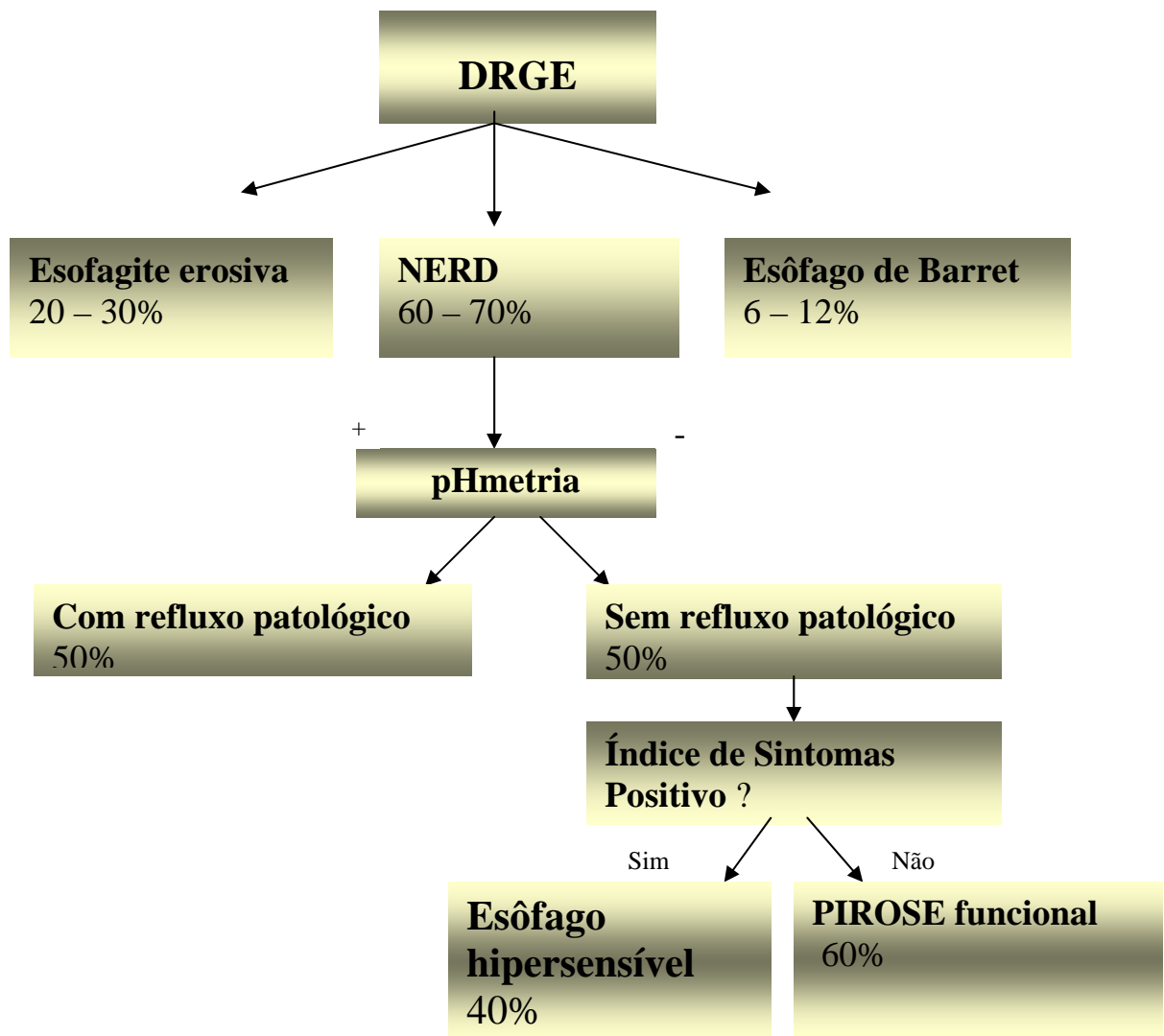


Figura 8 – Doença do Refluxo Gastroesofágico e suas subclassificações
Fonte: Fass, 2006 (50)

NERD abrange um grupo heterogêneo de pacientes, incluindo um subgrupo com portadores de pirose funcional. O Comitê de Roma II para distúrbios funcionais esofágicos, define pirose funcional como ausência de refluxo patológico ou de doenças causadas por distúrbios na motilidade esofágica, com presença de episódios de dor retroesternal (75).

Kuster et al (74) identificou casos de esofagite não erosiva documentada por endoscopia entre 107 pacientes com sintomas sugestivos de DRGE. Após 3 anos, apenas 2,7% dos pacientes com NERD desenvolveram esofagite erosiva e 3% após 6 anos, o que evidencia o quão longa é a duração dos sintomas, bem como o pequeno número de pacientes com progressão da doença não erosiva para a erosiva.

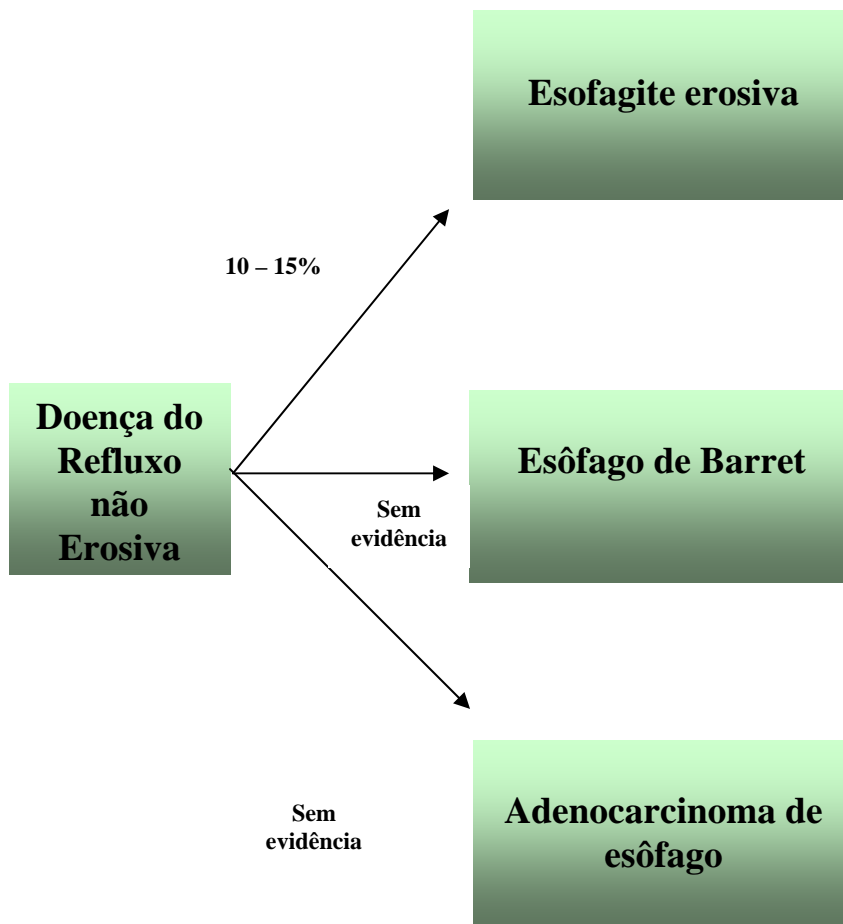


Figura 9 – História Natural da Doença do Refluxo Gastroesofágico Não-Erosiva (NERD)

Fonte: Fass, 2006 (50)

Pacientes com NERD apresentam uma menor resposta a medicações como inibidores da bomba de prótons quando comparados com pacientes com esofagite erosiva, mas quando apresentam refluxo patológico à pHmetria respondem melhor ao tratamento (76). Entretanto apenas 45% dos pacientes com NERD apresentam refluxo patológico à pHmetria, quando comparados com 75% dos pacientes com esofagite erosiva, e em, 92% nos com esôfago de Barret (77). O grupo de pacientes com NERD e sem refluxo patológico pode também ser sub-dividido em dois grupos, de acordo com o *Índice de Sintomas (symptoms index –SI)*, utilizado para determinar a relação entre sintomas e refluxo ácido. O primeiro grupo inclui pacientes com SI positivo, e o segundo com SI negativo. O subgrupo positivo manifestou hipersensibilidade esofagica fisiológica. Martinez et al (78) em estudo com 71 pacientes, demonstrou que dos 55% com pHmetria sem refluxo patológico, 32% apresentavam SI positivo. Pacientes com esôfago hipersensível demonstram uma resposta limitada ao tratamento com dose única com inibidores da bomba de prótons, mas podem responder a doses elevadas (79).

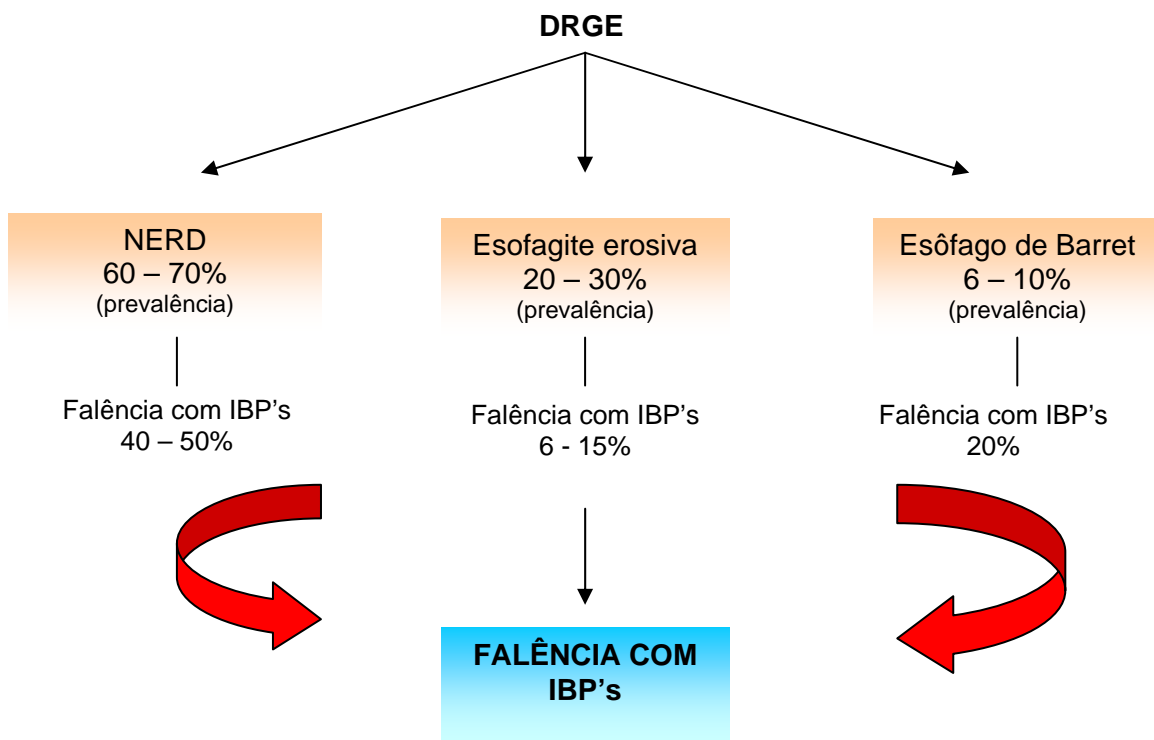


Figura 10 – Proporção de pacientes que falharam sintomaticamente a dose única diária de IBP's em DRGE

Fonte: Fass, 2006 (50)

O tratamento em pacientes com NERD inclui o acompanhamento dos sintomas a longo prazo e a prevenção da repetição destes sintomas. Normalmente, a terapêutica para estes pacientes é similar a realizada em pacientes com esofagite erosiva mas o controle completo de sintomas é atingido em apenas 36,7% dos pacientes com NERD, quando comparado com 55% de pacientes com esofagite erosiva, tratados com inibidores da bomba de prótons por um período de 4 semanas, e esta baixa resposta ao tratamento se deve a heterogeneidade deste grupo (80).

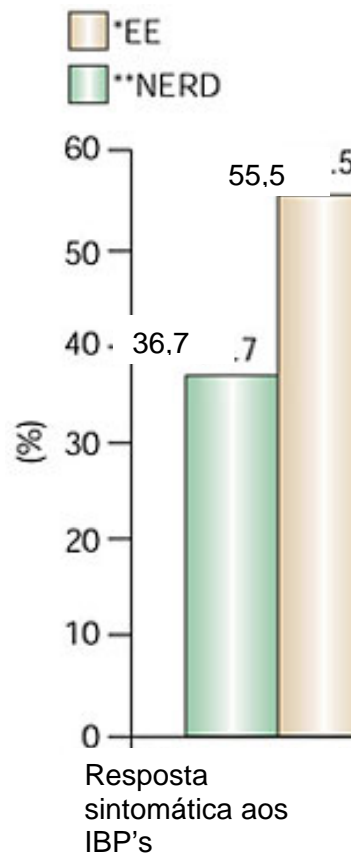


Figura 11 – Efetividade da terapia com inibidores da bomba de prótons em NERD comparado com Esofagite Erosiva (EE)

Fonte: Fass, 2006 (50)

2.3 QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA A SAÚDE (QVRS)

Existe atualmente um crescente interesse de médicos e pesquisadores nas áreas da saúde em transformar o conceito de Qualidade de Vida Relacionada a Saúde (QVRS) numa medida quantitativa que possa ser usada em ensaios clínicos e modelos econômicos e que os resultados obtidos possam ser comparados entre diversas populações e até mesmo entre diversas patologias (81). A percepção do estado de saúde e da QVRS dos pacientes, bem como o impacto, tanto de sua doença como de seu respectivo tratamento, estão sendo amplamente reconhecidos em estudos clínicos e epidemiológicos (82). Questionários genéricos e específicos, são encontrados cada vez com maior frequência em gastroenterologia e hepatologia e a sua utilização tem crescido exponencialmente nas últimas décadas (83).

Tradicionalmente, a avaliação de um tratamento está baseada em medidas de morbi e mortalidade, e o julgamento médico tem se orientado por parâmetros clínicos, laboratoriais e radiográficos (84). No entanto, o reconhecimento da necessidade de monitorização e avaliação do tratamento pelo ponto de vista do paciente fez surgir vários instrumentos, criados para medir subjetivamente as condições de bem-estar dos indivíduos (85).

As medidas de avaliação genérica de saúde não são capazes de dizer exatamente o que fazer, entretanto, são capazes de demonstrar se os pacientes conseguem executar determinadas atividades e como se sentem quando as estão praticando. As aplicações repetidas desses instrumentos no decorrer de um período podem definir a melhora ou piora do paciente, tanto em aspectos físicos como emocionais, permitindo avaliar determinada intervenção (85).

O interesse em conceitos como “padrão de vida” e “qualidade de vida” foi inicialmente partilhado por cientistas sociais, filósofos e políticos. O crescente desenvolvimento tecnológico da Medicina e ciências afins trouxe como uma conseqüência negativa a sua progressiva desumanização. Assim, a preocupação com o conceito de “qualidade de vida” refere-se a um movimento dentro das ciências humanas e biológicas no sentido de valorizar parâmetros mais amplos que o controle de sintomas, a diminuição da mortalidade ou o aumento da expectativa de vida (100).

Assim, a avaliação da qualidade de vida foi acrescentada nos ensaios clínicos randomizados como a terceira dimensão a ser avaliada, além da eficácia (modificação da doença pelo efeito da droga) e da segurança (reação adversa a drogas) (86). Muitas vezes na busca de acrescentar “anos à vida”, era deixada de lado a necessidade de acrescentar “vida aos anos” (100).

O termo qualidade de vida , como vem sendo aplicado na literatura médica, não parece ter um significado único (88). “Condições de saúde”, “funcionamento social” e “qualidade de vida” têm sido usados como sinônimos (87) e a própria definição de qualidade de vida não consta na maioria dos artigos que utilizam ou propõe instrumentos para sua avaliação (82). Qualidade de vida relacionada com saúde (“*Health-related quality of life*”) e Estado subjetivo de saúde (“*Subjective health status*”) são conceitos afins, centrados na avaliação subjetiva do paciente, mas necessariamente ligados ao impacto do estado de saúde sobre a capacidade do indivíduo de viver plenamente. Bullinger e cols. (88) consideram que o termo *qualidade de vida* é mais geral e inclui uma variedade potencial maior de condições que podem afetar a percepção do indivíduo, seus sentimentos e comportamentos relacionados com o seu funcionamento diário, incluindo, mas não se limitando, à sua condição de saúde e às intervenções médicas.

Houve na última década uma proliferação de instrumentos de avaliação de qualidade de vida e afins, a maioria desenvolvidos nos Estados Unidos, com um crescente interesse em traduzi-los para aplicação em outras culturas. A aplicação transcultural através da tradução de qualquer instrumento de avaliação é um tema controverso (100). Alguns autores criticam a possibilidade de que o conceito de qualidade de vida possa não ser ligado a cultura (89) . Por outro lado, em um nível abstrato, alguns autores têm considerado que existe um “universo cultural” de qualidade de vida, isto é, que, independente da nação, cultura ou época, é importante que as pessoas se sintam bem psicologicamente, possuam boas condições físicas e sintam-se socialmente integradas e funcionalmente competentes (90).

Questionários genéricos podem ser usados para medir o impacto do tratamento na qualidade de vida, preferencialmente em conjunto com medidas específicas para doença, pois como instrumento genérico pode falhar em não detectar aspectos particulares da qualidade de vida afetados pela doença (91).

Usadas juntas, as avaliações genéricas e específicas fornecem uma definição detalhada da saúde em suas dimensões múltiplas. Genéricas ou gerais as medidas de saúde avaliam tipicamente os conceitos da saúde que representam valores humanos básicos e são relevantes a todos “status de saúde” e bem estar. As medidas específicas enfocam os detalhes de uma doença ou de um grupo diagnóstico e são projetadas para identificar os aspectos de saúde afetados especificamente pela doença.

O **SF-36** (Medical Outcomes Study 36-item short form health survey) é um instrumento genérico de avaliação de qualidade de vida relacionada à saúde de fácil aplicação e compreensão (92,93). Embora seja considerado um instrumento relativamente novo em relação a outros já existentes (SIP- Sickness Impact Profile, NPH- Nottingham Health Profile, QWB- Quality of Well Being Scale, PGWB- Psychological General Well-Being Index), tem sido muito utilizado nos estudos clínicos, principalmente na área da gastroenterologia. O SF-36 foi traduzido e validado em diversos países em um projeto iniciado pelos seus principais autores e atualmente é um dos instrumentos genéricos mais estudados na literatura médica, sendo objeto de mais de 4000 publicações. Foi derivado inicialmente de um questionário de avaliação de saúde formado por 149 itens, desenvolvido e testado em mais de 22000 pacientes, como parte de um estudo de avaliação de saúde (Medical Outcomes Study – MOS) (94). Sua tradução e validação para a língua portuguesa foram realizadas em 1999 (92). Este questionário multidimensional é formado por 36 itens que englobam oito dos mais importantes conceitos de saúde, denominados de domínios: *capacidade funcional (10 itens)*, *aspectos físicos (4 itens)*, *dor (2 itens)*, *estado geral de saúde (5 itens)*, *vitalidade (4 itens)*, *aspectos sociais (2 itens)*, *aspectos emocionais (3 itens)* e *saúde mental (5 itens)* e *mais uma questão de avaliação comparativa entre as condições de saúde atuais e as de um ano atrás (questão 2)* (95). Após aplicação do instrumento, é dado um valor para cada resposta, gerando um escore final de 0 a 100 para cada domínio, onde zero corresponde ao pior estado geral de saúde e 100 ao melhor. Não existe um valor único que resuma toda a avaliação. Cada domínio é analisado em separado (92,96). A questão 2 não é considerada na pontuação dos domínios, mas fornece uma impressão global do impacto da doença sobre a vida do paciente, pois compara a sua saúde geral atual em relação a de um ano atrás.

Os domínios avaliados pelo SF-36 são agrupados em dois grandes componentes: componente físico e componente mental (vide figuras 12 e 13). Os escores de todos os oito domínios são utilizados no cálculo de cada um dos componentes, variando os pesos atribuídos a cada domínio. Os domínios que contribuem com maior peso para o cálculo do componente físico são: capacidade funcional, aspectos físicos, dor e estado geral de saúde. Já para o cálculo do componente mental, os domínios saúde mental, aspectos emocionais, aspectos sociais e vitalidade são os mais importantes. Esta divisão em dois componentes permite visualizar, de forma mais ampla, os aspectos mais afetados em diferentes doenças (97).

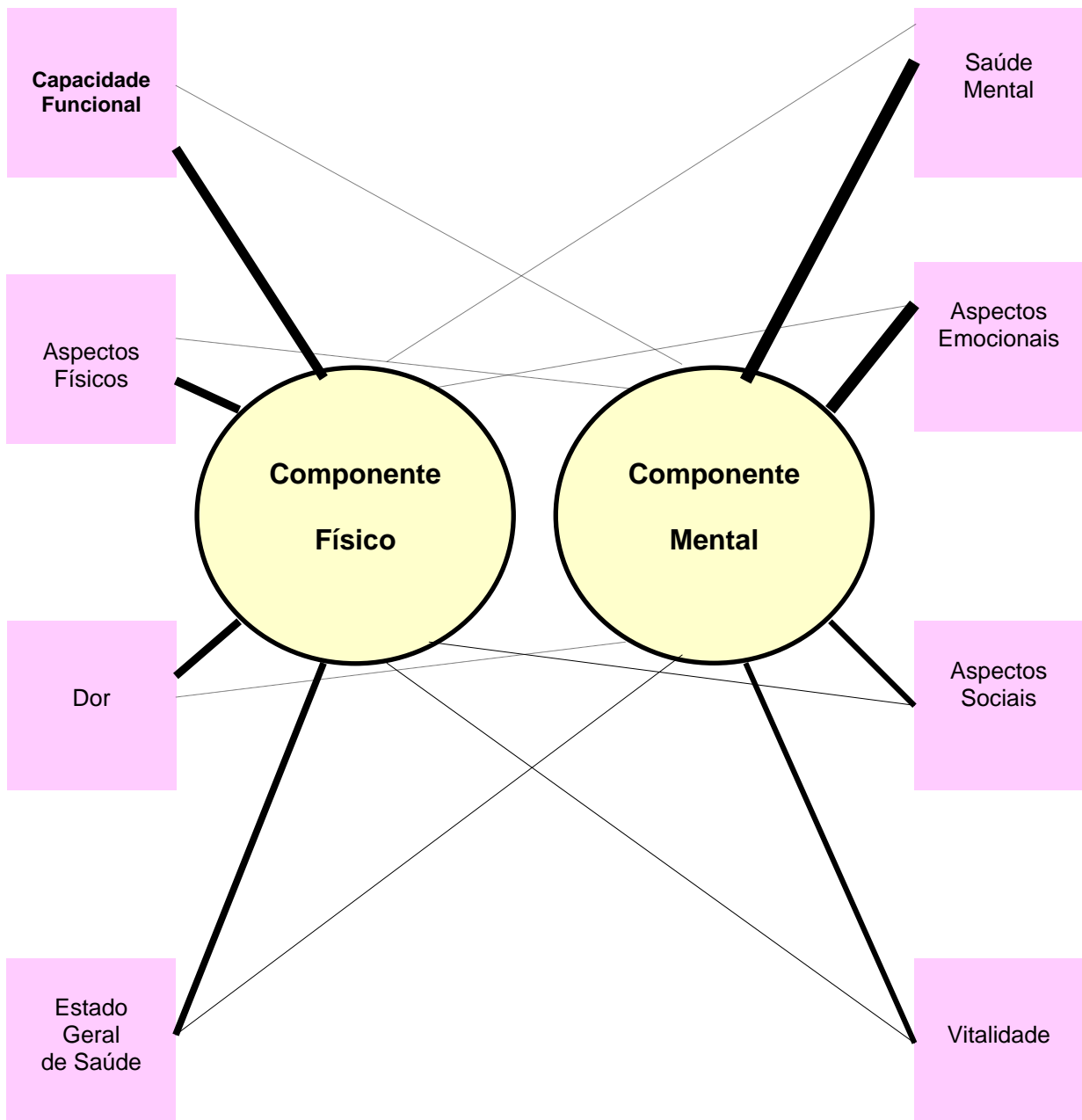
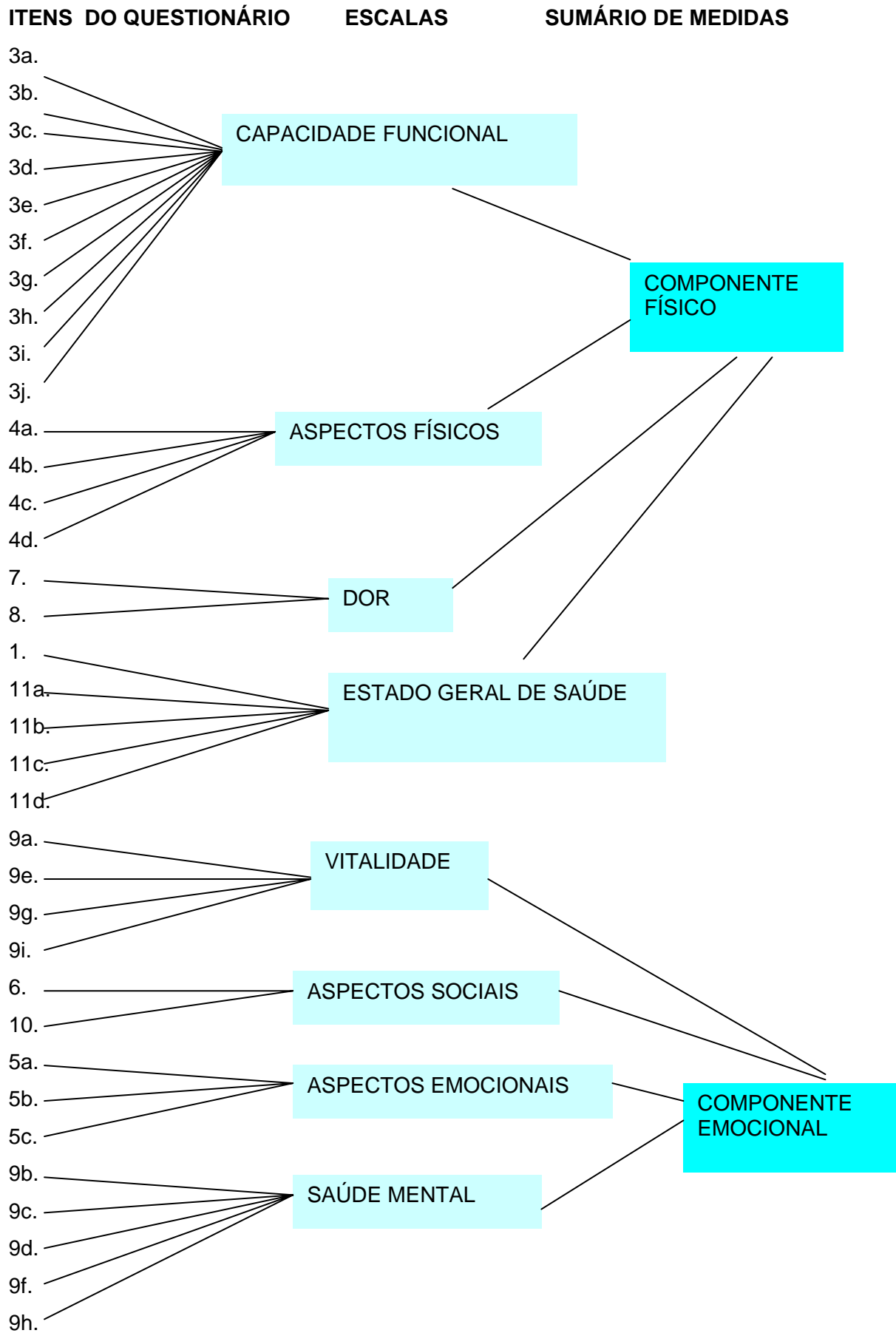


Figura 12 – Divisão dos domínios do SF-36 em dois componentes

Fonte: Modificado de Ware, Kosinski, and Keller, 1994 (95).

A espessura de cada linha representa a contribuição (peso) de cada domínio no cálculo dos componentes.



Uma vez que os escores finais de cada domínio diferem entre si não apenas pelo resultado do aspecto específico avaliado, mas também devido às diferenças no número e peso das questões utilizadas para compô-los, não é possível a comparação direta entre eles. Por exemplo, em um determinado indivíduo ou população, um escore final de 57 para a vitalidade não significa que este domínio esteja mais comprometido do que a capacidade funcional, cujo escore final tenha sido 83. Ao utilizarmos a média dos escores finais da população geral norte-americana como parâmetro de comparação (quadro 3), perceberemos que estes valores (57 para vitalidade e 83 para capacidade funcional) são equivalentes, uma vez que estes são os valores de “normalidade” (referência) desta população.

No entanto, se comparássemos estes mesmos valores com dados da população geral norueguesa, perceberíamos que ambos os domínios estão abaixo da média, e que para os padrões da população norueguesa (cujo escore médio final é de 70 para vitalidade e 90,7 para a capacidade funcional), a vitalidade estaria proporcionalmente mais comprometida do que a capacidade funcional. Idealmente, cada país deveria possuir seus próprios valores de referência. No entanto, apenas alguns poucos países, dentre os quais o Brasil não se inclui, possuem valores de referência para o SF-36 baseados em estudos populacionais.

As médias dos escores finais de referência dos oito domínios do SF-36 obtidos a partir de estudos populacionais nos Estados Unidos, Noruega, Suécia e Canadá estão apresentados no quadro 3 (98).

Quadro 3

Média dos escores finais de referência em oito domínios do SF-36 obtidos a partir de estudos populacionais de diferentes países

	Estados Unidos	Noruega	Suécia	Canadá
Capacidade Funcional	83,0	90,7	87,9	85,8
Aspectos Físicos	77,9	84,3	83,2	82,1
Dor	70,2	76,4	74,8	75,6
Estado Geral de Saúde	70,1	80,0	75,8	77,0
Vitalidade	57,0	70,0	68,8	65,8
Aspectos Sociais	83,6	86,4	88,6	86,2
Aspectos Emocionais	83,1	85,7	85,7	84,0
Saúde Mental	75,2	78,6	80,9	77,5

Fonte: SF-36.org (98).

Devido à dificuldade de memorizar os escores finais de referência dos diferentes países e à impossibilidade de comparação direta entre os escores de cada domínio de um indivíduo ou amostra estudada, criou-se o escore normatizado (“norm-based scoring”). Este escore deriva de uma transformação matemática na qual convencionou-se que o escore final de referência de cada domínio resulte em um valor de 50 com desvio-padrão de 10. Assim, no exemplo acima citado, tanto o valor de 57 para a vitalidade quanto o valor de 83 para a capacidade funcional irão gerar um escore normatizado, baseado nos dados da população geral norte-americana, igual a 50. No entanto, se estes mesmos valores exemplificados acima fossem normatizados com base nos valores de referência da população norueguesa, gerariam escores normatizados menores (45,6 para vitalidade e 46 para capacidade funcional), demonstrando, que para os padrões noruegueses, diferentemente dos da população norte-americana, a vitalidade estaria discretamente mais comprometida do que a capacidade funcional. A vantagem, portanto, do escore normatizado sobre o escore final é que o primeiro permite a comparação direta entre os diferentes domínios em um mesmo indivíduo e/ou amostra de uma mesma população.

O questionário SF-36 foi delineado preferencialmente para ser auto-administrável, embora a aplicação sob a forma de entrevista ou por telefone possa ser realizada. O estudo de validação para a língua portuguesa aplicou-o sob a forma de entrevista devido ao baixo nível cultural da população estudada (92).

Até a utilização do SF-36, o questionário Nottingham Health Profile (NHP) era o questionário genérico mais amplamente usado para medir de forma subjetiva a percepção do estado de saúde. Este instrumento consiste de duas partes: na primeira, as questões avaliam o estado de saúde do indivíduo relacionado à mobilidade física, dor, sono, energia, isolamento social e reações emocionais e a segunda, avalia o impacto da doença na vida diária do paciente. Contém 38 itens, também de fácil aplicação, não requerendo mais de 10 minutos para seu preenchimento. Entretanto, tem sido criticado devido à impossibilidade de detectar níveis de incapacidade, visto que só permite dois níveis de resposta: “sim” ou “não” (99).

Pesquisadores da Organização Mundial da Saúde (OMS) desenvolveram um instrumento que tenta abranger o maior número possível de domínios, inclusive, por exemplo, espiritualidade, satisfação com a imagem corporal, satisfação sexual e relações familiares (WHOQOL-100- World Health Organization of life Questionnaire-

100). O objetivo seria a obtenção de um instrumento genérico de avaliação multidimensional, transcultural e global, possibilitando comparações entre diferentes países e doenças. Este instrumento, diferente da maioria dos outros questionários genéricos, já foi traduzido e adaptado para a língua portuguesa no Brasil (100). No entanto, sua utilização em diferentes doenças ainda está em fase inicial.

O SF-36 foi escolhido como instrumento de aferição da qualidade de vida para este trabalho por ser um questionário bem delineado de avaliação genérica de saúde, com propriedades de medida comprovadas (reprodutibilidade, responsividade e validade), por estar traduzido e validado na Língua Portuguesa e por ser atualmente um dos mais utilizados na literatura médica.

2.2.1 Qualidade de vida relacionada a saúde e DRGE

Estudos vem demonstrando que pacientes com DRGE apresentam um déficit na qualidade de vida, quando comparados com doenças severas crônicas como hipertensão, asma, arritmia, falência cardíaca, depressão, diabetes e alguns tipos de câncer (79).

Aro et al (101), administraram o SF-36 em um estudo randomizado, em 300 indivíduos de uma comunidade, e observaram que pacientes com sintomas de DRGE nos últimos três meses, obtiveram significativa piora na qualidade de vida.

Eloubedi et al (102) comparou o impacto na qualidade de vida entre pacientes com esôfago de Barret, e DRGE de modo geral, utilizando como instrumento o SF-36, e não obteve diferença entre os dois grupos, o que indica que mesmo sendo o esôfago de Barret a consequência mais severa da DRGE, não significa necessariamente que os pacientes sintam isto.

A National Heartburn Alliance nos Estados Unidos (104), em trabalho com 130.000 pacientes com DRGE, indicou que 95% apresentaram azia por mais de um ano, e 50% por mais de 5 anos. Três quartos dos participantes apresentaram como frequência de sintomas duas vezes na semana, referindo limitação das atividades diárias, perda na produtividade, 60% apresentaram distúrbio do sono e 40% dificuldades de concentração no trabalho quando os sintomas estão presentes.

Henke (105) realizou um estudo estimando a perda na produtividade em 102 funcionários com Doença do Refluxo Gastroesofágico e obteve como resultado uma redução de receita em US \$ 237,00 por funcionário no período de 3 meses.

Dean e cols. (106), avaliaram o impacto na produtividade de 1003 pacientes com Doença do Refluxo Gastroesofágico e obtiveram como resultado mais de 30% de perdas, utilizando como meio de avaliação um questionário para pacientes com sintomas de Doença do Refluxo Gastroesofágico (*Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for Patients With Symptoms of Gastro – Esophageal Reflux Disease*).

Kuling et al (107), em um estudo realizado na Alemanha, Austria e Suíça, envolvendo 6215 pacientes com DRGE, encontrou uma diminuição na produtividade em todos. Após duas semanas de tratamento com Omeprazol diário, todos os domínios normalizaram-se, exceto os 'aspectos emocionais'.

No Canadá, como parte de um amplo estudo internacional: *DIGEST – Domestic/ International Gastroenterology Surveillance Study*, avaliou-se a prevalência dos sintomas do trato digestivo alto entre a população geral e seu impacto psicossocial e econômico. Os autores concluíram que esses sintomas apresentam alta prevalência nessa população e afetam substancialmente a qualidade de vida (108). Mulheres com DRGE tendem a ter piores escores quando comparadas com homens, mas o impacto da doença na qualidade de vida tende a diminuir com a idade (103).

Outro estudo, comparando a qualidade de vida de pacientes com DRGE não erosiva e a doença erosiva, utilizando como instrumentos um questionário geral e um específico, revelou um impacto maior na DRGE não erosiva, mais especificamente em relação ao estresse emocional e à vitalidade (103).

O impacto da DRGE na qualidade de vida, conforme descrição na literatura, pode ser categorizado em alguns importantes domínios: aspectos físicos, o qual está associado com dor, desconforto e conseqüente estilo de vida mais sedentário; aspectos emocionais, pelo importante efeito da doença na vida normal (57,58,59), com efeito negativo na relação sexual (55); aspectos sociais, pela relação da presença de sintomas relacionada ao tipo de alimentação (55,57) e impacto na produtividade, especialmente associada a perda de sono.

Os escores gerados pelos questionários QVRS em pacientes com NERD têm potencial contribuição, na avaliação terapêutica de pacientes o que não foi motivo de

estudo no presente trabalho. Parece-nos que o valor desses questionários em pacientes NERD está baseado em duas razões:

1°. Pacientes com NERD não têm lesões na mucosa esofágica à endoscopia, que possam cicatrizar e comprovar, objetivamente, o efeito benéfico de um determinado tratamento;

2°. Em pacientes com NERD os sintomas atribuíveis à doença do refluxo, como azia e regurgitação estão freqüentemente superpostos a sintomas funcionais, mais vagos, como por exemplo, dispepsia funcional, cuja resposta à terapêutica é menos objetiva e mais difícil de mensurar sendo a avaliação pelo próprio paciente definitivamente superior a realizada por profissionais da saúde.

3 JUSTIFICATIVA PARA REALIZAÇÃO DO ESTUDO

- A QVRS é diminuída na doença do refluxo gastroesofágico tanto na forma erosiva, quanto na não-erosiva.
- Escores em questionários de QVRS podem ser úteis na avaliação de tratamento da doença do refluxo gastroesofágico.
- Escores em questionários de QVRS na forma não-erosiva (NERD) são desconhecidos no país.
- Escores em questionários de QVRS em pacientes com NERD e refluxo ácido patológico e não-patológico comprovados à pHmetria esofágica prolongada são desconhecidos.

4 HIPÓTESE CONCEITUAL

A QVRS em pacientes com NERD, com e sem refluxo ácido patológico à pHmetria esofágica prolongada é semelhante.

5 OBJETIVOS

1. Mensurar os escores de Qualidade de Vida Relacionados à Saúde (QVRS) em pacientes com Doença do Refluxo Não-erosiva e compará-los com um grupo controle da população geral.
2. Comparar os escores da Qualidade de Vida Relacionados à Saúde (QVRS) entre indivíduos com DRGE e sem refluxo ácido patológico à pHmetria esofágica prolongada.

6 PACIENTES E MÉTODOS:

6.1 PACIENTES:

a) Delineamento do Estudo: Estudo transversal

b) Cálculo Amostral:

O número de pacientes incluídos no estudo foi baseado em uma amostra piloto de 10 pacientes com sintomas de doença do refluxo gastro-esofágico. Baseado na menor diferença entre os pacientes e a população geral, quanto aos escores médios dos domínios físico e mental do questionário SF-36, obteve-se uma diferença de 7 pontos, com um desvio padrão de 10. O poder estatístico foi de 80% com um nível de significância de 5%. Considerando tratar-se de um teste bilateral, o tamanho da amostra deveria ser de 34 pacientes.

c) Critérios de Inclusão:

Foram incluídos como **casos**, indivíduos adultos (maiores de 18 anos) com:

1. **Presença de sintomas típicos e/ou atípicos** para a Doença de Refluxo Gastroesofágico que procuraram o Núcleo Motilidade Digestiva para realização de pHmetria, isto é, resposta SIM à pelo menos um (01) ítem à Tabela de Sintomas, identificando a queixa principal (anexo B);
2. **Endoscopia Digestiva Alta recente (60 dias) incluindo-se documentação fotográfica.**
3. Assinatura do **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido** (anexo C), previamente aprovado pelas Comissões de Ética em Pesquisa das Instituições envolvidas.

Cada paciente antes ou após a execução do exame pHmétrico foi convidado a participar do estudo e responder aos questionários. Mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foi realizada entrevista individual para coleta de dados pessoais.

O questionário de qualidade de vida **SF-36** era então entregue com a solicitação de devolução da seguinte maneira:

- preenchido a domicílio e devolvido, quando o paciente comparecesse ao laboratório para retirada da sonda de pHmetria;
- preenchido no dia da retirada do exame;
- para os pacientes do Interior do Estado, que não conseguissem entregar no dia seguinte, e que não retornassem ao núcleo para retirada do exame, era entregue um envelope selado, com a solicitação de devolução do questionário preenchido via correio, endereçado ao Núcleo Motilidade Digestiva do Hospital Moinhos de Vento.

d) Critérios de Exclusão:

Foram excluídos pacientes com:

1. analfabetismo primário ou funcional;
2. **uso de medicações: inibidores da bomba de prótons, procinéticos e antagonistas dos receptores da Histamina tipo 2** nos últimos seis (06) meses;
3. **uso de medicações anti-depressivas** nos últimos seis (06) meses.

6.2 MÉTODOS

Indivíduos com sintomas suspeitos para doença do refluxo gastroesofágico encaminhados ao Núcleo de Motilidade Digestiva do Hospital Minhos de Vento, para estudo por pHmetria esofágica prolongada que preenchessem os critérios para NERD e que não utilizassem medicações para refluxo gastresofágico ou para depressão nos últimos seis meses, foram convidados a participar da pesquisa e responderam ao questionário, auto-aplicável, SF-36 composto por 36 questões (vide anexo 2) com a geração de escores em 8 domínios (capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental). Os escores desse grupo foram comparados com os de um controle histórico da população obtidos no ‘Estudo sobre a prevalência de doenças reumáticas na cidade de Montes Claros’ realizado no ano de 2002, com um total de 3038 indivíduos, amostragem esta probabilística, por conglomerados, sendo a unidade amostral o domicílio, dos quais, 940 possuíam dor e/ou incapacidade funcional. Os dados da população geral, então, basearam-se nos 2098 indivíduos restantes.

6.2.1 Obtenção de dados pessoais

Os dados pessoais foram obtidos em entrevista da pesquisadora com o paciente mediante questionário que continha as seguinte informações:

- ❖ sexo;
- ❖ idade;
- ❖ escolaridade;
- ❖ renda familiar;
- ❖ presença de doenças crônicas;
- ❖ uso de medicações;
- ❖ tabela de sintomas para DRGE. (vide anexo A)

6.3 DEFINIÇÃO DE CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

6.3.1 Doença do Refluxo Gastroesofágico Não Erosiva

Foi considerada presente ou positiva quando o laudo endoscópico e a revisão dos documentos fotográficos da mucosa esofágica estavam presentes e indicavam ausência de lesões erosivas, ulceradas, e/ou sugestão de epitélio colunar no terço distal (Barret).

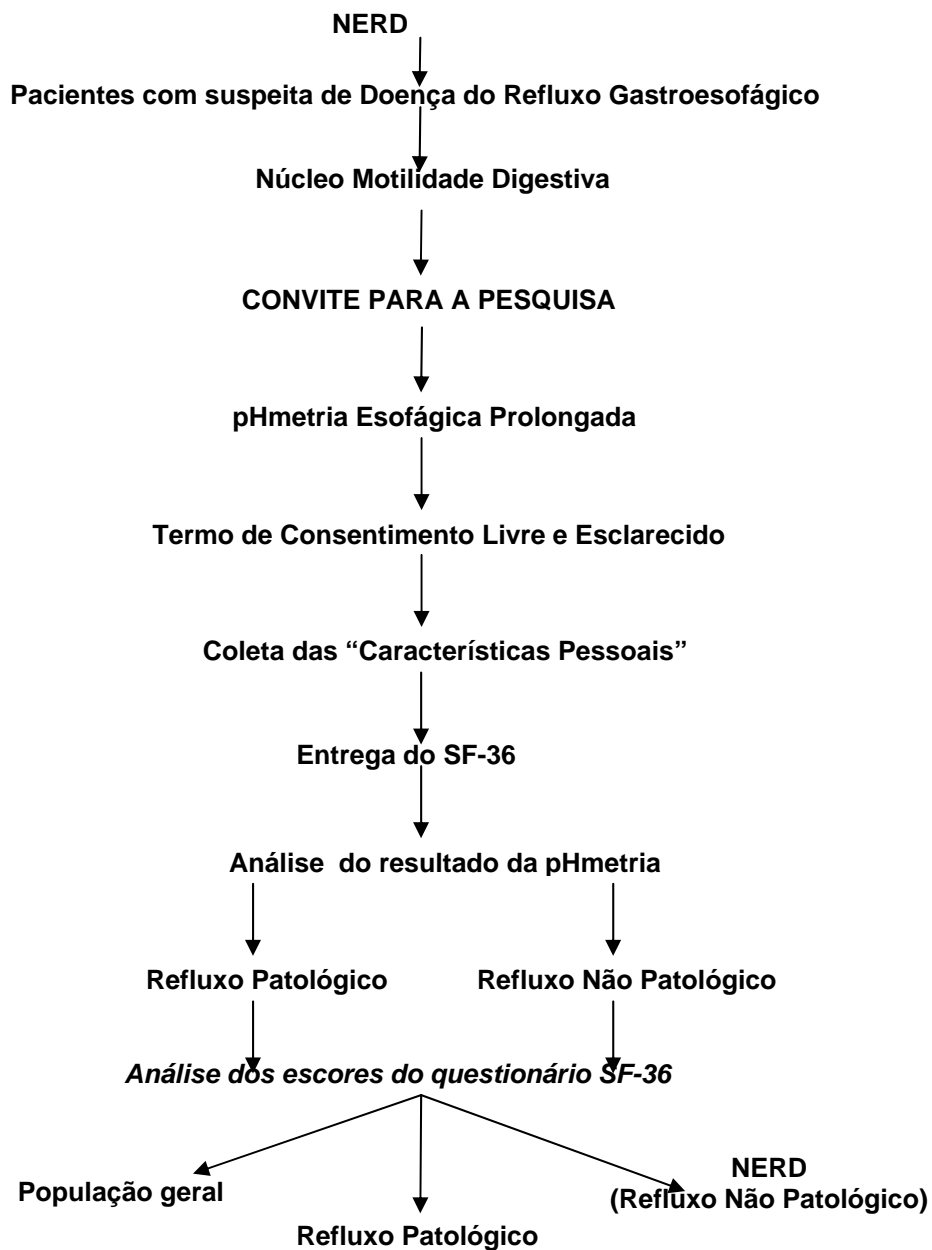
6.3.1 Refluxo Gastroesofágico Ácido Patológico

Foi considerado positivo quando o tempo total de pH abaixo de 4 (nas pelo menos 20 horas) foi superior a 4,2% do tempo do estudo da pHmetria esofágica prolongada.

6.3.3 Índice de Sintomas

Foi considerado “positivo” quando houve simultaneidade de sintomas (pirose, dor torácica, tosse, disfagia, etc...) e registro de refluxo ácido em pelo menos 50% das ocasiões.

6.4 FLUXOGRAMA:



7 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética e Científica do Instituto de Ensino e Pesquisa – IEP - do Hospital Moinhos de Vento de Porto Alegre, apresentado e aprovado na disciplina “Seminário de Pesquisa” do PPG: Ciências em Gastroenterologia da Faculdade de Medicina (URFGS).

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi utilizado em todos os pacientes que responderam aos questionários.

Os autores comprometem-se a divulgar os resultados do trabalho na íntegra em periódico científico reconhecido e indexado no INDEX MEDICUS ou no SCIELO.

8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise de dados obtidos foi feita por teste Qui-quadrado para comparação entre grupos de variáveis qualitativas e as variáveis quantitativas foram analisadas por Teste *t* de Student, Teste de Fisher ou de Mann-Whitney para comparação entre grupos.

O banco de dados e as análises foram realizados, utilizando-se o programa de análise estatística SPSS versão 11.0.

Os escores dos domínios e dos componentes do SF-36 foram calculados por meio de programa disponível na página eletrônica <<http://www.SF-36.org>>, que utiliza as fórmulas desenvolvidas pelos autores do questionário (98). Os escores finais (valores de 0 a 100) são obtidos através de cálculos matemáticos subdivididos em três etapas. A primeira etapa consiste na recodificação dos valores atribuídos a cada questão (item) do questionário; a segunda no cálculo do escore bruto de cada domínio através da soma dos valores recodificados. Na terceira etapa, o escore final de cada domínio resulta da diferença entre o escore bruto observado e o menor valor bruto possível, dividindo-a pelo intervalo entre o maior e o menor escore bruto. Os escores normalizados, no presente estudo, foram calculados com base nos dados da população geral norte-americana de 1998 (98).

Os resultados das variáveis qualitativas foram apresentados em números absolutos e percentuais. As variáveis quantitativas foram expressas com média e desvio padrão ou mediana e percentis 25 e 75.

O teste Qui-Quadrado e o teste *t-Student* foram utilizados na comparação dos parâmetros de caracterização de amostra dos pacientes com pHmetria positiva e negativa, respectivamente em variáveis qualitativas e quantitativas.

Na comparação entre os grupos de pacientes com pHmetria positiva e negativa em relação aos domínios normalizados do questionário SF-36, e na comparação entre os domínios normalizados do questionário SF-36 e a variável sexo foi utilizado Teste de Mann-Whitney.

A comparação entre a população geral e a com sintomas de DRGE, em relação aos domínios normalizados do questionário SF-36 foi realizada com Teste *t-Student*.

A associação entre idade, renda e escolaridade em relação aos domínios normatizados do questionário SF-36 foi obtida com o coeficiente de correlação de Spearman.

Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

9 RESULTADOS

Durante o período de Novembro de 2004 à Agosto de 2005, 179 indivíduos foram encaminhados ao Núcleo Motilidade Digestiva do Hospital Moinhos de Vento para realização de pHmetria esofágica prolongada.

Observando como critérios de exclusão o uso de medicações para DRGE (procinéticos, antagonistas dos receptores da histamina tipo 2 e IBPs), bem como anti-depressivo, por um período mínimo de seis meses antecedentes ao exame, 57 pacientes foram entrevistados. Destes, 5 desistiram do exame, 10 não retornaram o questionário, e 42 foram incluídos no estudo.

Em relação a presença de outras doenças, em pacientes com pHmetria positiva, cinco eram hipertensos, um apresentava hipotireodismo, um osteoporose e um rinite; e em pacientes com pHmetria negativa, quatro eram hipertensos, um apresentava hipotireodismo e um osteoporose.

Quanto ao uso de outras medicações, em pacientes com refluxo patológico, cinco faziam uso de anti-hipertensivo, um de hormônio tireoideano, um utilizava Cálcio, um corticóide e um fazia reposição hormonal; e em pacientes sem refluxo patológico, quatro faziam uso de anti-hipertensivo, um de hormônio tireoideano, um utilizava Cálcio, e um fazia reposição hormonal.

Primeiramente, os dados dos pacientes com refluxo patológico (n=21) e sem refluxo patológico (n=21) foram comparados, e foi possível analisar que *tratam-se de amostras com características semelhantes nos dois grupos*.

As características das amostras em valores absolutos e percentual com e sem refluxo patológico estão apresentadas na tabela 1 e a comparação entre os grupos de pHmetria positiva e negativa e sua respectiva mediana e percentis (P25-P75) em relação aos domínios do questionário SF-36 estão apresentados na tabela 2 e figura 13.

A segunda comparação dos domínios do SF-36 nos pacientes com NERD (n=42) foi feita com base nos dados da população geral obtidos no 'Estudo sobre a prevalência de doenças reumáticas na cidade de Montes Claros' realizado no ano de 2002, com um total de 3038 indivíduos, amostragem esta probabilística, por conglomerados, sendo a unidade amostral o domicílio, dos quais, 940 possuíam dor e/ou incapacidade funcional. Os dados da população geral, então, basearam-se nos

2098 indivíduos restantes. As características socio-emográficas dos 3038 indivíduos estão descritas (vide anexo).

A comparação entre a população geral e a com NERD, em relação aos domínios do SF-36 estão apresentadas na tabela 3 e figura 14.

A tabela 4 mostra a não associação entre idade, renda, escolaridade e os domínios do SF-36, e a tabela 5 utiliza a variável sexo como comparativo.

Tabela 1 – Características dos Pacientes com Doença do Refluxo não Erosiva (NERD) (n=42)

Características	Grupo		P
	Refluxo Patológico (n%)	Refluxo Não Patológico (n%)	
Sexo – n(%)			
Masculino	6 (28,6)	6 (28,6)	1,000*
Feminino	15 (71,4)	15 (71,4)	
Idade – Média (DP)	47,5 (11,9)	43,9 (13,3)	0,366**
Renda (em sm) - n(%)			
2 a 4	5 (23,8)	4 (19,0)	0,963*
5 a 8	3 (14,3)	2 (9,5)	
9 a 15	2 (9,5)	3 (14,3)	
16 a 24	5 (23,8)	6 (28,6)	
> 24	6 (28,6)	6 (28,6)	
Escolaridade – n(%)			
1º grau	4 (19,0)	2 (9,5)	0,595*
2º grau	5 (23,8)	8 (38,1)	
Superior incompleto	1 (4,8)	2 (9,5)	
Superior completo	11 (52,4)	9 (42,9)	
Sintomas – n(%)			
Típicos			
Pirose/Regurgitação	14 (33,3)	11(26,2)	0,529*
Atípicos			
Dor torácica	2(4,8)	5(11,9)	0,409***
Disfagia	2(4,8)	1(2,4)	1,000***
Tosse	3(7,1)	4(9,5)	1,000***
Índice de Sintomas	7(16,6)	3(7,1)	0,277***
Manometria			
Esfíncter Esofágico Inferior Hipotônico	6(14,3)	0(0)	0,020***
Motilidade Esofágica Ineficaz	5(11,9)	6(14,3)	1,000***
Espasmo Esofágico Difuso	1(2,4)	1(2,4)	1,000***
Quebra Nozes	1(2,4)	1(2,4)	1,000***
Endoscopia			
Hérnia Hiatal Deslizante	4(9,5)	2(4,8)	0,6628***

* Valor obtido pelo Teste Qui-Quadrado

** Valor obtido pelo Teste t-Student

***Valor obtido pelo Teste de Fisher

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre as médias das características estudadas, exceto para a variável Esfíncter Esofágico Inferior Hipotônico, mais prevalente no grupo pHmetria com refluxo patológico.

Tabela 2 – Resultados dos Escores dos Domínios Normalizados do SF 36 para os Pacientes com e sem Refluxo Patológico (N=42)

Domínios	NERD		P*
	N (DP)		
	Mediana (P25-P75)	Mediana (P25-P75)	
Capacidade Funcional	52,9 (49,9 – 55,0)	50,9 (39,4 – 57,1)	0,493
Aspectos Físicos	56,2 (38,6 – 56,2)	42,1 (35,0 – 56,2)	0,123
Dor	51,6 (37,3 – 62,7)	41,8 (37,5 – 54,2)	0,196
Estado geral de saúde	55,6 (46,2 – 57,9)	53,2 (43,9 – 57,9)	0,577
Vitalidade	51,4 (45,5 – 62,1)	46,7 (39,6 – 55,0)	0,240
Aspectos sociais	46,3 (29,9 – 57,1)	40,9 (32,7 – 54,4)	1,000
Aspectos emocionais	34,2 (29,0 – 55,3)	44,6 (34,3 – 55,3)	0,290
Saúde mental	48,2 (39,1 – 56,2)	45,9 (34,5 – 55,0)	0,504
Sumário de componente físico	55,8 (44,1 – 58,5)	47,8 (37,7 – 57,1)	0,090
Sumário de componente mental	41,6 (34,1 – 54,9)	44,3 (34,6 – 55,1)	0,850

* Valor obtido pelo Teste de Mann-Whitney

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as medianas nos escores dos domínios estudados.

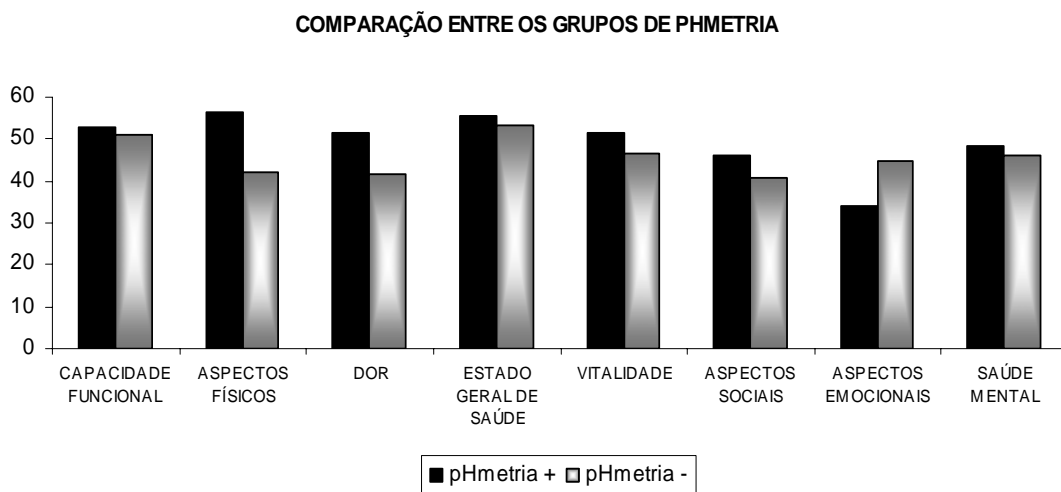


Figura 13 – Escores dos Domínios Normalizados do SF 36 para os Pacientes com e sem Refluxo Patológico (N=42)

Tabela 3 – Comparação entre a População Geral e a com NERD em Relação aos Domínios Normalizados do Questionário SF-36

Domínios	Populações		P*
	NERD (N=42)	Controle (N=2098)	
	Média (DP)	Média **	
Capacidade Funcional	48,4 (9,3)	50	0,286
Aspectos Físicos	45,8 (11,0)	52,6	< 0,001
Dor	47,1 (11,8)	51,2	0,029
Estado geral de saúde	52,0 (8,7)	52,3	0,825
Vitalidade	50,5 (10,6)	56,2	0,001
Aspectos sociais	43,4 (11,8)	50,2	0,001
Aspectos emocionais	41,8 (12,8)	50,9	< 0,001
Saúde mental	45,5 (11,2)	48,7	0,073
Sumário de componente físico	49,9 (9,2)	52,1	0,125
Sumário de componente mental	43,8 (12,2)	50,8	0,001

* Valor obtido pelo Teste t-Student

** Valores do desvio-padrão não fornecidos pelo autor.

Houve diferença estatisticamente significativa nos escores dos seguintes domínios: *aspectos físicos, dor, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais*.

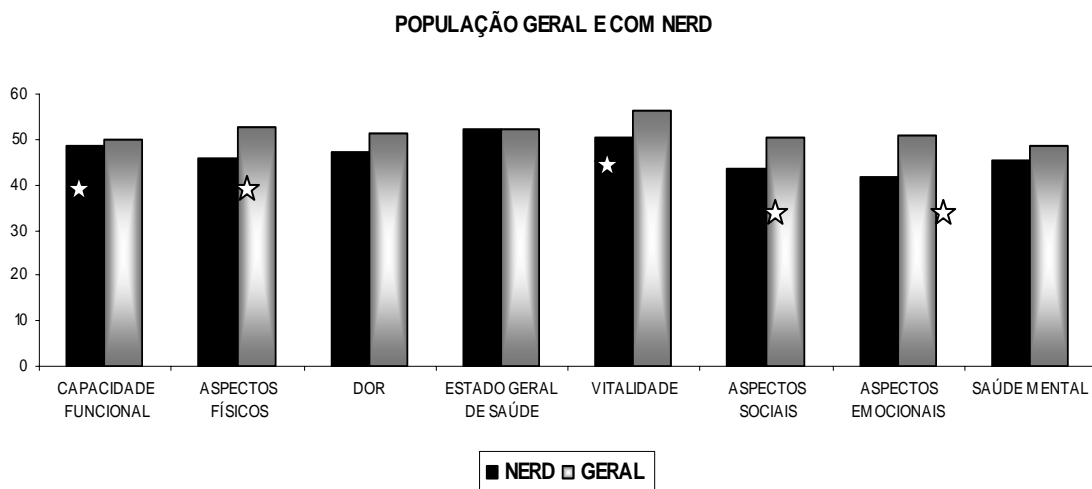


Figura 14 – Comparação entre a População Geral e a com NERD em Relação aos Domínios Normalizados do Questionário SF-36

Tabela 4 – Associações entre Idade, Renda e Escolaridade em Relação aos Domínios Normalizados do Questionário SF-36

Domínios	Características (n=42)		
	Idade	Renda	Escolaridade
	r* (P)	r* (P)	r* (P)
Capacidade Funcional	-0,134 (0,396)	0,306 (0,049)	0,187 (0,237)
Aspectos Físicos	-0,077 (0,628)	0,188 (0,243)	0,030 (0,851)
Dor	0,076 (0,630)	0,185 (0,242)	0,178 (0,259)
Estado geral de saúde	0,012 (0,941)	-0,109 (0,493)	0,037 (0,814)
Vitalidade	-0,024 (0,879)	0,008 (0,961)	0,018 (0,912)
Aspectos sociais	-0,008 (0,960)	0,125 (0,429)	-0,025 (0,873)
Aspectos emocionais	-0,128 (0,421)	0,206 (0,192)	0,050 (0,755)
Saúde mental	-0,017 (0,917)	0,224 (0,155)	0,196 (0,213)
Sumário de componente físico	0,039 (0,807)	0,089 (0,576)	0,089 (0,573)
Sumário de componente mental	-0,070 (0,659)	0,155 (0,328)	0,085 (0,592)

*Coeficiente de correlação de Spearman

No presente estudo, ao associar as variáveis idade, renda e escolaridade aos domínios do SF-36, verifica-se que os oito domínios parecem não estar associados a estas variáveis. Em relação a variável sexo, observa-se uma diferença estatisticamente significativa apenas no domínio *vitalidade*, mostrando que pacientes do sexo masculino apresentam um melhor escore em relação ao sexo oposto. Os sete outros domínios parecem não estar associados a esta variável.

Tabela 5 – Comparação entre os Domínios Normalizados do Questionário SF-36 e a Variável Sexo

Domínios	Sexo		P*
	Masculino	Feminino	
	Mediana (P25 – P75)	Mediana (P25 – P75)	
Capacidade Funcional	52,9 (50,9 – 57,1)	50,9 (38,3 – 55,0)	0,104
Aspectos Físicos	45,7 (35,0 – 56,2)	49,2 (35,0 – 56,2)	0,837
Dor	46,7 (34,7 – 61,0)	46,5 (37,5 – 57,6)	0,923
Estado geral de saúde	57,9 (50,9 – 62,0)	53,2 (45,6 – 57,9)	0,060
Vitalidade	55,0 (47,3 – 68,6)	46,7 (39,6 – 56,2)	0,042
Aspectos sociais	43,6 (30,0 – 57,1)	46,3 (30,0 – 57,1)	0,902
Aspectos emocionais	39,6 (34,2 – 55,3)	34,3 (34,2 – 55,3)	0,945
Saúde mental	47,1 (35,7 – 56,7)	47,1 (34,5 – 55,0)	0,752
Sumário de componente físico	53,6 (46,8 – 57,0)	40,4 (38,3 – 58,5)	0,401
Sumário de componente mental	45,5 (32,1 – 58,6)	43,8 (36,8 – 54,7)	0,650

* Valor obtido pelo Teste de Mann-Whitney

10 DISCUSSÃO

A presente dissertação apresenta escores da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) em pacientes com sintomas compatíveis com a doença do refluxo gastroesofágica na sua forma *não-erosiva*. A comparação desses escores foi realizada com um controle histórico da população geral e entre indivíduos *com e sem refluxo ácido patológico* à pHmetria esofágica prolongada.

A idéia original dos autores era avaliar a qualidade de vida de pacientes com DRGE nas suas formas erosiva e não erosiva após confirmação por pHmetria esofágica prolongada, comparando-os a um grupo controle pareado por sexo e idade e recrutado na própria família do indivíduo estudado. No decorrer do trabalho, observou-se grande dificuldade no recrutamento desses “controles”. Algumas das justificativas relatadas pelos pacientes quanto a impossibilidade de recrutar controles foram: a família ser residente em outra cidade, dificuldade em contactar com seus familiares, não possuir em sua família uma outra pessoa com o mesmo sexo e/ou faixa etária, uso de medicações antidepressivas, etc... Alguns pacientes traziam como controles os cônjuges, outros familiares, colegas de trabalho, vizinho/a, porém a maioria com grande disparidade quanto à idade e, freqüentemente, com sexo diferente. Essas dificuldades para o recrutamento do grupo controle, como inicialmente planejado, levou-nos a escolher para comparação um controle histórico. O único estudo encontrado de QVRS em população geral brasileira utilizando o questionário SF-36, foi o realizado em Montes Claros, Minas Gerais, como parte de recente defesa de tese de doutorado em São Paulo, gentilmente cedido pelos autores (104).

Em relação ao recrutamento dos pacientes estudados, o critério de exclusão “uso de medicações para a doença e/ou anti-depressivos nos últimos seis meses” foi o mais freqüente, pois a grande maioria, estava utilizando ou já havia utilizado, recentemente, medicação anti-secretora (IBPs) para DRGE, aparentemente, sem sucesso terapêutico. Respeitando tais critérios, entre 179 pacientes encaminhados, consecutivamente, ao Núcleo de Motilidade Digestiva do Hospital Moinhos de Vento, 42 pacientes foram incluídos.

A análise dos exames endoscópicos realizados, previamente, ao encaminhamento para estudo pHmétrico, nos 42 indivíduos incluídos no estudo, surpreendentemente, permitiu-nos observar uma consistente ausência de lesões em mucosa esofágica (erosões, ulcerações ou aspecto compatível com epitélio de Barrett) em todos os pacientes. Isso possibilitou a classificação desses indivíduos no subgrupo *não-erosivo (non erosive reflux disease ou NERD)* da doença do refluxo. A oportunidade para estudar tal grupo é de grande interesse pela sua alta prevalência e ao mesmo tempo relativa escassez de publicações no assunto. Esse inesperado achado, na verdade, torna os resultados do presente estudo em contribuição original no país, considerando-se a inexistência de dados sobre QVRS em pacientes com NERD no Brasil.

Merece reflexão, também, o fato de a coleta de dados ter sido realizada em um hospital da comunidade, privado, com indivíduos predominantemente de renda e escolaridade elevada cujos usuários, provavelmente, tenham menor proporção de doenças graves e/ou suas complicações quando comparados com os descritos em hospitais públicos conveniados ao SUS.

Quando comparamos características do grupo estudado com as descritas na literatura para indivíduos com NERD, observamos, também, um nítido predomínio do sexo feminino e uma baixa frequência de hérnias hiatais deslizantes, hipotonia do esfíncter esofágico inferior, alterações motoras no corpo esofágico (espasmo esofágico difuso e esôfago em quebra-nozes). A exceção foi uma maior frequência de esfíncter esofágico hipotônico no grupo com refluxo ácido positivo à pHmetria (06). Na presente casuística incluímos como “pacientes com NERD” os indivíduos com sintomas típicos e atípicos e com cada indivíduo identificando não só a sua “queixa principal”, mas também, a presença de vários outros sintomas secundários. Entre essas queixas principais houve maior prevalência para pirose (59,5%) no grupo dos 42 indivíduos, mas assim como em todos os outros sintomas, igualmente distribuída entre aqueles “com” e “sem” refluxo ácido patológico.

Por se tratar de um questionário de qualidade de vida genérico, os escores do SF-36 estão sujeitos a influências de outros fatores relacionados à saúde, às oscilações multifatoriais na sensação de bem-estar físico e mental, além das variações na intensidade dos sintomas específicos da DRGE. Seria interessante a utilização de um questionário específico para avaliar a qualidade de vida na DRGE,

entretanto, não dispunhamos no início desse trabalho de um instrumento já validado em língua portuguesa.

Neste estudo, verificou-se que a qualidade de vida dos pacientes com NERD apresenta valores inferiores em todos os domínios do questionário quando comparados com o controle histórico da população geral de Montes Claros, porém, valores estatisticamente significativos foram obtidos nos seguintes escores: aspectos físicos, os quais indicam o limite de saúde para o desenvolvimento de atividades físicas; dor, relacionada a freqüência ou desconforto da dor e sua interferência nas atividades normais; vitalidade, a qual avalia mudanças subjetivas de bem-estar relacionado a energia ou cansaço; aspectos sociais, que refere-se ao impacto que os problemas emocionais ou físicos causam nas atividades normais; aspectos emocionais, relacionado ao nível de problemas emocionais a diminuição da realização de trabalho ou atividades usuais; sumário de componente mental, o qual deriva-se da correlação entre os quatro últimos domínios do questionário (vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental).

A comparação dos casos do presente estudo com o grupo populacional “controle” de Montes Claros, apresenta, entretanto, importantes limitações, destacando-se entre elas as diferenças étnicas (100% dos “casos NERD” com cor branca versus 38% nos “controles”) diferenças socio-econômicas (“casos NERD” com a maioria em classes elevadas versus classes sociais C, D e E em 78% dos “controles”)(vide anexo 4). Acresça-se a isso, diferentes costumes e hábitos alimentares de população em área urbana com pequeno porte em estado central no País contrastando com os de uma área metropolitana na região sul. Essas questões limitam bastante a utilização desse grupo controle e indicam a necessidade de dados comparativos com base populacional medindo a QVRS na região sul do país.

No presente estudo, identificamos no subgrupo de indivíduos “sem” refluxo ácido patológico, três indivíduos com índice de sintomas positivo, isto é, episódios de sintomas durante o exame (dor torácica, tosse e pirose, respectivamente) simultâneos a episódios de refluxo ácido registrados à pHmetria. O laudo emitido foi “negativo” para refluxo patológico, seguindo os critérios vigentes, isto é, o tempo total de exposição ácida foi menor do que 4,2 % do período do exame mas houve nítida percepção dos episódios de refluxo por esses pacientes com provável impacto na sua QVRS. Indivíduos com essas características têm sido denominados

como portadores de “esôfago hipersensível” ou “falsos negativos” o que aponta para uma das limitações diagnósticas da pHmetria esofágica prolongada.

A técnica pHmétrica introduzida e popularizada na década de 1960 por Johnson e DeMeester representou um grande avanço no diagnóstico do refluxo ácido associado a uma elevada resposta ao tratamento anti-secretor com inibidores da bomba de prótons.

A pHmetria com seus atuais valores não tem sensibilidade para detectar refluxo fracamente ácido, que potencialmente também pode comprometer a QVRS em uma parcela de pacientes com NERD. Igualmente, a pHmetria também não identifica outros fenômenos nociceptivos capazes de provocar sintomas. Recentes estudos experimentais têm demonstrado que não somente o refluxo ácido, mas o refluxo fracamente ácido, o refluxo alcalino e o refluxo gasoso com distensão do esôfago podem também desencadear sintomas como pirose ou azia (110). Pirose, é hoje considerada como a percepção de uma variedade de estímulos intraesofágicos, sendo o refluxo patológico (provavelmente o mais freqüente e importante) apenas um deles. A antiga frase “sem acidez, sem azia” é, hoje, considerada obsoleta (61). Recente *workshop* internacional propôs que a combinação de duas técnicas, isto é, a pHmetria e a impedanciometria são necessárias para identificar um maior espectro de refluxos de outras naturezas, tais como os refluxos fracamente ácidos (pH entre 4 e 7) fracamente alcalinos (pH próximo à 7) e, inclusive, os gasosos, não identificáveis à pHmetria convencional. Essa técnica combinada parece ter especial valor em pacientes sintomáticos e com pHmetria convencional “negativa” e poderá identificar indivíduos no subgrupo “pirose funcional” permitindo um tratamento mais específico (72).

Os escores da QVRS em pacientes com e sem refluxo ácido patológico à pHmetria foram similares entre si reforçando a hipótese de que outras variáveis entre elas desordens “funcionais”, tais como hiperalgesia visceral e alodinia estejam presentes também em pacientes com NERD freqüentemente encontradas na dispepsia funcional e na síndrome do intestino irritável.

11 CONCLUSÕES

1. Os escores da Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS) em pacientes com doença do refluxo não-erosiva, foi inferior em cinco domínios quando comparada com um grupo controle histórico da população geral. Comparação com um grupo controle local é recomendável.
2. Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS) em indivíduos com doença do refluxo não-erosiva (NERD) é semelhante entre indivíduos com ou sem refluxo ácido patológico.

REFERÊNCIAS

1. Moraes-Filho JPP, Cecconello I, Gama-Rodrigues J, Castro LP, Henry MA, Meneghelli UG, Quigley E, and the Brazilian Consensus Group. Brazilian consensus on gastroesophageal reflux disease: proposal for assessment, classification, and management. *Am J Gastro* 97(2); 242-248:2002.
2. Dent J, Brun J, Fendrick AM, Fennerty MB, Janssens J, Kahrilas PJ, Lauritsen K, Reynolds JC, Shaw M, Talley NJ. An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval workshop report. *Gut* 44;1-16:1999.
3. Dent J, El-Serag HB, Wallander M-A, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 54; 710-717:2005.
4. Moraes-Filho JPP, Chinzon D, Eisig JN, Hashimoto CL, Zaterka S. Prevalence of heartburn and gastroesophageal reflux disease in the urban Brazilian population. *Arq Gastroenterol* 42; 122-127:2005.
5. Oliveira SS, Santos IS, Silva JFP, Machado EC. Prevalência e fatores associados à doença do refluxo gastroesofágico. *Arq Gastroenterol* 42;116-121:2005.
6. Farid N, Costa JSD, Nader GA, Motta GLCL. Prevalência de pirose em Pelotas, RS, Brasil. *Arq Gastroenterol* 40(1);31-34:2003.
7. Barros SGS. Doença do refluxo gastroesofágico – prevalência, fatores de risco e desafios... *Arq Gastroenterol* 42;71:2005.
8. Orlando R. Pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med Sci* 326(5);274-278:2003.
9. Castell DO, Murray JA, Tutuian R, Orlando RC, Arnorld R. Review article: the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease – oesophageal manifestations. *Aliment Pharmacol Ther* 20(suppl. 9);14-25:2004.
10. Diamant NE. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *GI Motility* online 2006 May 16; Available from: URL: www.nature.com/gimo/contents.

11. Stein HJ, Liebermann-Meffert D, DeMeester TR, Siewert JR. Three-dimensional pressure image and muscular structure of the human lower sphincter. *Surgery* 117(6);692-8:1995.
12. Liebermann-Meffert D, Allgower M, Schmid P, Blum AL. Muscular equivalent of the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology* 76(1);31-8:1979.
13. Preiksaitis HG, Diamant NE. Regional differences in cholinergic activity of muscle fibers from the human gastroesophageal junction. *Am J Physiol* 272(6 Pt 1);G1321-G1327:1997.
14. Boeckxstaens GE. The lower oesophageal sphincter. *Neurogastroenterol Motil* 17(suppl. 1);13-21:2005.
15. Penagini R, Carmagnola S, Cantù P, Allocca M, Bianchi PA. Mechanoreceptors of the proximal stomach: role in triggering transient lower esophageal relaxation. *Gastroenterology* 126;49-56:2004.
16. Straathof JWA, Ringers J, Lamers CBHW, Masclee AAM. Provocation of transient lower esophageal relaxations by gastric distension with air. *Am J Gastro* 96;2317-2323:2001.
17. Scheffer RCH, Gooszen HG, Hebbard GS, Samsom M. The role of transsphincteric pressure and gastric volume in acid reflux before and after fundoplication. *Gastroenterology* 129;1900-1909:2005.
18. Iwakiri K, Hayashi Y, Kotoyori M, Tanaka Y, Kawakami A, Sakamoto C, Holloway RH. Transient lower esophageal sphincter relaxations (TLESRs) are the major mechanism of gastroesophageal reflux but are not the cause of reflux disease. *Dig Dis Sci* 50(6);1072-1077:2005.
19. Dent J, Doods WJ, Friedman RH, Sekigushi T, Hogan WJ, Arndorfer RC, Petrie DJ. Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. *J Clin Invest* 65(2);256-67:1980.
20. Doods WJ, Dent J, Hogan WJ, Helm JF, Hauser R, Patel GK. Mechanism of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. *N Eng J Med* 307(25);1547-52:1982.
21. Sifrim D, Holloway R. Transient lower esophageal sphincter relaxations: how many or how harmful? *Am J Gastro* 96(9);2529-32:2001.
22. Mittal RK, Balaban DH. The esophagogastric junction. *N Eng J Med* 336(13);924-932:1997.
23. Pandolfino JE, Shi G, Trueworthly B, Kahrilas PJ. Esophagogastric junction opening during relaxation distinguishes nonhernia reflux patients, hernia patients and normal subjects. *Gastroenterology* 125(4);1018-24:2003.

24. Abrahão Jr LJ, Lemme EMO, Carvalho BB, Alvariz A, Agüero GCC, Schechter RB. Relação entre o tamanho de hérnia hiatal e tempo de exposição ácida esofágica nas doenças do refluxo erosiva e não-erosiva. *Arq Gastroenterol* 43(1);37-40:2006.
25. Jones MP, Sloan SS, Rabine JC, Ebert CC, Huang CF, Kahrilas PJ. Hiatal hernia size is the dominant determinant of esophagitis presence and severity in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastro* 96(6);1711-1717:2001.
26. Bredenoord AJ, Weusten BLAM, Curvers WL, Timmer R, Smout AJPM. Determinants of perception of heartburn and regurgitation. *Gut* 55;313-318:2006.
27. Bredenoord AJ, Weusten BLAM, Timmer R, Smout JPM. Intermittent spatial separation of diaphragm and lower esophageal sphincter favors acidic and weakly acidic reflux. *Gastroenterology* 130;334-340:2006.
28. Calabrese C, Bortolotti M, Fabbri A, Areni A, Cenacchi G, Scialpi C, Miglioli M, Febo GD. Reversibility of GERD ultrastructural alterations and relief of symptoms after omeprazole treatment. *Am J Gastro* 100; 537-542:2005.
29. Barlow WJ, Orlando RC. The pathogenesis of heartburn in nonerosive reflux disease: a unifying hypothesis. *Gastroenterology* 128(3);771-8:2005.
30. Nagahama K, Yamato M, Nishio H, Takeuchi K. Essential role of pepsin in pathogenesis of acid reflux esophagitis in rats. *Dig Dis Sci* 51(2); 303-309:2006.
31. Mainie I, Tutuian R, Steven S, Vela M, Sifrim D, Castell DO. Acid and non-acid reflux disease in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy. A multicenter study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut* 55:2006.
32. Tack J, Koek G, Demedts I, Sifrim D, Janssens J. Gastroesophageal reflux disease poorly responsive to single-dose proton pump inhibitors in patients without Barrett's esophagus: acid reflux, bile reflux or both? *Am J Gastro* 99; 981-988:2004.
33. Nocon M, Labenz J, Willich N. Lifestyle factors and symptoms of gastro-oesophageal reflux – a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 23;169-174:2006.
34. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk of gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med* 143;199-211:2005.
35. Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, Kelly CP, Camargo CA. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med* 354;2340-2348:2006.

36. Richter J. Do we know the cause of reflux disease? *Eur J Gastr Hepatol* 11(Suppl1);3-9:1999.
37. Buckles DC, Sarosiek I, Mcmillim C, Mccallum RW. Delayed gastric emptying in gastroesophageal reflux disease: reassessment with new methods and symptomatic correlations. *Am J Med Sci* 372(1); 1-4:2004.
38. Fujiwara Y, Machida A, Watanabe Y, Shiba M, Tominaga K, Watanabe T, Oshitani N, Higuchi K, Arakawa T. Association between dinner-to-bed time and gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastro* 100;2633-2636:2005.
39. Nilsson M, RJohnses, W Ye, K Hveem and J Lagergren. Lifestyle related risk factors in the aetiology of gastro-oesophageal reflux. *Gut* 2004;53;1730-1735.
40. El-Serag HB, Satia JA and Rabeneck L. Dietary intake and risk of gastro-oesophageal reflux disease: a cross sectional study in volunteers. *Gut* 2005;54;11-17.
41. Lopes AB, Barros SGS, Gruber AC, et al. *História de pirose e outros sintomas predizem a presença de refluxo gastroesofágico? IV Semana so Aparelho Digestivo, Foz de Iguaçu, PR, 2000.*
42. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nren O. Symptomatic gastroesophageal reflux disease as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Eng J Med* 340(11);825-831:1999.
43. Johnson DA, Fennerty MB. Heartburn severity underestimates erosive esophagitis severity in elderly patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 126;660-664:2004.
44. Fass R, Quan SF, O'Connor GT, Ervin A, Iber C. Predictors of heartburn during sleep in a large prospective cohort study. *Chest* 127;1658-1666:2005.
45. Cremonini F, Wise J, Moayyedi P, Talley NJ. Diagnostic and therapeutic use of proton pump inhibitors in non-cardiac chest pain: a metaanalysis. *Am J Gastro* 100;1226-1232:2005.
46. Chang AB, Lassersen TJ, Kiljander TO, Connor FL, Gaffney JT, Garske LA. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trails of gastro-oesophageal reflux interventions for chronic cough associated with gastro-oesophageal reflux. *BMJ* 332;11-17:2006.
47. Poelmans J, Tack J. Extraoesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux. *Gut* 54;1492-1499:2005.
48. Cameron AJ. Barrett's esophagus: prevalence and size of hiatal hernia. *Am J Gastroenterol* 94(8);2054-9:1999.
49. Cicala M, Emerenziani S, Caviglia R, Guarino MP, Vavassori P, Ribolsi M, Carotti S, Petitti T, Pallone F, Intra-oesophageal distribution and perception of

- acid reflux in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 18(6);605-13:2003.
50. Fass R, Dickman R. Nonerosive reflux disease. *GI motility* online 2006 May 16; Available from URL: www.nature.com/gimo/contents
 51. Kahrilas PJ, Doods WJ, Hogan WJ, Kern M, Arndorfer RC, Reece A. Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis. *Gastroenterology* 91(4);897-904:1986.
 52. Dent J, Brum J, Fendrick AM, Fennerty MB et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop Report. *Gut* 44(Suppl 2);1–16:1999.
 53. Lundell LR, Dent J, Bennett JR et al. Endoscopic assessment of esophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 45;172–80:1999.
 54. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointestinal Endoscopy* 63(4);570-580:2006.
 55. Nandurkar S, Talley NJ, Martin CJ, Adams S. Esophageal histology does not provide additional useful information over clinical assessment in identifying reflux patients presenting for esophagogastroduodenoscopy. *Dig Dis Sci* 45(2);217-224:2000.
 56. Narayani RI, Burton MP, Young GS. Utility of esophageal biopsy in the diagnosis of nonerosive reflux disease. *Dis Esoph* 16;187-192:2003.
 57. Caviglia R, Ribolsi M, Maggiano N, Gabbrielli AM, Emerenziani S, Guarino MPL, Carotti S, Habib FI, Rabitti C, Cicala M. Dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in nonerosive reflux disease patients with physiological esophageal acid exposure. *Am J Gastro* 100;543-548:2005.
 58. Pandolfino JE, Kahrilas PJ. AGA technical review on the clinical use of esophageal manometry. *Gastroenterology* 128;209-224:2005.
 59. Vinjirayer E, Gonzalez B, Brensinger C, Bracy N, Obelmeijas R, Katzka DA, Metz DC. Ineffective Motility is not a marker for gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 98;771-776:2003.
 60. Leite LP, Johnston BT, Barrett J, Castell JA, Castell DO. Ineffective esophageal motility (IEM): the primary finding in patients with nonspecific esophageal motility disorder. *Dig Dis Sci* 42(9);1859-65:1997.
 61. Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Ineffective esophageal motility does not equate to GERD. *Am J Gastroenterol* 98(4);715-7:2003.
 62. Spechler SJ, Castell DO. Classification of oesophageal motility abnormalities. *Gut* 49(1);145-51:2001.

63. Tutuian R, Castell DO. Clarification of the esophageal function defect in patients with manometric ineffective esophageal motility: studies using combined impedance-manometry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2(3);230-6:2004.
64. Tutuian R, Castell DO. Gastroesophageal reflux monitoring: pH and impedance. *GI motility* online 2006 May 16; Available from URL: www.nature.com/gimo/contents
65. Kahrilas PJ, Quigley EMM. Clinical esophageal pH recording: a technical review for practice guidelines development. *Gastroenterology* 110;1982-96:1996.
66. Sifrim D, Castell DO, Dent J, Kahrilas PJ. Gastro-oesophageal monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut* 53;1024-1031:2004.
67. Kjellen G, Brudin L, Hakansson HO. Is scintigraphy of value in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease? *Scand J Gastroenterol* 26(4);425-430:1991.
68. Lind T, et al. On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis: a placebo-controlled randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:907–914.
69. Miner PBJr, Orr W, Filippone J, Jokubaitis L, Sloan S. Rabeprazole in nonerosive gastroesophageal reflux disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1332–1339.
70. Shapiro M, et al. Differential response of functional heartburn (fh) patients to intra-esophageal chemical versus mechanical stimulus. *Gastroenterology* 2005;128:A522(abstr T1651).
71. Winters CJr, et al. Barrett's esophagus: a prevalent, occult complication of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1987;92:118–124
72. Johansson KE, Ask P, Boeryd B, Fransson SG, Tibbling L. Oesophagitis, signs of reflux, and gastric acid secretion in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1986;21:837–847.
73. Robinson M, et al. Heartburn requiring frequent antacid use may indicate significant illness. *Arch Intern Med* 1998;158:2373–2376.
74. Kuster E, et al. Predictive factors of the long term outcome in gastro-oesophageal reflux disease: XIX year follow up of 107 patients. *Gut* 1994;35:8–14.
75. The Rome II International Working Teams. Functional heartburn. In: Drossman DA, Corazziari E, Talley NJ, et al., eds. *Rome II: The Functional Gastrointestinal Disorders*. Lawrence, KS: Allen Press, 2000:275–278.

76. Kahrilas PJ, Quigley EMM. American Gastrointestinal Association medical position statement: guidelines on the use of esophageal pH recording. *Gastroenterology* 1996;110:1981–1996.
77. Martinez SD, Malagon IB, Garewal HS, Cui H, Fass R. Nonerosive reflux disease (NERD)—acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:537–545.
78. Martinez SD, Malagon I, Garewal H, Fass RI. Abstract: Nonerosive reflux disease (NERD)—is it really just a mild form of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Gastroenterology* 2001;120:A424.
79. Quigley EMM. Non-erosive reflux disease: part of the spectrum of gastroesophageal reflux disease, a component of functional dyspepsia, or both. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:S13–S18
80. Dean BB, Gano AJr, Knight K, Ofman JJ, Fass R. Effectiveness of proton pump inhibitors in non-erosive reflux disease (NERD). *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:656–664.
81. Ware J: Comments on the use of health status assessment in clinical settings. *Med Care* 30: MS205- MS209, 1992.
82. Velanovich V, Vallance ST, Guzz JR, Tapia FV, Harkabus MA. Quality of life score for gastroesophageal reflux disease. *J Am Col Surg* 1996; 183: 217-24.
83. Guyatt G, Feeny D , Patrick L. Measuring health related quality of life. *Ann Int Med* 1993; 118:622-9.
84. Ebrahim J: Clinical and public health related quality of life measurement. *Soc. Sci Med* 41: 1383-1394, 1995.
85. Nebel OT, Fornes MF, Castell DO: Symptomatic gastroesophageal reflux: Incidence and precipitating factors. *Am J Dig Dis* 21: 953-956,1976.
86. Bech P. Quality of life measurements in the medical setting. *Europ Psychiatry* 1995;10 Suppl 3:83-5.
87. Gill T, Feinstein A. A critical appraisal of the quality of quality-of-life measurements. *JAMA* 1993;272: 619-26.
88. Bullinger M, Anderson R, Cella D. Developing and evaluating cross-cultural instruments from minimum requirements to optimal models. *Qual Life Res* 1993; 2:451-
89. Ware JEJr, Sherbourne CD. The MOS 36 – item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-83.
90. Fox-Rushby J , Parker M. Culture and the measurement of health-related quality of life. *Rev Europ Psychol Appliquée* 1995; 45:257-63.

91. Jekinson C, Coulter A, Wright L: Short form 36 (SF-36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age. *BMJ* 306: 1437-1440, 1993.
92. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol* 1999;143-50.
93. Yacavone RF, Locke GR, Provenzale DT, Eisen GM. Quality of life measurement in gastroenterology. What is available? *Am J Gastroenterol* 2001;96:285-97.
94. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36- item short-form health survey (SF-36): conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-83.
95. Ware JE, Gandek B and the IQOLA PROJECT GROUP. The SF-36 health survey: development and use in mental health research and the IQOLA project. *Int J Ment Health* 1994;23:49-73.
96. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. *SF-36 health survey: manual and interpretation guide*. Boston: The Health Institute, New England Medical Center 1993.
97. Ware JE, Kosinski M, Keller SD. *The SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A user's manual* . Boston M.A; The Health Institute, 1994.
98. *SF-36.org*. Disponível em: <<http://www.SF-36.org>>. Acesso em: 17 out. 2005.
99. Jenkinson C, Coulter A, Wrigth L. Short-Form 36 (SF-36) Health Survey questionnaire: normative data for adults of working age. *BMJ* 1993;306:1437-40.
100. Fleck MPA, Leal OF, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, et al. Desenvolvimento da versão em português do instrumento de avaliação de qualidade de vida da OMS (WHOQOL-100). *Rev Bras Psiquiatr* 1999;21:19-28.
101. Aro P, Ronkainen J, Storskubb T, et al. Quality of life in general adult population with gastroesophageal reflux symptoms and/or esophagitis: a report from the Kalixandra study. *Gastroenterology* 2003; 124:A168.
102. Eloubedi MA, Provenzale D. Health-related quality of life and severity of symptoms in patients with Barret's esophagus and gastroesophageal reflux disease patients without Barret's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1881-7.
103. Wiklund I. Quality of life in patients with reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: S46-54.

104. Senna E R. *Estudo sobre a prevalência de doenças reumáticas na cidade de Montes Claros* [Doutorado]. São Paulo: UNIFESP 2002.
105. Henke CJ, Lewin TR, Henning JM, Potter LP. Work loss costs due to peptic ulcer disease and gastroesophageal reflux disease in a health maintenance organization. *Am J Gastroenterol*. 2000 Mar; 95 (3): 788-92.
106. Dean BB, Crawley J, Schmitt CM, Wong J, Ofmann JJ. The burden of illness of gastro-esophageal reflux disease: impact on work productivity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 May 15;17 (10): 1309-17.
107. Kulig M, Leodolter A, Vieth M *et al*. Quality of life in relation to symptoms in patients with gastro-oesophageal reflux disease – an analysis based on the ProGERD initiative. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 767–76.
108. Valle C, Broglia F, Pistorio A, Tinelli C, Perego M. Prevalence and impact of symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 1999;44(9):1848-
109. Tougas G, Chen Y, Hwang P, Liu MM, Eggleston A. Prevalence and impact of upper gastrointestinal symptoms in the Canadian population: findings from the DIGEST study. Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study. *Am J Gastroenterol* 1999;94(10):2845-54.
110. Sifrim D, Castell D, Dent J and Kahrilas P J. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut* 2004;53;1024-1031.

ANEXOS

ANEXO A*Questionário “Características Pessoais” e “Tabela de Sintomas da DRGE”***Características de Casos e Controles :**

Data: _____

Nome: _____

Idade: _____

Profissão: _____

1. Etnia: 1.() Branca 2.() Não branca**2. Escolaridade:**

1 () analfabeto ou semi analfabeto

2 () 1° grau incompleto

5 () 2° grau completo

3 () 1° grau completo

6 () Superior incompleto

4 () 2° grau incompleto

7 () Superior completo

3. Renda Familiar: _____

() abaixo de 2 SM

() entre 8 e 16 SM

() entre 2 e 4 SM

() entre 16 e 24 SM

() entre 4 e 8 SM

() mais que 24 SM

4. Possui alguma doença crônica como:

Diabetes Mellitus SIM () NÃO ()

Hipertensão Arterial Sist SIM () NÃO ()

Insuficiência Cardíaca SIM () NÃO ()

Insuficiência Renal SIM () NÃO ()

Outra SIM () NÃO ()

Qual? _____

Tabela de Sintomas para a Doença do Refluxo Gastroesofágico

Marque NÃO ou SIM para cada sintoma abaixo descrito, e se sim, indique a frequência:

Sintoma	NÃO	SIM	FREQUÊNCIA				
			De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
Azia							
Volta líquido ou alimento do estômago em direção á boca (regurgitação)							
Tosse Crônica							
Dor no Peito							
Dificuldade para engolir							
Asma Brônquica							
Sensação de bola na garganta							

ANEXO B

SF-36

SF-36 -VERSÃO BRASILEIRA DE QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA GENÉRICO

Nome: _____

Idade: _____

Sintomática: () sim () não

Tempo de preenchimento do questionário: _____

Instruções: esta pesquisa questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer suas atividades da vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro ou em dúvida em como responder, por favor tente responder o melhor que puder.

1. Em geral você diria que sua saúde é:

(circule uma)

Excelente	Muito boa	Boa	Ruim	Muito ruim
1	2	3	4	5

2. **Comparada a 1 ano atrás**, como você classificaria sua saúde em geral, agora?

(circule uma)

Muito melhor	Um pouco melhor	Quase a mesma	Um pouco pior	Muito pior
1	2	3	4	5

3. Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. **Devido à sua saúde**, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quanto?

(circule 1 número em cada linha)

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades vigorosas , que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar de esportes árduos	1	2	3
b) Atividades moderadas , tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar 1 quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4. Durante as **últimas 4 semanas**, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, como **conseqüência de sua saúde física**? (circule uma em cada linha)

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que dedicava-se ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas que gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades?	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades?	1	2

5. Durante as **últimas 4 semanas**, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou outra atividade regular diária, como **conseqüência de algum problema emocional** (como sentir-se deprimido ou ansioso)?

(circule uma em cada linha)

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que dedicava-se ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas que gostaria?	1	2
c) Não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz?	1	2

6. Durante as **últimas 4 semanas**, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, vizinhos, amigos ou em grupo?

(circule uma)

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7. Quanta dor **no corpo** você teve durante as **últimas 4 semanas**?

(circule uma)

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito Grave
1	2	3	4	5	6

8. **Durante as últimas 4 semanas**, quanto a dor interferiu com o seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho, fora de casa e dentro de casa) ?

(circule uma)

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9. Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as **últimas 4 semanas**. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente. Em relação às **últimas 4 semanas**:

(circule 1 número para cada linha)

	Todo tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de vontade, cheio de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10. Durante as **últimas 4 semanas**, quanto do seu tempo a **sua saúde física ou problemas emocionais** interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc.)?

(circule uma)

Todo o tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11. O quanto **verdadeiro** ou **falso** é cada uma das afirmações para você?
(circule 1 número em cada linha)

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

ANEXO C

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Qualidade De Vida Em Indivíduos Com Doença Do Refluxo Gastroesofágico

Hospital Moinhos de Vento - Núcleo Motilidade Digestiva

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia

Estamos pesquisando sobre como as pessoas com refluxo gastroesofágico acham que está a sua vida nas últimas quatro semanas. Para isto, solicitamos o seu consentimento para responder a **perguntas escritas** durante alguns minutos.

Essas perguntas incluem diferentes aspectos da sua saúde física incluindo azia e outros sintomas, sua vida emocional, sua relação com amigos e familiares e seu meio-ambiente mas não influirão nos seus exames ou no tratamento indicado pelo seu médico.

Os resultados, confidenciais, serão divulgados para melhorar a compreensão desse problema mas não incluirão o seu nome ou qualquer outra identificação. Caso você concorde, poderemos passar os resultados desta pesquisa para o seu médico e isto poderá auxiliá-lo na compreensão de seu caso.

Você pode perguntar-nos as suas dúvidas a qualquer momento caso não entenda as questões e se desejar, pode retirar-se da pesquisa, sem prejuízo para você.

Data:

Nome do entrevistado:

Assinatura:

Nome do pesquisador:

Assinatura:

Nome da testemunha:

Assinatura:

ANEXO D*Características sócio-demográficas dos indivíduos na cidade de Montes Claros**(n=3038)*

Sexo, n (%)	
Masculino	1109 (36,5)
Feminino	1929 (63,5)
Idade, anos, n (%)	
16-34	1565 (51,5)
35-54	1038 (34,2)
55-74	387 (12,8)
75-92	48 (1,57)
Média (dp)	36 (16)
Cor, n (5)	
Branca	1148 (37,8)
Não-branca	1890 (62,2)
Nível sócio-econômico n (%)	
A	119 (3,9)
B	540 (17,8)
C	902 (29,7)
D	1169 (38,5)
E	308 (10,1)
Trabalhando,	
Sim	2029 (66,8)
Não	1009 (33,2)

Fonte: Senna, 2002

ANEXO E**CRONOGRAMA**

<i>Período</i>	<i>Etapa</i>
Janeiro de 2004	Revisão da Bibliografia
Agosto de 2004	Redação do Projeto
Setembro de 2004	Submissão do Projeto de Pesquisa ao CEP -IEP
2005-2006	Coleta de dados
Dezembro de 2006	Análise, redação & Defesa Pública

ANEXO F

ORÇAMENTO

DESPESAS DE CUSTEIO

ITEM	AGÊNCIA FINANCIADORA / VALOR
Secretária sala para entrevistas e ligações telefônicas	HMV - Núcleo Motilidade Digestiva
SF-36	<i>Royalty-free</i> para pesquisa acadêmica
Bolsa - CAPES	R\$ 10.200 (12 meses)

